



13-15 Şubat 2025

6 Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

**Ege Üniversitesi
Atatürk Kültür Merkezi, İzmir**

BİLDİRİ KİTABI

BİLİMSEL SEKRETERYA

Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir
Doç. Dr. Esra Işık
Uzm. Dr. Deniz Özalp Kızılay
(info@endokringenetik.com)

www.endokringenetik.com

Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

İÇİNDEKİLER;

	<u>Sayfa</u>
Davet	3
Kurullar	4 - 5
Ana Konular	6
Bilimsel Program	7 - 11
Sözlü Bildiriler	12 - 88
Poster Bildiriler	89 - 169

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Değerli Meslektaşlarımız

Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı ve Erişkin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı işbirliği ile "**6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu**" nu **13-15 Şubat 2025** tarihlerinde gerçekleştireceğiz. Zengin bilimsel içeriği ile giderek artan katılımcılara sahip olan sempozyumumuzda sizleri de aramızda görmekten mutluluk duyarız.

Bu sempozyumda endokrin hastalıkların genetiği alanındaki en güncel bilgileri sizlerle buluşturmayı hedefliyoruz. Program, en yetkin isimlerinin verdiği konferans, katıldığı panellerin yanı sıra araştırma sonuçlarının da konuşulmasına fırsat veren sözlü veya poster sunumlarından oluşacaktır.

"**6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu**" nun bir amacı da mesleki ilişkilerinizi güçlendirip, keyifli bir ortamda bir araya gelmektir. Bunun için sizleri, heyecanla, güzel, İzmir' imize bekliyoruz.

Sempozyum Başkanları

Prof. Dr. Füsun Saygılı

Prof. Dr. Muhsin Özgür Coğulu

Prof. Dr. Samim Özen

Başkanlar

Prof. Dr. Füsün Saygılı
Prof. Dr. Muhsin Özgür Coğulu
Prof. Dr. Samim Özen

Onursal Başkanlar

Prof. Dr. Ferda Özkınay
Prof. Dr. Şükran Darcan

Düzenleyenler

Ege Çocuk Vakfı
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. Muhsin Özgür Coğulu
Prof. Dr. Damla Gökşen
Prof. Dr. Samim Özen
Prof. Dr. Füsün Saygılı
Doç. Dr. Tahir Atik
Doç. Dr. Esra Işık
Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir
Doç. Dr. Pınar Banu Şarer Yürekli
Uzm. Dr. Deniz Özalp Kızılay

Bilimsel Kurul

Prof. Dr. Barış Akıncı
Prof. Dr. Şevki Çetinkalp
Prof. Dr. Muhsin Özgür Coğulu
Prof. Dr. Şükran Darcan
Prof. Dr. Korcan Demir
Prof. Dr. Damla Gökşen
Prof. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper
Prof. Dr. Ercan Mihçı
Prof. Dr. Samim Özen
Prof. Dr. Ferda Özkınay
Prof. Dr. Füsün Saygılı
Prof. Dr. Neslihan Başcıl Tütüncü
Doç. Dr. Zehra Yavaş Abalı
Doç. Dr. Tahir Atik
Doç. Dr. Esra Işık
Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir
Doç. Dr. Pınar Banu Şarer Yürekli
Uzm. Dr. Deniz Özalp Kızılay

Bilimsel Sekreterya

Doç. Dr. Esra Işık
Doç. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir
Uzm. Dr. Deniz Özalp Kızılay

Ana Konular

- Diyabet ve Genetik
- Yağ ve Enerji Metabolizması Bozukluklarında Genetik
- Gonad Fonksiyonları ve Genetik
- Büyüme ve Boy Kısaldığının Genetiği
- Akondroplazi ve Güncel Gelismeler
- Cinsiyet Gelisiminde Etkili Genetik Mekanizmalar ve Yeni Yaklaşımlar
- Adrenal Bez Hastalıkları ve Genetik
- Puberte ve Genetik
- Tiroid ve Genetik
- Kemik Metabolizması ve Genetik
- Endokrin Hastalıklarda Gen Tedavileri
- Endokrin Hastalıkların Tanısında Yeni Genetik Teknolojiler

BİLİMSEL PROGRAM		
13.02.2025 - Perşembe		
	Salon B	
13:00 - 17:00	KURS: Olgularla endokrin hastalıkların genetik tanısı Kurs programı için tıklayınız!	
17:00 - 17:30	Kahve Arası	
	Salon A	Salon B
17:30 - 19:00	Sözel Sunum Oturumu - 1 Oturum başkanları: Semra GÜRSOY, Banu ŞARER YÜREKLİ Sözel bildiri listesi için tıklayınız!	Sözel Sunum Oturumu - 2 Oturum başkanları: Damla GÖKŞEN, Özgür ÇOĞULU Sözel bildiri listesi için tıklayınız!
14.02.2025 - Cuma		
09:00 - 09:30	AÇILIŞ Füsun SAYGILI, Özgür ÇOĞULU, Samim ÖZEN	
09:30 - 10:10	Konferans-1: Moleküler tanısı belirlenemeyen endokrin hastalıklarda ekzom dizilemenin ötesi Oturum başkanları: Şükran DARCAN, Ferda ÖZKINAY	
	Okay ÇAĞLAYAN	
10:10 - 11:10	Panel-1: Olgular eşliğinde büyüme hormonu kullanımında bireyselleştirilmiş tedavi ve genetik yol göstericiler Oturum başkanları: Feyza DARENDELİLER, Özlem GİRAY BOZKAYA	
	Genetik tanı, tedavi kararında etkili mi? Hatice MUTLU	
	Genetik yol göstericiler ile büyüme hormonu tedavisinin bireyselleştirilmesi Ash Derya KARDELEN AL	
11:10 - 11:30	Kahve Arası	

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

11:30 - 12:30	Panel-2: Tip 2 diyabette poligenik risk skorum ve derin fenotipleme bireysel hastalık yönetimi sağlayabilir mi? Oturum başkanları: Zeliha HEKİMSOY, Uğur ÖZBEK
	Tip 2 diyabette bireysel hastalık yönetimi Barış AKINCI
	Bireysel hastalık yönetiminde poligenik risk skorum ve derin fenotipleme Gökhan KARAKÜLAH
12:30 - 13:30	Öğle Yemeği Poster Bildiri Oturumu 1,2,3 (Detaylar için tıklayınız)
13:30 - 14:30	UYDU SEMPOZYUMU: "Turner sendromunda uzun dönem izlem" Oturum başkanları: Zehra AYCAN, Özgür ÇOĞULU
	Genetik tanıdaki zorluklar ve çözümler Dilek ULUDAĞ ALKAYA
	Çocukluk çağı tedavi ve takibinde değişenler Ayhan ABACI
	Erişkin dönemde Turner sendromu izlemi Gonca ÖRÜK
14:30 - 15:10	Konferans-2: Lipodistrofide yeni ufuklar Oturum başkanları: Zeynep ŞIKLAR, Nursel ELÇİOĞLU
	Elif ORAL (Online)
15:10 - 15:30	Kahve Arası
15:30 - 16:20	Panel-3: Ektopik yağlanmada genetik ve fenotipik özellikler Oturum başkanları: Şevki ÇETİNKALP, Neşe ATABEY
	Adaptif ve maladaptif genetik / epigenetik düzenlenmeler Samim ÖZEN
	Ektopik yağlanmanın fenotipleri ve komplikasyonlar İlgin ŞİMŞİR

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

16:20 - 16:30	Kahve Arası		
16:30 - 17:10	Konferans-3: Dismorfolojik bulguların değerlendirilmesiyle endokrin hastalıkların tanısı Oturum başkanları: <i>Yasemin ALANAY, Fırat BAYRAKTAR</i>		
	<i>Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER</i>		
	Salon A	Salon B	Salon C
17:10 - 18:30	Sözel Sunum Oturumu - 3 Oturum başkanları: <i>Hande KAYMAKÇALAN ÇELEBİLER, Damla KOTAN</i> Sözel bildiri listesi için tıklayınız!	Sözel Sunum Oturumu - 4 Oturum başkanları: <i>Füsun SAYGILI, Tahir ATİK</i> Sözel bildiri listesi için tıklayınız!	Sözel Sunum Oturumu - 5 Oturum başkanları: <i>Ahmet ANIK, Esra IŞIK</i> Sözel bildiri listesi için tıklayınız!
15.02.2025 - Cumartesi			
08:30 - 09:00	Konferans-4: Tiroid replasmanında AKILCI İLAÇ kullanımı Oturum başkanı: <i>Damla GÖKŞEN, Mehmet ERDOĞAN</i>		
	<i>Eren ER</i>		
09:00 - 09:35	Konferans-5: Transkriptomik ve epigenetik bakış açısından MEN sendromlarındaki genetik yenilikler Oturum başkanları: <i>Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ, Cumhuriyet GÜNDÜZ</i>		
	<i>Ash TETİK VARDARLI</i>		
09:35 - 10:35	Panel-4: Enerji dengesi ve obezite Oturum başkanları: <i>Abdullah BEREKET, Derya ERÇAL</i>		
	Leptin melanokortin yolağı - enerji dengesinin moleküler mekanizmaları <i>Tahir ATİK</i>		
	Leptin melanokortin yolağı bozukluklarının klinik yansımaları <i>Nazlı GÖNÇ</i>		
	Erişkinde obezite ekzojen mi, genetik mi? Hangi hastada genetik düşünelim? <i>Hamiyet YILMAZ YAŞAR</i>		
10:35 - 10:55	Kahve Arası		

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

10:55 - 11:55	Panel-5: Olgu örnekleriyle endokrin hastalıkların tanısında genetik sonuçların okuryazarlığı Oturma başkanları: <i>Eda UTİNE, Engin GÜNEY</i>
	ACMG kriterlerine göre genetik sonuç raporlama ve rapor okuma <i>Özlem AKGÜN DOĞAN</i>
	Çocuk olgular ile genetik raporları okuma ve yorumlama <i>Zehra ABALI</i>
	Erişkin olgular ile genetik raporları okuma ve yorumlama <i>Seçil ÖZİŞİK</i>
11:55 - 12:30	Konferans-6: Akondroplazi Yönetiminde Güncellemeler ve Vosoritide Tedavisinde Gerçek Yaşam Verileri (Updates in Achondroplasia Management and Real-World Data from Vosoritide Treatment) Oturma başkanları: <i>Olca EVLİİAOĞLU, Ercan MIHÇI</i>
	<i>Susanna REINCKE</i>
12:30 - 13:30	Öğle Yemeği Poster Bildiri Oturumu 4,5,6(Detaylar için tıklayınız)
13:30 - 14:30	Panel-6: Olgu örnekleri ile endokrin hastalıkların genetik tanısında yeni bir yöntem: Optik genom haritalama Oturma başkanları: <i>Haluk AKIN, Leyla AKIN</i>
	Genetik etiyoloji belirlenemeyen olgularda optik genom haritalama <i>Esra IŞIK, Deniz ÖZALP KIZILAY</i>
14:30 - 15:10	Konferans-7: Monogenik hipertrigliseridemide antisens oligonükleotid tedaviler (Antisense oligonucleotide therapies of monogenic hypertriglyceridemia) Oturma başkanları: <i>Munis DÜNDAR, Fahri BAYRAM</i>
	<i>Robert HEGELE (Online)</i>
15:10 - 15:30	Kahve Arası
15:30 - 16:30	Panel-7: Genetik rikets / osteomalazi tanı ve yönetiminde güncellemeler Oturma başkanları: <i>Serap TURAN DEMİRCİOĞLU, Şehime TEMEL</i>
	Rikets / osteomalazide genetik tanı yaklaşımı <i>Hüseyin ONAY</i>

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

	Genetik rikets ve osteomalazinin yönetimi İhsan TURAN
16:30 - 17:15	Panel-8: Tiroid hormon direnci tanı ve tedavisinde yenilikler (Innovations in diagnosis and treatment of thyroid hormone resistance) Oturma başkanları: Samuel REFETTOFF, Korcan DEMİR
	Tiroid hormon direnç sendromlarına tarihsel bir bakış (A historical overview of impaired sensitivity to thyroid hormone) Samuel REFETTOFF (Online)
	Tiroid hormon beta direnci (Resistance to thyroid hormone beta) Carla MORAN (Online)
	Tiroid hormon alfa direnci (Resistance to thyroid hormone alpha) Krishna CHATTERJEE (Online)
17:15 - 17:30	KAPANIŞ Fusun SAYGILI, Özgür ÇOĞULU, Samim ÖZEN

SÖZLÜ BİLDİRİLER

S-01 Tiroid Hormonu Direnci- β Tanılı Çocukların Tedavisinde Yaşanan Güçlükler ve Uzun Dönem İzlem Sonuçları

Elif Gökçe Basa¹, İbrahim Mert Erbaş¹, Filiz Hazan², Özge Köprülü¹, Behzat Özkan¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş ve Amaç: Tiroid hormonu direnci- β (THD- β), β reseptörünü kodlayan THRB genindeki varyantlardan kaynaklanmaktadır. Klinik bulguları bazen hipertiroidi bazen de hipotiroidi ile karışabildiği için tanısında ve tedavisinde karmaşa yaşanabilmektedir. Bu hastalığın çocukluk çağındaki uzun dönem izlem sonuçları ise tartışmalıdır. Çalışmamızda, THD- β tanısıyla kliniğimizde takipli çocukların tanı, tedavi süreçleri ile uzun dönem izlemlerini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2006-2024 yılları arasında THRB geninde patojenik varyant saptanan, bölümümüzde en az 6 ay süreyle izlemi olan 18 yaş altı hastalar geriye yönelik incelendi (Tablo 1). Olguların ilk başvuru anındaki ve son poliklinik kontrolündeki fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri karşılaştırıldı. Sonuçlar ortanca (en küçük-en büyük) değer olarak sunuldu. Bulgular: THD- β tanılı on hastanın [yedisi (%70) erkek, sekizi (%80) prepubertal] ortanca yaşı 4,7 (1,2 – 17,2) yıldır. Sekiz hastanın ailesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı ve bunlardan altısı (%60) 1. derece akrabalarda THD- β idi. Olguların başvuruındaki ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri sırasıyla -0,4 [(-2,3) – 1,5], -0,7 [(-2,3) – 1,0] ve 0,0 [(-2,8) – 2,6] SDS idi. İlk değerlendirmede %50'sinde guatr, %40'ında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile konuşmada gecikme, %20'sinde taşikardi ve %20'sinde boy kısalığı vardı. İlk başvuru anındaki TSH düzeyi 3,1 (1,4 – 11,9) mIU/L, sT4 2,3 (1,3 – 4) ng/dL, sT3 7,6 (4,6 – 9,8) ng/dL saptandı. Ortanca tanı alma zamanı 6 (1-168) aydı. Altı hastada (%60) hipertiroidi düşünülerek TRAB düzeyi bakılmıştı. Tiroid bez hacmi 1,7 [(-2,5) – 6,2] SDS ölçüldü ve izlemde dört hastada hacim artışı gözlenirken, üç olguda gerileme saptandı (p=0,345). Üç hastada metimazol (MMI), bir hastada L-tiroksin (LT4), bir hastada propranolol olacak şekilde toplam beş hastaya tedavi (%50) başlandı. MMI başlanan tüm hastalar TSH yükselişi ile hipotiroidik oldu. Bu hastalardan birine izlemde LT4, TRIAC ve bitiron tedavileri, bir hastaya ise sadece TRIAC tedavisi eklenmişti. Olguların izlem süresi 3,6 (0,8 – 14,3) yıl ve son kontrolde ortanca yaşları 11,6 (5,1 – 18) yıldır. Son değerlendirmede ağırlık, boy ve VKİ SDS sırasıyla 0,1 [(-1,6) – 1,8], 0,1 [(-2,1) – 1,7] ve -0,2 [(-1,3) – 2,9] ölçüldü. Ağırlık anlamlı artış gösterirken (p=0,028), boy ve VKİ ilk başvuruındaki ölçümler ile benzerdi (p=0,203 ve 0,445). Son kontrolde; sekiz olgunun (%80) tedavisiz izlenmekte olduğu, bir olgunun LT4 tedavisi ve diğer bir olgunun ise propranolol tedavisi aldığı saptandı. Son kontroldeki TSH 2,2 (1,1 – 3,8) mIU/L, sT4 2,5 (1,4 – 3,6) ng/dL, sT3 7,0 (4,2 – 12,6) ng/dL idi ve tanı zamanındaki değerler ile arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Kemik yaşı/takvim yaşı oranı 0,9 (0,7 – 1,0) olarak hesaplandı (n=6). Beş (%50) hastanın serum seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyi, bir (%10) hastanın kreatin kinaz düzeyi yüksekti ve bir (%10) hastada anemi mevcuttu. **Sonuç:** Bu çalışmada, THD- β olgularının tanıda en sık hipertiroidi ile karışarak anti-tiroid ilaç tedavisi aldıklarını, uzun dönemde çoğu olgunun tedavisiz izleme döndüğünü gösterdik. Hastaların tiroid fonksiyon testlerinin yaşla beraber değişiklik göstermediğini, büyümenin etkilenmediğini ve guatrda anlamlı artış olmadığını saptadık. Bu sonuçlar ışığında, nadir görülen durumlardan olan THD- β konusundaki farkındalığın artırılması ile tanı ve tedavide yaşanan güçlüklerin önlenebileceğini değerlendirdik.

Anahtar Kelimeler: Tiroid hormonu reseptörü-beta direnci, tiroid hormonu metabolizma bozuklukları, Refetoff sendromu

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

	Saptanan varyantlar
1.olgu	c.1285C>T, heterozigot
2.olgu	c.1348C>T, heterozigot
3.olgu	c.1357C>G, heterozigot
4.olgu	c.1313G>A, heterozigot
5.olgu	c.1378G>A, heterozigot
6.olgu	c.737T>A, heterozigot
7.olgu	c.1378G>A, heterozigot
8.olgu	c.958C>T, heterozigot
9.olgu	c.1378G>A, heterozigot
10.olgu	c.1357C>G, heterozigot

S-02 Tiroid Hormonogenezinde Rol Oynayan Genlerde Saptanan Patojenik/likely Patojenik Mutasyonlar ve Klinik Yansımaları

Reyhan Deveci Sevim¹, Zehra Manav Yiğit²

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Tiroid hormonlarının metabolizma ve merkezi sinir sistemi gelişimindeki kritik rolü nedeniyle hipotiroidizmin erken teşhisi büyük önem taşır. Konjenital hipotiroidizm, doğumda tespit edilen yetersiz tiroid hormonu üretimi durumudur ve tiroid bezinin gelişimsel kusurları veya tiroid hormonu biyosentezindeki (dishormonogenez) bozukluklar nedeniyle oluşur. Birçok konjenital hipotiroidi vakasında genetik bir neden tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz çocuk endokrinoloji kliniğinde izlenen ve tiroid metabolizması ile ilişkili genlerde mutasyon saptanan olguların genetik sonuçları ile klinik korelasyonu yapmaktır. **Yöntem:** Çalışmada, tiroid hormonogenezinde rol oynayan genlerde mutasyon saptanan 9 hastanın klinik verileri toplanmıştır. Olgulara yenidoğan taramasının yanı sıra serum tiroid stimulan hormon (TSH) ve serbest tiroksin (sT4) düzeylerine dayanarak hipotiroidi tanısı konulmuştur. **Sonuçlar:** Çalışmada dördü erkek toplamda 11 olgunun klinik özellikleri ve genetik analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Olguların dokuzu konjenital hipotiroidi nedeniyle takip edilmekteyken ikisi multinodüler guatr ve işitme kaybı nedeniyle izlenmekteydi. Konjenital hipotiroidi nedeniyle izlenen olgulardan üçü SGA doğum öyküsü, boy kısalığı ve çeşitli düzeylerde mental geriliği olan kardeşlerdi ve TPO geninde aynı novel varyasyonu homozigot taşımaktaydı (TPO:c.1161_1164dup). TG gen varyasyonu (TG:c.1583C>A) taşıyan 3 olgudan biri boy kısalığı ile izlenmekteydi ve kısmi büyüme hormonu yetersizliği mevcuttu. Konjenital hipotiroidi nedeniyle izlenen iki olgu TSHR gen heterozigot varyasyonu taşımaktaydı (TSHR:c.484C>G, TSHR:c.202C>T). Konjenital hipotiroidi ile izlenen bir diğer olgu TG:c.7007G>A varyasyonuna sahipti. Multinodüler guatr ve konjenital işitme kaybı nedeni ile izlenen iki kardeşte SLC26A4 varyasyonu mevcuttu (SLC26A4:c.2027T>A). Tiroid dishormonogenezis tip3 ve tip2a tanısı alan olguların tiroid volümleri, TSH normale dönme süresi ve idame LT4 tedavi dozları arasında anlamlı farklılık yoktu. **Sonuç:** Bu çalışma, çocuk endokrinoloji bölümünde izlenen ve tiroid metabolizması ile ilişkili genlerde mutasyon saptanan olguların fenotip-genotip korelasyonunu ortaya koymuştur. Tiroid hormon metabolizma bozukluklarında altta yatan genetik kusurların belirlenmesi, etkilenen üyesi olan ailelere genetik danışma verilmesi, ek klinik özelliklerin veya tiroid neoplazisi riskinin belirlenmesi ve tanı ve tedavi süreçlerini yönetilmesi için önemlidir. Ayrıca çalışmamızda TPO geninde saptanan bir varyantın daha önce bildirilmemiş novel bir varyant olması ile literatürde TPO geni ile ilişkili genotipik ve fenotipik spektruma katkı sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: tiroid hormonogenez kalıtım, tiroid dishormonogenezis gen

S-03 Dishormonogenezli Konjenital Hipotirodi Hastalarında Yeni Nesil Dizi Analizi ile Genetik Etiyoloji Değerlendirilmesi

Ümran Pota¹, Didem Yıldırımçakar², Selvi Altıntaş³, Gökhan Ozan Çetin⁴, **Selda Ayça Altıncık**³, Bayram Özhan³

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Abd

2 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediyatrik Endokrinoloji Bd

3 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, pediyatrik Endokrinoloji Bd

4 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Abd

Dishormonogeneze bağlı hipotiroidinin genetik etiyojisi ile ilişkili geniş kapsamlı ulusal verimiz çok az sayıdadır. Akraba evliliğinin de sık olması bilinenden farklı bir genetik yelpazeye katkıda bulunmuş olabilir. Amaç: Dishormonogeneze bağlı konjenital hipotiroidizm olduğu düşünülen hastalardan oluşan iyi karakterize edilmiş bir kohortta, yeni nesil dizilemeyi kullanarak moleküler nedenleri aydınlatmak. Çalışmaya 53 aileden, 30'i erkek (%50,8), 29'u kız (%49,2); toplam 59 hasta alındı. Hastalardan yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile tiroit hormon sentezinde yer alan genlerin varyasyon çeşitliliği ve sıklığı araştırıldı. Monoallelik varyant taşıyan hastaların ebeveynlerden segregasyon çalışması yapıldı. ACMG sınıflamasına göre 59 hastanın 31'inde (%52,5) yapısal bir varyant gösterildi (18 klinik önemi bilinmeyen, 8 muhtemelen patojenik, 12 patojenik). Olguların %22,6 sinde biallelik varyantlar bulunurken, %77,4'ünde (24/31) monoallelik varyantlar tespit edildi. Altı hastada oligogenik katılım paterni tespit ettik. Kohortumuzdaki en sık varyant saptanan gen TSHR idi (16/31; %51,6). Bunu sırasıyla; TG (7/31), TPO (6/31), SLC26A4 (3/31), DUOX2(2/31), THRB (1/31), DUOX1 (1/31), DUOXA2 (1/31) takip etmekteydi. Ondört aileden segregasyon yapıldı, hepsinde materyal ya da paternal varyant gösterildi. Toplam 9 adet varyant bugüne kadar bildirilmemiş olup, yeni (novel) olarak kabul edildi. Yirmibir hastanın mevcut genetik varyantları hastalık etkeni olarak kabul edildi, 10 olgunun hastalık etken ilişkisi tartışmalıydı. Biallelik TSHR varyantı taşıyan olguların genetik sonuçları çıkınca tekrarlanan tiroid ultrasonografilerinde hipoplazi saptandı. En ağır tanı anı laboratuvar değerleri biallelik TPO ve TSHR varyantı saptanan olgulara aitti. Sonuç: Kohortumuzda varyant saptama sıklığımız % 52,5 olup, bu değer ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan düşüktü. Çalışmamızda en sık TSHR geninde mutasyon saptanmış olup diğer ulusal çalışmalarda benzer şekilde c.1349 G>A (R450H), c.1422 C>A (D474E) varyantı sık olarak bulunmuştur. Genetik testler, KH'li hastalarda tanı, tedavi ve yönetim kararlarını değiştirebilir, takiplerinde tedavi kesimi ya da devamı açısından öngörü oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Dishormonogenez, Hipotroidi, NGS

S-05 Üçüncü Basamak Çocuk Endokrinoloji Kliniğinde Genetik Tetkik Endikasyonlarının Dağılımı ve Tanı Duyarlılığının İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi

Sevim Onguner¹, Emrullah Arslan¹, Tayfun Çinlet¹, Eren Er¹, Özlem Anlaş¹, Bumin Nuri Dündar²

1 İzmir Şehir Hastanesi
2 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Giriş: Endokrin hastalıkların tanılma sürecinde genetiğin önemi ve kullanımı giderek artmaktadır. Doğru genetik testlerin istenmesi, etyolojinin belirlenmesi için geçen süreyi kısaltmakta, eşlik edebilecek ek patolojilerin taranmasına imkan sağlamakta, tedavi seçimi ve prognoz hakkında yol gösterici olmaktadır. Endokrinolojideki genetik test genellikle klasik sitogenetik tekniklere (karyotip), moleküler sitogenetik analize (FISH, MLPA) veya moleküler biyolojik tekniklere (PCR, Sanger, NGS) dayanır. **Amaç:** Üçüncü basamak çocuk endokrin kliniğinde bir yıllık pratikte ihtiyaç duyulan genetik tetkiklerin dağılımını ve tanı koyma oranlarını tespit etmek. **Materyal Metod:** Aralık 2023- Kasım 2024 tarihleri arasında İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne başvurmuş ve genetik tetkik planlanmış olan olgular retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'ne Aralık 2023- Kasım 2024 tarihleri arasında başvuran 419 olgudan genetik tetkik gönderilmiş, bu olgulardan %63.7'sine (n=267) kromozom analizi, %30.5'inden (n=128) sadece genetik panel, %5,7(n=24) olgudan ise kromozom analizi yanında genetik panel de planlandı. Kromozom analizi gönderilen 267 olgunun %65,5'i kız, %34,5'i erkek cinsiyetlendi. Olguların %20,6'sı(n=55) ilk 1 yaşta, %12,4'ü (n=33) 11 yaşında, %7,9'u (n=21) 12 yaşında, %6,7'si de(n=18) 8 yaşında idi. Olguların genetik tetkik istenme nedenleri ise %47,6 (n=127) ile boy kısalığı, %9,7 (n=27) ile inmemiş testis ve/veya hipospadias, %9'u (n=24) obezite, %8,6'sı (n=23) kromozomal anomali şüphesi, %5,6'sı (n=15) cinsiyet gelişim anomali, adrenal yetmezlik şüphesi nedeniyle, %3.7'si (n=10) hipogonadizm, %3.7'si (n=10) hipotiroidi ve kromozomal anomali şüphesi, %3.4'ü (n=9) hipopituitarizm, 4 olguda (%1,5) uzun boy, 4 olguda hiperinsulinizm/ hipoglisemi, 3 olguda hipotiroidi 3 olguda ise hem hipotiroidi hem de boy kısalığı olması, 2 olguda cinsiyet hoşnutsuzluğu, 2 olguda hipospadias ve obezite nedeniyle tetkik istendi. Sonuçlanan 229 kromozom analizi sonucunda %27.4 (n=27) olgunun kromozom analizi patolojik olarak sonuçlanmıştır. Olguların %4,5'inde (n=12) kromozom analizi sonucu trizomi 21(Down Sendromu) ile uyumlu bulunmuştur. Kromozomal anomali şüphesi nedeniyle kromozom analizi istenen bir olgu ise trizomi 13 (Patau Sendromu) tanısı almıştır. Bir olgu Triple X, bir olgu Klinefelter, bir olgu mozaik Klinefelter ,üç olgu mozaik Turner ,bir olgu Turner Sendromu tanısı almıştır. Kromozom analizi cinsiyeti ile uyumlu olan ve normal olarak yorumlanan olgularda ileri genetik inceleme için takipli olduğu tanısı ile uyumlu olarak genetik paneller istenmiştir. Tiroid panelinde çalışılan 11 olgunun 4'ü, hipofiz panelinde çalışılan 5 olgunun 2'si, cinsiyet gelişim bozukluğu panelinde 17 olgunun 2'si, osteogenesis imperfekta panelinde 5 olgudan 2'si, Bardet Biedl paneli 5 olgudan 1'i, obezite genetik panelinde 121 olgudan 7'si Boy kısalığında 75 olgudan 10'u, MODY genetik panelinde 61 olgudan 6'sı, iskelet displazisi panelinde 20 olgudan 7'si, mikroyarray çalışılan olguların ise 68 olgudan 3 'ü patojenik olarak değerlendirildi. Kromozom analizi tetkikleri sırasında çıkan patojenik sonuçlar tablo 1 de belirtilmiştir. **Sonuç:** Endokrin hastalıkların etyolojisinin araştırılmasında genetik panellerle olgulara yönelik tanı ve tedavi algoritmaları ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. Yeni nesil genetik analiz teknikleri önemini artırsa da sağlık politikaları, maliyeti nedeniyle basamaklı ileri genetik analiz yapılması gerekmektedir. Bu sayede kromozom analizi, FISH (Floresan in Situ Hibridizasyon), Array CGH(Moleküler Karyotipleme), PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gibi daha eski genetik analiz yöntemleri de bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla kullanılmakta ve önemini korumaktadır. Endokrin hastalıklarda genetik testler etiyolojik tanıyı belirler ancak bu testlerin genellikle nadir endokrin hastalıklar için uzman merkezlerde önerilen yeterli bir endikasyonundan olumlu bir maliyet-fayda oranı elde edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Genetik tetkikler, tanı duyarlılığı, çocuk endokrinoloji

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Olgu Numarası	Başvuru Şikayeti	Yaş	Cinsiyet	Muayene Bulgusu	Sonuç
1	Hipopituitarizm	15	Erkek	Boy kısalığı, mikrosefali, hafif MR	45X0/46XY
2	Hipopituitarizm	0	Erkek	Hipotiroidi, aort koarktasyonu, CC agenezisi	46XYt(6:8)q16.3;q2
3	Uzun Boy	15	Erkek	Sol inguinal herni opere, abdominal stria, uzun boy el ve ayaklar	47XXY
4	Ambigus genitalya	0	Kadın	Klitteromegali, labial ödem	46XXinv 12(p11.22q13)
5	Ambigus genitalya	0	Kadın	Hafif klitteromegali, prematürite	47XX+mar(4) / 46XXdel(10)q25(2)46XX(4)
6	Boy Kısalığı	6	Kadın	Pectus excavatum, boyunda kısalık	45X(9)/46Xidio(X)(q22)
7	Kromozom anomalisi?	0	Kadın	Simetrik IUGR, prematürite, hafif labial ödem	47XXX
8	Kromozom anomalisi?	0	Erkek	Mikropenis, skrotal hipoplazi	47XY+13(PATAU)
9	Hipotiroidi/kromozom anomalisi	0	Kadın	Hipotonik, baş kontrolü zayıf	46XX(ad(21:21)(q10;q18)
10	Kromozom anomalisi?	0	Kadın	Düşük kulak, burun köprüsü geniş, yüksek damak, küçük ağız ve ayakta bilateral polidaktili	Mos(47XXY(6))/46XX(44))
11	Boy kısalığı	13	Kadın	Boy kısalığı, motor mental retardasyon	46Xmar(16)/45X(34)

S-06 Roberts Sendromu Tanısı Alan 3 Olgu: Klinik Bulguların ve Moleküler Sonuçların Değerlendirilmesi

Ceren Yılmaz Uzman¹, Semra Gürsoy², Durdugül Ayyıldız Emecen¹, Filiz Hazan¹

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

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Roberts sendromu prenatal büyüme geriliği, mezomelik ekstremite deformiteleri, mikrosefali, dismorfik yüz bulguları ile karakterize olan, otozomal resesif bir hastalıktır. Robert sendromu kardeş kromatid yapışmasının düzenlenmesinde rol oynayan bir asetiltransferazı kodlayan ESCO2 genindeki biallelik patojenik varyantlar sonucu meydana gelir. ESCO2 geni 8. Kromozomun kısa kolunda lokalize olup 601 aminoasitten oluşmaktadır. Burada Roberts sendromu tanısı alan 2 farklı aileden 3 olgunun klinik bulguları ve moleküler sonuçları ile ESCO2 geninde saptanan bir yeni mutasyon sunulmuştur. Olgu 1.1: 17 yaş kız hasta, boy kısalığı, üst ekstremitelerde mezomelik kısalık, sol elde baş parmak aplazisi, dismorfik yüz bulguları olan nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan olgunun C/S ile miad olarak 2000 gram doğduğu ve nöromotor gelişiminin yaşına uygun olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde uzun yüz, geniş alın, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralıklar, belirgin burun köprüsü, hipoplazik burun kanatları, üst ekstremitelerde mezomelik kısalık, sol elde baş parmak hipoplazisi, 5. parmakta kısalık, sağ elde 1. ve 5. parmakta kısalık saptandı. Mevcut bulgular doğrultusunda olguya Robeert sendromu ön tanısı ile ESCO2 tüm gen dizi analizi yapıldı. ESCO2 geninde homozigot c.1131+1G>A değişimi saptandı. Bu değişim daha önce Clinvar veritabanında patojenik olarak bildirilmiştir. Olgu 2.1: 6 yaş kız hasta büyüme gelişme geriliği, dismorfik bulguları ve ekstremite anomalileri nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan ve miadında 900 gr olarak doğan hastanın prenatal takiplerinde polihidramnios mevcuttu. 2 yaşında yarık damak dudak nedeni ile opere edilmişti. Nöromotor gelişim basamaklarında gerilik olan olgunun konuşması tek kelime ile sınırlıydı. Göz değerlendirmesinde bilateral katarakt saptandı. Fizik muayenesinde büyüme geriliğinin yanısıra yay şeklinde kaşlar, hipertelorizm, alında hemanjiom, aşağı eğimli palpebral aralık, burun kanatlarında hipoplazi, mezomelik kısalık, baş parmaklarda hipoplazi, diz ve el bileklerinde kontraktür saptandı. Tipik dismorfik özellikleri olan hasta klinik olarak Roberts sendromu tanısı aldı. ESCO2 geni moleküler analizinde homozigot c.679 G>T (p.Glu227*) değişimi saptandı. Bu varyant Clinvar veritabanında daha önce bildirilmemiş olup, ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PVS1, PM2) olarak değerlendirildi. Olgu 2.2: 4 yaş kız hasta büyüme gelişme geriliği, dismorfik bulguları ve ekstremite anomalileri nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan ve miadında 2000 gr olarak doğan hastanın soğum sonrası solunum sıkıntısı nedeni ile 15 gün yoğun bakımda yatış öyküsü ve patent ductus arteriosus nedeni ile operasyon öyküsü vardı. Olgunun konuşması tek kelime ile sınırlıydı. Göz değerlendirmesinde korneal distrofi, ezotrope ve nistagmus saptandı. Fizik muayenede kardeşi ile benzer dismorfik özellikler saptanan hastada; ESCO2 geni moleküler analizinde homozigot c.679 G>T (p.Glu227*) değişimi saptandı. Sonuç: Roberts sendromu tipik ekstremite bulgular ve dismorfik yüz özellikleri olan hastalarda mutlaka akla getirilmelidir. Biz de; bu üç hastayı hem klinik bulgularına dikkat çekmek, hem de novel mutasyonu bildirmek amacıyla sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Roberts sendromu, ESCO2, mezomelik kısalık

S-07 Gnas İlişkili Bozukluklarda Klinik Heterojenite: Tek Merkez Deneyimi

Yusuf Can Doğan¹, Türkan Turkut Tan¹, Zehra Burcu Yılmaz¹, Deniz Özalp Kızılay², Özlem Nalbantoğlu³, Tahir Atik¹, Esra Işık¹, Muhsin Özgür Çoğlu¹

1 Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı

3 S.b.ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı

Giriş-Amaç: Psödohipoparatiroidi (PHP), psödopsödohipoparatiroidi (PPHP) ve McCune-Albright sendromu (MAS) aktive edici G proteininin (Gsa) alfa alt birimini kodlayan GNAS genindeki mutasyonlarla ilişkili hastalıklardır. GNAS gen ekspresyonunun kompleks yapısı nedeniyle bu durumlar geniş bir klinik bulgu yelpazesi sergiler. GNAS genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar çeşitli hormon dirençleri ve Albright herediter osteodistrofisi (AHO) ile ilişkili PHP veya hormon direnci olmadan AHO bulgularıyla ilişkili PPHP fenotipine neden olurken, gendeki aktive edici mutasyonlar fibröz displazi ve endokrin bozukluklarla ilişkili MAS'a neden olur. Bu çalışmada klinik bulgularla GNAS ilişkili bozukluk tanısı konulan altı olgunun fenotipik ve moleküler spektrumu sunulmuştur. **Yöntem:** Bu çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda, klinik bulgular ve moleküler analizler eşliğinde GNAS ilişkili hastalık tanısı konulan altı olgu dahil edilmiştir. Hastaların klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları geriye dönük olarak hastane dosyalarından elde edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya 5-16 yaş arasında altı olgu (4 kız, 2 erkek) dahil edildi. Hastalar kliniğimize nöbet, büyüme ve gelişim geriliği, boy kısalığı, hızlı kilo alımı, rastlantısal saptanan hipokalsemi ve prematüre menarş gibi çeşitli başvuru yakınmaları ile başvurmuştu. Fizik muayenede AHO bulguları dört olguda, düzensiz sınırlı büyük cafe au lait lekesi bir olguda, obezite iki olguda, entelektüel yetersizlik ise üç olguda gözlemlendi. Bir olguya çoklu konjenital anomaliler eşlik etmekteydi. Laboratuvar bulgularında dört olguda TSH direnci, üç olguda PTH direnci saptandı. Bir olguda hormon direnci mevcut değildi. Kan örneklerinden yapılan moleküler analiz sonucunda altı olgunun beşinde GNAS geninde patojenik varyant tespit edildi. Beş varyantın dördü daha önce literatürde tanımlanmamıştı. Dört olguda varyant de novo iken bir olguda varyant etkilenmiş annesinden kalıtılmıştı. Bir olguda GNAS mutasyonuna ek olarak, NGS tabanlı CNV analizi ile 22q11.2 bölgesinde etkilenmiş annesinden kalıtmalı 2,5 megabazlık duplikasyon tespit edildi. Olgunun ve annesinin dismorfik bulguları 22q11.2 duplikasyonu ile açıklandı. Prematüre menarş ve fibröz displazi bulguları mevcut olan ve kandan yapılan dizi analizi ile tanı konulamayan olguya cilt biyopsisinden yüksek okumalı NGS analizi planlandı. Dört hasta PHP tip 1a, bir hasta PPHP, bir hasta da MAS tanısı ile takibe alındı. **Sonuç:** GNAS ilişkili bozukluklar birbirinden farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Kalıtım paternine ve mutasyon tipine göre klinik spektrum oldukça değişkendir. MAS düşünülen olgularda kesin tanı için etkilenmiş dokudan moleküler çalışma yapılarak mozaikliği göstermek gereklidir.

Anahtar Kelimeler: GNAS, psödohipoparatiroidi, mccune albright sendromu, psödopsödohipoparatiroidi, WES, tüm ekzom sekanslama, NGS

S-08 Ogden Sendromu; Nadir Sendrom, Novel Varyant

Zeynep Esener¹, Hilmi Bolat¹

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Ogden sendromu (N-terminal asetiltransferaz eksikliği), postnatal büyüme ve gelişme geriliği, global gelişimsel gecikme, hipotoni, progeroid yüz özellikleri ve kriptorşidizm gibi bulgularla karakterize, X'e bağlı kalıtım paterni gösteren bir sendromdur. Aritmiler ve iskelet anomalileri, etkilenmiş olgularda yaygın gözlenen bulgular arasında yer alır. Ogden sendromunda fenotipik spektrum çeşitli, hastalık şiddeti oldukça değişkendir. Ogden sendromlu hemizigot erkeklerde antenatal ve natal kardiyak bulgular (aritmiler/konjenital kalp defektleri), hipotoni, intrakraniyal anomaliler ve dismorfik bulgular saptanabilir. Çocukluk döneminde gelişimsel gecikme, büyüme geriliği, iskelet bulguları, ciltte laksite artışı veya bolluk, kapiller malformasyonlar, genitoüriner anomaliler ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi daha özgül olmayan özelliklerle kendilerini gösterebilirler. Heterozigot dişi olgularda fenotip asemptomatikten tam etkilenmeye kadar değişkenlik gösterir. Amaç: Bildirimizde nadir gözlenen Ogden sendromunda novel varyanta sahip olgu ve annesinin klinik bulgularının sunulması ve literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Ayrıntılı aile öyküsü, klinik bulgular ve aile ağacı değerlendirildi. Tanı klinik ekzom dizileme ile elde edildi. Klinik ekzom dizileme çalışması, SOPHiA DDM™ Clinical Exome Solution v3 kiti kullanılarak Illumina NextSeq® 500/550 ile gerçekleştirildi. CES verileri Sophia DDM V4 ile analiz edildi. Aile segregasyonları, yeni nesil dizileme yöntemi ile incelendi. Ebeveynlerden bilgilendirilmiş ayrıntılı onam formu alındı. Olgu sunumu: Yaralarda geç iyileşme, gelişimsel gecikme nedeniyle tarafımıza konsülte edilen 3 yaş 4 aylık erkek olgunun anne babası arasında akrabalık (1. derece kuzen) mevcuttu. Tıbbi öyküsünde antenatal dönemde fetal hareket azlığı, hafif gelişimsel gecikme, cerrahi tedavilere rağmen tekrarlayan inguinal herniler, umbilikal herni, sık seröz otit geçirme ve kabızlık olduğu öğrenildi. Vücut ağırlığı -0.56 SDS, boyu 1,52 SDS, baş çevresi -0.88 SDS ile uyumlu idi. Fizik muayenesinde; fasiyal dismorfizm (Üçgen yüz, geniş alın, fasiyal asimetri, strabismus, göz altı morlukları, prominent-düşük kulaklar, hipoplastik helikal katlantı, hipoplastik tragus), deri bolluğu, ciltte artmış laksite, yüzeysel vücut venleri, cutis marmoratus, ayırık meme başları, umbilikal herni saptandı. Olgunun ön tanısında bağ doku hastalıkları ve kutis laksa sendromları düşünülerek klinik ekzom dizileme çalışması yapıldı. Klinik ekzom dizileme sonucunda NAA10 (NM_003491.4) geninde hemizigot c.407A>G varyantı saptandı. Yapılan segregasyon analizlerinde olgunun annesinde aynı varyantın heterozigot olduğu belirlendi. Annenin öyküsünde bilateral inguinal herni olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde göz kapaklarında torbalanma olduğu ve ciltte minimal laksite artışı olduğu gözlemlendi. Tartışma: NAA10 geni insan proteinlerinin %40-50'sini asetillemekten sorumlu olan N-terminal asetiltransferaz protein kompleksi A (NatA)'nın katalitik alt birimini kodlar. Ogden sendromlu olgularda yapılan moleküler araştırmalar, NatA aktivitesinin azaldığını ortaya koymaktadır. NatA'nın kalp fonksiyonu, kan basıncı düzenlemesi, beyin gelişimi, nörodejeneratif hastalık, kanser ve hücre döngüsü ilerlemesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. NAA10 genindeki farklı varyantlar enzim aktivitesinde çeşitli derecelerde etkilenmeye yol açarak sendromda gözlenen geniş fenotipik spektruma katkıda bulunur. Sonuç: NAA10 ilişkili Ogden sendromunda novel varyantımızla literatüre katkıda bulunuyor, iskelet bulguları olan olgularda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini ve sendromda gözlenebilen kardiyak ritm bozuklukları infant dönemi dahil mortaliteye sebebiyet verebildiğinden erken tanı ve etkin genetik danışmanın önemini vurguluyoruz.

Anahtar Kelimeler: Ogden sendromu, NAA10, N-terminal asetiltransferaz eksikliği

S-09 Turner Sendromunda Karyotipin ve Klinik Bulguların Tanı ve Tedavi Süreçleri Üzerine Etkisi

Nilüfer Uyar¹, İbrahim Mert Erbaş¹, Behzat Özkan¹

1 İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

Giriş ve Amaç: Turner sendromu, kız çocuklarında en sık görülen kromozomal bozukluk olup sıklığı 1/2000 olarak bildirilmiştir. Ancak, farkındalığın düşük olması nedeniyle veya fenotipik bulguların silik olduğu durumlarda bu hastalar geç tanı alabilmekte, boy kısalığı ve gonadal yetmezlik gibi sorunların tedavisinde geç kalınabilmektedir. Biz de bu çalışmada kliniğimizde Turner sendromu nedeniyle takip edilen hastaların tanı süreçlerini ve bunu etkileyen faktörleri ortaya koymayı amaçladık. **Materyal ve Metod:** Bölümümüzde 2007- 2024 yılları arasında Turner sendromu tanısı alarak takip edilen 18 yaş altı hastaların dosya kayıtları geriye yönelik olarak incelendi. Tanı anındaki bulguları ve uygulanan tedavileri kromozom analizi sonuçlarına göre karşılaştırılarak değerlendirildi. **Sonuçlar** ortanca (en küçük-en büyük değer) olarak sunuldu. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın tanı yaşı 9,6 (0,9- 16,7) yıl idi. En sık polikliniğimize başvuru şikayeti(%80,8) boy kısalığı iken, üç olgu (%11,5) sendromik görünüm nedeniyle, iki olgu (%7,7) ise amenore nedeniyle yönlendirilmişti. Ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi SDS değerleri sırasıyla -1,4 [(-3,3)- 1,7], -2,8 [(-4,3)- (-0,9)] ve 0,3 [(-1,8)- 3,1] olarak ölçüldü. Kromozom analizinde 17 hastanın (%65,4) karyotipi mozaik Turner sendromu ile uyumluyken, dokuz hastada (%34,6) tam X kromozomu kaybı saptandı. Tanı anında olguların folikül stimulan hormon düzeyi 63,6 (4,3- 155,9) mIU/ml, luteinizan hormon 5,4 (0,1- 37,03) mIU/ml, östradiol 43 (5- 43) pg/ml idi. On sekiz hastada (%69,2) tanı anında hipergonadotropik hipogonadizm saptandı ve bunların 14'üne östrojen ile pubertal indüksiyon tedavisi başlandı. İndüksiyon başlangıç yaşı ortanca 14,5 (12- 17,6) idi. Hipergonadotropik hipogonadizm gelişen olgularda kemik yaşı/takvim yaşı oranı anlamlı olarak düşüktü (0,8 vs 1,0; p=0,003). On yedi hastaya (%65,4) büyüme hormonu tedavisi başlandı ve tedavi başlangıcı 10,6 (4,1- 15,1) yaş idi. Mozaik Turner sendromlu hastaların üçünde Y kromozomu tespit edildi ve bu olguların tümünde boy kısalığı ile hipergonadotropik hipogonadizm mevcuttu ancak ikisine epifiz hatları kapandığı için büyüme hormonu tedavisi başlanamadı. Karyotipi mozaik olan ve olmayan olguların tanı yaşı, antropometrik ölçümleri, hipergonadotropik hipogonadizm ve boy kısalığı sıklıkları benzer bulundu (p>0,05). İki grup arasında puberte indüksiyonu veya büyüme hormonu tedavilerinin başlangıç yaşları arasında da fark yoktu (p>0,05). **Sonuç:** Turner sendromu, sık görülen genetik hastalıklardan birisi olmasına rağmen bölgemizde tanı alma yaşının geç olduğunu, bu durumun da hem puberte indüksiyonunda gecikmeye hem de bazı olgularda büyüme hormonu tedavisinin kullanılamamasına yol açtığını gösterdik. Literatürde mozaik Turner sendromlu olguların daha geç yaşta tanı aldığını bildiren araştırmalar olsa da bu çalışmada kromozom yapısının tanı ve tedavi yaşı üzerine etkili olmadığını saptadık. Bu durumun, hastalık konusundaki farkındalığın düşük olması ile ilişkili olduğunu düşündük.

Anahtar Kelimeler: 45X0, mozaik Turner sendromu, boy kısalığı, hipogonadizm

S-10 Peters Plus Sendromlu 11 Hastada Cnv Tabanlı Yeni Nesil Dizilemenin Tanısal Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi

Akçahan Akalın¹, Enise Avcı Durmuşalioğlu², Şervan Özkalkak³, Ruken Yıldırım³, Veysel Öz⁴, Leyla Hazar⁵, Türkan Turkut Tan², Yusuf Can Doğan², Tahir Atik², Özgür Çoğulu², Esra Işık²

1 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları

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

3 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

4 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nöroloji

5 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Peters Plus sendromu, B3GLCT genindeki biallelik patojenik varyantların neden olduğu nadir görülen otozomal resesif kalıtılan konjenital glikozilasyon bozukluğudur. Bugüne kadar, B3GLCT geninde homozigot veya bileşik heterozigot durumda splicing, trunkat ve yanlış anlamalı (missense) varyantların yanı sıra tüm gen delesyonları tanımlanmıştır. Bu çalışma, küçük kopya sayısı değişikliklerinin (CNV'ler) bu hastalıktaki rolünü ve hastaların klinik özelliklerini vurgulamayı amaçlamaktadır. **Yöntemler:** Çalışmaya, aynı köyden gelen aralarında akrabalık bulunan altı aileden toplam on bir hasta dahil edildi. Tüm probandlarda genetik etiyojolojiyi belirlemek için yeni nesil dizileme (YND) tabanlı CNV analizi uygulandı. **Bulgular:** GATK-gCNV analizi sonucunda, 11 hastada kromozomun 13q12.3 bölgesinde B3GLCT geninin 15. ekzonunu kapsayan homozigot bir delesyon tespit edildi. Hastaların başvuru anındaki yaş aralığı 2 ay ile 41 yıl arasında değişirken, yaş ortalaması $9,6 \pm 13,3$ yıldır. İlk başvuru anındaki boy ortalaması $91,4 \pm 40,1$ cm ve boy uzunluğu SD'si (standart deviasyon) $-4,4 \pm 0,9$ 'du. Oftalmolojik bulgular arasında kornea bulanıklığı, ön sineşi, tek taraflı lökom, kornea-lentiküler adezyon, glokom ve ciddi görme kaybı yer almaktaydı. Beş yaş altındaki hastalarda global gelişim geriliği tespit edilirken, beş yaşından büyük olan vakalarda değişen derecelerde zihinsel yetersizlik görüldü. Sadece iki hastada bilişsel işlevler normal olarak saptandı. **Sonuç:** CNV'ler, genel popülasyonda önemli ve yaygın bir genomik varyasyon türü olup, birçok Mendeliyen hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. YND tabanlı moleküler analiz sürecine CNV tespit algoritmalarının dahil edilmesi, farklı Mendeliyen hastalıklardan etkilenen bireylerde tanı oranını önemli ölçüde artırma potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Peters Plus sendromu, kopya sayısı değişikliği, yeni nesil dizileme, mendeliyen hastalıklar

S-11 Genetik Rikets Tanılı Olguların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Özge Köprülü¹, **Gülşen Özer**², İbrahim Mert Erbaş¹, Özlem Nalbantoğlu¹, Semra Gürsoy³, Behzat Özkan¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü

3 Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Rikets (raşitizm, rahitis), büyüyen çocukta vitamin D eksikliği, vitamin D etkisizliği, kalsiyum veya fosfor eksikliğine bağlı olarak kemik dokunun yetersiz mineralizasyonu ile karakterize klinik bir durumdur. Riketsin en sık nedeni nütrisyonel D vitamini eksikliği ve/veya yetersiz kalsiyum alımıdır. Riketsin genetik nedenleri nadirdir ve toplam rikets vakalarının %13'ünü oluşturur. Rikets; kalsiyopenik ve fosfopenik olarak sınıflandırılmaktadır. Kalsiyopenik riketsin en sık nedeni vitamin D eksikliği iken vitamin D'nin metabolik ve fonksiyonel defektleri riketsin nadir formlarına neden olur. Fizik bakıda; fontanelin geç kapanması, kraniotabes, frontal bossing, ön kolda eğrilme, raşitik rozary, kifoskolyoz izlenebilir. Radyolojik görüntülemelerde; epifizyal genişleme, metafizde çukurlaşma, demineralizasyon ve kırık hatları görülebilir. Bu çalışmamızda kliniğimizde Genetik Rikets tanısı ile izlenen hastaların klinik bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2010-2024 yılları arasında bölümümüzde genetik rikets tanısı ile izlenen olgular dahil edildi. İlgili veriler geriye yönelik olarak dosya kayıtlarından elde edildi. Olgular klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri açısından değerlendirildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 15 olgunun sekizi (%53,3) yedisi (%46,7) erkekti. Olguların %40'ı (n=6) Vitamin D bağımlı rikets tip1 (VDDR1), %13,3'ü (n=2) Vitamin D bağımlı rikets tip2 (VDDR2) ve %46,7'si (n=7) Hipofosfatemik Rikets (HPR) tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların %60'ında (n=9) akraba evliliği olduğu öğrenildi. Olguların 7'sinde (%46,7) ailede benzer vaka vardı. Olguların başvuru nedeni sırasıyla bacaklarda eğrilik (%46,7), yürümede gecikme (%26,7), büyüme geriliği (%20), alopesi (%13,3), diş gelişiminde gecikme (%13,3), saçlarda dökülme (%13,3) ve kemik ağrısıydı (%6,7). Tanı anındaki ortalama yaş $3,5 \pm 3,1$ idi. Olguların fizik bakısında altı olguda eklem bileşkesinde genişleme (%40), beş olguda genu varum (%33,3), beş olguda boy kısalığı (%33,3), dört olguda genu valgum (%26,7), dört olguda raşitik rozary (%26,7), bir olguda kaput quadratum (%6,7), bir olguda pektus karinatus (%6,7) ve bir olguda frontal bossing (%6,7) mevcuttu. Olgularımızın başvuru bulguları Tablo 1'de verilmiştir. VDDR1 tanısıyla takip edilen olguların tamamında CYP27B1 geninde varyant saptandı. VDDR2 tanılı olgularda genetik tetkik yapılamadı. HPR tanısıyla takip edilen altı olguda PHEX geninde, bir olguda ise CLCN5 geninde varyant tespit edildi. Olgularımızın ortalama izlem süresi 77,9 ay idi. Final boya ulaşan dört olgunun boy ortalaması $142,07 \pm 11,19$ cm (129-155) idi. **Sonuç:** Çalışmamız, kliniğimizde genetik rikets tanısıyla takip edilen 15 olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri ile uzun dönem izlem sonuçları, bu nadir durumun tanı ve tedavi sürecine yönelik farkındalığın artırılması ve daha ileri araştırmalara zemin oluşturulması açısından önemli bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rikets, D vitamini

S-12 Klinik Raşitizm Bulguları Olan X'E Bağlı Hipofosfatemik Raşitizm Olgusunda Uygunsuz Normal Alkalen Fosfataz Düzeyi Ne İfade Eder?

İlknur Kurt¹, Mehmet Eltan², Serap Turan¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bd, İstanbul

2 Ancyktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, İstanbul

Giriş: X'e bağılı hipofosfatemik raşitizm (XLH), böbrek fosfat taşınmasındaki kusurlarla karakterize, fosfat kaybına ve hipofosfatemiye yol açan X'e bağılı dominant kalıtılan bir hastalıktır. XLH'nin biyokimyasal özellikleri; renal fosfat kaybına bağılı hipofosfatemi, alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde ve intakt FGF23 (iFGF23) düzeylerinde artış şeklindedir. Burada aile öyküsü pozitif olan, klinik ve genetik olarak XLH tanısı alan, ancak tanı anında ALP düşüklüğü görülen olgumuzu sunduk. Olgu: Dört yaş erkek hasta, kliniğimize 6 ay önce farkedilen bacaklarda eğrilik şikayeti ile başvurdu. Annenin XLH tanısı ile tedavi aldığı ve opere edildiği öğrenildi. Sistemik muayenesi doğal olan hastanın, boyu 95.2 cm (-2.24 SDS), vücut ağırlığı 14.4 kg (-1.42 SDS), X-bine deformitesi (intermalleolar mesafe: 9.5 cm, interkondiller mesafe: 2.5 cm), el bilekleri geniş ve alt kostaları belirgin görüldü. Hasta kliniğimize başvurduğunda ilk laboratuvar sonuçları serum kalsiyumunun normal (9 mg/dL; referans aralığı(RA):8,2-10,5 mg/dL), fosforun yaşa göre düşük (2,7 mg/dL; RA:2,5-4,5 mg/dL), intakt paratiroid hormonunun (PTH) düşük (10 ng/L; RA: 15-65 ng/L), 25-OH D vitamininin düşük (22 ng/dL; RA: 30-100 ng/L), 1,-25-(OH) 2 -vitamin D3'ün normal (45.5 pg/mL, RA: 45-102) ve ALP normal (123 U/L; RA: 89-362 U/L) olduğunu gösterdi. Serum fosforu: 3 mg/dl, Tmp/GFR: 2.6 (RA: 3.2-5.5), TRP: % 87 (RA:%85-95) iken, serum fibroblast büyüme faktörü 23 yüksek (73 pg/ml; referans: ≤ 52 pg/ml) görüldü. PHEX (NM_00044.6) geninde c.1979G>A p.Trp660* hemizigot ve ALPL (NM_000478.6) geninde c12.43 T>G p.Tyr415Asp heterozigot mutasyon saptandı. Segregasyon sonucu ile annenin PHEX ve babanın ALPL geninde aynı mutasyonu taşıdığı, babanın normal Ca ve P değerlerine rağmen ALP değerinin normalden düşük (16 U/L) olduğu görüldü. Hastaya hipofosfatemik raşitizm tanısıyla konvansiyonel tedavi başlandı. Sonuç: Kemik mineralizasyon bozukluğu olan hastalarda, doğru tanı için biyokimyasal, fenotipik ve genetik bulgularla ilişkili dikkatli bir klinik öykü esastır. Erken tedavi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada önemli bir faktördür. ALP yüksekliği hipofosfatemik raşitizmde karakteristik olarak yüksektir, raşitizm bulguları ile birlikte ALP yüksekliği olmayan olgularda hipofosfatasya gibi farklı bir nedenin olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu olgularda ALP düzeyinin tedavi takibinde kullanılmasının mümkün olmayacağı göz önünde bulundurulmalı ve konvansiyonel tedavi ile serum fosforunun da takip kriteri olarak kullanılamayacağı için burosomab tedavisi bu zorluğu çözecektir.

Anahtar Kelimeler: Hipofosfatemi, hipofosfatasya, rikets, ALPL, PHEX, burosomab

S-13 X'E Bağlı Hipofosfatemik Raşitizmlı Çocuklarda Burosumab Tedavisinin Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi

Mevra Cay¹, İhsan Turan¹, Şükriye Tuğçe Çelebi¹, Ayşe Merve Çimen¹, Eda Mengen¹, Bilgin Yüksel¹

1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş:X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm(XLH;OMIM: #307800), kalıtsal hipofosfatemik raşitizmin en sık görülen formu olup, hastalık Xp22.1 kromozomundaki PHEX(fosfat düzenleyici endopeptidaz homolog,X'e bağlı) genindeki patojenik varyantlar nedeniyle ortaya çıkar.Temel patofizyolojisinde fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)'ün aşırı ekspresyonu yer almaktadır.XLH'nin tarihsel tedavisi kalsitriol ve oral fosfat ile olmuştur.Anti-FGF23 monoklonal antikoru olan burosumab,2018 yılında FDA tarafından XLH tedavisi için onaylanmıştır.Bu çalışmada konvansiyonel tedaviden burosumab tedavisine geçilen pediatrik XLH hastalarında, laboratuvar ve radyolojik bulguların takibiyle tedavi etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Metod:Çukurova Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde genetik olarak doğrulanmış XLH'li 3-16 yaş arasındaki yedi hastaya(3kız, 4erkek) 0,4 mg/kg/doz başlangıç dozundan sonra, aynı hemşire tarafından her 2 haftada bir subkutan olarak burosumab uygulandı.Konvansiyonel tedavi burosumab uygulamasından en az bir hafta öncesi kesildi.Her takip vizitinde serum fosfor, ALP, PTH, kalsiyum, idrar kalsiyum/kreatinin,TRP ve TMP/GFR değerleri ölçülerek kaydedildi.Raşitizm Şiddet Skoru(RSS), 6 dakika yürüme testi ve boy SDS değerleri,tedavi başında, 6. Ve 12.aylarda değerlendirildi.İstatistiksel analizler için Jamovi(Sürüm 2.3.28) ve JASP(Sürüm 0.19.2) kullanıldı; Friedman testi ve Durbin-Conover post-hoc analizleri tercih edildi. Bulgular:Çalışmaya dahil edilen yedi olgunun(3 kız,4 erkek) yaş ortalaması 10,19±4,36 yıl(3,67-15,68) idi.Konvansiyonel tedavi süresi 8,26±3,94 yıl olup,burosumab tedavisine geçiş öncesi fosfat dozu ortalama 62,21±13,45mg/kg/gün,kalsitriol dozu ise ortalama 32,76±18,36ng/kg/gün düzeyindeydi.Burosumab dozu ortalama 0,52±0,10mg/kg/doz olarak kaydedildi.Dört hastada burosumab dozu 0,4mg/kg/doz ile devam edilirken,üç hastada takiplerde 0,6mg/kg/doz'a çıkıldı.Burosumab tedavisinden hemen önce konvansiyonel tedavideki ortalama 2,20±0,33mg/dL olan fosfor değeri, 2. haftada 2,90±0,40 mg/dL'ye yükseldi.İkinci aydan itibaren 3mg/dL üzerinde seyrederek 12.ayda 3,17±0,29mg/dL ölçüldü(p=0,003).ALP düzeyleri burosumab öncesi ortalama 403,43 ± 103,83U/L'den, 4.haftada 363,14±77,56U/L ve 12.ayda 286,86±97,31U/L'ye düşmeye devam etti(p=0,003).Hastaların tamamında burosumab tedavisi sırasında serum ALP düzeyleri normale döndü.Ortalama PTH düzeyleri başlangıçta 73,84±37,22 pg/mL iken, 12.ayda 72,81±20,17 olup, anlamlı bir değişiklik görülmedi(p=0,206).Bir hastanın başlangıçta var olan hiperparatiroidizmi iyileşme gösterdi,ancak tamamen normale gelmedi.TRP başlangıçta ortalama %83,07±8,46 iken,2.haftada %93,37±2,31'e, tedavinin 12.ayında %91,07±5,35'e yükseldi.TMP/GFR değerleri ise bazalde ortalama 0,62±0,07 mmol/L'den,2. haftada 1,05±0,22mmol/L, 12.ayda 1,11 ± 0,31mmol/L'ye yükselerek istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdi(p=0,022). İki hastanın tedavi öncesi mevcut hiperkalsiüri devam etmekle birlikte, ortalama idrar kalsiyum atılımında (bazal 0,16±0,12 ve 12.ay 0,15±0,14) ciddi bir değişim saptanmadı(p=0,904).Klinik parametrelerden RSS, başlangıçta 6,29±2,36 düzeyinden 12.ayda 3,21±1,63'e geriledi(p=0,022).Raşitizm şiddetinde önemli bir iyileşme olduğu görüldü. İnterkondiler ve intermalleolar mesafedeki azalma 0,3 ile 3,3cm gibi geniş bir aralık gösterdi.Altı yaş üzerindeki 4 hastaya altı dakika yürüme testi yapıldı.Beklenen yürüme mesafesi yüzdesinde tüm hastalarda başlangıç seviyesine göre iyileşme olup, en yüksek artış %12,9 (+48 metre) olarak belirlendi.Boy SDS açısından incelendiğinde, -2,53±0,71 düzeyinden,12.ayda -2,03±0,59 (+0,5SDS) düzeyine yükseldi (p=0,004).Yan etki olarak bir hastada enjeksiyon yerinde ağrı ve yanma izlendi.Doz iki ayrı kola uygulandı.Burosumab

tedavisi öncesi, 2. hafta ve 12. ay biyokimyasal ve klinik parametrelerin değişimi Tablo 1'de gösterilmektedir. Sonuç: Tarihsel olarak, XLH'nin konvansiyonel tedavisi aktif D vitamini ve oral fosfat takviyesi ile olmuştur. Konvansiyonel tedavi XLH'nin altta yatan patofizyolojisini ele almaz ve özellikle uzun süreli kullanımda birçok hastada hiperparatiroidizm ve nefrokalsinoz gibi yan etkilerle ilişkili olabilir. Ayrıca hastalarda serum ALP'nin normalleşmesinde, raşitizmi ve boy potansiyelini iyileştirmede sınırlı etkinliğe sahiptir. Çalışmamızda 12 aylık gözlemlerimiz, hastalık şiddetini gösteren RSS, alt ekstremité deformitesi ve ALP gibi klinik göstergelerdeki iyileşmelerin, burosumaba önemli bir erken yanıt alındığını doğrulamaktadır. Burosumab'ın XLH tedavisindeki güvenliği ve etkinliği, konvansiyonel tedaviye kıyasla raşitizmin laboratuvar ve radyolojik belirteçlerinde anlamlı iyileşme sağlanmasıyla birlikte gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: X'e Bağlı Hipofosfatemik Raşitizm, burosumab, rikets

S-14 Silver-Russell Sendromu’nda Nadir Moleküler Mekanizma: Hmga2 Gen Varyantları

Zehra Burcu Yılmaz¹, Esra Işık¹, Enise Avcı Durmuşalioğlu¹, Türkan Turkut Tan¹, Yusuf Can Doğan¹, Deniz Özalp Kızılay², Tahir Atik¹, Muhsin Özgür Çoğulu¹

¹ Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

² Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Silver-Russell Sendromu (SRS), düşük doğum ağırlığı (SGA), rölatif makrosefali, çıkıntılı geniş alın ve sıklıkla vücut asimetrisinin eşlik ettiği postnatal büyüme geriliği ile karakterize bir sendromdur. Ek klinik bulgular içerisinde üçgen yüz, 5. parmak klinodaktilisi ve mikrognati de bulunabilir. Ekstremiteler uzunluk asimetrisi dışında büyüme geriliğinin orantılı olması ve baş çevresi büyümesinin normal olması beklenir. Klinik tanı Netchine-Harbison Klinik Skorlama Sistemi (NH-CSS) doğrultusunda geniş çıkık alın ve rölatif makrosefaliye iki bulgunun daha eşlik etmesiyle konulur. SRS genetik heterojen bir hastalıktır. 11. ve 7. kromozomda ortaya çıkan metilasyon bozukluğu, uniparental dizomi veya delesyon/duplikasyon/translokasyon gibi kromozomal anomaliler sonucunda oluşur. Nadir olarak, CDKN1C, IGF2, PLAG1 ve HMGA2 genlerinin patojenik varyantları SRS’den sorumlu olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada HMGA2 geninde patojenik varyantları ile Silver Russel Sendromu tanısı alan iki olgu sunulmaktadır. Olgu 1, 14 yaşında kadın hasta, nörobruselloz nedeniyle yatışı sırasında büyüme geriliği nedeniyle bölümümüze danışıldı. Anne baba arasında akrabalık olmayan olgunun baba ve kardeşlerinde de boy kısalığı olduğu öğrenildi. Olgu miadında 1500 gr doğmuştu. Fizik bakışında vücut ağırlığı -5.1 SDS, boyu -4.3 SDS ve baş çevresi -4,4 SDS idi. Dismorfik bulgular olarak geniş alın, mavi sklera, sağ 5. parmakta klinodaktili belirlendi. Kromozom analizi 46,XX idi. Aile ağacı otozomal dominant kalıtım düşündürmesi sebebiyle yapılan tüm ekzom dizileme sonucunda HMGA2 geninde heterozigot c.99delG (p.Lys34fs) varyantı saptandı. Boy kısalığı ve dismorfik bulguları olan babasında da aynı varyant heterozigot olarak bulundu. c.99delG varyantı daha önce veri tabanlarında bildirilmemiş olup null varyant olması ve ailede fenotip ile uyumlu segregasyon olması nedeniyle patojenik olarak sınıflandırıldı. Hastanın klinik bulguları Silver Russel Sendromu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Olgu 2, 18 yaşında kadın, boy kısalığı ve büyüme hormonu (BH) eksikliği nedeniyle 5 yaşında Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı’ndan kliniğimize yönlendirilmişti. Akraba evliliği olmayan sağlıklı ebeveynlerden miadında doğan olgunun doğum ağırlığı -2,2 SDS, doğum boyu -0,8 SDS idi. Büyüme hormon eksikliği nedeniyle 4-14 yaşları arasında BH kullanım öyküsü mevcuttu. Fizik bakışında vücut ağırlığı -2,61 SDS, boyu -2,57 SDS ve baş çevresi -1,7 SDS idi. Dismorfik bulgular olarak geniş alın, hipertelorizm, uzun filtrum, dişlerde maloklüzyon, sol hipokondriak bölgede çillenme ve sol tibia da 8x4 cm boyutunda hiperpigmente makül belirlendi. Karyotip ve mikroarray analizleri normaldi. Tüm ekzom dizileme analizi sonucunda HMGA2 geninde heterozigot c.30delG (p.Gln10Hisfs*156) varyantı saptandı. Varyant veri tabanlarında tanımlı değildi, null varyant olması nedeniyle patojenik olarak sınıflandırıldı. Hastanın klinik bulguları Silver Russel Sendromu ile uyumlu bulundu. Silver Russel Sendromu, düşük doğum ağırlığı ve postnatal büyüme geriliğinde mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Genetik heterojenite ve fenotipik değişkenlik nedeniyle tanı konulması bazen güç olabilir. Silver Russel Sendromu’nun klinik bulgularını taşıyan ancak rutin genetik taramalarda negatif sonuç elde edilen hastalar için HMGA2 geni ile birlikte diğer tek gen bozuklukları da akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Silver-Russell Sendromu, HMGA2, boy kısalığı, NGS

S-15 Progeroid Fenotip ve Osteoporoz ile Seyreden Lmna Varyantlı Nadir Bir Lipodistrofi Olgusu

Ceren TUFAN¹, Enise AVCI DURMUŞALİOĞLU², Öğretim üyen¹, Tahir ATİK², Barış AKINCI³, Ilgın YILDIRIM ŞİMŞİR⁴

1Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Çanakkale

2Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

3 İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir

4Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ Lipodistrofi sendromları, yağ dokusunun tam veya kısmi eksikliği ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Lamin A/C (LMNA) mutasyonları, fenotipik çeşitlilik ve şiddet açısından geniş bir yelpazeye sahip vakalarla ilişkilendirilmiştir. Ancak progeroid tip lipodistrofi nadiren rapor edilmiştir. LMNA varyantına sahip nadir bir lipodistrofi vakasını sunmayı amaçladık. OLGU Genç yaşta osteoporoz saptanması üzerine kliniğimize konsülte edilen 25 yaşındaki kadın olgu, preterm olarak doğmuş ancak büyüme geriliği gözlenmemiş, normal bir puberte süreci geçirmiştir. Anne ve babası arasında akrabalık ve benzer bir hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Dual enerji X-ray absorpsiyometride femur boynu Z skoru -4.5, L1-L4 Z skoru -1.8 saptanmıştır. Fizik muayenesinde boyu 152 cm, kilosu 32 kg (VKİ 16 kg/m²) ölçülmüş, progeroid yüz görünümü çökük yanakları ve incelmış saçları dikkat çekmiştir. Subkutan yağ dokusu ele gelmemiş, belirgin flebomegalisi izlenmiştir. Kol ve bacak kasları hipertrofik görünümde olup kas kuvveti normaldi. Proteinüri ve hipertrigliseridemiye bağlı pankreatit öyküsü bildiren olgu 2 yıldır düzenli gemfibrozil 600 mg/gün ve ramipiril 5 mg/gün kullandığını bildirdi. Laboratuvar incelemelerinde, açlık plazma glukozu 101 mg/dL, HbA1c %5.3, trigliserit 588 mg/dL, eGFR 152 mL/dk/1.73m², 1451.39 mg/gün proteinüri saptandı. Otoantikör testleri, serum kompleman düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri normal saptandı. Leptin düzeyi <0,7 ng/mL, düşüktü. Lipodistrofi ön tanısı doğrultusunda yapılan genetik analizde LMNA geninde c.398G>T (rs60864230) varyantı heterozigot olarak saptanmıştır. Bu varyant Clinvar veritabanında patojenik olarak raporlanmıştır. **SONUÇ:** Lipodistrofiler; klinik, biyokimyasal ve genetik özelliklere dayalı sınıflandırılan bir hastalık grubudur. Bu vaka, LMNA gen varyantlarının fenotipik çeşitliliğini ve genetik analizlerin tanıdaki önemini vurgulamaktadır. Özellikle nadir fenotiplerin rapor edilmesi, genetik analizlerin klinik süreçlerdeki yerini güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lipodistrofi, progeroid tip, osteoporoz

S-16 Farklı Klinik Bulgularla Başvuran Dört Multipl Epifizyal Displazi Olgusu

Gülümay Vural Topaktas¹, Gülçin Arslan¹, Tayfun Çinleti², Mehmet Berkay Akcan³, İnci Türkan⁴, Bumin Nuri Dünder⁵

1 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

2 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü

3 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi

4 İzmir Şehir Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

5 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilimdalı

GİRİŞ: Multipl epifizyal displazi (MED) epifizlerin gecikmiş, düzensiz ossifikasyonu ile karakterize iskelet displazisi tipidir. Geniş klinik varyabilitesi olan bu tipte şimdiye kadar 6 MED geni tanımlanmıştır. Vakaların yarısından çoğunu oluşturan otozomal dominant (OD)-MED ler içinde en yaygını kartilaj oligomerik matriks protein (COMP) -MED grubudur. Burada, COMP ve COL9A2 genlerinde varyantlara bağlı farklı kliniklerle başvuran dört OD-MED olgusunun sunulması amaçlanmıştır. İlk olgu, ön kol kısalığı nedeniyle başvuran 5 yaşında kız hastaydı. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın vücut ağırlığı (VA) 0 SDS, boy 101.6 cm (-2.02 SDS), üst/alt vücut oranı 1.25 (>2 SDS), bilateral humerus uzunluğu 14 cm, ön kol 12 cm, femur 29 cm, alt bacak 20 cm ölçüldü. Prepubertal olan hastanın dismorfik yüz görünümü yoktu. Hastanın babaannesinin benzer fenotipte olduğu öğrenildi. Kemik surveyinde bilateral radiusun ılımlı kısa ve eğilmiş, metakarpal kemiklerin falankslarla kıyaslandığında kısa olduğu görüldü. Genetik analizinde COMP geni ekzon 16 da c.1746c>A (p.Phe582Leu) değişimi heterozigot saptandı. Segregasyon analizinde babanın da aynı varyantı heterozigot taşıdığı görüldü. İkinci olgu, gelişme geriliği, yarı damak-dudak nedeniyle yönlendirilen 1.5 yaşında kız hastaydı. 35. gestasyonel haftada doğduğu, beslenme problemi sebebiyle 1 ay küvözde izlendiği öğrenildi. Gelişimi geri olan olgunun 1 aydır kendine zarar vermeye başladığı belirtildi. VA 1.28 SDS, boyu -0.3 SDS, baş çevresi 2.47 SDS saptandı; prepubertal olan hastanın yarı damak, bifid uvulası, düşük kulakları, çekik gözleri, uzun filtrumu ve kaba yüz görünümü mevcuttu. Kemik surveyinde uzun kemik metafizlerinde çanaklaşma olmaksızın hafif genişleme, vertebra korpuslarında en belirgin L4-L5 te olmak üzere gagalaşma izlendi. Dismorfizm, self-mutilasyon ve akraba evliliği öyküsü bulunan hastada metabolik gen panelinde konjenital glikolizasyon tip1 ile ilişkilendirilen PMM2 geninde ve COMP geninin 10. ekzonunda [c.1094delinsGG (p.Asp365GlyfsTer25)] heterozigot patojenik varyant saptandı. Mikroarray incelemesinde 22q11.2 triplikasyonu saptanan hastanın babasında 22q11.21q11.22 triplikasyonu mevcuttu. Üçüncü olgu, koşarken dengesini sağlayamaması sebebi ile ortopediye başvuran iskelet displazisi şüphesi ile çocuk genetiğe yönlendirilen 8 yaş kız hastaydı. 36. gestasyonel haftada 3400 gram, 48 cm doğan hastanın tip 2a doğumsal kalça displazisi sebebi ile ortopedide takip edildiği ve kontrollerde gerilediği, yürümesinin yaklaşık 1.5 yaşında başladığı öğrenildi. VA 36,2 kg (0.39 SDS), boy 133.8 cm (-0,07 SDS) olan hastanın pubertesi evre 2'ydı. Ekstremiteler uzunlukları normaldi. Kemik surveyinde bilateral asetabular çatıda düzensizlik, distal femur, proksimal ve distal tibia epifizinde yassılaşma düzensiz görünüm, yükseklik kaybı izlendi. Kemik yaşı, yaşıyla uyumlu olan hastanın iskelet displazisi panelinde COMP geninde c.905A>T;p.Asp302Val patojenik heterozigot varyant saptandı. Segregasyon analizi sonucu bekleniyor. Dördüncü olgu, boy kısalığı sebebi ile başvuran 2 yaşında erkekti. Miadında 3500 gram doğan hipotonik olgu çocuk nörolojiden yönlendirildi. VA -3.86 SDS, boy 72 cm (-4,95 SDS) ölçülen olgunun frontal bossingi, epikantusu, skrotal hipoplazisi mevcuttu; prepubertaldi. IGF-1 değeri <15 ng/mL olan, yıllık büyüme hızı 3.5 cm/yıl saptanan hastanın büyüme hormonu uyarı testine yanıt alınamadı. Kemik surveyde frontal bombeleşme izlendi. Büyüme hormonu tedavisine yanıt alınan hastanın boy kısalığı panelinde COL9A2 geninde intron 2'de c.151-2A>C heterozigot patojenik varyant saptandı. **SONUÇ:** Klinik prezentasyonu farklı olabilen MED hastalık grubu genetik olarak da heterojendir. Hastalar iskelet displazisi bulgusu ile başvurabildiği gibi rastlantısal da tespit edilebilir. Boy kısalığı ve/veya iskelet bulguları olan hastalarda nadir nedenler içinde MED grubu mutlaka düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: MULTİPL EPİFİZYAL DİSPLAZİ, COMP

S-17 Casr Geninde Aktive Edici Mutasyonu Olan Hipoparatiroidili Hastada Rhpth Tedavi Deneyimi

Münever Uluba¹, Yasemin Denkboy Öngen², Şebnem Özemri Sağ², Şehime G. Temel², Erdal Eren³

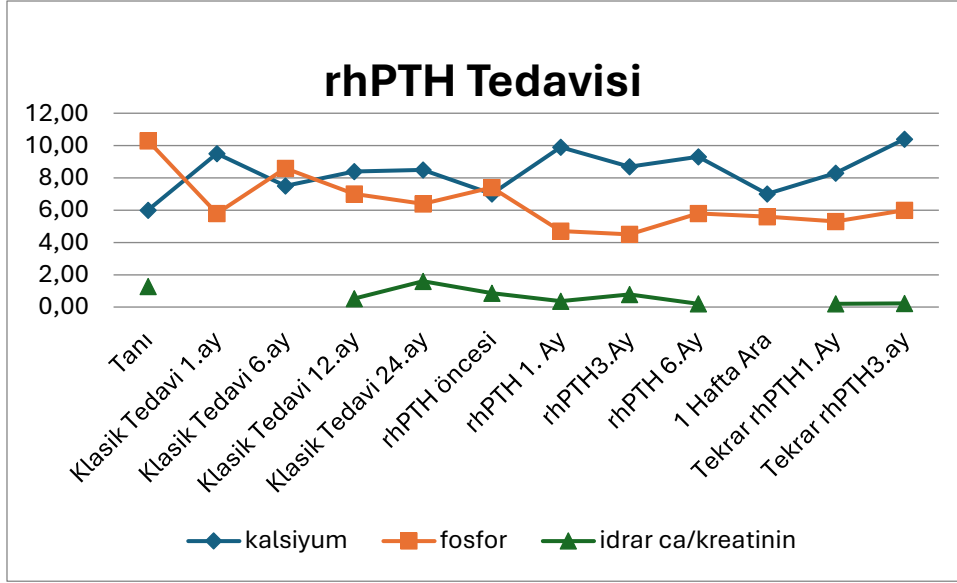
1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bd

2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

3 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

GİRİŞ Hipoparatiroidizm; genetik veya edinsel nedenlere bağlı olabilen hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiye rağmen düşük/normale parathormon düzeyleri ile karşımıza çıkar. Tedavide sıklıkla kalsitriol ve kalsiyum tedavisi yeterli olmakla birlikte bazı durumlarda magnezyum ve rekombinant insan parathormon (rhPTH) tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bildiride yenidoğan döneminden itibaren hipoparatiroidizm kliniği olan, klasik tedavi ile normokalsemi sağlanamayıp rhPTH tedavisi başlanan, CaSR gen değişimi saptanan olgu sunulmuştur. OLGU Bir aylıkken nöbet benzeri hareketler şikâyetiyle çocuk acile getirilen olguda, 15 günlükten itibaren özellikle beslendikten sonra tüm vücutta 5-10 saniye devam eden kasılma öyküsü tarifleniyordu. Laboratuvarında kalsiyum (Ca) 5,8 mg/dl, fosfor (P) 10,3 mg/dl ve parathormon (PTH) 0,4 ng/L, spot idrar Ca/Cr:1,27 olması üzerine hipoparatiroidi tanısıyla kalsiyum ve kalsitriol tedavileri başlandı. Hipoparatiroidi tanısı ile Tüm Egzom Dizileme çalışıldı. CASR geninde c.2528C>A (p.Ala843Glu) muhtemel patojenik/patojenik varyant (NM_000388) saptandı. Varyant HGMD Professional 2024.2’de hastalık yapıcı olarak tanımlanmış ve hipokalsemi kliniği ile ilişkilendirilmişti (CM002582). Varyant toplumsal veri bankalarında (ExaC, ESP, 1000G) görülmemiştir. ClinVar veri tabanında muhtemel patojenik, Franklin byGenoox veri tabanında patojenik varyant olarak bildirilmişti. Ön gördürücü programlara göre DANN Skoru: 0.9936, GERP Skoru: 5.8499, MutationTaster; "hastalık yapıcı", SIFT ve Provean; "zarar verici" olarak öngördü. Anne ve babasına segregasyonun belirlenmesi için yapılan Sanger dizileme analizi sonucunda; anne ve babada "Normal" olarak tespit edildi. Dolayısıyla bu varyant olgumuzda de novo olarak kabul edildi. Kalsitriol ve kalsiyum laktat tedavisine rağmen hipokalsemi ve kasılmaları devam eden; hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis saptanan, sık sık intravenöz kalsiyum desteği için hastaneye yatışı yapılan olguya rhPTH tedavisi başlandı. Tedavi sonrası normokalsemi sağlanan, kasılma şikâyeti gerileyen olguda tedavinin 6. ayı sonunda klasik tedavi tekrar denendi ancak dirençli hipokalsemi ve kasılma şikâyetleri nedeniyle tekrar rhPTH tedavisi başlandı. rhPTH tedavisi döneminde izlemlerinde yan etki saptanmadı, hastanın hemen hemen hergün olan kas kasılmalarının gerilediği, fosfor düzeylerinin azalırken kalsiyum düzeylerinin normal aralığa yükseldiği saptandı. **SONUÇ** CASR genindeki fonksiyon kazanımı değişimleri otozomal dominant hipokalsemi Tip 1’e neden olur. Sıklıkla kalsitriol ve kalsiyum tedavisinin yetersiz kaldığı ve tedavide rhPTH ile sonuç alındığı bildirilmiştir. Çocuklarda yan etki korkusu ve FDA onayı olmaması nedeniyle kullanımı ve etkilerini bildirilen yayınlar yalnızca vaka bazlıdır ancak özellikle kalsitriol ve kalsiyum tedavisinin yetersiz kaldığı, hipokalsemi, hiperkalsiüriye bağlı komplikasyonların sık yaşandığı (nefrokalsinozis, tetani, spazm, konvülsiyon vb.), hem hastanın hem bakım verenin yaşam kalitesini bozan Otozomal Dominant Hipokalsemi Tip 1 olgularında yakın takip ile rhPTH tedavisinin etkili bir alternatif olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: CaSR, aktive edici mutasyon, rhPTH, hipokalsemi



S-18 Osteogenesis Imperfecta Tanılı Olgularımızın Klinik ve Genetik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Banu Özata Abanoz¹, **Müge İlgü**¹, Ayşegül Yılmaz², Murat Aydın¹, Leyla Akın¹

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Samsun

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, Samsun

Amaç: Osteogenesis imperfecta (OI), azalmış kemik yoğunluğu ve tekrarlayan kemik kırıkları ile karakterize kalıtsal, heterojen bir bağ doku hastalığıdır. Olguların %90'ına COL1A1 ve COL1A2 genindeki mutasyonlar neden olmaktadır. Literatürde genotip-fenotip ilişkisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen OI tanılı çocuk ve ergenlerin sosyodemografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, genotip-fenotip ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Yöntem:** Çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Kliniğinde 2006-2024 yılları arasında OI tanısı ile takip edilen 26 olgu dahil edildi. Olguların sosyodemografik, klinik ve genetik verilerine hastane kayıtlarından retrospektif olarak ulaşıldı. OI tipleri Sillence sınıflamasına göre belirlendi. **Bulgular:** OI genlerinde mutasyon saptanan 23 aileden 26 olgu (K/E:9/17) değerlendirildi. Akrabalık öyküsü olan 5 (%19,2), aile öyküsü olan ise 15 (%57,7) olgu vardı. Sillence sınıflamasına göre olguların %61,5'i (n=16) Tip I, %19,2'si Tip III (n=5) ve %19,2'si (n=5) Tip IV olarak belirlendi. Yirmi beş olgunun ortalama tanı yaşı 3,3 yıl olup intrauterin dönemden 14 yaşa kadar değişmekteydi. IFITM5 geninde varyant bulunan olguların tanı yaşı, ortalama tanı yaşının üzerindeydi. Olguların 18'inde (%69,2) mavi-gri sklera, 10'unda (%34,6) üçgen yüz, birinde (%3,8) büllöz lezyon, 10'unda (%38,5) dentinogenezis imperfekta vardı. Olguların 14'ünde (%53,8) kemik deformitesi varken, sekizi (%29,6) immobildi. Onbir olguda (%42,3) ilk kırıkları yaşamlarının ilk altı ayında meydana gelmişti. COL ve non-COL mutasyona sahip olgular arasında bu parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Son muayenelerindeki antropometrik ölçümlerinde, vücut ağırlığı ve boy Z skoru sırasıyla -1,38 SDS [(-8,1)-(2,8)] ve -2,25 SDS[(-10)-(0,73)] olup, dokuz (%34) olguda boy kısalığı mevcuttu. Kemik mineral dansitesi ortalama Z skoru -2,3[(-7)-(1,6)] idi. Aile öyküsü nedeni ile genetik tarama yapılan üç olgu kırık olmaksızın tanı almıştı. Bu olguların birinde COL1A1'de patojenik varyant saptandı. İki kardeş olguda ise IFITM5 geninde VUS vardı. Öte yandan, IFITM5 geninde patojenik varyant bulunan olgu ise multiple fraktürler ile tanı almıştı. Tek gen mutasyonu olan olguların 14'ünde (%58) patojenik, altısında (%25) "olası patojenik", dördünde (%17) önemi belirsiz varyant (VUS) saptandı. COL1A1 geninde 14 (%53) olguda 12 farklı varyant, COL1A2 geninde iki (%8) olguda iki farklı varyant, IFITM5 geninde dört (%15,4) olguda iki farklı varyant, FKBP10 geninde üç (%11,5) olguda iki farklı varyant saptandı. Bir olguda SERPINF1 geninde bileşik heterozigot mutasyon saptandı. İki olguda ise birden fazla gende varyantlar saptandı. Bir olguda hem COL1A2 (heterozigot patojenik), hem COL2A1 (heterozigot olası patojenik) genlerinde varyantlar vardı. Sillence sınıflamasına göre Tip III olan bu olgu, hastalar arasında en ağır boy kısalığına sahipti (Boy SDS -10). Diğer olguda ise hem COL1A1 hem de FKBP10 genlerinde heterozigot VUS olarak tanımlanan varyantlar tespit edildi. OI Tip IV olan bu olgu, ayrıca epidermolizis büllöza tanısı ile takipliydi. **Sonuç:** Olgu serimizde non-COL mutasyonlara literatüre oranla daha sık rastlandı (%30). Oligogenik mutasyon barındıran olguların kliniklerinin daha ağır seyrettiği görüldü. COL ve non-COL mutasyona sahip olgular arasında anlamlı bir fenotipik farklılık saptanmadı. Bu çalışma ile OI olgularında genotip-fenotip ile ilişkili bilgilerin artmasına katkı sunulmuştur. Daha geniş olgu serilerde çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Osteogenesis imperfecta, genotip, fenotip

S-19 Herediter ve Edinsel Fosfopenik Raşitizm: Çocukluktan Erişkinliğe Klinik Yaklaşım

Selen Hürmüzlü Kızlar¹, **Gizem Böke Koçer**¹, Ayça Karakış², Esra Koçyiğit¹, Sibel Tuğçe Aygün¹, Gürkan Tarçın¹, Emre Gezer³, Zeynep Cantürk³, Filiz Mine Çizmecioglu Jones¹

1 ¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

2 ²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

3 ³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı

Giriş-Amaç Fosfopenik raşitizm (FPR) herediter ya da edinsel nedenlerle renal fosfat kaybı ve bunun sonucunda kemik mineralizasyonun bozulduğu bir hastalık grubudur. Hem çocuk hem de erişkinlerde boy kısalığı, iskelet deformiteleri ve diş problemlerine neden olur. Bu çalışmada, kliniğimizde FPR tanılı olguların klinik verilerinin sunulması amaçlanmıştır. Gereç-Yöntem Bu retrospektif çalışmada 2004-2024 yılları arasında hipofosfatemik nedeniyle çocuk ve erişkin endokrinoloji kliniklerinde değerlendirilen olguların klinik ve genetik özellikleri incelendi. Bulgular Çalışmaya 25 aileden 32 olgu (E:K=20:12) dahil edildi. Tanı yaşı ortancası 3,9 (0,6-31) yılı. Ortanca fosfor düzeyi 2,6 (0,5-3,8) mg/dL ve ortalama TmP/GFR 1,7 (±0,9) mg/dL idi. Etiyolojik açıdan olguların 16'sında (%50) FGF23 bağımlı hipofosfatemik rikets (HFR) (konjenital 14, edinsel 2 olgu), 9'unda (%28) (7 aileden) vitamin D bağımlı rikets [(VDBR) tip-1 (n=7) ve tip-2 (n=2)] ve 7'sinde (%22) FGF23 bağımsız-renal tübüler disfonksiyon (RTD) mevcuttu. Konjenital HFR tanısı ile izlenen olguların ortanca tanı yaşı 4,8 (2-31) yıl, takip süresi 14,1 (6,6-21,8) yılı. Bir olgu dışında (A-1) akraba evliliği yoktu. Tüm olgularda boy kısalığı, O-bain ve diş problemleri olup işitmeleri normaldi. Ortanca Tracher skoru 6,1 (5-8), tibiofemoral açı 13 (5-31) derecedeydi. Erişkin yaşta 4 (%28) olguda entesopati mevcuttu. 2 (%14) olguda (A1-2, A2-1) nefrokalsinozis, 2 (%14) olguda (A1-2, A2-2) kırık öyküsü vardı. 8 (%57) olguda düzeltme operasyonu öyküsü mevcuttu. Hiç tedavi almamış 2 (A1-4 ve A2-2) olgu mevcut olup 6 olgu (A1-1, A1-2, A1-3, A7-1, A8-1, A9-1) erişkin dönemde tedaviyi bırakmıştı. 4 olguda (A2-1, A2-2, A-4, A-5) PHEX geninde patojenik varyant saptandı, 1 olguya (A2-1) 10 yaşında burosumab başlandı ve izleminde O-bain'da belirgin düzelme görüldü. Edinsel olguların ikisinde de karaciğer yetmezliği mevcuttu (Tablo 1). Vitamin D bağımlı rikets olgularının tümünde akraba evliliği vardı. Ortanca tanı yaşı 1,6 (1,3-4) yılı. Olguların 8/9'u (%88) yürümede gecikme nedeniyle başvurmuştu. Fizik bakıda tüm olgularda el bileklerinde genişleme, 6/9'unda (%75) genu varum mevcuttu. Ortanca boy SDS -2,2 (-0,5 ila -4,5) idi. Ortanca serum fosfor düzeyi 2,9 (1,7-3,3) mg/dL, alkalen fosfataz 1338 (532-2835) U/L, parathormon 597 (355-2001) pg/mL idi. FGF23 bağımsız RTD tanılı olguların ortanca tanı yaşı 7(3-14,3) yılı. Akraba evliliği 4 (%44,5) olguda mevcuttu. Nefrolitiazisi olan bir olguda (A-18) SLC34A3 geninde patojenik varyant saptandı (Tablo 2). Tartışma-Sonuç Fosfopenik raşitizm, çocukluk çağından erişkinliğe kadar geniş bir yaş aralığında, çeşitli genetik ve edinsel nedenlerle karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamız, FGF23 bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla oluşan hipofosfatemik olgularında klinik ve genetik özelliklerin geniş bir spektrum sergilediğini ortaya koymuştur. XLH tedavisinde kullanılan FGF23 inhibitörü burosumab, hedefe yönelik ilk onaylı tedavi olup, çocuklarda iskelet deformitelerini düzelterek büyüme geriliğini iyileştirirken, erişkinlerde osteomalaziye tedavi etmekte, aktif kırıkların ve psödofraktürlerin iyileşmesini hızlandırmakta, ağrıyı hafifletmekte ve fiziksel aktiviteyi artırmaktadır. Çalışmamızda yalnızca 1 olguya bu tedavi başlanmış olsa da son zamanda yaygınlaşmakta olan bu tedavinin gelecekte FGF23'e bağlı diğer hipofosfatemik rikets türlerinde de kullanımının yaşam kalitesini artırması beklenmektedir. Sonuç olarak, fosfopenik raşitizm yönetiminde klinisyenlerin kapsamlı bilgiye sahip olması, doğru tedavi planlaması ve uzun vadeli prognoz açısından kritik bir öneme sahiptir. Genetik etiolojinin aydınlatılması diğer aile bireylerinin de tanı alabilmesine ve erken dönemde hedefe yönelik tedavilerin kullanılabilmesine olanak sağlayacaktır. Erişkin dönemde tedavi endikasyonları tartışmalı olmakla birlikte multidisipliner yaklaşımla hastaya özgü tedaviler kişiselleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipofosfotemi, Hipofosfotemik Raşitizm, Burosumab

Tablo 1. Herediter HFR tanılı olguların özellikleri

Aile	Cinsiyet	Tanı yaş/ güncel yaş	Tanı boy SD/ güncel boy SD	P mg/dL	ALP U/L	PTH pg/mL	TmP/GFR mg/dL
Konjenital HFR							
A1-1	K	8,9/28	-3,6/ -4,7	2,3	631	86	1,6
A1-2	E	7/26	NA/ -0,3	2,8	570	27	0,8
A1-3	E	4,4/24	-3,7/-2	2,9	693	30	1,9
A1-4	K	NA/50,5	NA/-1,1	2,9	66	51	2,8
A2-1	E	3,5/10,7	-3,7/ -3,8	1,9	537	70	1,2
A2-2	K	23/29,6	-3,4/ -3,4	2	71	58	2,6
A3-1	E	2/16	-3,3/ -2	2,5	553	34	1,9
A3-2	K	31/44	-3,9/ -3,9	2,4	224	171	1,6
A4	K	3/11,5	-2,3/-2,9	2,5	464	87	1,7
A5	E	5/15	-2,5/-1,8	2,7	358	43	1,1
A6	K	3,4/14	-2,3/-2,5	2,3	425	50	1,4
A7	E	17/35	-4,7/-4,4	1,2	1739	58	1,2
A8	E	4,8/14,9	-4,5 /NA	2,5	1159	68	2,2
A9	K	1/30,6	-2,8/NA	1,8	576	97	1,9
Edinsel HFR							
A10	K	1,8/2	-4,8/-4,8	1,9	780	214	1,8
A11	E	0,6/1	-0,72/0,72	1,6	646	69	1,2

S-20 CLCN7 Mutasyonu ile İlişkili Osteopetroziste Geç Dönem Kemik İliği Nakli Yapılan Olgu

Aylin Tuğba Canbaz¹, Aylin Günay¹, İlknur Kurt¹, Ahmet Kahveci¹, Büşra Gürpınar Tosun¹, Didem Helvacıoğlu¹, Zehra Yavaş Abalı¹, Serap Turan¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Osteopetrozis, osteoklast fonksiyonunun bozulması nedeniyle kemik rezorpsiyonunun yetersiz olduğu, kemik mineral yoğunluğunun arttığı genetik bir hastalıktır. Osteopetrozis genellikle osteoklast fonksiyonunu düzenleyen genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir. En yaygın nedenler arasında TCIRG1, CLCN7 ve CA2 gibi genlerdeki mutasyonlar yer alır. Kemiklerin aşırı mineralizasyonu nedeniyle kırıklar, kraniofasial anomaliler, boy kısalığı, kemik iliği yetmezliği, nörolojik problemler, enfeksiyonlar ve görme/işitme kaybı gibi komplikasyonlara yol açabilir. Kemik iliği nakli (KİT), osteoklast fonksiyonlarını düzelten tek küratif tedavi yöntemidir. Erken dönemde özellikle infantil ağır osteopetroziste yapılan KİT, hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesini önler. Biz geç tanı almış ve sonrası kemik iliği nakli yapılmış Osteopetrozis tanılı hastamızı sunduk. **OLGU:** 8 yaş 8 aylık term 3250 gram sezaryenle doğan erkek hasta 3 aylıkken gözlerde kayma ve nistagmus şikayetleriyle göz kliniğine başvurduğu öğrenilen hastanın, yapılan incelemelerde optik atrofisi saptandığı ve üç kez cerrahi operasyon geçirdiği öğrenildi. Soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık olmadığı ancak aynı köyden köken aldıkları ve halasının kızında nedeni bilinmeyen görme kaybı öyküsü olduğu bilinmekteydi. Fizik muayenede, boy;119.9 cm (<3p,1,89 SDS), vücut ağırlığı(va);21.6 kg (3-10,-1,5 SDS), frontal bossing, nistagmus, retrognati, dar çene yapısı, yüksek dar damak, enamel hipoplazisi ve diş çürükleri saptandı. Kemik grafilerinde; osteoskleroz, kalın kranium ve batman bulgusu, uzun kemik diyafizlerinde genişleme, Rugger-Jersey vertebra bulguları mevcuttu. Kemik Dansitometresinde L1-L4 BMD:1,793 gr/cm², z-skor 12,2 idi. Genetik analizde CLCN7 geninde c.2285G>A homozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik varyant tespit edildi. Hastaya 9 yaş 6 aylıkken akraba dışı vericiden allojenik kemik iliği nakli yapıldı. KİT sonrası geçici hiperkalsemi dışında komplikasyon gelişmeyen hastanın 5 yıllık izleminde kemik fenotipi tamamen düzeldi. Son muayenede 15 yaş 1 aylıkken boyu; 157.3 cm (10-25p,-0,82 SDS), va;39,6 (<3p, -2,9 SDS), nistagmus ve hafif derecede işitme kaybı mevcut olup testisler sağ 12 ml sol 15 ml idi. Kemik dansitometresinde L1-L4 BMD: 0.968 gr/cm², z-skoru -0.9 idi. **SONUÇ:** Osteopetrozisli hastalarda erken tanı ve uygun tedavi, komplikasyonların engellenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemlidir. Erken yaşta yapılan KİT, hastalığın ilerlemesini ve ölümle sonuçlanabilecek sensorinöral, hematolojik ve endokrinolojik fonksiyon kayıplarını önlemek için gereklidir. Geç tanı konulan orta ağırlıkta osteopetrozis hastasına 9 yaş 6 aylıkken KİT yapılmış olup, tedavi sonrası hastalığın kontrol altına alındığı ve komplikasyonların engellendiği, ancak gelişmiş komplikasyonlarda gerilemedi görülmüştür. Bu vaka, geç dönemde yapılan kemik iliği naklinin de osteopetrozisin yönetiminde etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: CLCN7, Osteopetrozis, Kemik İliği Nakli,

S-21 Npr2 Gen Mutasyonu İlişkili Boy Kısaldığı; Tek Merkez Deneyimi

Sibel İncoğlu¹, Merve Nur Hepokur¹, Aşan Önder Çamaş¹, Metin Yıldız¹, Hamdi Cihan Emeksiz¹

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

NPR2 Gen Mutasyonu İlişkili Boy Kısaldığı; Tek Merkez Deneyimi Giriş: Natriüretik peptid reseptörü tip B, NPR2 geni tarafından kodlanır ve büyüme plağının regülasyonunda önemli bir rol oynar. NPR2 genindeki biallelik patojenik varyantlar, orantısız kısa boy (boy <-5 SD), kemik deformiteleri ve diğer stigmatalarla karakterize şiddetli iskelet displazisine (akromesomelik displazi, Maroteaux tipi) yol açar. Heterozigot patojenik varyantlar daha hafif büyüme bozukluklarından sorumludur, boy SDS'si -1,5 ile -4,3 arasındadır. Bu çocuklarda kemik displazisinin bazı belirtileri görülebilmeye rağmen, çoğunlukla klinik olarak idiyopatik kısa boy olarak sınıflandırılırlar. Burada merkezimizde tanısı konulan, takip ve tedavisi yapılan dört NPR2 gen mutasyonu ilişkili boy kısaldığı olgusu sunulacaktır. Olgular; Kliniğimizde izlenen dört olgunun üç (O2, O3, O4) tanesi kız, bir (O1) tanesi erkek idi. Olguların hepsi polikliğimize boy kısaldığı şikayeti ile başvurdu. Başvuru yaşları ortama 6,05±3,15 yıl idi. Başvuru boylarının ortalama SDS'si -2,99±1,33 olarak saptandı. Olguların tümü gestasyonel yaşına uygun doğum boyu ve kilosuna sahipti. Başvuru anındaki kemik yaşlarının, takvim yaşından 1,9±0,6 yıl geri olduğu belirlendi. Olguların tamamına büyüme hormonu uyarı testi yapıldı. Sadece bir olguda (O2) yapılan iki uyarı testine yetersiz yanıt (1,9ug/L -4, 9ug/L) saptandı. Diğer üç olgunun büyüme hormonu uyarı testi yanıtı yeterli bulundu. Olgulara yapılan genetik incelemede, üç hastada NPR2 geninde nokta mutasyonu, bir hastada NPR2 geninde delesyon (O2) saptandı. Üç olguya (O1, O2, O4) aile segregasyonu yapıldı ve tüm olguların bir ebeveyninde aynı mutasyon saptandı. Segrege olan ebeveynlerde de boy kısaldığı tespit edilmesi üzerine, saptanan mutasyonlar anlamlı kabul edildi. Bir olgumuz (O3) kurum çocuğu olduğu için ailesine ulaşılamadı. Üç olgumuza (O1, O2, O4) büyüme hormonu tedavisi başlandı. Bir olgumuz (O1) 6 ay, bir olgumuz (O2) 1 yıl, bir olgumuz (O4) da 2 yıl süreyle büyüme hormonu tedavisi aldı. Bir yıl tedavi alan olgumuzda 0,27 SDS'lik, 2 yıl tedavi alan olgumuzda 0,68 SDS'lik bir boy kazancı saptanırken, 6 ay tedavi alan olgumuzda yeterli boy artışı izlenmedi. Tatışma: NPR2 gen mutasyonları, idiyopatik boy kısıklıklarının önemli sebeplerinden biridir ve büyüme hormonu tedavisine yanıtları umut verici görünmektedir. Bu çocuklarda BH'nun etkinliğini değerlendirmek için geniş serili ve uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: NPR2 Geni, Boy Kısaldığı, Büyüme Hormonu tedavisi

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

	OLGU 1	OLGU 2	OLGU 3	OLGU 4
BAŞVURU YAŞI (YIL)	10,4	6,3	3,5	4
CİNSİYET	Erkek	Kız	Kız	Kız
GENETİK VARYANT	c.1763A>T p.Asp588Val	c.2005C>T p.Arg669Ter	c.2222G>A p.Arg741Gln	9p13.3(35805178_35823009)x1 17.8Knb delesyon
BAŞVURU BOY (SDS)	-1,99	-4,95	-2,48	-2,55
ANNE BOY (SDS)	-1,55	-2,32		-3
BABA BOY (SDS)	-1,01	-2,06		-0,19
DOĞUM KİLOSU (SDS)	-0,12	0,43		-0,91
DOĞUM BOYU (SDS)	-0,24	-0,32		-0,5
BÜYÜME HORMONU UYARI TESTİ PİK DEĞERİ (UG/L)	10,9	1,9-4,9	12,5	20,6
BAZAL IGF-1 (SDS)	-0,87	-1,1	-2,2	-0,74
BÜYÜME HORMONU TEDAVİ SÜRESİ (AY)	6	12		24
BÜYÜME HORMONU ÖNCESİ BOY (SDS)	-2,9	-4,6		-2,65
BÜYÜME HORMONU TEDAVİ SONRASI BOY (SDS)	-2,98	-4,33		-1,97
BOY KAZANCI (SDS)	-0,08	0,27		0,68

S-22 Akondroplazili Çocuklarda Vosoritide Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi

Nazlı Sultan Özsoy¹, Ayşe Karadağ¹, Emine Kaygı Tartıcı¹, Aynura Aliyeva¹, Şerife Ebru Özüdoğru¹, Ülkü Gül Şiraz¹, Nihal Hatipoğlu¹
1 Erciyes Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş

Akondroplazi, 1/20 000 canlı doğum prevalansı olan fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (*FGFR3*) genindeki patojenik varyantların neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Akondroplazili hastalarda onaylanan rekombinant C natriüretik peptid analogu olan vosoritide, epifizleri açık akondroplazili çocuklarda inhibe olan endokondral ossifikasyonu uyarak büyümeyi artırmaktadır.

Genetikle doğrulanan ve *FGFR3* geninde c.1138 G>A(p.G380R) heterozigot patojenik varyant saptanan toplam 19 akondroplazi tanılı hastalarımızdan dört olgumuza vosoritide tedavisi başlandı. Bu dört olgu üzerinden vosoritide tedavisi ile ilgili klinik deneyim paylaşılması amaçlanmıştır.

Olgu 1:

Dokuz yaş 2 aylık kız hasta 4 aylıkken extremitelerde kısalık nedeniyle başvurdu. Öyküsünde miad 3000 gram doğduğu, ebeveynler arasında akraba evliliği olmadığı öğrenildi. İlk muayenesinde ağırlığı 6.2 kg (0.54 SDS), boyu 61 cm (0.44 SDS), boya göre ağırlığı (BGA) % 106, baş çevresi (BÇ) 42.5 cm (1.21 SDS), extremitelerde rizomelik kısalık saptandı. Kranial MRG'de foramen magnum darlığı saptanan hastaya beyin cerrahi takip önerdi. İşitme, göz ve ekokardiyografisi (EKO) normaldi. Nörogelişimi yaşıyla uyumluydu. Genetik olarak akondroplazi tanısı doğrulanan hastaya 7 yaş 6 aylıkken vosoritide tedavisi başlandı. Tedavi ile hastanın çabuk yorulma ve ağrıları azalmış, kalem tutması düzelmişti. Tedavi öncesi 4.95 cm/yıl uzaması olan ve toplam 20 aydır tedavi alan hasta tedavinin ilk yılında büyüme hızı 6 cm/yıl, ikinci yılında 5.9 cm/yıl idi. Toplam 20 ayda 9.7 cm uzadı, ölçümlerinde iyileşme oldu. İlaça bağlı yan etki gözlenmedi.

Olgu 2:

Yedi yaş 9 aylık hasta 1 aylıkken boy kısalığı şikayetiyle getirildi. Öyküsünde miad 3180 gram doğduğu, ebeveynler arasında akraba evliliği olmadığı öğrenildi. İlk muayenede ağırlığı 3.4 kg (-1.25 SDS) boyu 49 cm (-1.8 SDS) baş çevresi 39 cm (1.55 SDS), ön fontaneli 3x3 cm, arka fontaneli kapalı, rizomelik kısalık vardı. Kemik yaşı ve nörogelişimi yaşıyla uyumluydu. İşitme testi, göz ve EKO normaldi. Kranial MRG normal, beyin cerrahi takibindeydi. Genetik olarak akondroplazi tanısı sonrası 6 yaş 5 aylıkken vosoritide başlandı. Tedavi öncesi 2.9 cm/yıl uzaması olan hasta toplam 17 aydır tedavi almakta idi. Tedavinin ilk yılında büyüme hızı 4.5 cm /yıl olan hasta 17 ayda 5.9 cm uzadı. İlaça bağlı yan etki gözlenmedi.

Olgu 3:

Altı yaş 4 aylık hasta dış merkezde akondroplazi ile takipli iken takiplerini kliniğimizde devam ettirmek istediği için 4 yaş 9 aylıkken başvurdu. Hikayesinde 36 hafta 2700 gram doğduğu,

2019 yılında foramen magnum darlığından opere olduğu ve beyin cerrahinin takibinde olduğu öğrenildi. Ebeveynleri arasında akraba evliliği yoktu. Ailevi hedef boyu 180.5 cm (0.7 SDS) idi. İlk muayenesinde ağırlığı 11,5 kg (-3.84 SDS) boyu 78 cm (-6.91 SDS) VKI 18.9 kg/m² (1.91 SDS), rizomelik kısalık ve ölçümleri orantısız idi. Beş yaş 3 aylıkken vasoritide başlandı. EKO'sunda mitral valv prolapsusu, mitral yetmezlik ve patent ductus arteriosus saptandı. Sol kulakta işitme kaybı vardı. Nörogelişimi yaşıyla uyumluydu. Vasoritide tedavisi öncesi 5.5 cm/yıl uzaması olan hasta tedaviyi sadece 4 ay kullandı. Tedavi almıyorken dış merkezde adenotonsillektomi operasyonu esnasında arrest olup kardiyopulmoner resüsitasyonla dönme ve sonrasında uzun süreli yoğun bakım yatışı öyküsü vardı. Sadece geceleri solunum cihazı kullanan hastaya vosoritide tedavisinin kısa dönemde olumlu etkisi gözlenmedi.

Olgu 4:

Altı yaş 3 aylık erkek hasta dış merkezde akondroplazi tanısı ile takipli iken bizde takipli olmak için 3 yaşında başvurdu. Hikayesinde 36 hafta 2900 gr sezeryan ile doğduğu, prenatal akondroplazi tanısı aldığı, adenotonsillektomi nedeniyle opere olduğu, foramen magnum darlığı nedeniyle beyin cerrahinin takibinde olduğu ve ebeveynleri arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Ailevi hedef boyu 169.5 cm (-1.09 SDS) idi. İlk muayenesinde ağırlığı 12.4 kg (-1.43 SDS), boyu 77 cm (-4.99 SDS) VKI 20.9 kg/m² (2.62 SDS), BÇ 56.5 cm (4.19 SDS), ölçümleri orantısız, extremitelerde rizomelik kısalık vardı ve yürüyemiyordu. İşitme ve EKO normal olan hastada göz tembelliği saptandı. Nörogelişimi yaşıyla uyumluydu. Dört yaş 3 aylıkken vosoritide başlandı. Vosoritide öncesi 4,9 cm/yıl uzaması olan hasta toplam 24 ay tedavi aldı. Tedaviyle büyüme hızı ilk yılda 5 cm/yıl, 2. yılda 3.9 cm/yıl idi ve detaylı antropometrik ölçümleri iyileşti. Herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Hastaların tedaviyle gözlenen antropometrik değerlerindeki değişiklikler tablo 1'de verilmiştir.

Sonuç

Vosoritide faz 2 çalışmasında 52 hafta tedavi sonrası plaseboya göre büyüme hızı <5 yaş yılda 0,78 cm iken, > 5 yaş akondroplazili çocuklar yılda 1,57 cm idi. Olgularımızda vasoritide tedavisiyle tedavi öncesine göre yıllık büyüme hızında artış ve antropometrik ölçümlerinde iyileşme saptandı. Tedavi alanlarda vosoritide ile ilgili herhangi bir yan etki (hipotansiyon, enjeksiyon yeri ilgili tahriş) gözlenmemiş olup olgu 3'ün kliniği vosoritide yan etkisi olarak düşünülmemiştir. Vosoritide tedavisi büyüme hızında artış ve morbiditeyi azaltma avantajları nedeniyle akondroplazili hastalarda kullanılabilir.

Tablo 1: Olgularımızın tedavi öncesi ve tedavi süresince antropometrik değerleri.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Takvim yaşı	9 yaş 2/12	7 yaş 9/12	6 yaş 4/12	6 yaş 3/12
Cinsiyeti	kız	kız	Erkek	Erkek
Puberte Tanner evre	1	1	1	1
Toplam tedavi süresi (ay)	20	17	4	24
Tedaviye başlama yaşı	7 yaş 6/12	6 yaş 5/12	5 yaş 3/12	4 yaş 3/12
Tedavi öncesi				
Ağırlık (kg)	17.9	15.7	13.3	13.4
Ağırlık SDS	-2.16	-2.31	-2.95	-2.03
VKI SDS	2.19	1.35	2.44	2.03
Baş çevresi SDS	-0.76	-0.07	1.6	3.09
Toplam tedavi süresi sonunda				
Ağırlık (kg)	21.3	17.5	14.7	17
Ağırlık SDS	-1.8	-2.46	-3.29	-1.98
VKI SDS	1.72	0.93	1.85	2.15
Boy (cm)				
Tedavi öncesi	89.3	92.5	81	83.5
Tedavi 1. Yıl	95.3	97	-	88.5
Toplam tedavi süresi sonunda	99	98.4	87.5	92.3
Boy z skor SDS				
Tedavi öncesi	-6.81	-5.29	-6.73	-5.11
Tedavi 1. yıl	-6.13	-5.37	-	-5.2
Toplam tedavi süresi sonunda	-5.69	-5.32	-6.43	-5.44
Oturma yüksekliği				
Tedavi öncesi	59	64	54	55
Tedavi 1. Yıl	65	68.7	-	60
Toplam tedavi süresi sonunda	66	68.5	55	-
Üst/alt extremité oranı				
Tedavi öncesi	1.55	1.5	1.79	1.73
Tedavi 1. Yıl	1.5	1.6	-	1.44
Toplam tedavi süresi sonunda	1.45	1.37	1.5	1.59
Kulaç-boy farkı				

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Tedavi öncesi	-12.3	-16	-8	-8.5
Tedavi 1. Yıl	-8.3	-15.6	-	-8
Toplam tedavi süresi sonunda	-11	-14.9	-10	-10.3
Yıllık uzama hızı cm/yıl				
Tedavi öncesi	4.95	2.9	5.5	4,9
Tedavi 1. Yıl	6	4.5	-	5
Tedavi 2. Yıl	5.94	3.96	5.9	3.9
Vosoritide dozu (µg/kg/gün)	15	15	15	15

S-23 Boy Kısalığı ile Başvuran Hastalarda Yeni Nesil Dizi Analizi Sonuçlarının Klinik Bulgular ile Değerlendirilmesi

Benav Turan¹, Gülçin Arslan¹, İlkay Ayrancı², Hatice Yelda Yalçın³, Özge Özer Kaya⁴, Eren Er¹, Bumin Nuri Dünder⁵

1 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

2 İzmir Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

3 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği

4 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

5 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı

Giriş: Boy kısalığı, yaşa göre boyun -2 standart deviasyon skorunun (SDS) altında olması olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk döneminde lineer büyüme prenatal dönem özellikleri, beslenme, endokrinolojik, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisi ile düzenlenen bir süreçtir. Genetik tetkiklerin artması ile idiyopatik boy kısalıklarının büyük bir kısmına tanı konabilmektedir. Burada kliniğimizde boy kısalığı nedeni ile genetik panel çalışması yapılmış olan olgularda genetik varyant saptanma sıklığı ve klinik önemi olan varyant saptanan hastaların klinik özelliklerinin sunulması amaçlanmaktadır. **Bulgular:** Kliniğimizde boy kısalığı nedeni ile izlenen 77 hastada genetik boy kısalığı paneli çalışılmıştır. 39 hastanın genetik çalışması devam etmekte olup, 18 hastada herhangi bir varyant saptanmamıştır. Varyant saptanan 20 hastanın 12'si genetik veri tabanlarına göre klinik önemi belirsiz, 8 hasta ise patojenik varyant olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tabloda patojenik varyant saptanan hastalar klinik özellikleri ile sunulmaktadır. **Sonuç:** Son dönemde genetik alanındaki gelişmeler ile idiyopatik olarak bilinen boy kısalıklarına neden olan genetik nedenler belirlenebilmektedir. Boy kısalığına neden olan spesifik genetik etiyolojinin belirlenmesi tanı ve tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır. Ailesel, yapısal ve bilinen diğer nedenler dışlandıktan sonra özellikle ağır boy kısalığı olan olgularda genetik panel ile nadir nedenlerin araştırılmasının önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kısa boy, Lineer büyüme, Yeni nesil dizi analizi

S-24 Boy Kısallığı ile Başvuran ve Açan Geninde Varyantı Olan Olguların Klinik, Radyolojik ve Genotipik Açısından Değerlendirilmesi: İlk Sonuçlar

Abdulkerim Kolkiran¹, Ahmet Kablan², Tuğba Nur Daşar³, Behiye Sarıkaya Özdemir⁴, Elif Can Taşdelen², Abdullah Sezer², Firdevs Dinçsoy Bir², Hande Nur Şengil⁵, Şenay Savaş Erdeve⁴

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik

2 Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

3 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik

4 Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

5 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji

Giriş-Amaç Aggreacan, büyüme plağı ve eklem kıkırdağındaki hücre dışı matriksin önemli bir parçası olan proteoglikan bileşenidir. Aggreacan (ACAN) genindeki heterozigot hastalık yapıcı varyantlar "Kimberley tipi spondilo-epifizyal displazi" ve "Kısa boy, ilerlemiş kemik yaşı, erken başlangıçlı osteoartrit ve/veya osteokondritis dissekans ile birlikte olabilen" hastalıkları ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı boy kısallığı olan ve ACAN geninde varyant saptanan tek merkezdeki olguları klinik, radyolojik ve genotipik özelliklerini incelemektir. Materyal-Metod: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Genetik bölümüne 2023-2024 yıllarında boy kısallığı genetik etyolojisi için başvuran, iskelet displazisi/izole boy kısallığı nedeniyle yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle Klinik ekzom sekanslama veya sanger sekanslama yapılan ve ACAN geninde hastalığa neden olduğu düşünülen varyantlar saptanan 9 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların antropometrik verileri, dismorfik bulguları, anne-baba boyu ve hedef boyu, kemik yaşı, kemik survey bulguları ve genetik test sonuçları incelendi. Bulgular: Tek merkezden toplam 9 hasta değerlendirildi. Olguların 2'i (%22) kız, 8'i (%78) erkekti. Ortanca başvuru yaşı 9,12 (2,74;43,09) yılı. Bir olgu erişkin, iki olgu pubertal, altı olgu prepubertaldi. Olguların ortanca başvuru boy SDS:-3 (-5,3 ; -2,25) olarak ölçüldü. İki olguda boyla birlikte kilo ve baş çevresi <-2SD, bir olguda boyla birlikte kiloda düşüklük (<-2SD) saptandı. İki olguda kulaç-boy farkı >5 cm ölçüldü. Yedi olgunun ebeveynlerinden en az birinin boyu kısa (<-2SD), 2 olgunun ise ebeveyn boyları normaldi. Eşlik eden dismorfik bulgular; rölaf makrosefali, yüksek damak, pektus deformitesi (3 olgu) yüksek alın, uzun yüz, epikantus, dolgun dudaklar, hafif mikroretrognati, yüksek burun kökü (2 olgu), uzun ve yukarı eğimli plapebral aralıklar, hipertelorizm, basık burun köprüsü, düşük yerleşimli ve antevort kulaklar, kalabalık ve düzensiz dişler (1 olgu), kalkan göğüs ve hafif kubitus valgus (1 olgu) olduğu görüldü. Olguların iskelet grafileri değerlendirildiğinde spondülar, epifizyal veya metafizyal displazi bulgusu saptanmadı. Bir olgu dışında kemik yaşı ileriliği saptanmadı. Olguların hiçbirinde osteoartritlik komplikasyon saptanmadı. Üç olguya büyüme hormonu tedavisi başlandı. Ailede boy kısallığı öyküsü 7 (%78) olguda mevcuttu, bunlardan üçünde boy kısallığı olan ebeveyne segregasyon yapıldı. Bir olguda 2 farklı varyant (1 patojenik ve 1 klinik önemi belirsiz) saptanırken diğer olgularda birer adet heterozigot, 5 farklı patojenik veya olası patojenik varyant saptandı. Varyantlar 2, 4(2 varyant), 6, 7, 10 ve 12. Exonlardaydı. İki varyant ClinVar'da daha önce bildirilmiş iken kalan beş varyant daha önce bildirilmemişti (novel). Varyantların üçü nonsense, ikisi frameshift, biri splice-site birisi missens olarak saptandı. En ağır boy kısallığı erişkin hastadaydı (43,09 yaş) (-5,3 SDS). Diğer sekiz olguda ise iki varyanta sahip olan olguda boy kısallığı diğerlerine göre daha belirgindi (-4,6 SDS). Sonuç: Boy kısallığına neden olan Agrekan ile ilişkili iskelet displazileri (ACANopati) son yıllarda genetik testler sayesinde oldukça ilgi çekmektedir. Bu olgularda boy kısallığı değişkendir ve genelde aile öyküleri mevcuttur. Kemik yaşı ileriliği ve osteoartiküler komplikasyonlar bilinenin aksine zorunlu değildir ve izole boy kısallığı olan olgularda bildirilmektedir. ACAN ilişkili boy kısallığı olan olguların büyüme hormonu tedavisinden fayda görebilecekleri literatürde bildirilmesi nedeniyle özellikle ailesel ve idiyopatik boy kısallığı olan olguların ayırıcı tanısında ACANopati akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: ACAN, Boy Kısallığı, İskelet Displazisi, Büyüme hormonu tedavisi

S-25 Noonan Sendromu Tanılı Çocuklarda Büyüme Hormonu Tedavisinin Öngörülen Yetişkin Boyuna Etkisi

Murat Çağlar Karataş¹, İbrahim Mert Erbaş¹, Ceren Yılmaz Uzman², Behzat Özkan¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü

Giriş: Noonan Sendromu (NS), birçok organ sisteminin etkilendiği ve boy kısalığı ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Bu hastalarda büyüme hormonu (BH) tedavisi, büyüme hızlarının ve nihai boy standart deviasyon skorunun (SDS) artırılmasında etkilidir. Literatürde, BH tedavisi alan hastalarda tedavi yanıtının ve öngörülen yetişkin boyundaki (ÖYB) değişimin değerlendirilmesi için uygun zamanlama konusunda bir uzlaşma yoktur. Biz de bu çalışmada, NS'li çocukların izleminde BH'nin kemik yaşı ve ÖYB üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde 2013-2024 yılları arasında Van der Burgt kriterlerine göre klinik ve/veya genetik olarak NS tanısı alan 0-18 yaş arasındaki tüm hastalar dahil edildi. Olguların başvuru anındaki antropometrik ölçümleri ve tetkik sonuçları geriye yönelik olarak incelendi. BH tedavisi başlanan hastaların tedavi özellikleri ve iki yıllık izlemde yıllık büyüme hızları, kemik yaşı ve ÖYB değişimleri, laboratuvar tetkikleri değerlendirildi. ÖYB, Roche- Wainer- Thissen yöntemiyle hesaplandı. Sonuçlar ortanca (en küçük-en büyük) değer olarak sunuldu. Bulgular: Çalışmaya dahil eden olguların (n=19) takvim yaşı 6,3 (1,5 – 13,9) yıldır, 10'u (%52,6) kız, 16'sı (%84,2) prepubertaldir. Antropometrik ölçümlerinde ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi SDS değerleri sırasıyla -1,6 [(-3,7) – 1,3], -2,6 [(-4,3) – 1,1], -0,3 [(-3,1) – 0,9] ölçüldü. En sık saptanan klinik bulgular kardiyovasküler anomaliler (%89,5) ve boy kısalığı (%73,6) idi. Moleküler genetik analiz sonucunda en sık (%68,4) PTPN11 geninde patojenik varyant bulundu. On olguya (%52,6) BH tedavisi başlandı ve tedavi dozu 35,5 (32 – 50) mcg/kg/gün idi. BH tedavisi başlanan NS hastalarının boy SDS değerleri daha düşüktü (p=0,009). Bu hastaların kemik yaşı/takvim yaşı oranı 0,6 (0,3 – 1), hedef boy SDS -0,6 [(-2,8) – 0,6], ÖYB SDS -1,6 [(-2,6) – (-0,6)] hesaplandı. BH tedavisi alan olguların kemik yaşı/takvim yaşı oranı tedavi altında ilk yıl artarken (p=0,015), ikinci yılda anlamlı değişim göstermedi (p=0,093). ÖYB de tedavinin birinci yılında -1,3 [(-2,1) – (-0,7)] SDS'ye yükselirken (p=0,015), ikinci yılda anlamlı artış olmadı (-1,3 [(-2,0) – (-0,1)] SDS; p= 0,612). Hastaların BH tedavisi sonrası birinci yılda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri artış gösterirken (p=0,017 ve 0,012), tedavinin ikinci yılında anlamlı fark yoktu (p=0,674 ve 0,093). Sonuç: Bu çalışmada, NS hastalarında BH tedavisi ile kemik yaşındaki ilerlemenin ve ÖYB'deki kazanımın ilk yıl belirgin olduğunu ancak sonrasında benzer seviyede kaldığını gösterdik. Benzer şekilde, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin de tedavinin ilk yılından sonra anlamlı değişim göstermediğini saptadık. Bu sonuçlar, NS'li çocukların BH tedavisi sonrası tedavi yanıtı ve uzun dönemde boy tahmini için ilk yıl sonunda değerlendirme yapmanın uygun olduğunu, daha ileri dönemde anlamlı değişiklik olmadığını ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: Rasopati, rekombinant büyüme hormonu, boy kısalığı, nihai boy

S-26 Rasopati Tanılı Hastalarda Genotip-Fenotip İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi

Gülümay Vural Topaktas¹, Berna Eroğlu Filibeli¹, Gülçin Arslan¹, Emrullah Arslan¹, Tayfun Çinleti², Taha Reşid Özdemir³, Bumin Nuri Dünder⁴

1 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

2 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları

3 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

4 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilimdalı

GİRİŞ: RASopatiler, RAS/MAPK yolağındaki görev alan genlerdeki mutasyonların neden olduğu sendrom grubudur. Noonan sendromu (NS) bu gruptaki en sık görülen RASopati olup; dismorfik yüz, kısa boy, doğuştan kalp hastalıkları ve değişen derecede gelişim geriliği ile karakterizedir. Bu raporda, kliniğimizde takip edilen ve moleküler düzeyde tanı alan RASopatili olgularının klinik ve moleküler özelliklerinin gözden geçirilmesi ve genotip-fenotip ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **BULGULAR:** RASopati genetik tanısı alan 11 hastanın 7'si (%63,6) erkek, 4'ü (%36,4) kızdı. Hastaların en sık başvuru şikâyeti boy kısalığı idi fakat epilepsi ve astım gibi farklı hastalıkların etyolojik sebepleri araştırılırken genetik tanı alanlar da bulunmaktaydı. Hastaların ortalama tanı yaşı 8.1 (0,8-15,6) yıl iken ortalama kilo SDS'i -2,03 (-4,51/-0,49), boy SDS'i -1,84 (-4,75/0,21) ve VKİ SDS'i -1,6 (-2,79/0,23) idi. Tipik yüz görünümü ve göğüs deformitesi 11 hastada en sık görülen fizik muayene bulgusuydu. Hastaların moleküler tetkiklerin 8 (%72,72)'inde PTPN11 varyasyonu saptanırken, 1'er hastada SOS1 ve BRAF mutasyonu, 1 hastada da LZTR varyasyonu mevcuttu. Olgu serimizde en sık gözlenen varyasyon, iki kardeş hastada görülen PTPN11 novel c.316 G>C olup veri tabanlarında muhtemel patojenikti, bir diğer novel varyasyon ise BRAF geni c.826 G>C idi ve veri tabanlarında muhtemel patojenik olarak yorumlandı. 8 hastada (%72,72) doğumsal kalp hastalığı olup en sık kalp rahatsızlığı pulmoner stenozdu (%36). 7 erkek hastanın 3 (%42,8) 'ünde inmemiş testis öyküsü vardı. Takiplerinde 5 hastaya (%45,45) büyüme hormonu tedavisi başlandı. Hastaların antropometrik, klinik ve genetik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. **Sonuç:** Bu raporda hastalarımızdaki farklı fenotipik özellikler ve tanı konulma süreçleri RASopatilerin genetik olarak en heterojen endokrinolojik hastalıklardan biri olduğunu doğrulamaktadır. Bu hastalardaki kullanılan tanı kriterleri konusunda fikir birliğinin olmaması, bu hastalıkların tanısını, özellikle erken bebeklik döneminde ve yetişkinlikte, zorlaştırmaktadır. Tanının prognostik önemi hastalığın öngörülebilir ve tedavi edilebilir komplikasyonları (kardiyak hastalığın yaygınlığı ve kapsamı, bilişsel ve büyüme bozukluğunun derecesi, kansere yatkınlık) nedeniyle hasta yönetimi üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir.

Anahtar Kelimeler: RASopati, noonan

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Hastalar	1.Hasta	2.Hasta	3.Hasta	4.Hasta	5.Hasta	6.Hasta	7.Hasta	8.Hasta	9.Hasta	10.Hasta	11.Hasta
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Erkek	Erkek	Kız	Kız	Erkek
Yaş	5 yaş 9 ay	6 yaş 9 ay	8 ay	15 yaş 8 ay	12 yaş 8 ay	5 yaş	13 yaş 6 ay	8 ay	6 yaş 9 ay	7 yaş	8 yaş 3 ay
Başvuru Şikayeti	Boy kısalığı (SGA)	Epileptik nöbetler	Epileptik nöbetler	Üsereatif kolit ned takipli SGA	NF-1ön tanısı ile tetkik edilirken	Boy kısalığı	Boy kısalığı	Hipogliseremi		Prolaktin yüksekliği ile endokrin başvurusunda fenotipik özellikleri	Astım Allerjik rinit
Genetik	PTPN11 (c.172A>C) p.Asn58His (Patojenik)	PTPN11 (c.316G>C) p.Asp106His Heterozigot (Novel)	PTPN11 (c.316G>C) p.Asp106His Heterozigot (Novel)	PTPN11 (c.794G>A) p.Arg265Gln (Heterozigot) (Patojenik)	PTPN11 (c.836A>G) p.Y279C (Patojenik)	PTPN11 (c.417G>C) p.Glu139Asp Heterozigot (Patojenik)	PTPN11 c.1510A>G p.Met504Val Heterozigot (Patojenik)	PTPN11 (c.211T>C) (Patojenik)	LZTR C.-6C>T varyasyonu Heterozigot Noonan 2 ve 10 için anlamlı	BRAF (c.826G>C) p.Val276Leu Heterozigot (Muhtemel Patojenik)	SOS1 (c.1642A>C) p.Ser548Arg Heterozigot (Patojenik)
Ağırlık	13 kg (-3.82 SDS)	21 kg (-0.52 SDS)	7.2 kg (-1.34 SDS)	39.8 kg (-3.23 SDS)	36 kg (-1.49 SDS)	16.2 kg (0.07 SDS)	31 kg (-1.98 SDS)	4.8 kg (-4.51 SDS)	15 kg (-2.75 SDS)	21.2 kg (-0.49 SDS)	21.5 kg (-1.09 SDS)
Boy (Neyzi ve Malaquias)	101.5 cm (-3.02 SDS) (-0.37 SDS)	119.2 cm (-0.21 SDS) (1.91 SDS)	71 cm (0.09 SDS) (5.35 SDS)	153.4 cm (-2.83 SDS) (1.11 SDS)	142 cm (-1.98 SDS) (1.64 SDS)	102 cm (-2.02 SDS) (0.53 SDS)	148.8 cm (-2.26 SDS) (1.47 SDS)	58.5 cm (-4.75 SDS) (-1.94 SDS)	108.5 cm (-2.28 SDS) (-0.35 SDS)	115 cm (-1.23 SDS) (1.16 SDS)	129.5 cm (0.21 SDS) (2.2 SDS)
Vacut Kitle İndeksi SDS	12.62 (-2.48 SDS)	14.78 (-0.60 SDS)	14.28 (-2.11 SDS)	16.91 (-2.13 SDS)	17.86 (-0.56 SDS)	15.57 (0.07 SDS)	14 (-2.79 SDS)	14.03 (-2.46 SDS)	12.74 (-2.17 SDS)	16.03 (0.23 SDS)	12.82 (-2.67 SDS)
Hedef boy	171.2 cm (-0.73 SDS)	165.25 cm (-1.78 SDS)	165.25 cm (-1.78 SDS)	166.5 cm (-1.57 SDS)		177 cm (0.06 SDS)				163.5 cm (0.07 SDS)	
Buyüme hormonu tedavisi kullanımı	4 yıl	-	-	3 ay	1.5 yıl	6 yıl	6 yıl			-	-
	-Prepubertal -Antevert kulak	-Prepubertal -Düşük kulak -Uzun yüz	-Prepubertal -Hipertelorizm -Burun kökü baskı	-Puverte evre 4 -Noonan fenotipi yok	-Puverte evre 4 -Epikantus -Frontal bossing -Kısa yele boyun	-Prepubertal -Sağ inmemiş testis+	-Puverte evre 3 -Pektus excavatum	-Prepubertal -Düşük kulak -Baskı burun	-Prepubertal -Hipertelorizm -Uzun yüz	-Prepubertal -Epikantus -Sindaktili -Üçgen yüz	-Prepubertal -Antevert kulak -Geniş burun kökü

S-27 Igsf1 Geninde Patojenik Varyant Saptanan Olgularda Klinik ve Genetik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Zehra Yavaş Abalı¹, **Ummahan Tercan**², Aslı Derya Kardelen Al², Güven Toksoy³, Firdevs Baş², Zehra Oya Uyguner³

1 İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul, Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Endokrinolojisi Bd, İstanbul

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Endokrinolojisi Bd, İstanbul

3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İstanbul

Giriş: IGSF1 geni (OMIM*300137, Immunoglobulin superfamily, member 1) kromozom Xq26.1 bölgesinde yer alır ve hipofizde önemli rolü olan bir transmembran glikoproteinini kodlar. Bu gendeki hemizigot patojenik varyantlar, santral hipotiroidi, erken testiküler büyüme ile uyumsuz gecikmiş testosteron artışı, prolaktin eksikliği, geçici kısmi büyüme hormonu (BH) eksikliği, erişkin dönemde makroorşidizm, dikkat eksikliği gibi çeşitli klinik özelliklere neden olur. Bu bildiride, IGSF1 eksikliği saptanan olgular sunulmaktadır. Yöntem: Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde çoklu hipofiz hormon eksikliği (ÇHHE) tanısı ile izlenen ve moleküler genetik analiz ile IGSF1'de patojenik varyant saptanan üç aileden üç erkek olgunun klinik, biyokimyasal ve moleküler verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bulgular: Boy kısalığı (Olgu 1) ve santral hipotiroidi tanısı (Olgu 2, Olgu 3) ile başvuran olguların başvuru yaşları sırası ile 13,2 yaş, 7,3 yaş ve 10,3 yaş idi. Olgu 1 ve 2, LGA (large for gestational age) idi. Başvuru sırasında Olgu 1'in boyu -2,0 SDS, Olgu 2'nin boyu 0,9 SDS, Olgu 3'ün ise -0,3 SDS idi. Tüm olguların farklı yaşlarda tespit edilen santral hipotiroidisi ve prolaktin eksikliği mevcuttu. Olgu 1 ve Olgu 2'ye yıllık büyüme hızlarının düşük olması ve BH uyarı testinde BH eksikliği saptanması nedeniyle 13,5 yaşında ve 11,5 yaşında BH tedavisi başlanmıştı. Makroorşidisi olan Olgu 2'nin 13,4 yaşında testis hacmi 20 mL olmasına rağmen testosteron düzeyi 0,89 ng/dL idi. Olgu 3'ün ise 11,5 yaşında iken testis hacmi 10 mL idi ve testosteron düzeyi 0,54 ng/mL idi. Olgu 1'in erişkin boyu 168,0 cm idi. Olgu 2, üç yıl BH tedavisi kullanmıştı ve erişkin boyu 178,0 cm idi. Genç erişkin dönemde Olgu 1'in IGF1 düzeyi yüksek saptanmasına rağmen Olgu 2'nin IGF1 düzeyi normal idi. Olgu 3'ün büyüme hızı normal idi ve BH eksikliği saptanmamıştı. Son değerlendirmede tüm olgular L-tiroksin tedavisi ile ötiroid durumda izlenmekteydi. Olgu 1'de laboratuvar ve klinik bulguları IGSF1 eksikliğini düşündürmesi nedeniyle IGSF1 geni Sanger dizi analizinde hemizigot NM_001170961.1: c.3559C>T/p.(Gln1187*) varyantı saptanmıştı. Diğer iki olguda ise ÇHHE yeni nesil dizileme (YND) panel analizinde Olgu 2'de hemizigot c. 2395C>T/p.(Arg799*) ve Olgu 3'te hemizigot c.3375 G>A/p.(Trp1125*) (novel) patojenik varyant saptandı. Tüm olguların anneleri heterozigot taşıyıcıydı. Sonuç: Santral hipotiroidi ve/veya prolaktin eksikliği varlığında LGA doğum öyküsü, BH eksikliği, geç ergenlik döneminde IGF1 artışı gibi klinik özellikler IGSF1 eksikliğini akla getirmelidir. İzole santral hipotiroidi ve testis büyümesi gibi özgün bulguların varlığında hedef gen analizi tanı konulabilse de günümüzde YND tekniklerine ulaşılabilirlik sayesinde ÇHHE ve silik bulguları olan olgular da tespit edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: IGSF1, hipoprolaktinemi, büyüme hormon eksikliği, santral hipotiroidizm, makroorşidizm

References:

1. Joustra, S D et al. “The IGSF1 deficiency syndrome: characteristics of male and female patients.” *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 98,12 (2013)
2. Fourneaux, Rachel et al. “IGSF1 mutations are the most frequent genetic aetiology of thyrotropin deficiency.” *European journal of endocrinology* vol. 187,6 787-795. 3 Nov. 2022,

S-28 Albright'ın Herediter Osteodistrofisi Benzeri Fenotip ile Prezente Olan Nadir İki Farklı Nörogelişimsel Bozukluk

Ece Eker¹, Hatice Mutlu¹

¹ Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Giriş: Brakidaktili tip E (BDE) izole bir özellik olarak veya daha karmaşık sendromların (örneğin; Albright Herediter Osteodistrofisi (AHO)/ psödohipoparatiroidizm (PHP), Bilginturan sendromu, 2q37 delesyon sendromu) bir parçası olarak ortaya çıkabilen nadir bir brakidaktili tipidir. AHO kısa boy, yuvarlak yüz, subkutan ossifikasyon, diş anomalileri ve BDE ile seyrederek; olgularda obezite ve gelişimsel gerilik görülebilir. Hastalarda sıklıkla psödohipoparatiroidi izlenir. Bu bildiride kliniğimizde AHO benzeri fenotip ile tetkik edilen ancak farklı tanıları alan iki olgu sunulmuştur. Olgu sunumu: Olgu 1: 12 yaşında kız hasta boy kısalığı, metakarpal kısalık nedeniyle danışıldı. 36 hafta 1670 gram olarak doğduğu; postnatal dönemde prematürite ve beslenme izlemi için yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) takip edildiği öğrenildi. Anne-babası uzak akraba olan hastanın aile öyküsünde ek özellik yoktu. Hastanın nörogelişimsel dönüm noktalarında geride kaldığı öğrenildi. 2 yaşındayken nöbet geçirmeye başladığı öğrenilen hasta iki antiepileptik kullanmaktaydı. Fizik bakışında vücut ağırlığı: 31,5 kg (SDS:-2,74), boy: 126 cm (SDS:-5,01), baş çevresi: 48 cm (SDS:-4,71) idi; bifrontal darlık, şiş göz kapakları, aşağı dönük palpebral fissürler, düşük yerleşimli büyük kulaklar, bülböz burun ucu, dağınık yerleşimli dişler, yüksek damak, prognatizm, brakidaktili görüldü. Direkt radyografide her iki elde 3-4-5. metakarpaller ve her iki ayakta 3-4. metatarsal kemiklerde kısalık saptandı. Hastanın genetik analizinde PRMT7 geninde olası patojenik novel homozigot bir varyant (c.961del) saptandı. Hasta 'Kısa Boy, Brakidaktili, Entelektüel gelişim geriliği ve Nöbetler (SBIDDS)' (#MIM:617157) tanısı ile takibe alındı. Olgu 2: 12 yaşında kız hasta boy kısalığı, hipotiroidi, kaba yüz görünümü olması nedeniyle psödohipoparatiroidi ön tanısı ile danışıldı. Prenatal risk faktörü olmayan hastanın 37 hafta 3300 gram olarak doğduğu; postnatal dönemde asfiksi ve erken neonatal sepsis nedeniyle YDYBÜ'de takip edildiği öğrenildi. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Aile öyküsünde ek özellik olmayan hastanın gelişimin dönüm noktalarında geride kaldığı öğrenildi. Konjenital hipotiroidi nedeni ile levotiroksin kullandığı öğrenildi. Fizik bakışında vücut ağırlığı: 37 kg (SDS:-1,35), boy: 142 cm (SDS:-2), baş çevresi: 48 cm (SDS:-4,39), kaba yüz görünümü, geniş palpebral aralık, bülböz burun ucu, geniş ağız, makroglossi, prognatizm, brakidaktili, sol ayak 4. parmağın proksimal çıkışlı olduğu görüldü. Direkt radyografide sol ayak 4. metatarsal kemikte ve bilateral ellerde 5. metakarpal kemikte kısalık saptandı. Parathormon seviyesi 86 pg/ml (ref:15-65 pg/ml) idi. Hastanın genetik analizinde CHAMP1 geninde daha önce hastalık ile ilişkilendirilmiş patojenik heterozigot missense bir varyant (c.1192C>T) saptandı. Hasta 'Hipotoni, Dil gelişim bozukluğu ve Dismorfik özelliklerle seyreden nörogelişimsel bozukluk' (NEDHILD)/'CHAMP1-ilişkili nörogelişimsel bozukluk' (MIM# 616579) tanısı ile takibe alındı. Sonuç: PRMT7 ilişkili nörogelişimsel bozukluk kısa boy, brakidaktili, zihinsel gelişim bozukluğu ve nöbetlerle karakterizedir. Hastalarda kısa boy (-1,4 ila -2,9 SDS), obezite, brakidaktili ve AHO'yu anımsatan kısa metakarpal ve metatarsal kemikler vardır. CHAMP1-ilişkili nörogelişimsel bozukluk zihinsel gelişimde bozulma, konuşma ve dil bozukluğu, mikrosefali, nöbetler, hipotoni, oftalmolojik sorunlar, kabızlık/gastroözofageal reflü ve otizm ve uyku bozuklukları gibi davranış sorunlarıyla ilişkili çok nadir bir nörogelişimsel bozukluktur. Şimdiye kadar 42 hasta bildirilmiştir. BD ya da BDE daha önce bu sendromun bir parçası olarak bildirilmemiştir. AHO benzeri fenotip, geniş bir hastalık spektrumu ile ortak bulgular gösterebilir. Ayırıcı tanıda ayrıntılı klinik değerlendirme ve genetik analizlerin uygun kombinasyonu ile doğru tanı koymak mümkündür. Farklı tanı alan bu olgular AHO benzeri fenotipin ayırıcı tanısına dikkat çekmek amacıyla bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Albright'ın herediter osteodistrofisi benzeri fenotip, boy kısalığı, brakidaktili tip E

S-29 Klinik ve Moleküler Heterojen Yolak Hastalıkları: Rasopati Sendromları

Türkan Turkut Tan¹, Durdugül Ayyıldız Emecen¹, Enise Avcı Durmuşalioğlu¹, Yusuf Can Doğan¹, Zehra Burcu Yılmaz¹, Deniz Özalp Kızılay², Tahir Atik¹, Özgür Çoğulu¹, Esra Işık¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Giriş-Amaç: "RASopatiler" terimi ilk kez 2009 yılında Tidyman ve Rauen tarafından ortaya atılmıştır. Bu terim, klinik olarak örtüşen çoklu sistem bozukluklarını kapsayan bir grup hastalığı ifade eder. Bu hastalıkların ortak moleküler patogenezi, altta yatan genetik varyasyonların RAS/mitogen aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolağının bileşenlerini veya modülatörlerini etkilemesi ve bu yolak üzerinden sinyal akışının düzensizleşmesine yol açmasıdır. RASopatiler; Noonan sendromu (NS) ve ilişkili bozukluklar, Nörofibromatozis tip 1 ve ilişkili bozukluklar, "Sistemik olmayan" RASopatiler ve Mozaik RASopatiler olmak üzere dört ana gruba ayrılmaktadır. RASopatiler arasında en yaygın form, her 1000 ile 2500 yenidoğanda bir görülen Noonan sendromudur. Bu hastalar genellikle tipik yüz dismorfizmi, konjenital kalp defektleri, kısa boy, ektodermal anormallikler ve değişken derecelerde entelektüel yetersizlik gibi ortak klinik özellikler sergiler. Bununla birlikte, bu fenotipler yüksek düzeyde genetik heterojenlik gösterir ve çok sayıda gen varyantından kaynaklanmaktadır. Klinik ve genetik çeşitliliğin yüksek olması tanı sürecini oldukça zorlaştırmaktadır. Yeni nesil dizileme tabanlı yaklaşımlar, birden çok genin eşzamanlı olarak değerlendirilmesi ve hastalığa neden olan yeni genlerin tanımlanmasını hızlandırmakta aynı zamanda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve potansiyel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine de olanak tanımaktadır. Bu çalışmada, RASopati spektrum bozukluğu tanısıyla takip edilen olguların klinik bulgularını ve moleküler özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık. **Yöntem:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda, RASopati spektrum bozukluğu tanısı almış toplam 16 olgunun klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. NS fenotipik bulguları göstermeyen NF-1 tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 16 olgunun %50'si kadın (n=8), %50'si (n=8) erkekti. Olguların %93,7'sinde (n=15) patojenik/olası patojenik varyant tespit edildi. Olguların %62,5'inde (n=10) Noonan ve ilişkili hastalıklar genlerinde (PTPN11 beş olgu, BRAF iki olgu, SHOC2 bir olgu, SOS1 bir olgu, KRAS bir olgu) varyant saptandı. NS olgularının tamamında kraniofasial dismorfik bulgular tespit edildi. Pitozis (%82), hipertelorizm (%63) ve aşağı eğimli palpebral fissürler (%54) en sık görülen bulgular arasındaydı. Kısa boy olguların %54'ünde tespit edildi. Kardiyovasküler bulgular olguların %54'ünde mevcuttu ve en sık pulmoner stenoz (%33,3), hipertrofik kardiyomiopati (%33,3) ve septal defektler (%33,3) saptandı. Olguların %25'i (n=4) "Sistemik olmayan" RASopati grubundaydı ve RASA1 geninde 3 farklı varyant saptandı. Bu varyantlardan ikisi daha önce literatürde bildirilmemişti. Bir olguda (%6,25) NF-1 geninde daha önce literatürde bildirilmemiş bir varyant saptandı ve klinik ve moleküler bulgularıyla NF-NS tanısı aldı. Hastaya yaygın pleksiform nörofibromları nedeniyle Selumetinib tedavisi planlandı. İzole mozaik RASopati tanısıyla takip edilen bir olguda (%6,25) cilt biyopsisinden izole edilen DNA örneğinde KRAS, NRAS, HRAS genlerinde herhangi bir varyant saptanamadı. **Sonuç:** Bu çalışma, RASopatilerin klinik ve moleküler çeşitliliğini vurgulamaktadır. Klinik ve genetik çeşitlilik tanıyı zorlaştırırsa da, yeni nesil dizileme (NGS) yöntemlerinin yaygın kullanımı tanı oranını önemli ölçüde artırmıştır. Sebep olan mutasyonun gösterilerek kesin tanının konulması, yalnızca daha sağlıklı bir genetik danışma ve prognoz öngörüsü sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve potansiyel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine de olanak tanımaktadır.

Anahtar Kelimeler: rasopati, noonan, yeni nesil dizileme

S-30 Ngs Tabanlı Cnv Analiziyle 3M Sendromunda Yeni Bir Varyant: Ccdc8 Tüm Gen Delesyonu

Enise Avcı Durmuşalioğlu¹, Hayrullah Manyas², Türkan Turkut Tan¹, Yusuf Can Doğan¹,
Esra Işık¹, Özgür Çoğulu¹, Tahir Atik¹

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

2 Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastahanesi, Çocuk Endokrin Hastalıkları

Giriş – Amaç 3M sendromu, prenatal ve postnatal dönemde belirgin büyüme geriliği, üçgen yüz, dolgun burun ucu, uzuniltrum, kalın dudaklar gibi karakteristik yüz özellikleri ve normal zeka ile tanımlanan bir sendromdur. Literatürde bildirilen olguların yaklaşık %77,5’inde CUL7, %16’sında OBSL1, %5’inden daha azında ise CCDC8 genindeki biallelik patojenik varyantların hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, 3M sendromunun tipik klinik bulgularını taşıyan ve klinik ekzom sonucunda yeni nesil dizi analizi (NGS) tabanlı kopya sayısı değişikliği (CNV) analizi ile CCDC8 geni tüm gen delesyonu tanımlanan bir aile sunularak, sendromun klinik ve moleküler profilinin genişletilmesi amaçlanmıştır. Olgu Dört yaşındaki erkek hasta, boy kısalığı ve dismorfik özellikler nedeniyle değerlendirildi. Prenatal ultrasonografide ekstremite kısalığı saptanan hasta, termde 2800 gram doğmuş ve solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda izlenmişti. İnfant dönemden itibaren boy kısalığı nedeniyle takip edilen hastanın yürümesi 1,5 yaşında, konuşması ise 2 yaşında başlamıştı. Anne ve babası akrabaydı ve iki kardeşinde de benzer bulgular mevcuttu. Fizik muayenesinde boyu 78 cm (-4 SDS), vücut ağırlığı 12,5 kg (-2,5 SDS) ve baş çevresi 48,7 cm (-1,62 SDS) idi. Göze çarpan bulgular arasında rölatif makrosefali, kalın kaşlar, epikantus, dolgun burun ucu, düşük ve belirgin kulaklar, kalın dudaklar, evertte alt dudak, mikrognoti, küçük ve geniş el-ayaklar, eklem gevşekliği ve belirgin lomber lordoz vardı. İskelet grafilerinde uzun kemiklerin ince olduğu ve metafizlerin hafifçe genişlediği gözlemlendi. Hastadan 3M sendromu ön tanısıyla daha önce yapılan CUL7 ve OBSL1 gen analizlerinde herhangi bir patojenik varyant saptanmamıştı. Genetik heterojenitenin yüksek olduğu ayırıcı tanımlar nedeniyle Roche HyperCap DS Inherited Disease Panel kiti ile klinik ekzom analizi yapıldı. GATK-gCNV yöntemiyle gerçekleştirilen NGS tabanlı CNV analizinde, 19. kromozomda CCDC8 genini tamamen kapsayan, yaklaşık 2140 kb boyutunda homozigot delesyon saptandı. Aynı delesyon, hastanın etkilenmiş iki kardeşinde de NGS tabanlı CNV analizi ile doğrulandı. Sonuç CCDC8 genindeki biallelik patojenik varyantlar, 3M sendromunun nadir nedenleri arasında yer alır ve literatürde daha önce tüm gen delesyonu tanımlanmamıştır. Bu çalışmamız, 3M sendromunun klinik ve moleküler profilini genişletmekle birlikte, NGS tabanlı CNV analizinin genetik tanı süreçlerindeki önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: 3M sendromu, CCDC8, NGS, CNV

S-31 Sendromik Boy Kısallığı ile Değerlendirilen Olguların Klinik ve Genetik Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Favize Maden Bedel¹, Ayşe Sena Dönmez¹, Atilla Çayır²

¹ Erzurum Şehir Hastanesi

² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Sendromik boy kısallığı, genetik veya çevresel faktörlerin neden olduğu, belirli bir sendromla ilgili olarak ortaya çıkan boy kısallığıdır. Bu tür boy kısallığı, genellikle diğer fiziksel, zihinsel veya gelişimsel anomalilerle birlikte görülür. Sendromik boy kısallığı nedenleri arasında tek gen varyantları, kromozomal anomaliler ve metabolik bozukluklar yer alır. Özellikle Turner Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Trizomi 21, 22q delesyon sendromu ve akondroplazi gibi sendromlar en sık nedenler arasında yer almaktadır. Hastanemizde sendromik boy kısallığı nedeniyle değerlendirilen hastalardan trizomi 21, akondroplazi gibi daha sık görülen hastalığı olanlar çıkarılarak, kalan 22 hastanın yaş, cinsiyet, anne baba akrabalığı, parental ve natal öyküleri kaydedildi. Antropometrik ölçümleri, dismorfik yüz özellikleri, eşlik eden klinik bulgular açısından değerlendirme yapıldı. Hastalardan elde edilen veriler eşliğinde uygun moleküler testler seçilerek, hastaların 20'sine tüm ekzom sekanslama, 2 hastaya ise kromozomal mikroyarray, 1 hastaya Silver-Russel MLPA çalışıldı. Elde edilen sonuçlar 'American Collage of Medical Genetics, 2015' kriterlerine göre sınıflandırıldı. Üç hastaya mevcut testler ile tanı konulamadı. İki hastaya mikrodelsyon sendromu tanısı konuldu. Yirmi hastaya ise tek gen hastalığı tanısı konuldu. Sonuç olarak mevcut genetik testler ile tanı konulamayan hasta oranı %13,6 olarak bulunmuş olup, klinik bulgular eşliğinde ön tanı oluşturarak uygun test seçimi ve değerlendirme tanı koyma oranını arttırmıştır. Tanı konulamayan hastalar için reanaliz planlanmış olup, ileri genetik tetkiklerin yapılması da düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: genetik kısa boy

S-32 Sendromik Diyabetes Mellitus’Lu Olguda Yeni ve Nadir Bir Neden: Ppp1R15B Gen Mutasyonu

Deniz Erden¹, Uluç Yiş ², Ayça Aykut ³, Asude Durmaz³, Korcan Demir ¹, Ayhan Abacı ¹, Ece Böber ¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş Sendromik diyabet, çeşitli genlerdeki mutasyonların neden olduğu ve farklı organ tutulumlarıyla birlikte görülen nadir bir diyabet türüdür. Bu mutasyonlardan bazıları endoplazmik retikulum (ER) stres yanıtını etkileyerek pankreas beta hücrelerinin işlevini bozar ve apoptoza yol açar. PPP1R15B geni, ER stres yanıtının düzenlenmesinde rol oynar; literatürde bu gende mutasyonu olan dört olgu bildirilmiştir ve aynı varyant (R658C) saptanmıştır. On beş ve yirmi sekiz yaşlarındaki iki kardeşte, mikrosefali, kısa boy, mental retardasyon ve diyabet tanımlanmıştır. Başka bir aileden üç ve beş yaşlarındaki iki kardeşte ise mikrosefali, kısa boy ve mental retardasyon bildirilmiştir. Sunulan vakamız, aynı pozisyonda farklı bir mutasyona sahiptir ve diyabet bildirilen üçüncü vakadır. Olgu Büyüme geriliği ve hafif TSH yüksekliği (7,96 mIU/L) nedeniyle getirilen altı aylık erkek olgunun miadında, normal ağırlıkta doğduğu, anne ve babasının aynı köyden olduğu öğrenildi. Ağırlığı 5,3 kg (-2,96 SDS), boyu 57 cm (-4,07 SDS), baş çevresi 37,7 cm (-4,43 SDS) idi. Fizik muayenesinde aktif görünümde, ses ve obje takibi vardı. Ön fontaneli 3x2 cm açık, testisler iki taraflı skrotumda, 1 ml olarak palpe edilmişti. Serbest T4 1,24 ng/dL (0,5-1,51) TSH 4,46 mIU/L (0,38-5,33) olarak saptandı. TRH uyarı testinde 0, 20, 40 ve 60. dakikalarda TSH değerleri sırasıyla 3,36 mIU/L, 19,1 mIU/L, 9,01 mIU/L, 6,79 mIU/L ve prolaktin değerleri 8,36 ng/mL, 41,5 ng/mL, 17,3 ng/mL, 12,8 ng/mL idi. Hastanın büyüme geriliği olması ve geçmişte hafif yüksek TSH değerleri olması sebebiyle L-tiroksin tedavisi başlandı ve izleminde düşük dozda devam edilebildi. Büyüme hormonu uyarı testinde zirve yanıt 35,8 ng/mL ölçüldü. IGF1 jenerasyon testi yapıldı, yanıtı olarak kabul edildi. İki yaşında aferbril nöbet geçirmesi üzerine yapılan kranial magnetik rezonans görüntülemesinde gecikmiş myelinizasyon/nörodejeneratif hastalıkla uyumlu olabilecek bulgular saptandı. Hastaya antiepileptik tedavi başlandı, nöbetsiz izlem süresi dolan, kontrol EEG’leri normal saptanan olgunun antiepileptik tedavisi takipte kesildi. İzleminde kilo alımına yönelik enteral beslenme, ağır gelişim geriliğine yönelik özel eğitim desteği aldı. Dokuz yaşına geldiğinde, tesadüfi olarak glikozüri ve hiperglisemi saptanması sonrasında idrar ketonu negatif, açlık kan glukozu 143 mg/dL, eş zamanlı insülin 3,76 mIU/L ve c-peptid 0,983 ng/mL ve HbA1c %8 bulundu, diyabet otoantikörleri negatif saptandı. MODY açısından HNF1A ve GCK gen analizi normal bulundu. Olguya çoklu doz insülin tedavisi başlandı. İzleminde HbA1c değeri %6,2 ile %9 arasında seyretti. Diyabetik ketoasidoz gelişmedi. Takibinde sinofri, uzun filtrum, mikrognat, yüksek damak, her iki el 5. parmakta klinodaktili şeklindeki dismorfik bulguları belirginleşen, bilateral işitme kaybı ve skolyoz gelişen olguya 16 yaşında yapılan tüm ekzom analizinde PPP1R15B geninde homozigot, missense c.1973G>T (p.Arg658Leu, R658L) mutasyonu saptandı. Anne ve babasının heterozigot taşıyıcı olduğu görüldü. Olgunun 17 yaşındaki son değerlendirmesinde ağırlığı 31,8 kg (-5,92 SDS), boyu 146 cm (-4,42 SDS), baş çevresi 45 cm (-8,38 SDS), pubik kıllanma Tanner evre 3, testisler 10-12 mL, günlük insülin dozu 0,55 ü/kg/gün, HbA1c %8 idi. Sonuç Ek anomaliler gösteren diyabetli olguların genetik açıdan detaylı bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Olgumuzda PPP1R15B geninde farklı bir varyant (R658L) ile literatürle uyumlu klinik bulgular ve diyabet ortaya çıkmıştır. Sendromik diyabet olgularının analizinde PPP1R15B mutasyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: diyabet, Wolcott-Rallison, endoplazmik retikulum, mikrosefali

S-33 Mitokondriyal Diyabet Tanılı Hastada Mitokondriyal Biyoenerjetik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Buşra Gürpınar Tosun¹, Annelise Francisco², Claudia D. C. Navarro², Roger F. Castilho², Tuba Seven Menevşe¹, Hamza Polat³, Burcu Öztürk Hişmi⁴, Ahmet Kahveci¹, Zehra Yavaş Abalı¹, Didem Helvacıoğlu¹, Serap Turan¹, Abdullah Bereket¹, Belma Haliloğlu¹, Tülay Güran¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

2 Campinas Üniversitesi Tıp Bilimleri Fakültesi Patoloji Bölümü, Brezilya

3 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul

4 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Mitokondriyal diyabet sensörinoral işitme kaybı, ensefalomiyopati, laktik asidoz gibi multisistem tutulumu, ilerleyici non-otoimmün β -hücre harabiyeti ile karakterize maternal kalıtmı bir hastalıktır. Oksidatif fosforilasyon sisteminin alt birimlerindeki mutasyonlar etyolojide yer alır. Mitokondriyal kompleksin bozuklukları, mitokondri içindeki süperoksit üretimini büyük ölçüde arttırdığı bilinmektedir. Genetik tanı konulması, değişken kalıtım paterni ve klinik nedeniyle oldukça zordur. Olgular: 11 yaşında diyabetik ketoasidoz ile antikor negative insülin bağımlı diyabet tanısı alan, izleminde tekrarlayan hipoglisemi, hepatosplenomegali, nefrolitiazis, tekrarlayan laktik asit yüksekliği (2.9-4.5 mmol/l) nedeniyle yapılan mitokondriyal hastalık panelinde MT-CO1 geninde homoplazmik c.795delA, p.(E266Nfs*) tanımlı mutasyonu saptanan hasta ve diyabetik olmayan annesi, ve kontrol grubu olarak iyi ve kötü metabolik kontrollü otoimmün diyabet tanılı sekiz hasta ve beş sağlıklı çocuktan alınan numuneler karşılaştırıldı. **Method:** Tam kan örneklerinden periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) izole edilerek solunum deneyleri yapıldı. Yüksek Çözünürlüklü Oksigrafi PKMH eritme ve yıkamadan sonra $1,5 \times 10^6$ canlı hücre, 37°C'de MiR05 solunum ortamında inkübe edildi, ardışık substrat ve inhibitör ilaveleri yapıldı. Western blot yöntemi ile protein içeriği ölçüldü. **Bulgular:** Hasta ve annesinde piruvat ve malat kullanan mitokondriyal kompleks I bağı oksidatif fosforilasyon sırasında ve glutamat eklendiğinde düşük bazal oksijen tüketim oranı (OCR) gözlemlendi. Hastadan ve annesinden alınan bu veriler, kontrol grubundaki ortalamadan iki standart sapma daha düşüktü. Mitokondriyal kompleks II için süksinat eklendiğinde OCR'de hiçbir fark gözlenmedi. Kompleks III inhibitörü antimisin A'nın eklenmesi, sağlıklı kontroller, hasta ve annesi arasında benzer inhibisyon profili ile sonuçlandı. Kompleks IV'e bağı OCR'de gruplar arasında farklı değildi. Western blot analizleri, muhtemelen adaptif bir yanıt olarak, hastada kompleks I ekspresyonunda artış izlendi. Bu model, diyabetik olmayan annenin örneğinde gözlenmemiştir. Otoimmün tip 1 diyabetli çocuklarda ise mitokondriyal fonksiyon bozukluğu izlenmedi. **Sonuç:** Olguda diyabet varlığı ile ilişkili oksidatif strese bağı gelişen artmış kompleks I ekspresyonu gösterilmiştir. Daha fazla biyokimyasal ve fonksiyonel değerlendirme yapılması tanı ve klinik belirtilerin mekanizmalarına ilişkin bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: non-otoimmün diyabet, sensörinoral işitme kaybı, ensefalomiyopati, laktik asidoz, mitokondriyal kompleks

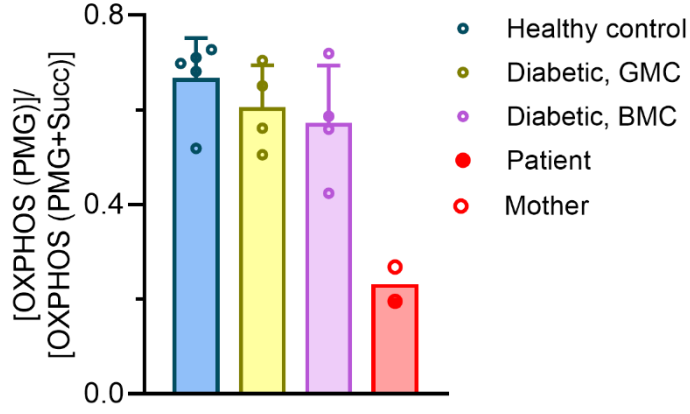


Figure 1: Substrat olarak piruvat, malat ve glutamat (PMG) varlığında oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) sırasında OCR ile substrat olarak piruvat, malat, glutamat artı süksinat (PMG+Succ) varlığında OXPHOS arasındaki oran.

S-34 Mody: Ne Zaman Düşünülmeli? Ne Zaman Genetik Testlere Başvurulmalı?

Ganimet Öner¹, Leyla Özer²

1 Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi

2 Microgen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi,ankara

GİRİŞ: Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY), genellikle otozomal dominant aktarılan ve β hücre disfonksiyonuna yol açan genetik kusurlardan kaynaklanan monogenik diyabet formlarıdır. Klinik özelliklerinin heterojen olması ve tek anlamlı tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle, MODY sıklıkla tip 1 veya tip 2 diyabet olarak yanlış tanı konulabilir ve bu nedenle tanısı çoğunlukla genetik testlere dayanır. Monogenik diyabetin doğru teşhisi tedaviyi önemli ölçüde değiştirebilir. Bu çalışmada olguların klinik özelliklerinin saptanan genetik varyasyonlarla ilişkisinin değerlendirilmesi ve erken dönemde tanı konulmasının diyabet yönetimindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **MATERYAL-METOD:** Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Endokrin Bölümü'nde Ağustos 2023-Aralık 2024 yılları arasında takip edilen ve monogenik diyabetle ilişkili gen paneli çalışılan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. Genetik analiz, periferik kandan DNA izolasyonu sonrasında Yeni Nesil Dizi Analizi (NGS) yöntemi ile çalışıldı. Toplam 20 gen içeren panelde MODY ve neonatal diyabetle ilişkili genler yer almaktaydı. ACMG 2015 Guideline kriterlerine göre sınıflandırılan varyantlar geriye dönük olarak incelendi. **BULGULAR:** MODY ön tanısı ile genetik analiz yapılan 11/16 (%68) olguda mutasyon saptandı. Mutasyon saptanan olgular arasında; 5 olguda GCK, 3 olguda HNF1A, 2 olguda ABCC8 ve 1 olguda G6PC2 genlerinde heterozigot mutasyonu saptandı. GCK mutasyonu saptanan olgular rastlantısal hiperglisemi şikayeti ile başvurmuştu, sadece diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile takip edildiler. HNF1A mutasyonu saptanan 1. Ve 2. Olgu 15,4 yaşında ikiz eşi olan kız olguları. Başvuru anında HbA1c değerleri sırasıyla %9,4 ve 11 idi. Hastalara subkutan insülin tedavisi başlanmıştı. Ailede DM öyküsü olan olguların, diyabet semptomlarının olmaması, diyabet antikorlarının negatif olması nedeniyle yapılan genetik analizde her iki olguda HNF1A geninde c.685C>T (p.Arg229*) heterozigot varyant (patojenik) saptandı. Olgulara oral sülfonilüre (gliklazid) başlanarak subkutan insülin tedavileri kesildi. Son kontrollerinde HbA1c değerleri sırasıyla %5,9 ve 6,5 olarak görüldü. HNF1A mutasyonu saptanan 3.olgu erkek 16,3 yaşında diyabet semptomları ile başvurdu. Başvuru anında HbA1c değeri %12, diyabet antikorları negatif görüldü. Yapılan genetik analizde HNF1A geninde c.391C>T (p.Arg131Trp) heterozigot varyant (patojenik) saptandı ve ilk tanıdan 1,5 ay sonra oral sülfonilüre (gliklazid) başlanarak insülin tedavisi kesildi. Son kontrolde HbA1c değeri 6,7 görüldü. ABCC8 geninde mutasyon saptanan olgunun biri diyabetik ketoz ile başvurmuştu ve insülin tedavisine devam edilmekteydi. Diğer olgu ise tedavisiz izlenmektedir. Olgularda 'VUS' olarak sınıflandırılan bu varyantların segregasyon analizleri devam etmektedir. **SONUÇ:** Bu klinik vakalara dayanarak MODY'nin belirti ve semptomlarının erken tanınması ve MODY farkındalığının artırılmasının önemi vurgulanmıştır. Klinik uygulamada, maliyet etkinliği ve tanımlama arasında bir denge sağlamak için sıkı tarama kriterleri oluşturulmalıdır. Genetik testin gerekli olup olmadığını belirlemek için diyabet otoantikorlarının sonuçları, diyabet aile öyküsü, başlangıç yaşı ve endojen insülin salgılanması dikkate alınmalıdır. Şüphe ortaya çıktığında, MODY tanısını desteklemek için genetik test yapılmalı ve erken tedavi ve doğru aile taraması sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hiperglisemi, MODY

S-35 Hipoglisemiden Hiperglisemiye: Abcc8 Gen Varyantlarının Klinik ile İlişkisi

Cansu Koc¹, Mehmet Akif Yücesoy², Durmuş Durmaz², Ayça Aslanger², Aslı Derya Kardelen Al¹, Melek Yıldız¹, Şükran Poyrazoğlu¹, Feyza Darendeliler¹, Firdevs Baş¹

1 İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

GİRİŞ: Pankreas β -hücrelerinde insülin salgısını düzenleyen potasyum bağımlı ATP kanalının Sülfonilüre-1 (SUR1) alt birimini kodlayan ABCC8 genindeki varyantlar hiperinsülinemik hipoglisemi (HİH), geçici/kalıcı neonatal diyabet (NDM) ve gençlerde erişkin tip diyabet (MODY) gibi farklı klinik tablolara yol açabilir. Bu çalışmada, ABCC8 geninde saptanan farklı varyantların klinik ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Yöntem: 1990-2024 yılları arasında kliniğimizde HİH, NDM, MODY ve insülin bağımlı diyabet tanıları ile izlenen olgu ve ailelerine ait klinik, biyokimyasal ve moleküler analiz verileri geriye dönük olarak incelendi. ABCC8 geninde varyanta sahip olgular çalışmaya dahil edildi. Bulgular: Bu çalışmaya 12 HİH (Olgu 1-12), dört NDM kalıcı (Olgu 13-16) ve iki MODY (Olgu 17-18) olmak üzere toplam 18 olgu dahil edildi. HİH nedeniyle takip edilen olguların %16,6'sının (n=2 Olgu 1, 2) histolojik tanısı fokal tip ile uyumluydu. Olgu 1'de heterozigot c.4114C>T(p.Gln1372Ter) varyant saptandı ve izleminde görüntülemelerdeki tutulum bölgesinin rezeksiyonu sonrası kür olduğu gözlemlendi. Olgu 2'de heterozigot klinik önemi belirsiz (VUS) c.2041-25G>A varyantı saptanarak kırılma hatasına yol açabileceği düşünüldü. Olgunun subtotal pankreatektomi sonrasında tam iyileşme sağlandı. Her iki olgunun asemptomatik babalarında varyant heterozigottu. Otozomal resesif kalıtılan diffüz tip, HİH olgularının %33,3'ünde (n=4, Olgu 3-6) saptanan varyantlar sırasıyla homozigot c.3512del(p.Leu1171fs), c.3643C>T(p.Arg1215Trp), c.96C>A(p.Asn32Lys) ile c.2041-21G>A olup akraba olan ebeveynler asemptomatikti. Olgu 4'e ilk başta uygulanan medikal tedavi sonrasında tedavisiz izlenirken hastada bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tespit edildi. Otozomal dominant kalıtılan diffüz tip, HİH olgularının %33,3' (n=4 Olgu 7-10) idi. Olgularda heterozigot c.3418G>T(p.Glu1140Ter), c.4135G>A(p.Gly1379Ser), c.1792C>T(p.Arg598Ter), c.4612-2A>G varyantları saptandı. Fenotipleri HİH ile uyumlu olsa da, izlemde tedavi yanıtları değişkenlik göstermiş olup, bu varyantlarda sırasıyla spontan remisyon, medikal tedaviyle kontrol ve subtotal pankreatektomiye yanıt gözlemlendi. HİH olgularının %16,6'sında varyantlar (n=2 Olgu 11,12) birleşik heterozigot saptandı. c.4612-2A>G/c.267>G(p.Ile89Met) olgu pankreatektomiyle, c.4310G>A(p.Arg1436Gln)/c.4478G>A(p.Arg1493Gln) olgu nifedipinle kontrol altına alındı. HİH olgularının %25'inde (n=3, Olgu 5,6,7), subtotal pankreatektomi sonrası diyabet gelişti ve bu hastaların tedavisine insülin ile devam edildi. Kalıcı NDM tanısı alan Olgu 13'te homozigot patojenik c.2476C>T(p.Arg826Trp), iki kardeş olguda (Olgu 14,15) ise homozigot VUS c.1144G>A(p.Glu382Lys) varyantları saptandı. Üç olgu da glibenklamid tedavisiyle izlendi ve izlemlerinde C-peptid düzeylerinde artış görüldü. Birleşik heterozigot c.1670T>G (p.Ile557Arg)/c.3431G>T (p.Arg1145Leu) saptanan NDM olgusunda (Olgu 16) takip verileri mevcut değildi. MODY saptanan Olgu 17'de, heterozigot olası patojenik c.1616A>G(p.Tyr539Cys) varyantı olup, BGT ile izlenmekteydi. Olgu 18'de heterozigot olası patojenik c.946G>A(p.Gly316Arg) varyantı saptandı ve insülin bağımlı diyabetle izlenmekteydi. Sonuç: ABCC8 genindeki farklı varyantların, hipoglisemiden hiperglisemiye uzanan geniş bir klinik spektrumla ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Bu varyanta sahip HİH olgularında, modüle edici faktörlerin gen üzerindeki etkisi, cerrahi müdahaleler ya da β -hücre fonksiyon kaybına bağlı ileri dönemde hiperglisemi gelişebilir. Moleküler analizlerle bu varyantların erken tanınması, hastalığın seyri, komplikasyonların önlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperinsülinemik hipoglisemi, Neonatal Diyabet, MODY, ABCC8

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

1. Marassi M, Morieri ML, Sanga V, Ceolotto G, Avogaro A, Fadini GP. The Elusive Nature of *ABCC8*-related Maturity-Onset Diabetes of the Young (*ABCC8*-MODY). A Review of the Literature and Case Discussion. *Curr Diab Rep*. 2024 Sep;24(9):197-206.
2. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft FM, Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet*. 2003 Jan 25;361(9354):301-7.
3. Abali ZY, De Franco E, Karakilic Ozturan E, Poyrazoglu S, Bundak R, Bas F, Flanagan SE, Darendeliler F. Clinical Characteristics, Molecular Features, and Long-Term Follow-Up of 15 Patients with Neonatal Diabetes: A Single-Centre Experience. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(7-8):423-432.

S-36 Farklı Klinik Bulgularla Başvuran: Alström Sendromu Olguları

Uğur Cem Yılmaz¹, Deniz Özalp Kızılay¹, Asude Durmaz², Ayça Aykut², Hüseyin Onay³,
Damla Gökşen⁴, Samim Özen⁴

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Bilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

3 Multigen Genetik Tanı Merkezi

4 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

Giriş Alström Sendromu (AS), ALMS1 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan, 1/1.000.000 sıklıkta görülen ultra nadir otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Görme ve işitme kaybı, gelişme geriliği, obezite ve ilişkili komorbiditeler, kardiyomiyopati, kısa boy ve hipogonadizm hastalığın önemli klinik bileşenleridir. Farklı klinik özelliklerle izlenen, AS tanılı üç olgu sunulmuştur. Olgu 1: Otizm spektrum bozukluğu tanısı ile izlenen 11 yaşında erkek hasta, çok su içme ve sık idrara çıkma şikayetleri ile başvurdu. Anne baba arasında akrabalık yok. Fizik muayenede; bilinç açık, boy: 146 cm(-0,34SDS), ağırlık: 49 kg(0,7 SDS) ve VKİ 23 kg/m²(1,12 SDS) idi. Akantozis nigrikans, santral obezite, hepatosplenomegali saptandı. Serum glukoz 464 mg/dl, insülin 248 µU/mL, C-peptid 16,9 ng/mL, HbA1c %12,4, idrarda glukoz +4 pozitif ve keton negatif saptandı. Asidoz saptanmadı. Trigliserid 305mg/dL, total kolesterol 194mg/dL, HDL 31mg/dL ve LDL 102mg/dL, AST 67 U/L, ALT 119 U/L saptandı. Olguya tip 2 diyabet tanısı ile çoklu doz insülin ve metformin tedavisi başlandı. Üç ay içerisinde de çoklu doz insülin tedavisi kademeli olarak kesildi. Göz bakısında; retinal distrofi ve yaygın atrofik değişiklikler ile işitme testinde bilateral sensörinöral işitme kaybı bulundu. Hastanın ALMS1 geninde ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirilen ve literatürde daha önce tanımlanmamış yeni bir homozigot c.5091dup(p.Asp1698Argfs*6) varyant saptandı. Literatürde ilk defa, Alström sendromu ile otizm spektrum bozukluğu birlikteliği bu olguda gözlemlenmiştir. Olgu 2: Büyüme geriliği nedeniyle takip edilen 10 yaşında erkek hasta, görme kaybı ve fotofobi şikayetleriyle başvurdu. Aile öyküsünde birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik muayenede boyu 125 cm (SDS: -0,96), ağırlığı 24,5 kg(SDS: -0,64), ve VKİ 15,68 kg/m² (SDS: -0,38) idi. Laboratuvarında lipit ve glukoz metabolizması normal saptandı. Hastada bilateral astigmatizma ve kon-rod distrofisi saptandı. Dilate kardiyomiyopati tespit edildi. Hastanın ALMS1 geninde yeni, patojenik homozigot c.24delG (p.W8Cfs*33) varyant saptandı. Olgu 3: Çok su içme ve sık idrar yapma nedeni ile başvuran 6,5 yaşında erkek hasta, aile öyküsünde ikinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik muayenesinde boy 115 cm(-1,09 SDS), ağırlık 35,1 kg(2,56 SDS), VKİ 26,54 kg/m²(3,48 SDS) idi. Obezite, görme ve işitme kaybı mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde açlık glukozu 138 mg/dL, HbA1c %8, trigliserid 242 mg/dl, total kolesterol 199 mg/dl, HDL-kolesterol 34 mg/dl, LDL-kolesterol 117 mg/dl bulundu. Anti-GAD ve anti-insülin otoantikörleri pozitif saptandı. Oftalmolojik değerlendirmede retina distrofisi ve optik atrofi, karın ultrasonunda hepatosteatoz saptandı. İnsülin tedavisi başlandı. İzlemede 10 yaşında non-dipper hipertansiyon, 14 yaşında sol ventrikül hipertrofisi, 20 yaşında hipergonadotropik hipogonadizm tespit edildi. Hastanın ALMS1 geninde homozigot c. 11417_11421del (p. Lys3806Ilefs*2) patojenik varyant tespit edildi. Tartışma ve Sonuç: Alström Sendromu, geniş fenotipik özelliklere sahip genetik bir hastalıktır. Özellikle görme ve işitme kaybının eşlik ettiği diyabeti ve/veya kardiyomiyopatisi olan olgularda düşünülmeli ve genetik araştırma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alström Sendromu, ALMS1 Geni, Diyabet, Obezite, Görme ve İşitme Kaybı, Retinal Distrofi

S-37 Genetik Obezitede Setmelanotid Tedavi Deneyimi: Tek Merkez Gerçek Yaşam Verileri

Deniz Özalp Kızılay¹, **Özlem Kayır Kurt¹**, Uğur Cem Yılmaz¹, Fulya Mete Kalaycı¹, Nihal Gül Uslu¹, Selin Uzun Karaüzüm¹, Ruhsar Damla Gökşen¹, Samim Özen¹

1 Ege Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

Giriş ve Amaç MC4R analogu olan setmelanotid POMC, LEPR, PCSK1 eksikliği ve Bardet-Biedl Sendromu (BBS)'nda birçok ülkede obezite tedavisi için endikasyon almıştır. Setmelanotid ile ilgili gerçek yaşam verileri çok kısıtlıdır. Bu çalışmada; merkezimizdeki setmelanotid tedavisi alan olgularımızın özellikleri ve izlemleri sunulmuştur. Yöntem Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı'nda takipli, setmelanotid tedavisi almakta olan POMC eksikliği tanılı 3 hasta, LEPR mutasyonu tanılı 1 hasta, BBS tanılı 1 hasta olmak üzere toplamda 5 hasta alındı. Setmelanotid tedavisinin, vücut ağırlığı ve ilişkili parametreler üzerine olan etkileri ile iştah ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri araştırıldı. Sonuçlar Hastaların ortalama yaşı 17.1±5.04 yıl (11.5-24) idi. Hastaların 3'ü (%60) kız, 2'si (%40) erkek, tedavi alma süreleri 2 ile 11 ay arasında değişmekte idi. BBS tanılı olgu dışında olguların tümünde tedavi süresince VKİ de %5 ve daha fazla kayıp saptanırken tüm olgularda iştah skorlarında belirgin azalma ve yaşam kalitesi skorlarında (YKS) düzelme gözlemlendi. Tedavi öncesinde ortalama VKİ 38,78±5,99 kg/m² (32,36-48,20), VKİ SDS 3,35±0,96 (2,14-4,59) olup tedavi sonrasında ortalama VKİ 36,53±6,94 kg/m² (29,30-47,80), VKİ SDS 3,12±1,12 (1,79-4,63) ve VKİ değişimi - 6,08±4,61 (0,80-9,90) saptandı. Tedavi öncesi ortalama açlık skoru 8,80±1,10 (8-10), YKS 96,60±26,40 (62-120) olup tedavi sonrasında ortalama açlık skoru 3,60±2,70 (1-8), YKS 106,20±21,96 (68-124) olarak saptandı. LEPR geninde varyant saptanan hastanın 5 aylık tedavi sonrasında VKİ değişimi - %9,9 olup depresyon kliniği nedeniyle 1 ay tedaviye ara verildi. İzleminin 9. ayında hastanın VKİ değişimi -%0,8 olup depresyon kliniğinin ilerlemesi nedeni ile tedavisi sonlandırıldı. Hastaların 4'ünde bulantı, 4'ünde hiperpigmentasyon, 2'sinde baş ağrısı, 2'sinde enjeksiyon yerinde ağrı gibi tedavi kesmeyi gerektirmeyen advers olaylar gözlemlendi. Tablo 1'de olguların klinik özellikleri ve tedavi yanıtları verilmiştir. Sonuç Setmelanotid, genetik obezite bozukluklarının yönetiminde açlık kontrolü ve ağırlık kaybı sağlama konusunda etkili bir yaklaşım sunmaktadır. Özellikle POMC, PCSK1 ve LEPR eksikliği ve BBS gibi nadir durumlarda, altta yatan moleküler mekanizmaları hedef alarak hem klinik hem de yaşam kalitesi açısından anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Setmelanotid, obezite, sendromik, monogenik

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Olguların Özellikleri

Hasta	VKİ Öncesi (kg/m ²), SDS	VKİ Sonrası (kg/m ²), SDS	VKİ Değişim (%)	Vücut Yağı (%) Öncesi	Vücut Yağı (%) Sonrası	Vücut Yağı Değişim (%)	Açlık Skoru Öncesi	Açlık Skoru Sonrası	YKS Öncesi	YKS Sonrası
POMC Eksikliği (Kız, 11,5 yaş)	40,43 3,78	36,4 3,40	-9,9	55,0	48,8	-11,2	10	3	76	112
POMC Eksikliği (Erkek, 17,5 yaş)	36,2 2,7	32,9 2,26	-9,0	48,1	44,1	-8,3	8	1	120	124
POMC Eksikliği (Erkek, 19,5 yaş)	32,36 2,14	29,3 1,79	-9,4	40,0	37,8	-5,5	8	2	120	116
LEPR Mutasyon (Kız, 24 yaş)	48,2 4,59	47,8 4,63	-0,8	57,6	55,4	-3,8	8	4	62	68
BBS (Kız, 13 yaş)	36,73 3,56	36,25 3,52	-1,3	45,0	50,7	12,4	10	8	105	111

S-38 Erken Başlangıçlı Ağır Obezite Olgularında “Rare Obesity Advanced Diagnosis - Road” Genetik Tanı Programında Saptanan Genetik Nedenler ve Klinik Özellikleri

Selin Uzun Karaüzüm¹, Deniz Özalp Kızılay¹, Uğur Cem Yılmaz¹, Fulya Mete Kalaycı¹, Nihal Gül Uslu¹, Özlem Kayır Kurt¹, Emrullah Arslan², Şükran Darcan¹, Damla Gökşen¹, Samim Özen¹

1 Ege Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

2 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş: Leptin- Melanokortin-4 reseptör (MC4R) yolağındaki genlerdeki varyantlar, hiperfaji ve erken başlangıçlı obezite ile ilişkilendirilmektedir. Bu hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde genetik testlerin önemine dair farkındalığın artması, yeni nesil bireyselleştirilmiş tedavilerden fayda görebilecek bireylerin tespit edilmesini kolaylaştırır. Ancak, bu popülasyonda belirli genetik varyantların sıklığı hakkında bilgi sınırlıdır. Bu bağlamda, nadir MC4R yolağı hastalıklarından şüphelenilen bireyler için genetik test erişimini artırmayı amaçlayan “Rare Obesity Advanced Diagnosis” (ROAD) genetik test programı geliştirilmiştir. Çalışmamızda, ROAD genetik test programından elde edilen veriler kullanılarak erken başlangıçlı obezite ile başvuran bireylerde seçilmiş nadir genetik hastalıkların sıklığı değerlendirilmiştir. **Yöntem:** Ocak 2021 - Aralık 2024 tarihleri arasında merkezimize başvuran, 6 yaşından önce obezitesi başlayan, VKİ SDS ≥ 2 SDS olan, sendromik ve non-sendromik 72 hastanın bukkal sürüntü örneği kullanılarak genetik analiz gerçekleştirildi. Tüm ekzom dizilimi (WES) verileri kullanılarak obezite ile ilişkili 80 gen üzerinde hedefli bir panel oluşturuldu ve analiz bu genlere odaklanarak yapıldı. Analiz kapsamında, kopya sayısı değişiklikleri (CNV) de değerlendirildi. Saptanan varyantlar, ACMG kriterlerine göre patojenik (P), olası patojenik (LP) ve belirsiz klinik öneme sahip (VUS) olarak sınıflandırıldı. **Bulgular:** Toplamda 72 hastadan bukkal sürüntü örneği alınarak genetik analiz gerçekleştirildi, 20 örnek gen analizi gerçekleştirmek için gerekli miktar ya da kalite kriterlerini karşılamamaktaydı. Çalışmaya alınan 52 hastanın %63,5'i (n=33) kız, %36,5'i (n=19) erkekti. Örnek gönderilen olguların yaş ortalaması 11,63 yıl olarak belirlenmiş olup, yaş aralığı minimum 1,71 yıl ile maksimum 19,5 yıl arasında değişmekteydi. Olguların ortalama VKİ: 34,60 kg/m², VKİ SDS değeri 3,34 ve VKİ'nin 95. persentile oranı 144,94 olarak saptandı. Genetik analiz sonuçlarına göre, toplam 4 (%7,7) olguda obezite ile ilişkili genlerde hastalık yapıcı varyant tespit edildi. ACMG kriterlerine göre, bu varyantların 2'si “olası patojenik” ve 2'si “patojenik” olarak değerlendirildi. Bir olguda BBS4 geninde homozigot c.1091C>A p.(Ala364Glu) varyantı, bir olguda LEPR geninde homozigot c.133_136dup p.(Tyr46*) varyantı, bir olguda MC4R geninde heterozigot c.496G>A p.(Val166Ile) varyantı ve bir olguda da IFT172 geninde bileşik heterozigot c.3907C>T p.(Arg1303*), c.2462A>C p.(Lys821Thr) varyantları saptandı. Patojenik varyant saptanan bu olguların ortalama VKİ : 40,89 kg/m², VKİ SDS : 3,58 ve VKİ'nin 95. persentile oranı 149,36 olarak hesaplandı. Ayrıca 2 (%3,8) olguda POMC geninde heterozigot c.706C>G p.(Arg236Gly) varyantı ve PCSK1 geninde heterozigot c.1405G>A p.(Val469Ile) varyantları saptandı ve olgular taşıyıcı olarak değerlendirildi. Ek olarak 5 (%9,6) olguda klinik olarak anlamlılığını doğrulamak için ileri analizlere ihtiyaç duyulan varyantlar ve 9 (%17,3) olguda da obezite ile ilişkili ancak henüz hastalıkla ilişkilendirilmemiş genlerde varyantlar saptandı. **Sonuç:** Erken başlangıçlı obezitesi olan ve çalışmaya alınan hastaların % 38,4'ünde, çalışılan SIM1, SEMA3 ailesi, PLXNA ailesi, POMC , PCSK1 , LEPR , SH2B1, NCOA1, BBS ailesi, MC4R, MKS1, IFT172, NRP1, DYRK1B genlerinden en az birinde VUS, olası patojenik ya da patojenik varyantlar saptandı. Bu bulgular, obezitesi olan hastalarda genetik testlerin tanısal verimi hakkında gerçekçi bir bakış açısı sunmakta ve bu hastaların ilerleyen dönemde kişiselleştirilmiş tedavi almasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: erken başlangıçlı obezite, ROAD, leptin-melanokortin yolağı, sendromik obezite, non-sendromik obezite, tüm ekzom sekanslama

S-39 SH2B1 Geni ile İlişkili Yeni Bir Otozomal Resesif Çoklu Hipofiz Hormon Eksikliği ve Obezite Sendromu

Samim Özen¹, **Fulya Mete Kalaycı¹**, Deniz Özalp Kızılay¹, Ayça Aykut², Damla Gökşen¹, Asude Durmaz²

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Anabilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş SH2B1 geni, leptin-melanokortin yolunda yer alan ve Janus kinazlarla ilişkili tirozin kinaz reseptörleri ve sitokin reseptörleri ile etkileşim gösteren önemli bir adaptör proteini kodlar. Otozomal dominant kalıtılan SH2B1 geninde heterozigot varyant görülen olgular literatürde bildirilmiştir. Burada ilk kez, SH2B1 geninde homozigot varyant saptanan ve çoklu hipofiz hormon eksikliği ile sendromik obezitesi olan bir olgu sunulmuştur. Olgu: Onbeş yaş yedi aylık kız hasta, primer amenore nedeniyle başlanan oral kontraseptif tedaviye rağmen menstrüel kanama olmaması üzerine başvurdu. Miadında ve 2800 gr doğduğu, ancak nöromotor gelişim basamaklarının geri olduğu öğrenildi. Sık kulak enfeksiyonu nedeniyle ventilasyon tüpü takılma ve tonsillektomi operasyonu öyküsü mevcuttu. Anne ve baba arasında ikinci derece kuzen evliliği vardı. Her iki ebeveyn de obez olup annenin vücut kitle indeksi (VKİ) 35,9 kg/m², babanın ise 31,5 kg/m² idi. Hedef boy 152,5 cm (-1,8 SDS) idi. Fizik muayenesinde; ağırlık 63,65 kg (1,1 SDS), boy 147 cm (-2,57 SDS), VKİ 29,46 kg/m² (2,45 SDS), puberte; pubik kıllanma evre 4 ve meme gelişimi Tanner evre 1 ile uyumlu idi. Akantozis nigrikansı, santral obezitesi olan hastanın; düşük saç çizgisi, kısa boyun ve mikrognatisi saptandı. Ayrıca katarakt, strabismus, ambliyopi, miyopi, astigmatizma ve hafif işitme kaybı saptandı. WISC-R testinde hafif düzeyde entelektüel yetersizlik bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde; hemogram; normal, TSH: 1,6 mIU/L (0,51-4,17), fT4: 0,94 ng/dl (0,98-1,63), FSH: 8,6 mIU/mL (3,5-12,5), LH: 4,59 mIU/mL (2,4-12,6), estradiol (E2): <25 pg/mL (30,9-90,4), AMH: 0,26 ng/mL (1,9-8,3), ACTH: 28,1 ng/L (7,2-63,3), Kortizol: 15,8 mcg/dL (4,82-19,5), IGF-1: 147 mcg/L (151-485), prolaktin (PRL): 2,75 mcg/L (4,79-23,3) saptandı. Santral hipotiroidi ve PRL düşüklüğü saptandı. Puberte tarda nedeni ile yapılan LHRH testinde; pik FSH yanıtı 29,6 mIU/mL, LH 82,1 mIU/mL, test sırasında E2<25pg/ml olarak saptandı. Hipotalamik hipogonadotropik hipogonadizm tanısı konuldu. Ultrasonografide grade 2 hepatosteatoz, uterus hipoplazik, sağ over 1,8 cc ve sol over 2,99 cc olarak gözlemlendi. Genetik incelemede, sendromik obezite açısından klinik ekzom panelinde SH2B1 geninde homozigot c.2083G>A (p.Val695Met) patojenik varyantı saptandı. Anne ve babada aynı varyant için heterozigot idi. Olguda santral hipotiroidi, PRL düşüklüğü, hipogonadotropik hipogonadizm, serum IGF-1 düşüklüğü ile çoklu hipofiz hormon eksikliği düşünüldü. Hipofiz MR normal idi. Hastaya, hipotalamik kaynaklı hipogonadotropik hipogonadizm tanısı ile östradiol, santral hipotiroidi tanısıyla levotiroksin ve obezite tedavisi tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve metformin tedavilerine başlandı. Tartışma ve Sonuç SH2B1 geninde ilk defa saptanan homozigot varyanta eşlik eden fenotipik bulgular arasında obezitenin yanı sıra boy kısalığı, entelektüel yetersizlik, işitme kaybı, katarakt ve çoklu hipofiz hormon eksikliği eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular literatürde daha önce heterozigot varyantlarda bildirilmemiştir. SH2B1 geninde saptanan homozigot varyant ile genin fonksiyonlarına ve fenotipik yansımalarına dair yeni bilgiler sunulmaktadır. Literatüre sunduğu bu yeni bulgular ile SH2B1 geninin hipogonadotropik hipogonadizm, obezite, boy kısalığı, işitme kaybı, katarakt ve entelektüel yetersizlik ile seyreden otozomal resesif kalıtılan yeni bir sendromun tanımlanması açısından önemli bir kaynak olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sendromik obezite, hipopituitarizm, hipogonadizm, SH2B1

S-40 Karmaşık Fenotipli Sendromik Obezite: Roifman Sendromu ve Weyers Akrofasyal Dizostoz Birlikteliği

Yusuf Can Doğan¹, **Mehmet Mert Topaloğlu**², Türkan Turkut Tan¹, Zehra Burcu Yılmaz¹, Tahir Atik¹, Muhsin Özgür Çoğulu¹, Esra Işık¹

1 Ege Üniversitesi, Çocuk Genetik Kliniği

2 Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Giriş ve Amaç: Sendromik obezite, obeziteye eşlik eden boy kısalığı, dismorfik özellikler, nörogelişimsel gerilik ve diğer sistemik bulgular ile karakterize nadir bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Dismorfik bulgular, eşlik eden anomalilerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve ayrıntılı aile hikayesi ayırıcı tanıda en önemli basamak olsa da doğru tanı için her zaman yeterli değildir. Bu çalışmada, sendromik obezite nedeniyle araştırılan ve genetik inceleme sonrası iki farklı nadir hastalık tanısı alan bir çocuk hasta sunulmuştur. Bu olgu sunumu, karmaşık fenotiplerin incelenmesinde genetik incelemelerin önemini vurgulamayı amaçlamaktadır. **Yöntem:** Genetik nedenlere bağlı sendromik obezite şüphesiyle ileri genetik analiz amacıyla Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı'na yönlendirilen olgunun, dismorfik fizik muayene bulguları, patolojik görüntüleme bulguları ve nörogelişimsel değerlendirmesi kaydedilmiş ve tüm ekzom sekanslama (WES) yöntemi kullanılarak elde edilen moleküler analiz verileriyle birlikte değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Sekiz yaşında kız olgu boy kısalığı, obezite, küçük el ve ayaklar, nöromotor gelişim geriliği ve dismorfik özellikler sebebi ile Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine başvurdu. Aralarında birinci derece kuzen evliliği bulunan sağlıklı anne ve babadan term olarak doğduğu, ancak doğum ağırlığının 1850 gram (<3p) olduğu; infantil dönemde tekrarlayan enfeksiyonlar sebebiyle intravenöz immunglobulin aldığı öğrenildi. Olgunun 10 aylıkken başını tutabildiği, 5 yaşında yürümeye başladığı ve şu anda yalnızca iki kelimeli cümleler kurabildiği; son üç yıldır özel eğitim ve fizik tedavi desteği aldığı kaydedildi. Fizik bakıda; tartısı 19 kg (-1,6 SDS), boyu 97 cm (-5,26 SDS), baş çevresi 48 cm (-2,5 SDS) olarak değerlendirildi. Vücut kitle indeksi 20,2 (95p), boya göre ağırlığı ise %131 (2,5 SDS) olarak hesaplandı. Dismorfik değerlendirmede kaba yüz görünümü, sinofrizis, basık burun kökü, geniş burun ucu, seyrek kaşlar, bitemporal darlık, dar alın, egzotropya, ileri deceli miyopi, silik filtrum, ince üst dudak, konik şekilli köpek dişleri, büyük-ayrık ön dişler ve çoklu frenulum kaydedildi. Ayrıca eklem laksitesi, gevşek cilt, küçük el ve ayaklar, bilateral simian çizgisi, brakidaktili, ayaklarda sandal açıklığı ve sol ayakta 4-5. parmaklarda sindaktili tespit edildi. Klinik bulgular ile spesifik tanı belirlenemeyen olgu WES ile değerlendirildi. WES verilerinin analizi ile EVC geninde (NM_153717.3) heterozigot olarak saptanan c.1750del (p.Gln584ArgfsTer4) varyantı OMIM veritabanında Weyers akrofasyal dizostoz fenotipi ile; RNU4ATAC geninde (NR_023343.1) homozigot olarak saptanan n.16G>A varyantı ise OMIM veritabanında Roifman sendromu ile ilişkilendirilmekteydi. Geriye dönük fenotipleme yapıldığında brakidaktili, küçük el-ayaklar, diş tutulumu, çoklu frenulum bulguları Weyer sendromu ile ilişkili iken; düşük doğum ağırlığı, kısa boy, tekrarlayan enfeksiyon hikayesi, nöromotor gelişim geriliği, göz bulguları, vertebral tutulum ve dismorfik yüz bulguları Roifman sendromu ile ilişkili olarak değerlendirildi. **Sonuç:** Bu olgu, nadir görülen iki genetik sendromun aynı olguda eşzamanlı bulunmasının kompleks fenotipik etkilerini ortaya koymaktadır. Obeziteye tanısız yaklaşımda, ayrıntılı fenotipleme yapılması ve moleküler analiz sonuçlarını değerlendirirken, özellikle akraba evliliği varlığında, iki farklı genetik hastalığın bir arada görülme olasılığının akılda tutulmasının önemi vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pediatri, Sendromik Obezite, Tüm Ekzom Sekanslama, Roifman Sendromu, Weyers Akrofasyal Dizostoz, İkili Moleküler Tanı

S-41 Derin İntronik Mutasyonla Tanı Alan PC1/3 Eksikliği Olgusu

Özge Yıldırım Şalbaş¹, Oğuzhan Akyaz², Ayhan Abacı³, Ece Böber¹, Sevim Çakar², Korcan Demir⁴

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

4 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Giriş: PC1/3 eksikliği, proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 1 (PCSK1) genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır ve yenidoğan döneminde malabsorptif ishaller, ilerleyen dönemde ishali azalması ve hiperfaji ile birlikte erken başlangıçlı obeziteyle başvurulabilir. Ayrıca büyüme hormonu eksikliği, santral adrenal yetmezlik, santral diabetes insipidus, santral hipotiroidi, hipogonadotropik hipogonadizm ve proinsülin-insülin dönüşümünün azalmasına bağlı postprandiyal hipoglisemi gibi endokrin anormallikler de sık görülmektedir. Literatürde bildirilmiş az sayıda vaka olmakla birlikte sıklığı belirsizdir. Pankreas gelişimi ile ilgili bir patoloji bildirilmemiştir. Proinsülin düzeyinin tanı koymadaki önemi vurgulanmıştır ancak proinsülin ölçümünün zamanlaması ve tanı koydurucu proinsülin düzeyi ya da proinsülin/insülin oranı belirsizdir. **Olgu:** Yedi yaşındaki erkek hasta, Innsbruck Tıbbi Genetik Merkezi'nde yapılan genetik analizinde PCSK1 geninde (c.1196+2681 T>A) homozigot mutasyon saptanması üzerine endokrinolojiye yönlendirildi. Hastanemiz gastroenteroloji bölümüne yenidoğan döneminde tedaviye dirençli ağır ishal ile getirilen olguda modüler beslenmeler denenmesine rağmen aralıklı ishallerinin devam ettiği ve uzun süre total parenteral nutrisyon tedavisine ihtiyacının olduğu, endoskopik duodenum biyopsisinde intraepitelyal lenfositöz içermeyen villöz atrofi izlendiği, bir yaşından itibaren ishallerinin gerilediği, sofraya gıdası ile beslenebildiği ve 2 yaşından itibaren hızlı kilo alımının başladığı öğrenildi. İzlemde yağ malabsorpsiyonu ve düşük fekal elastaz (34-40 mg/mL, N>200 mg/mL) saptanan hastaya ekzokrin pankreatik yetmezlik tanısıyla enzim replasman tedavisi (5000 IU/kg/gün pankreatin) ve yağda eriyen vitamin desteği başlanmış, kontrastlı abdominal MR görüntülemesinde pankreas kuyruk kesimi hipoplazik saptanan hastada otoimmün pankreatit, kistik fibrozis, kronik pankreatit gibi ekzokrin pankreatik yetmezlik için diğer sebepler dışlanmıştı. PCSK1 geninin dahil olduğu kronik ishale ilgili panelde bir mutasyon saptanmamış olan olgunun yurtdışında yaşayan benzer bir öyküye sahip akrabasında PCSK1 geninde intronik mutasyon saptandığı, hastamızın da aynı tıbbi genetik merkezinde tetkik edildiği öğrenildi. Sorunsuz bir gebelikten miadında 3825 g doğmuştu ve ebeveynleri uzak akrabaydı. Fizik muayenesinde ağırlığı 1,24 SDS, boyu -1,18 SDS, vücut kitle indeksi 2,2 SDS idi. Testisler bilateral prepubertal ve skrotumda, penis boyutu normaldi. Aksiller kıllanması yok, pubik kıllanması Tanner evre 1 idi. Akantoz ve striasi yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde; sT4 0,84 ng/dL (N:0,5-1,51), TSH 4,96 mIU/L (N:0,38-5,33), ACTH 20,5 pg/ml (N:0-45), kortizol 12,8 µg/dl (N:5-23), IGF-1 46,7 ng/ml (-2,19 SDS), IGFBP-3 2,58 µg/dl (-0,65 SDS), glukoz 55 mg/dl (N:60-100), sodyum 138 mmol/L (N:138-145), potasyum 4,23 mmol/L (N:3,4-4,7), klor 101 mmol/L (N:98-113), total kolesterol 97 mg/dl (N: <200), HDL 21,9 mg/dl (N:31-68), LDL 53,5 mg/dl (N:47-121), trigliserid 108 mg/dl (N:<150) ve idrar dansitesi 1007 idi. Açlık insülin düzeyi 0,62 µIU/ml (N:2,6-24), proinsülin 147 pmol/L (N:3,6-22) olarak ölçüldü. **Sonuç:** Klinik bulgular varlığında ekzonlarda mutasyon saptanmaması ya da heterozigot değişim otozomal resesif hastalığı dışlamaz. Obezite nedeniyle başvuran hastalarda yenidoğan dönemine ait özelliklerin iyi sorgulanması önemlidir. Şüphelenilen vakalarda proinsülin düzeyi tanı koymada yardımcıdır. PCSK1 geni mutasyonlarında pankreas hipoplazisi eşlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: PCSK1 geni, PC1/3 eksikliği, monogenik obezite, proinsülin

S-42 Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğimizde Ciddi Hipertrigliseridemi Nedeni ile İzlenen Olgulardaki Creb3L3 Varyantının Klinik ve Biyokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Melih Bektas¹, Erhan Parıltay², Haluk Akın², Ilgın Yıldırım Şimşir¹

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ

Yüksek açlık plazma trigliserid (TG) düzeyi, klinik olarak hipertrigliseridemi (HTG) olarak tanımlanan sık görülen bir dislipidemidir. Yüksekliğin derecesine bağlı olarak, hafif - orta HTG ($\geq 2-9,9$ mmol/L [$175-885$ mg/dL]) ve şiddetli HTG (≥ 10 mmol/L [>885 mg/dL]) olarak sınıflandırılmıştır(1,2). Genetik ve çevresel faktörler dolaşımdaki TG düzeylerini etkiler(3).

Primer HTG öncelikle genetik faktörlere bağlıyken, sekonder HTG çevresel faktörler, ilaçlar veya diğer hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Hipertrigliseridemili olgularda öncelikle sekonder nedenler araştırılmalıdır(4). HTG'li olguların çoğunda en azından bir sekonder neden bulunmasına rağmen, bu faktörlere sahip olan olguların hepsinde HTG gelişmemektedir. Bu durum HTG saptanan olgularda, poligenik özellikte genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, sekonder bir HTG'nin şiddeti muhtemelen genetik bir duyarlılık tarafından belirlenmektedir(5).

Şiddetli hipertrigliseridemi vakalarının yalnızca küçük bir bölümünde altta yatan monogenik bir neden vardır(4,6). Şiddetli hipertrigliserideminin monogenik formu, ailevi şilomikronemi sendromu (FCS) olarak bilinir ve prevalansı yaklaşık 1/300.000'dir. Buna karşılık, multifaktöriyel şilomikronemi sendromu (MCS) poligenik bir durumdur ve prevalansı yaklaşık 1/400'dür(4,6). FCS, genellikle trigliserid klirensinden sorumlu enzim olan lipoprotein lipazı (LDL) kodlayan LDL genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanır(4). FCS daha nadir olarak da LDL'nin iki kofaktörünü kodlayan dört gendeki varyantlardan kaynaklanır. Bu genler apo C-II'yi kodlayan APOC2, apo A-V'i kodlayan APOA5, lipaz maturasyon faktörü 1'i kodlayan LMF1 ve glikozilfosfatidilinozitol ile bağlanmış yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein 1'i kodlayan GPIHBP1'dir(4,7,8). Şilomikronemi ve trigliserid yükselmesi her FCS hem de MCS de eşit derecede şiddetli olabilir ve her iki durumda da akut pankreatit riski artabilir(4,6). MCS hastalarında ayrıca ASCVD riski de artmıştır(4,9).

FCS ve MCS arasındaki ayrımın yönetim açısından önemli sonuçları olabilir(4,10). Hem FCS hem de MCS'de diyet değişikliği kritik olsa da, FCS'deki diyet önerileri, şilomikron trigliseridlerini azaltmak amacıyla diyet yağını günlük kalori alımının %20'sinin altına düşürmeye odaklanır(4). MCS'de, diyetin amacı, hepatik VLDL üretimini azaltmak olup, normal BMI varsa nötral kalorili veya BMI >25 kg/m² ise hipokalorik, düşük glisemik indeksli bir diyet uygulanması önerilir(4). Sekonder katkıda bulunan faktörlerin kontrolü, FCS'ye kıyasla MCS yönetiminde daha büyük bir rol oynar(4). Geleneksel lipid düşürücü ilaçlar, MCS'de hipertrigliseridemiği yönetmede daha etkili iken, FCS'li hastalar genellikle maksimal

tedavi ve diyet kontrolüne rağmen belirgin hipertrigliseridemi ile kalmaktadır(4). Kötü kontrol altında olan ve tekrarlayan pankreatit geçiren FCS hastaları, ayrıca yeni ajanların klinik denemelerine katılmaktan fayda görebilirler(11). MCS'li bireylerin çoğu iç hastalıkları uzmanları tarafından yönetilebilir, ancak FCS hastalarının yönetim ve klinik araştırmalara potansiyel erişim için özel lipid kliniklerine yönlendirilmeleri faydalı olacaktır(4).

FCS, genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıktığından, geçmişte trigliserid seviyeleri normal olan bir yetişkinin şiddetli hipertrigliseridemi ile başvurması durumunda FCS olasılığı oldukça düşüktür. Monogenik FCS'de, fazla kilo/obezite, metabolik sendrom, hiperkalorik ve yüksek glisemik indeksli diyet, sedanter yaşam, kontrolsüz hiperglisemi, aşırı alkol tüketimi, katkıda bulunan ilaçlar, karaciğer veya böbrek hastalığı ve gebelik gibi sekonder faktörler genellikle yoktur. Bu ekonder faktörler var olsa bile hastalığın gelişiminde etkisi azdır(4).

FCS'de geneleksen lipid düşürücü tedavilere yanıt genellikle zayıftır. FCS'de baskın olarak şilomikronlar ve minimal olarak da VLDL yükseklikleri görülür. MCS'de ise hem şilomikronlar hem de VLDL yükselir. Bu nedenle MCS olgularında, FCS'ye kıyasla total kolesterol ve non-HDL kolestarol düzeyleri daha yüksek olma eğilimdedir. FCS'li olgularda temel bozukluk trigliserid yüksekliğidir, kolesterol ve apo B'de daha az yükselme görülür. Pankreatit hem FCS hem de MCS'de görülebilir. Ancak ilk atağın erken yaşlarda, hatta çocukluk veya ergenlikte ortaya çıkması ve tedaviye rağmen tekrarlayan atakların olması, daha çok FCS ile uyumludur(10).

Monogenik hipertrigliseridemini aksine poligenik hipertrigliseridemi daha karmaşık bir genetik profile sahiptir ve birden fazla genin, çevresel faktörlerle birlikte katkıda bulunduğu bir durumdur. Bu bağlamda, lipid metabolizmasını düzenleyen genlerden biri de CREB3L3 genidir. CREB3L3, trigliserid metabolizmasında merkezi bir role sahiptir ve özellikle multifaktöriyel hipertrigliseridemi ile ilişkilendirilmiştir.

Siklik-AMP'ye duyarlı element bağlayıcı protein H (CREB-H), CREB3L3 tarafından kodlanır. CREB-H karaciğerde ve ince bağırsakta yüksek oranda eksprese edilen bir transkripsiyon faktörüdür(10,12,13). Hepatik CREB-H açlık ile transkripsiyonel olarak aktive edilir ve beslenme ile süprese edilir(13–15).

CREB-H lipoprotein lipaz(LPL) üzerinde uyarıcı etkileri olan ApoA4, ApoA5 ve Apoc2 apolipoproteinlerini kodlayan genleri indükler(12,13,15–17). CREB-H, trigliserid düşürücü etkileri olan, karaciğerde eksprese edilen bir hormon olan FGF21'i ve lipid damlacığı ile ilişkili bir proteini kodlayan Cidec'i de güçlü bir şekilde indükler(12,17–19).

CREB-H nakavt farelerde yapılan bir çalışmada , LPL aktivitesinin azalması ile ilişkili hipertrigliseridemi olduğu saptanmıştır(20). LPL aktivitesinin azalmasında, LPL aktivatörleri olan ApoA4, ApoA5 ve Apoc2'nin ekspresyonundaki azalma ile LPL inhibitörü Apoc3'ün indüksiyonunun rol oynadığı öne sürülmüştür(20).

Hipomorfik veya non-fonksiyonel CREB-H proteini üretimine neden olan CREB3L3 genetik varyantları insanlarda da mevcuttur(13,21). Yapılan bir çalışmada hipomorfik veya non-

fonksiyonel CREB-H proteini üreten varyantların hipertrigliseridemi hastalarında kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu saptanmıştır(21).

Biz de hipertrigliseridemi nedeniyle izlenen ve CREB3L3 varyantı saptanan olguların klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metot

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde değerlendirilen CREB3L3 genindeki nadir varyantlarla ilişkili hipertrigliseridemili olguların klinik, biyokimyasal ve genetik özelliklerini göstermeyi amaçlamaktadır. Retrospektif bir kohort çalışması olarak planlanan bu çalışmada 30 Nisan 2014 ve 30 Nisan 2024 tarihleri arasında izlenen CREB3L3 varyantı saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Verilerine ulaşılamayan ve genetik incelemede CREB3L3 varyantı saptanmayan olgular çalışma dışında bırakıldı. Toplamda 5 olgu çalışmaya dahil edildi.

Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/08/2024 tarihinde 24-8T/111 numara ile etik kurul onayı alınmıştır.

Materyal-Metot:Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğinde değerlendirilen CREB3L3 genindeki nadir varyantlarla ilişkili hipertrigliseridemili olguların klinik, biyokimyasal ve genetik özelliklerini göstermeyi amaçlamaktadır. Retrospektif bir kohort çalışması olarak planlanan bu çalışmada 30 Nisan 2014 ve 30 Nisan 2024 tarihleri arasında izlenen CREB3L3 varyantı saptanan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Verilerine ulaşılamayan ve genetik incelemede CREB3L3 varyantı saptanmayan olgular çalışma dışında bırakıldı. Toplamda 5 olgu çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR:

OLGU-1:42 yaşında kadın.35 yaşındayken hipertrigliseridemi ve diyabetes mellitus tanısı almış. Tanı anında trigliserid düzeyi 1051 mg/dl görüldü.Fenofibrat başlanmış.Ancak hasta fenofibrat tedavisini bir süre sonra bırakmış.37 yaşındayken karın ağrısı yakınması ile başvurduğunda akut pankreatit tanısı almış.O dönemde trigliserid düzeyi 2149 mg/dl görüldü.İlaç uyumu zayıf olan hastanın 39 ve 40 yaşındayken akut pankreatit atakları olmuş.O dönemlerdeki trigliserid düzeyleri 1076 ve 812 mg/dL görüldü.Hastanın genetik analizinde, CREB3L3 geninin c.819-2A>G (NM_001271995) varyantı tespit edilmiştir. Bu varyant, mevcut veri tabanları ve literatür değerlendirmesi ışığında klinik önemi belirsiz varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır.

OLGU-2:47 yaş kadın.34 yaşındayken trigliserid düzeyi 337mg/dl olması üzerine hipertrigliseridemi tanısı almış ve fenofibrat başlanmış.39 yaşındayken diyabetes mellitus

tanısı almış.46 yaşındayken karın ağrısı yakınması şikayetiyle akut pankreatit tanısı almış.O dönemde bakılan trigliserid düzeyi 6998 mg/dL görüldü.Lipemik pankreatit nedeniyle plazmaferez tedavisi almış.Tedavisi bazal insülin gemfibrozil, orlistat, niasin şeklinde düzenlenmiş. Hastanın bu tedavi altında trigliserid değeri 208mg/dL görüldü. Hastanın genetik analizinde, CREB3L3 geninde tespit edilen c.1069C>T (p.Arg357) varyantı tespit edilmiştir.Varyant olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

OLGU-3:75 yaşında erkek.Diyabet mellitus, intersitisyel pulmoner fibrozis, hipertansiyon tanısı olan hasta 62 yaşındayken trigliserid düzeyi 304mg/dL görülerek hipertrigliseridemi tanısı almış.Gemfibrozil başlanmış. Hiç pankreatit öyküsü yok.Son poliklinik vizitinde tedavisine bazal insülin, gemfibrozil, niasin, orlistat şeklinde devam edildiği görüldü ve bu tedavi altında trigliserid düzeyi 242mg/dL görüldü. Hastanın genetik analizinde, CREB3L3 geninde c.732dup (p.Lys245GlufsTer130) varyantı tespit edilmiştir.Bu varyant, olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

OLGU-4:27 yaşında erkek.26 yaşındayken bilinen kronik bir hastalığı ve aktif yakınması yokken bakılan tetkiklerinde trigliserid 1270mg/dL saptanmış ve gemfibrozil başlanmış.Bu tedavi altında trigliserid 153 mg/dL saptanmış.Hiç pankreatit öyküsü yok.Hastanın genetik analizinde, CREB3L3 geninde c.732dup (p.Lys245GlufsTer130) varyantı tespit edilmiştir. Bu varyant, olası patojenik olarak sınıflandırılmıştır.

OLGU-5:66 yaşında kadın.36 yaşındayken hipertrigliseridemi tanısı almış.Biri nekrotizan olmak üzere 6 kez pankreatit öyküsü mevcut. 63 yaşındayken diyabetes mellitus tanısı almış. Son poliklinik vizitinde tedavisine bazal-bolus insülin, gemfibrozil, orlistat şeklinde devam edildiği görüldü. Hastanın genetik analizinde, CREB3L3 (NM_032607.3) geninde heterozigot c.822-2A>G varyantı tespit edilmiştir. CREB3L3 geninin, OMIM veritabanında (OMIM #619324) otozomal dominant kalıtılan Hipertrigliseridemi 2 hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tespit edilen bu varyant, mevcut genetik veritabanlarında daha önce tanımlanmamıştır ve ACMG kriterlerine göre 'belirsiz klinik öneme sahip (VUS) olarak sınıflandırılmıştır.

SONUÇ

Hipertrigliseridemi nedeniyle yapılan genetik analizde, CREB3L3 varyantı saptanan 5 olgudan üçü olası patojenik varyant, ikisi ise klinik önemi belirsiz varyant olarak değerlendirilmiştir. Olası patojenik varyant saptanan 3 olgudan yalnızca birinde akut pankreatit öyküsü bulunurken, olası patojenik varyant olarak tanımlanan 2 olguda ise akut pankreatit öyküsü mevcuttu. Bu varyantlara sahip daha fazla olgunun incelenmesi, bu varyantların klasifikasyonuna katkı sağlayabilir.

5 olgunun yalnızca birinde hepatosteatoz ve diyabet mellitus olmadığı görüldü. Bu olgunun tanı ve tedaviye başlama yaşının daha erken olması bu duruma katkı sağlamış olabilir. Diğer 4 olguda hem diyabet mellitus hem de hepatosteatoz mevcuttu. Farelerde adenoviral CREB-H aşırı ekspresyonun karaciğerde glukoneogenez genlerini indüklediği ve plazma glukoz seviyelerini artırdığı; buna karşılık adenoviral CREB-H supresyonun plazma glukoz seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir(12,15). Buna karşılık hem transgenik yollarla hem de

adenoviral yolla CREBH ekspresyonu, fare karaciğerlerinde glukoneogenez genlerini indüklemesine rağmen plazma FGF21 seviyelerinin önemli ölçüde arttığı ve bunun sonucunda plazma glukoz seviyelerinin düştüğünü gösterilmiştir(12,22). CREB-H'nin plazma glukozunun düzenlenmesi üzerindeki net etkileri bağlamda değerlendirilebilir ve 5 olgunun dördünde diyabet tanısının olmasına bu durum katkıda bulunmuş olabilir.

CREB3L3 varyantı saptanan hem sağlıklı hem de hipertrigliseridemili olguların incelendiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu alanda yapılacak çalışmalar hem bu varyantların klasifikasyonun değişmesini sağlayabilir; hem de dislipidemi, diyabet, obezite metabolik disfonksiyonla ilişkili karaciğer hastalığının tedavisinde yeni tedavi hedefleri gelişmesine katkıda bulunabilir.

Tablo1.

	Yaş/ Cinsiyet	B M I	D M	Hepa toste atoz	Tan ı Anı nda ki Trig liser id	Hipertr igliseri demi Tanı Yaşı	A.Pa nkre atit Atağ ı	İlk Pan krea tit Ata k Sıra sınd aki Yaş	Ata k Anı nda ki Trig liser id Düz eyle ri	Plaz maf erez İhtiy acı	Ekz okri n pan kre as yet mez liği	CREB3L3 varyantı
O lg u- 1	42/K adın	3 7, 8	+	+	105 1	35	3 kez	37	214 9	-	+	c.819-2A>G NM_001271 995 VUS
O lg u- 2	47/K adın	3 4, 1	+	+	337	34	1 kez	46	699 8	+	+	c.1069C>T (p.Arg357*) Olası patojenik varyant
O lg u- 3	75/E rkek	3 2, 2	+	+	304	62	Yok	-	-	-	-	c.732dup(p. Lys245Glufs Ter130) Olası patojenik varyant
O lg u- 4	27/E rkek	2 7, 5	-	-	127 0	26	Yok	-	-	-	-	c.732dup(p. Lys245Glufs Ter130) Olası patojenik varyant
O lg u- 5	66/K adın	2 8, 5	+	+	Bili nmi yor	36	6 kez	Bili nmi yor	Bili nmi yor	+	+	c.822-2A>G NM_032607 .3 VUS

1. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Aversa M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 23];2(8):655–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731657/>
2. Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2019;13(1):80–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287418304264>
3. Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet*. 2009 Feb;10(2):109–21.
4. Berberich AJ, Hegele RA. Genetic testing in dyslipidaemia: An approach based on clinical experience. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2023;37(3):101720. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X22001075>
5. Lahoz C, Mostaza JM. Hipertrigliceridemia familiar/hipertrigliceridemia poligénica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021 May 1;33:37–42.
6. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2015;11(6):352–62. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.26>
7. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, Braun LT, Duell PB, Underberg JA, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2020 Jul 1;14(4):398–413.
8. Berberich AJ, Hegele RA. The advantages and pitfalls of genetic analysis in the diagnosis and management of lipid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023 May 1;37(3):101719.
9. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial. *Ann Intern Med*. 2019;170(9):626–34.
10. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019 Apr 1;283:137–42.
11. Shamsudeen I, Hegele RA. Safety and efficacy of therapies for chylomicronemia. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Apr 3 [cited 2025 Jan 8]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17512433.2022.2094768>
12. Nakagawa Y, Shimano H. CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018 May;19(5).
13. Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, Wang J, Johansen CT, Brown JD, et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride

- metabolism. *Nat Med* [Internet]. 2011 Jul [cited 2024 Apr 3];17(7):812–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21666694/>
14. Kondo S, Murakami T, Tatsumi K, Ogata M, Kanemoto S, Otori K, et al. OASIS, a CREB/ATF-family member, modulates UPR signalling in astrocytes. *Nature Cell Biology* 2005 7:2 [Internet]. 2005 Jan 23 [cited 2025 Jan 11];7(2):186–94. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncb1213>
 15. Lee MW, Chanda D, Yang J, Oh H, Kim SS, Yoon YS, et al. Regulation of hepatic gluconeogenesis by an ER-bound transcription factor, CREBH. *Cell Metab* [Internet]. 2010 Apr 7 [cited 2025 Jan 11];11(4):331–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20374965/>
 16. Xu X, Park JG, So JS, Hur KY, Lee AH. Transcriptional regulation of apolipoprotein A-IV by the transcription factor CREBH. *J Lipid Res* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2025 Jan 12];55(5):850–9. Available from: <http://www.jlr.org/article/S002227520375040/fulltext>
 17. Lee AH. The role of CREB-H transcription factor in triglyceride metabolism. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2025 Jan 12];23(2):141. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3366104/>
 18. Gong J, Sun Z, Li P. CIDE proteins and metabolic disorders. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2024 Apr 3];20(2):121–6. Available from: https://journals.lww.com/co-lipidology/fulltext/2009/04000/cide_proteins_and_metabolic_disorders.7.aspx
 19. Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Fibroblast growth factor 21: from pharmacology to physiology. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2024 Apr 23];91(1):254S. Available from: </pmc/articles/PMC2793111/>
 20. Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, Wang J, Johansen CT, Brown JD, et al. The transcription factor cyclic AMP–responsive element–binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nature Medicine* 2011 17:7 [Internet]. 2011 Jun 12 [cited 2025 Jan 12];17(7):812–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.2347>
 21. Johansen CT, Wang J, McIntyre AD, Martins RA, Ban MR, Lanktree MB, et al. Excess of rare variants in non-genome-wide association study candidate genes in patients with hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Feb;5(1):66–72.
 22. Nakagawa Y, Shimano H. CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 May 8 [cited 2024 Apr 23];19(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29738435/>

S-43 Antley-Bixler Sendromlu İki Kardeşte Por Geninde Yeni Bir Varyant

Volkan Karaman¹, Özge Bayrak Demirel², Talha Özden¹, Ayça Dilruba Aslanger¹, Melek Yıldız², Şükran Poyrazoğlu², Firdevs Baş², Zehra Oya Uyguner¹

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

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: P450 oksidoredüktaz (POR) genindeki bi-allelirik patojenik varyantlar, otozomal resesif kalıtmı, kuşkulu genital yapının da eşlik ettiği Antley-Bixler sendromu (ABS) (MIM#201750) ve steroidogenez bozukluğuna (MIM#613571) neden olmaktadır. ABS, kraniyosinostoz, radyohumeral sinostoz, orta yüz hipoplazisi, femoral eğrilik, kulaklarda şekil bozukluğu, koanal atrezi, araknodaktili ve bozulmuş steroidogenez gibi çeşitli klinik belirtiler ile karakterize, nadir bir sendromdur. POR geni (NM_001395413.1, NP_001382342.1) 16 ekzonlu olup, 7q11.23 bölgesinde yer almaktadır. Bu gendeki değışimlerin ilk kez 2004 yılında tanımlanmasından bugüne kadar, 100 farklı patojenik varyant bildirilmiştir. Bu varyantlardan yaklaşık %14'ü küçük insersiyonlarla ilişkilidir. Bu çalışmada ABS ile ilişkili olduğu öngörülen yeni bir varyanta sahip iki kardeş sunulacaktır. Olgular: Kuşkulu genital yapı nedeniyle tetkik edilen 13 yaş 4 ay (1. olgu) ve 8 yaş 9 ay (2. olgu) olan iki erkek kardeş, POR eksikliği ön tanısıyla genetik değerlendirme için gönderilmişti. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği bulunmaktaydı. Birinci olgu, miadında, 3500 gram ağırlığında doğmuştu. Kuşkulu genital yapı nedeniyle dört kez genital düzeltme operasyonu öyküsü vardı. Boyu 165 cm (0,64 SDS), ağırlığı 53,5 kg (0,16 SDS) idi. Puberte muayenesi Tanner evre 2 ile uyumluydu. İkinci olgu, miadında, 3300 gram ağırlığında doğmuştu. Tek taraflı inmemiş testis nedeniyle 1,5 yaşında orşiopeksi yapılmıştı. Boyu 140,5 cm (0,74 SDS), ağırlığı 31,5 kg (0,74 SDS) idi. Prepubertaldi. Her iki kardeşin fizik muayenesinde; brakisefali, radyoulunar sinostoz, fasiyal dismorfizm (orta yüz hipoplazisi, frontal bossing, belirgin alın, prognatism), proptozis, hipoplazik antiheliks ve ayaklarda parmak pozisyon anomalisi mevcuttu. Bazal kortizol düzeyleri yetersiz (sırasıyla 9,7 ve 7,56 µg/dL), progesteron düzeyleri yüksek (sırasıyla 28,5 ve 8,71 ng/mL) saptanmıştı. Standart doz ACTH testlerinde kortizol yanıtı yetersiz saptandığından iki kardeşe de hidrokortizon yerine koyma tedavisi başlanmıştı. Genetik analiz sonucunda her iki kardeşte de POR geninde yeni (novel) homozigot c.1195_1196insCCTCGGAGC/p.(Pro396_Glu398dup) insersiyonu saptandı. Literatürde daha önce bildirilmemiş olan bu değışim için segregasyon analizinde ebeveynlerin taşıyıcı olduğu gösterildi. Saptanan bu varyant toplumlarda çok nadir bildirilmiş olup, in silico analiz araçlarında ACMG kriterlerine göre "önemi bilinmeyen değışim (VUS)" statüsünde yer almaktadır. Kodladığı genin FAD_FR domaininde (PS51384) yer alan bu değışimin işlev kaybına neden olması beklenmektedir. Sonuç: Bu çalışma, POR genindeki yeni bir varyantın her iki kardeşte POR eksikliğine yol açtığını göstermiştir. Hastalar, klinik ve moleküler özellikleriyle literatüre sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: P450 oksidoredüktaz (POR), Antley-Bixler sendromu (ABS)

S-44 Friedreich Ataksisi ve Steroidogenez Bozuklukları

Özge Bayrak Demirel¹, Ceyda Öney Yılmaz², Sinan Akbaş³, Tuğçe Kandemir¹, Ayça Dilruba Aslanger³, Aslı Derya Kardelen Al¹, Hülya Maraş Genç², Melek Yıldız¹, Edibe Pembegül Yıldız², Şükran Poyrazoğlu¹, Feyza Darendeliler¹, Firdevs Baş¹

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Amaç: Friedreich ataksisi (FA), FXN genin ilk intronunda GAA tekrar artışı sonucunda gelişen, demir-sülfür (Fe-S) küme biyosentezinde bozulma ve mitokondriyal disfonksiyonla karakterize, otozomal resesif bir hastalıktır. Fe-S kümeleri, steroidogenezde kritik rol oynayan Tip 1 enzimlerin (CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2) aktivitesi için gereklidir. Hayvan modeli ve insan hücre kültürü çalışmalarında FA modellerinde özellikle erkeklerde testosteron ve progesteron düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. FA tanılı erkeklerde hastalığın daha ağır seyretmesi bu durumla ilişkilendirilmiştir. Bu alanda insanlarda yapılmış klinik çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, FA tanılı hastalarda steroidogenezde olası bozuklukları araştırmak ve hastalığın etkilerini değerlendirmektir. **Yöntem:** Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. FA tanısı moleküler olarak kesinleşmiş 13- 17 yaşları arasındaki dört hastaya (3 erkek, 1 kız) ait veriler hasta dosyaları taranarak değerlendirilmiştir. Hastaların puberte evreleri, bazal steroid hormon düzeyleri ve standart doz ACTH testi sonuçları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Tüm hastalar Tanner evre 5 iken yapılmış olan değerlendirmelerde üç hastada (2 erkek, 1 kız) bazal kortizol düzeyi alt sınıra yakın saptandı. Aynı üç hastada progesteron düzeyi laboratuvar ölçüm sınırının altında olarak (<0,2 ng/mL) raporlanmıştı. Tüm hastaların androstenedion ve DHEA-S düzeyleri normal aralıktaydı. Standart doz ACTH testinde kortizol yanıtı tüm hastalarda yeterli düzeydeydi. Üç erkek hastanın ikisinde total testosteron düzeyi düşük (2,06 ve 2,88 ng/mL; Tanner Evre 5 için total testosteron alt sınırı 3,5 ng/mL), birinde alt sınıra yakın (3,65 ng/mL) saptandı. Kız hastanın foliküler fazda bakılan östradiol düzeyi normaldi (54 pg/mL). **Sonuçlar:** FA tanılı hastalarda steroidogenezde olası bozukluklar, progesteron düşüklüğü ve özellikle erkeklerde testosteron düzeylerindeki azalmalar ile kendini göstermektedir. Bu bulgular, literatürde Fe-S küme biyosentezindeki bozulmaların steroidogenezde yer alan Tip 1 enzimlerin aktivitesini etkileyebileceğini gösteren önceki deneysel verilerle uyumludur. Bazal kortizol düzeylerindeki düşük değerlere rağmen standart doz ACTH testi ile yeterli yanıt alınması, adrenal rezervin korunduğunu göstermektedir. Kız hastada östradiol düzeyinin normal olması, bu bozukluğun cinsiyet farklılıklarıyla ilişkilendirilebileceği hipotezini desteklemektedir. Bulgularımızın daha geniş bir hasta grubu ile yapılacak ileri çalışmalarla desteklenmesi ve steroidogenezdeki diğer ara ürünlerin LC-MS gibi ileri yöntemlerle detaylı incelenmesi, FA'nın steroidogenez ve gonad fonksiyonları üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir. FA tanılı erkeklerde testosteron tedavisinin hastalık şiddetine olan etkileri klinik çalışmalarla incelenebilir.

Anahtar Kelimeler: Friedreich ataksisi, steroidogenez, FXN geni, gonad fonksiyonları

S-45 Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi

Gözde Tanış¹, **Merve Nur Hepokur**¹, Aşan Önder Çamaş¹, Elif Yılmaz Güleç², Hamdi Cihan Emeksiz¹

1 İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi

2 İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik

Giriş: Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) veya gonadotropin yetmezliğine bağlı ortaya çıkan tablo hipogonadotropik hipogonadizm (HH) olarak adlandırılır. İnsidansı yaklaşık 1-10:100.000 canlı doğumdur. Konjenital veya edinsel olabilir. Son yıllarda, HH'nin moleküler temellerini anlamada genetik analizlerin önemi giderek artmıştır. Bu çalışmada, konjenital hipogonadotropik hipogonadizm (KHH) tanısı alan 12 hastanın genetik incelemeleri değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçların klinik yönetim üzerindeki etkileri tartışılmıştır. Materyal-Metod: Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesine 2017-2024 yılları arasında KHH tanısı ile izlenen hastalar retrospektif olarak başvuru şikayetleri, klinik bulguları, saptanan genetik mutasyonları açısından incelendi. Sonuçlar: KHH tanısı alan 12 hastanın %50'si erkekti (n=6). Hastaların ortalama başvuru yaşı 10.9 (0,41-17,33) yıl idi. Erkek hastaların üçü mikropenis, ikisi hipospadias + kriptorşidizm ve biri puberte tarda ile başvururken, kız hastaların beşi puberte tarda ile başvurmuştu, FGFR1 mutasyonu ile başvuran bir kız hastanın pubertesi Tanner evre 5 idi, ancak primer amenore mevcuttu. Dört hastada GNRHR, üç hastada PROK2, üç hastada FGFR1, bir hastada HSGST1 ve 1 hastada da ANOS1 geninde mutasyon mevcuttu. Sadece ANOS1 mutasyonu ile başvuran hastada anosmi mevcuttu. Tartışma: KHH'li hastalarda genetik testler, tanı doğruluğunu artırmak ve tedaviye rehberlik etmek açısından kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca hastaların ailesel geçiş risklerini değerlendirmede ve genetik danışmanlık hizmetleri sunmada da önemli bir rol oynamaktadır. Bu bulgular, KHH'nin genetik temelli heterojenitesini vurgulamakta ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önemini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Hipogonadotropik Hipogonadizm, Gecikmiş puberte

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Genetik	Vaka Sayısı	Ortalama tanı yaşı	Başvuru şikayeti	Puberte
GnRHR	2 K 2 E	7,85	Erkeklerde mikropenis , kızlarda primer amenore	Prepubertal
PROK	1 K 2 E	16	1 hasta mikropenis ve inmemiş testis , 2 hasta puberte tarda	3 Prepubertal
FGFR1	3 K	14,33	Adet görememe	2 Prepubertal 1 Tanner evre 5
TBX3	2 E	10,13	İnmemiş testis, boy kısalığı	Prepubertal
SOS1	2 E	15,17	Ergenlik gecikmesi	2 prepubertal
ANOS1	1 E	0,41	Hipospadias, kriptorşidizm	Prepubertal
HSGST1	1 E	9	Kriptorşidizm, hipospadias	Prepubertal
GL12	1 K	15	Amenore	Tanner evre 5

S-46 Androjen Duyarsızlığı Sendromu Olan Hastalarda Klinik ve Genetik Değerlendirme: Tek Merkez Deneyimi

Sükrîye Tuğçe Celebi¹, İhsan Turan¹, Can Celiloğlu¹, Mevra Çay¹, Ayşe Merve Çimen¹,
Leman Damla Kotan¹, Eda Mengen¹, Bilgin Yüksel¹

1 Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Giriş: Androjen reseptörü (AR) gen mutasyonları 46,XY cinsiyet gelişim bozukluklarının (CGB) başlıca nedeni olup değişen derecelerde (komplet, parsiyel ve hafif) androjen duyarsızlığı ile ilişkilidir. Klinik özellikleri ve T/DHT oranı ile androjen duyarsızlığı sendromu (AIS) ön tanısı olan hastalarda tespit edilen AR varyantlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Materyal-method:** Kliniğimizde takip edilen AR varyantı moleküler analizlerle doğrulanmış, birbirinden bağımsız 14 ailede toplamda 16 olgu çalışmaya alındı. Başvuru şikayetleri, dış genital yapıları, yetiştirilme cinsiyeti, atanan cinsiyetleri, gonadektomi zamanlaması, puberte evreleri ve seks hormonu düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi. Farklı seviyelerde virilizasyon içeren olgular fenotiplerine göre CAIS (Komplet AIS), PAIS (Parsiyel AIS) ve MAIS (Hafif AIS) olarak sınıflandırılmıştır. Varyantlar lokasyonlarına göre Ligand bağlama (LBD) ve N-terminal alanda (NTD) bulunanlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bulgular: Başvuru anında olguların ortalama yaşı 48 ay (min:1-max:198 ay) olarak saptandı. Hastaların altısı minipuberte döneminde, dördü prepubertal ve altısı pubertal dönemeydi. 16 hastanın dokuzu (%56,2) CAIS, altısı (%37,5) PAIS ve biri (%6,2) MAIS olarak sınıflandırıldı. En belirgin klinik bulgu kriptorşidizmdi. T/DHT oranı dokuz hastada çalışılabilmişti. Olguların en yüksek T/DHT oranı 10,50 idi (min:0,00-max:10,50 median:1,51). AR gen analizi ile 10 farklı dizi varyantı saptandı. LBD bölgesindeki hastalarda median fallus uzunluğu 0,5cm (0,5–3,5) median eksternal genital skorlaması(EGS):1(1–6) iken, NTD bölgesindekilerde median fallus uzunluğu 2,75 cm (0,5–5), median EGS:6(0-9) idi. LBD grubunda skrotal füzyon sıklığı LBD olmayan gruptan daha düşüktü. Hastaların klinik ve hormonal verileri Tablo 1’de, genetik analizleri Tablo 2’de özetlenmiştir. **Tartışma:** AR varyantları LBD alanında yer alan hastaların EGS’si, T/DHT ve skrotal füzyon oranı NTD ‘de yer alan hastalara göre önemli ölçüde düşük, fallus uzunluğu ise daha kısa olarak gözlemlendi. LBD’li dokuz olgunun yedisi CAIS, ikisi PAIS kliniğindeydi. Bu bulgular ışığında AR varyantı LBD’de lokalize olan olguların daha şiddetli kliniğe sahip olduğunu gözlemledik. Çalışmamız LBD’nin AR geninde fonksiyonel açıdan önemini vurgulamakla birlikte bu bilgi için daha fazla sayıda olgu içeren AIS serisine ihtiyaç duyulmaktadır. AR geninde sadece p.Pro392Ser varyantı taşıyan CAIS tanılı bir olguyu ilk kez bildiriyoruz. Bu bilgi daha önce aynı varyantı taşıyan ve bildirilen olguların tartışmasını genişletecektir. AR genindeki p.Arg856His varyantı üç kardeşin ikisinde ambigu genitalite kliniğiyle PAIS’e, birinde primer amenore şikayetiyle CAIS e sebep olmuştur. Çalışmamız bu mutasyonun aynı aile bireylerinde dahi klinik heterojenite gösterebileceğini ilk kez vurgulamıştır. Çalışmamızın bir diğer bulgusu gonadektomi yapılan ve gonadoblastom saptanan CAIS’li bir hastada mülleriyen dokunun varlığıydı. Mülleriyen yapılarla CAIS birlikteliğinin patogenezi belirsiz olup bu birlikteliğe özgü herhangi bir genetik bozukluk saptanmamıştır. Hiçbir AIS’li olgumuzda yanlış pozitif T/DHT oranı rastlanmadı. Bu araştırma T/DHT oranlarının olguların puberte evresine göre değerlendirmesi gerektiğini tekrar vurguladı. PAIS’li olgularda CAIS’li olgulara göre daha yüksek T/DHT oranı saptansa da olgu sayısındaki yetersizlik kesin olarak belirlenemeyen cut-off değerleri T/DHT oranı ile AIS gruplandırması ve AIS tanısını doğrulamada yetersiz olup AR gen analizi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Androjen Duyarsızlığı Sendromu, Androjen Reseptör Geni, Cinsiyet Gelişimi Bozuklukları

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Hasta no	AİS tipi	Fonksiyonel domain	Tamı yaşı	Başvuru nedeni	Dış genital ya	Quigley	EGS	Görüntüleme	bFSH (mIU/ml)	bLH (mIU/ml)	bT (ng/dl)	E ₂ (pg/ml)	HC ile uyarlması T	AMH (ng/ml)	T/DHT	Yetiştirilen/Atanan cinsiyet	Cerrahi
1	PAİS	NTD	7gün	Atipik genital ya	PSH, BS, MP	3	7,5	RGS, LGS, Mu-	0,19	1,79	0,88	14	0/0,87	-	-	E/E	Hipospadias onarımı
2	CAİS	NTD	16 ⁵ / ₁₂	Primer Amenore	CM-, GN	6/7	0	RGA, LGA, Mu+	106,2	27,2	0,23	6	-	-	-	K/K	B/L Gonadektomi R:Gonadoblastom/gonadal disgenezi L:Over korteksi ve Fallop tüpleri
3	CAİS	LBD	7 ⁵ / ₁₂	İngünal herni	CM-, RGP	6/7	1	RGI, LGI, Mu-	5	1,1	0	0	-	-	0	K/K	B/L Gonadektomi (Testiküler doku)
4 ⁺	CAİS	NTD	13 ⁶ / ₁₂	Primer Amenore	CM-, RGP, LGP	6/7	1	RGI, LGI, Mu-	8,11	7,2	389	28	-	-	10,5	K/K	B/L Gonadektomi (Testiküler doku)
5 ⁺	MAİS	NTD	18 ¹ / ₁₂	Aile taraması	RGS, LGS	1	15	RGS, LGS, Mu-	1,3	4,91	5,33	36,2	-	10,4	-	E/E	Yapılmadı
6	PAİS	NTD	7gün	Atipik genital ya	MP, RGP, LGP, C, BS	4	6,5	RGI, LGI, Mu-	4,12	1,61	0,89	<20	0,07/2,39	21	2,4	E/E	-
7	PAİS	NTD	4 ¹ / ₁₂	Atipik genital ya	DH, RGP, LGP, C	3	5,5	RGI, LGI, Mu-	1	0,4	0	0	<0,1/0,36	-	-	E/E	Hipospadias onarımı, B/L orşiopeksi
8	CAİS	LBD	0 ² / ₁₂	İngünal herni	CM-, GN	6/7	1	RGI, LGI, Mu-	0,01	<0,2	0,14	-	-	-	0	K/K	-
9	CAİS	LBD	16 ⁶ / ₁₂	Primer Am	CM-RGP,	6/7	1	RGI, LGI, Mu-	2,95	21,4	4,21	59	-	-	4,7	K/K	-

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

				eno re	LG P												
10*	PAIS	LBD	0 ¹ _{1/12}	Aile taraması	MP, RGS, LGS, PSH	3	5	RGS, LGS	3,88	7,2	619	-	-	-	6,3	E/E	Hipospadias onarımı
11*	CAIS	LBD	1 ³⁶ _{/12}	Aile taraması	CM-RGP, LGP	6/7	1	RGI, LGI, Mu-	0,73	0,1	0,025	6,3	-	18	0	K/K	B/L, Gonadektomi (Testiküler doku)
12*	PAIS	LBD	8gün	Atipik genital ya	MP, RGS, LGS, C	3	6	RGS, LGS, Mu-	0,33	3,6	1477	-	0,025/0,199	-	5,09	E/E	Erkek genitoplasti
13	CAIS	LBD	1 ⁴ _{/12}	Primer Ameno-re	CM-, GN	6/7	1	RGA b, LGA b, Mu-	19	38	6,4	55	-	24,6	-	K/K	Laparoskopik gonad araştırılması
14	CAIS	LBD	0 ³ _{/12}	İnguinal herni	CM-, GN	6/7	1	RGA b, LGA b, Mu-	0,13	0,1	0,6	8,45	-	-	-	K/K	B/L, Gonadektomi (Testiküler doku)
15	PAIS	NTD	7gün	Atipik genital ya	MP, RGS, LGS, C	4	9	RGS, LGS, Mu-	1,5	4,7	0,88	-	-	24,8	-	E/E	Erkek genitoplasti
16	CAIS	LBD	1 ¹ _{0/12}	İnguinal herni	CM-, GN	5	2	RGI, LGI, Mu-	1,16	0,51	0,1	-	-	-	0	K/K	-

Tablo 1: AIS tanılı hastaların klinik ve hormonal özellikleri

Kısaltmalar: K, Kadın; E, Erkek; PAIS, Parsiyel androjen direnci sendromu; CAIS, Komplet androjen direnci sendromu; MAIS, Hafif androjen direnci sendromu; EMS, Eksternal maskülinizasyon skoru; LBD, Ligand bağlama alanı; NTD, N-terminal alanı; B/L, Bilateral; R, Sağ; L, Sol; MP, Mikrofallus; BS, Bifid skrotum; C, Kordi; IH, İnguinal herni; GN, Gonad nonpalpabl; RGP, Sağ gonad palpabl; LGP, Sol gonad palpabl; CM-, Kliteromegali yokluğu; CM+, Kliteromegali varlığı; PSH, Penoskrotal hipoapadias; PH, Proksimal hipospadias; DH, Distal hipospadias; Mu+, Mulleriyen yapılar var; Mu-, Mulleriyen yapılar yok; RGS, Sağ skrotal gonad; LGS, Sol skrotal gonad; RGI, Sağ inguinal gonad; LGI, Sol inguinal gonad; RGA, Sağ abdominal gonad; LGA, Sol abdominal gonad; RGA b, Sağ gonad yokluğu; LGA b, Sol gonad yokluğu; -, veri yok. Aynı aileye ait bireyler + ve * ile gösterilmiştir.

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Hasta No	Yetiştirilme cinsiyeti	Klinik Tanı	cDNA	Protein	Domain	Franklin ACMG
1	E	PAIS	c.228_239dupGCAGCAGCAGCA	p.Gln77_Gln80dup	NTD	VUS
2	K	CAIS	c.222_239dupGCAGCAGCAGCAGCAGCA	p.Gln75_Gln80dup	NTD	VUS
3	K	CAIS	c.1975A>T	p.Lys659Ter	LBD	LP
4 ⁺	K	CAIS	c.1174C>T	p.Pro392Ser	NTD	B
5 ⁺	E	MAIS	c.1174C>T	p.Pro392Ser	NTD	B
6	E	PAIS	c.1174C>T	p.Pro392Ser	NTD	B
7	E	PAIS	c.1174C>T	p.Pro392Ser	NTD	B
8	K	CAIS	c.2246C>T	p.Ala749Val	LBD	LP
9	K	CAIS	c.2246C>T	p.Ala749Val	LBD	LP
10*	E	PAIS	c.2567G>A	p.Arg856His	LBD	P
11*	K	CAIS	c.2567G>A	p.Arg856His	LBD	P
12*	E	PAIS	c.2567G>A	p.Arg856His	LBD	P
13	K	CAIS	c.2566C>T	p.Arg856Cys	LBD	P
14	K	CAIS	c.2668G>A	p.Val890Met	LBD	P
15	E	PAIS	c.1389C>T	p.Gly463Gly	NTD	VUS
16	K	CAIS	c.2197G>A	p.Asp733Asn	LBD	P

Tablo2: AR varyantlarının moleküler genetik özellikleri

Kısaltmalar: K, Kadın; E, Erkek; VUS, önemi belirsiz; P, Patojenik; LP, Muhtemelen patojenik; B, Zararsız; CAIS, Komplet androjen duyarsızlığı; PAIS, Kısmi androjen duyarsızlığı; MAIS, Hafif androjen duyarsızlığı; LBD, Ligand bağlanma alanı; NTD, N-terminal bağlanma alanı. Aynı aileye ait bireyler ⁺ ve * ile gösterilmiştir.

S-47 Prematur Over Yetmezliğinin Nadir Bir Genetik Nedeni: Homozigot Psmc3Ip Mutasyonu

Halil Örtlek¹, Mehmet Boyraz², Ayşe Burcu Arı³, Esra Kılıç³, Fatih Gürbüz²

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

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

³ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği

Giriş: Prematur over yetmezliği (POY), 40 yaşından önce, over rezervinin erken tükenmesi veya rezidüel folliküllerin disfonksiyonu sonucu gelişen over yetmezlik tablosudur. 4 aydan uzun süren adet düzensizliği (amenore veya oligomenore), yüksek gonadotropin (FSH> 25 IU/L) ve düşük estradiol seviyeleri ile karakterizedir. Farklı etnik gruplarda görülme sıklığı değişmekle birlikte, <40 yaş kadınların %1-2'sinde, <20 yaş kadınların yaklaşık %0,01'inde POY saptanır. Vakaların %70'i idiyopatik olup, tanımlanmış nedenler arasında kromozomal defektler, genetik sendromlar, gonadal enzim kusurları, otoimmünite, iyatrojenik nedenler (kemoterapi, cerrahi), viral enfeksiyonlar ve radyasyon bulunmaktadır. Genetik nedenler vakaların %10,8'i oluşturur. Germ hücre gelişiminden follikul oluşumuna kadarki moleküler süreçte rolü olan 60'in üzerinde gen tanımlanmış olup, bu genlerin kusurunda POY kliniği gelişmektedir. PSMC3IP follikulogenez aşamasındaki mayoz bölünme, homolog rekombinasyon ve DNA çift zincir onarımında rol alan bir gendir. PSMC3IP geninin her iki allelindeki otozomal resesif kalıtıma bağlı mutasyonlarda POY geliştiği bilinmektedir. Burada karın ağrısı nedeni ile bakılan abdominal ultrasonografide (USG), overlerin vizualize edilememesi üzerine yapılan incelemede hipergonadotropik hipogonadizmi saptanan ve etyolojide PSMC3IP geninde homozigot mutasyon olan bir olgu sunulacaktır. Olgu: 11 yaş 9 aylık kız hasta, dispeptik şikayetler için tetkik edilirken yapılan abdominal USG'de over dokusu izlenmemesi nedeniyle çocuk endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde herhangi bir özellik olmayan hastanın, baş ağrısı nedeni ile çocuk nöroloji bölümünde takip edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 41 kg (0,51 SDS), boyu 143 cm (-0,12 SDS) idi. Sistem bulguları doğal olan hastanın pubertal değerlendirmesinde telarş Tanner evre 3, pubik kıllanma evre 4, aksiller kıllanması evre 3 olup menarş yoktu. Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde; TSH: 1,92 mU/L (0,64 - 6,27 mU/L) sT4: 1,25 ng/dl (0,86 - 1,4 ng/dl), anti TPO ab ve anti TG ab negatif, prolaktin: 7,3 µg/L (N: 3,5-18,2 µg/L), FSH: 93,4 U/L (Y), LH: 15,5 U/L, Estradiol: 17 ng/L, AMH: < 0,01 µg/L ilk bulgu olarak ölçüldü. Kemik yaşı 10 yaş ile uyumlu idi. Suprapubik pelvik USG'de uterus boyutları 24x9x9 mm, myometrium ekosu homojen, endometrial kalınlaşma saptanmadı. Pelvik MR'ında vajen yapısı bulunan, uterus boyutları küçük olan hastanın her iki overi vizualize edilemedi. Kromozom analizi 46 XX, mikrodizin analizi normal saptanan hastanın eşlik edebilecek ek patolojiler açısından yapılan Ekokardiyografi ve abdomen USG'sinde normal bulgular izlendi. WES analizinde, PSMC3IP geninde (NM_016556.4) c.496_497del p.(Arg166AlafsTer5) homozigot mutasyonu saptandı. Segregasyon analizi PSMC3IP geni açısından heterozigot mutasyonla uyumlu idi. Hasta kliniğimizde hormon replasman tedavisi ve hipogonadizme bağlı komplikasyonlar için takip edilmektedir. Sonuç: PSMC3IP geninde homozigot mutasyonlar gonadal yetmezlik yapmakla birlikte herhangi bir dismorfik bulgu veya sendromik özellik taşımayabilmektedir. Bu açıdan primer over yetmezliğine sahip hastalarda ek patolojik bulgular veya dismorfik bulgular olmasa bile PSMC3IP genindeki mutasyonun bu tabloya yol açabileceği ve bu açıdan inceleme yapılması gerektiği akıldaki tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prematur Over Yetmezliği, PSMC3IP mutasyonu, çocukluk çağı

S-48 Androjen Duyarsızlığı Sendromunun Genetik ve Klinik Özelliklerinin Analizi: 9 Aileyi İçeren Bir Kohort Çalışması

İlknur Kurt¹, Şenol Demir², Zehra Yavaş Abalı¹, Bilgehan Bilge Geçkinli², Serap Turan¹,
Abdullah Bereket¹, Tülay Güran¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul

2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Androjen Duyarsızlığı Sendromu (Androgen insensitivity syndrome, AIS), X'e bağlı genetik bir hastalıktır ve 46, XY bireylerde cinsiyet gelişimi bozukluklarının (CGB) en yaygın nedenidir. AIS klinik ve genetik bulguları değerlendirilerek olarak 3 alt gruba ayrılır: tam, kısmi ve hafif form. Fenotip, tam formda (CAIS) normal kadın dış genital organlarından, hafif formda (MAIS) infertilite ve/veya jinekomasti ile ilişkili normal erkek dış genital organlarına kadar değişir. Kısmi formda (PAIS), androjen reseptör fonksiyonunun düzeyine göre fenotip değişkendir, yetersiz virilize erkek dış genital organları görülür ve kriptorşidizm, mikropenis, hipospadias veya bifid skrotum görülebilir. Bu çalışmada AIS olgularının klinik ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesi planlandı. Materyal ve Metod: Anamnez, detaylı klinik muayene ve kromozom analizi değerlendirildi. DNA dizilemesi için 6300 geni kapsayan SOPHIATM Clinical Exome Solution (CES) v3 yeni nesil dizileme kiti ve Illumina NovaSeq platformu kullanıldı. 46, XY DSD ile ilişkili 24 geni içeren özel bir panel oluşturuldu ve veriler Sophia DDM platformu kullanılarak analiz edildi. AR geninde (NM:000044.6) hemizigot varyant saptanan dokuz aileden 15 olgu çalışmaya alındı. Bulgular: 15 olgunun 7'sinde dışı dış genital fenotip, 6 olguda ise yetersiz virilizasyon saptandı ve kardeş olan 2 olgunun birinde inmemiş testis operasyonu ve diğerinde oligoastenospermi dışında özellik yoktu. Dört olguda (%27) akraba evliliği vardı. Genetik inceleme sonucunda 15 olgunun 7'si PAIS, 6'sı CAIS, 2'si MAIS olarak sonuçlandı. PAIS olgularının 4'ü yenidoğan döneminde yetersiz virilizasyon ile başvururken, 3'ü pubertede virilizasyon ile başvurdu. İnfantil döneminde tanı alan 4 PAIS olgusunun erkek cinsiyet yönünde gelişimine karar verilirken, pubertede tanı alan 3 PAIS olgusu dışı cinsiyetten erkek cinsiyet yönüne tercih etti. PAIS olgularının tümünde mikrofalus bulunmaktaydı ve dördünde hipospadias da mevcuttu, tümüne orşiopeksi yapılmıştı. PAIS olgularında missense varyant saptandı [c.2134C>G, p.(Gln712Glu)(n=4), c.1794C>A, p.(Ser598Arg)(n=1, novel), c.1789G>A, p.(Ala597Thr)(n=1)]. Genotip fenotip ilişkisinde PAIS ile uyumlu bildirilen c.2072A>G, p.(Asp691Gly) varyantını taşıyan bir olgunun dış görünümü tamamen dışı fenotipindeydi. CAIS olgularının 4'ü primer amenore ile başvururken, 2'si inguinal herni operasyonunda testis dokusu görülmesiyle yönlendirildi. CAIS olgularının tümü dışı cinsiyetlerini korudu. Puberte dönemindeki 5 CAIS olgusu gonadektomi oldu. CAIS olgularının dördünde frameshift varyant [c.1625_1629dup, p.(Arg544Leufs*20)(n=2, novel) ve c.1890del, p.(Lys631Serfs*2)(n=2)] ve ikisinde nonsense varyant [c.1921C>T, p.(Gln641*)(n=1, novel) ve c.1605C>G, p.(Tyr535*)(n=1)] saptandı. MAIS olgularından ilk tanı konulanda bilateral inmemiş testis, kardeşinde oligoastenospermi mevcuttu ve tümü erkek cinsiyetlerini korudu. MAIS olgularında missense varyant saptandı [c.1174C>T, p.(Pro392Ser)(n=2)]. Tek semptomu oligoastenospermi olan MAIS olgusu dışında pubertal hastaların AMH düzeyleri yüksekti. Sonuç: AIS'nin tanı ve yönetim süreçlerinde genetik ve klinik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir, bireyselleştirilmiş hasta yönetimi için önemlidir. Çalışmamızda farklı AIS semptomlarına yol açabilecek üç tanesi yeni tanımlanmış olmak üzere 9 varyant saptandı. Anahtar kelimeler: Androjen duyarsızlığı sendromu, AR geni, Cinsiyet gelişimi bozukluğu

Anahtar Kelimeler: Androjen duyarsızlığı sendromu, AR geni, Cinsiyet gelişimi bozukluğu

S-49 X Kromozomunda Sayısal ve Yapısal Anomali Saptanan Hastaların Klinik ve Fenotipik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

Melis Evüpoğlu¹, Ayşegül Yılmaz¹, Ömer Salih Akar¹, Leyla Akın¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Giriş ve Amaç: X kromozomunda sayısal ve yapısal anomaliler, çeşitli klinik ve fenotipik sonuçlara yol açabilen genetik bozukluklardır. Bu çalışmada X kromozomunun sayısal ve yapısal anomalilerinin klinik ve fenotip üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Genel Bilgiler: X kromozom anomalileri, genetik ve fenotipik olarak geniş bir spektrumda seyreder. En sık 45,X, ikinci sıklıkta mozaik form gözlenmektedir. X kromozomunun sayısal anomalisi en sık Turner Sendromunun kliniği ile ilişkilidir. TS'u birçok sistemi etkilemektedir, en sık boy kısalığı ve primer ovaryan yetersizlik ile prezente olur. Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 2003-2024 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran, X kromozomunda sayısal ve yapısal anomali saptanan 65 hastayı kapsamaktadır. Hastaların demografik verileri, dismorfik bulguları, kardiyovasküler ve endokrin sistem bulguları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiş ve karyotip tipine göre gruplandırılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler uygulanarak, klinik özellikler ile karyotip dağılımı arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bulgular: Hastalar Monozomi X, mozaik X kromozom anomalisi, izokromozom Xq, Diğer X kromozom anomalileri ve triple X olarak gruplandırıldı. En sık mozaik kromozom anomalisi (%50,7) saptandı. Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama tanı yaşı $11,02 \pm 5,08$ yıl, en sık başvuru nedeni boy kısalığı (%69,2) olarak saptandı. Olguların %67,6'sında (n=44) ağır boy kısalığı ve %10,7'sinde (n=7) boy kısalığı saptandı. Ağır boy kısalığı saptanan 44 olgunun 26 (%59) tanesinin mozaik grubunda, 13 (%29,5) tanesinin monozomi X grubunda yer aldığı görüldü. BH tedavisinin nihai boy üzerine pozitif yönde etkisi olduğu görüldü. Olgular; kardiyak patolojiler, gastrointestinal sistem bozuklukları, genitoüriner sistem bozuklukları, fenotipik anomaliler, kas-iskelet patolojileri, kulak burun boğaz patolojileri, oküler patolojiler, otoimmün ve metabolik hastalıklar ve anomaliler açısından incelendi. Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada X kromozom anomalilerine sahip 65 hasta incelenmiş ve bu hastaların fenotipik ve klinik özellikleri detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Olgularımızın tanı yaşlarının ortalaması $11,02 \pm 5,08$ yıl olup Türkiye ortalamasına yakın, uluslararası kaynaklara göre daha geç olduğu görüldü. Olguların büyüme hormonu tedavisi başlama yaşlarının ortalaması $10,75 \pm 3,69$ yıl olarak saptanmıştır ve bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda fenotipik özellikler incelendiğinde en sık gözlenen bulgu %70,5 kısa boyun deformitesi, %63,2 düşük ense saç çizgisi ve 4. metakarp kısalığı, %51,4 cubitus valgus deformitesi idi. Çalışmamızda, Mozaik turner (%50,7), Monozomi X (%33,8) ve İzokromozom Xq (%6,1) en sık görülen karyotipler arasında yer aldığı gözlemlenmiştir. Monozomi X vakalarında daha ciddi klinik bulguların varlığı dikkat çekmiş, bu gruptaki hastaların kardiyovasküler (%27,6), gastrointestinal (%16,9) ve renal komplikasyonlar (%13,8) açısından yüksek risk taşıdığı belirlenmiştir. Mozaik Turner Sendromu gibi varyantlar, klinik farklılıklar ve geç ortaya çıkan semptomlarla ilişkili olarak tanı yaşının gecikmesine neden olduğu görülmüştür. TS'lu hastalarda büyüme hormonu tedavisi ile anlamlı bir boy kazanımı gözlenmiş olup, tedavi süresi ve başlangıç boyu gibi faktörlerin tedavi başarısını etkileyen önemli değişkenler olduğu görülmüştür. Ayrıca pubertal indüksiyon ve hormon replasman tedavisi (HRT) ile pubertenin başarılı bir şekilde taklit edilebildiği ve hastaların yaşam kalitesini olumlu etkilediği saptanmıştır. X kromozom anomalileri, geniş klinik bulgularla ortaya çıkan genetik bozukluklar olup, erken tanı ve tedavi süreçleri hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir. Çalışmamız, X kromozom anomalilerinin klinik bulgularını detaylandırarak, multidisipliner yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: X kromozom anomalileri, Turner sendromu, monozomi X, genetik analiz.

S-50 46, xy Cinsiyet Gelişim Bozukluğu ile İlişkili Ribozomopati-Dhx37 Varyantı: İki Kardeşin Tanı Süreci ve Klinik İzlemi

Esra Koçyiğit¹, **Sibel Tuğçe Aygün¹**, Aslı Ece Solmaz², Selen Hürmüzlü Kızler¹, Gizem Böke Koçer¹, Gürkan Tarçın¹, Mehmet Sözen³, Berrin Çetinarslan³, Filiz Mine Çizmecioğlu Jones¹

1 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik

3 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı

Giriş: DHX37 ribozom biyogeneğinde önemli rol oynayan DExD/H-box ailesinden bir helikazın kodlanmasından sorumlu otozomal bir gendir. Bu gendeki varyantlar yakın dönemde tanımlanmış olup 46,XY bireylerde testiküler regresyon sendromu, gonadal disgenezi veya anorşi ile ilişkilendirilmiştir. Bu bildiride aynı aileden 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) tanısı ile farklı cinsiyetlerde yetiştirilen iki kardeşin tanılma süreçleri ve uzun dönem izlem bulguları sunulmaktadır. Olgu Sunumu: Olgu 1: Erkek yönünde yetiştirilen 35 yaşında proband, ilk kez 2 aylık iken kuşkulu genital nedeniyle değerlendirildi. Miadında 3000 gr ağırlığında doğmuş olup perinatal özellik yoktu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik bakışında dış genital yapı skoru (DGS) 7 olup; tam labioskrotal füzyon, gonadlar nonpalpabl, fallus 11 mm, hipospadias saptanmadı. Minipuberte döneminde bakılan tetkiklerinde hipergonadotropik hipogonadizm (FSH: 47 IU/mL, LH: <1 IU/mL, total testosteron (tT): <0,1 ng/dL), kortizol 1,9 µg/dL, 17-OHP: 0,4 ng/mL, 1-4 delta androstenedion<0,1 ng/mL (05.1.2), DHEA-S: 5,7 µg/dl (54-64) saptandı. Standart doz ACTH testi ile konjenital adrenal hiperplazi dışlandı, hCG testinde testosteron artışı saptanmadı. Karyotip 46,XY saptanan olguda pelvik USG’de ve laparotomide Müllerian yapılar ve gonadlar görülemedi. İki yaşında yapılan bilateral inguinal eksplorasyonda kör sonlanan spermatik kord yapısı izlenmiş olup testis dokusu saptanmadı. Testiküler regresyon sendromu ön tanısı ile izleme alınan olgunun 13 yaşındaki başvurusunda fizik bakıda mikropenis (2 cm) ve hipoplazik skrotum, tetkiklerinde hipergonadotropik hipogonadizm (FSH: 180 IU/mL , LH: 34 IU/mL , TT <0.050 ng/dL) saptanması üzerine puberte indüksiyonu (testosteron propiyonat), topikal testosteron tedavisi ve rekonstrüktif cerrahi planlandı. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ve düzenli izlemi olamayan olgu 21 yaşında iken tekrar değerlendirildi. Fizik bakışında mikropenis (3 cm), skrotum hipoplazik, sekonder seks karakterleri geri (axiller kıllanma evre 2, pubik 3) lipomasti ve jinekomasti mevcuttu. Kardeşi olgu 2’de CGB ilişkili DHX37 gen varyantı saptanması üzerine olgudan da tek gen analizi gönderildi, sonuç bekleniyor. Olgu 2: Dişi yönde yetiştirilmiş olan 31 yaşında, probandın kardeşi ilk kez 2 yaş 6 aylıkken değerlendirildi. Fizik bakışında DGS 5.5; tam labioskrotal füzyon, 10 mm fallus ve penoskrotal hipospadias saptandı, gonadlar bilateral ele gelmiyordu. Minipuberte döneminde bakılan tetkiklerinde hipergonadotropik hipogonadizm (FSH 28 IU/mL, LH: 5 IU/mL, TT: <0,1 ng/dL) mevcuttu, 17-OHP: 0,24 ng/mL, 1,4 delta androstenedion<2,6 ng/ml, DHEA-S<5µg/dL saptandı. Pelvik USG’de Müllerian yapılar görüntülenemedi, bilateral inguinal herni ve içerisinde testis şüpheli yapı saptandı. Karyotip 46,XY saptanan olgu CGB konseyinde değerlendirilerek dişi yönde gelişimine karar verildi. Puberte indüksiyonu 12 yaş 8 aylık iken başlanan olguya östrojen replasmanı sonrasında siklik tedavi ile devam edildi. Cinsiyet gelişim bozukluğu için çalışılan hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi sonucunda DHX37 geninin ekzon 7 bölgesinde heterozigotc.1051G>A (p.Gly351Ser) novel önemi bilinmeyen varyant (VUS) saptandı. Segregasyon analizi devam etmektedir. Sonuç: Literatürde DHX37 genindeki varyantların çok farklı fenotipler ile görüldüğü bildirilmiştir. Olgu 1’de DHX37 geninde varyant henüz doğrulanmamış olsa da kardeşi ile benzer kliniğe sahip olması aynı varyanttan etkilenmiş olduğunu düşündürmektedir. Son zamanlarda tanımlanmış olan bu genin muhtemelen aynı varyantından etkilenmiş iki kardeş benzer fenotipe sahip olmakla birlikte farklı cinsiyetlerde yetiştirilmiştir. DHX37 genindeki varyantların CGB fenotip&genotip ilişkisi, bu olguların bütünsel sağlık ve mutlu bir yaşam sürdürebildiği cinsiyet seçimi gizemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozuklukları, DHX37, 46,XY DSD, Yeni nesil dizi analizi

S-51 Parsiyel Androjen Reseptör Kusurunda Nadir Genetik Varyantlar

Tuğçe Kandemir¹, Ayça Dilruba Aslanger², Volkan Karaman², Aslı Derya Kardelen Al¹, Melek Yıldız¹, Şükran Poyrazoğlu¹, Feyza Darendeliler¹, Birsen Karaman³, Firdevs Baş¹

1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

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

3 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş-Amaç: Androjen reseptör kusuru (ARK), 46,XY cinsiyet gelişim bozukluklarının en sık görülen nedeni olup Xq12'ye lokalize AR geni ile ilişkili X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır. ARK, androjen reseptörü bağlanma aktivitesindeki değişikliklere bağlı olarak tam, kısmi (PARK) ve minimal/hafif (MARK) olmak üzere formlara ayrılmaktadır. ARK ile ilişkili 500'den fazla patojenik varyant tanımlanmış ancak belirgin bir genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır. Ayrıca somatik mosaizm ve anöploidi gibi nadir durumlar fenotipik çeşitliliği artırır. Çalışmamızda, beklenenden farklı ek sitogenetik ve moleküler bulgulara sahip PARK tanılı üç olgunun klinik verilerini sunarak, genetik varyasyonların fenotipik heterojenlik, izlem stratejileri ve tedavi zorlukları üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. **Bulgular:** Kliniğimizde takip edilen 42 ARK tanılı olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu olguların 13'ü tam ARK, 29'u ise PARK tanılıydı. Olguların %96'sında ek sitogenetik anomali saptanmazken olguların üçünde 47, XYY, 47 XXY karyotipi ve mozaik ARK saptandı. Olgu 1, iki yaş dört aylık iken kasık bölgesinde şişlikle başvuran ve kız cinsiyette yetiştirilen olgunun fizik muayenesinde, bilateral inguinal bölgede gonadlar 3 ml palpabl, fallus 1 cm, fallus kökünde üretra mevcut idi (AİS Evre 3). HCG testinde testosteron yanıtı yeterli olup T/DHT oranı 3 ve adrenal prekürsörleri normaldi. Pelvik ultrasonografide prostat gözlenirken uterus ve over yapılarına rastlanmadı. Her iki testis inguinal kanal distalinde 1 ml hacminde izlendi. Karyotip 47, XYY ve AR geni dizi analizinde hemizigot c.2482T>G (p.Phe828Val) yanlış anlamlı mutasyon saptandı. Bilateral gonadektomi ve vajinoplasti sonrası 11 yaş 9 aylıkken cins steroid replasmanı başlandı. Olgu 2, on yaş altı aylıkken mikropenis, jinekomasti nedeni ile yönlendirilen olgu, yenidoğan döneminde kuşku genitalya (AİS Evre 2) ve penoskrotal hipospadias nedeniyle tetkik edilmişti, HCG testinde testosteron yanıtı yeterli, T/DHT oranı 10 saptanmıştı. Üç kez hipospadias onarım operasyonu geçirmişti. Karyotip 46, XY saptanmıştı. Başvuru fizik muayenesinde testisler bilateral skrotumda (8 ml/8 ml), penis boyu 4 cm, pubik kıllanma evre 1 idi. Bilateral jinekomasti mevcuttu. Ultrasonografide sağ testis 3,6 ml, sol testis 4,3 ml idi ve mülleryan yapı görülmedi. FSH 15,4 IU/mL, LH 13 IU/mL, total testosteron 3,76 ng/mL, E2 7,99 pg/mL, adrenal öncüller normaldi. Klinik ekzom dizi analizinde AR geninde %68 varyant frekansı gözlenen olası patojenik c.1736G>A, p.(Ser579Asn) yanlış anlamlı varyant saptandı. Aromataz inhibitörü başlanan hastanın takibinde ultrasonografide meme dokusu sağda 22,4 ml, solda 35 ml değerlendirilmesi ve psikolojik rahatsızlık duyması üzerine 11 yaş 2 aylık iken jinekomasti nedeniyle bilateral mastektomi yapıldı. Olgu 3, doğumda fark edilen kuşku genital yapı nedeniyle 2 aylık iken kliniğimize yönlendirildi. Anne baba arasında akrabalık öyküsü olmayan hastanın kardeşi cinsiyet gelişim kusuru ile izlenmekteydi. Fizik muayenesinde sağda 0,1 ml gonad ele geliyordu, solda gonad palpe edilememişti (AİS Evre 5). Pelvik ultrasonografide sağ testis perineal alanda 0,7 ml, sol testis inguinal kanalda 0,6 ml değerlendirildi, mülleryen yapılar görülmedi. HCG testinde testosteron yanıtı yeterli, T/DHT oranı 6,4 idi. Kromozom analizi 47, XXY olan olgunun AR geninde heterozigot olası patojenik c.2676T>A (p.Phe892Leu) varyantı saptandı. Erkek yönünde yetiştirilen olguya kordi eksizyonu, hipospadias onarım ve üreteroplasti operasyonu yapıldı, izleminde mikropenis açısından dihidrotestosteron tedavisi verildi. **Sonuç:** AR ile ilişkili

PARK olgularında belirgin bir genotip-fenotip ilişkisi gösterilememekle birlikte nadir olarak cinsiyet kromozom sayısal anomalileri de eşlik edebilmektedir. Çalışmamızdaki Olgu 1'de 47,XXY karyotipi varlığının rastgele X inaktivasyon olasılığına yol açarak fenotipin PARK özellikleri sergilemesine neden olabileceği düşünüldü. Kısmi virilizasyona sahip Olgu 2'de ise, AR geninde varyant frekansının %68 saptanması ve karyotip analizinin 46,XY olması, durumun somatik mosaizm veya XXY mosasizmi ile açıklanabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan yanak mukozası veya fibroblast gibi farklı dokulardan mosaizmin gösterilmesi için yapılacak analizler önemlidir. Çalışmamızdaki farklı ek sitogenetik ve moleküler bulgular cinsiyet gelişim kusurlarında kapsamlı genetik inceleme ve multidisipliner hasta yönetiminin önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel androjen reseptör kusuru, anöploidi, somatik mosaizm, androjen reseptör geni, cinsiyet gelişim kusuru

POSTER BİLDİRİLER

P-01 Charge Disosiasyonu Klinik Tanılı Olguda Büyüme Hormon Eksikliği ve Hipoparatiroidi: Missense Kmt2D Varyantı

Ahmet Kahveci¹, Buşra Gürpınar Tosun¹, Şenol Demir², Elif Keleştemur¹, İlknur Kurt¹, Didem Helvacıoğlu¹, Zehra Yavaş Abalı¹, Belma Haliloğlu¹, Tülay Güran¹, Abdullah Bereket¹, Bilgen Bilge Geçkinli², Serap Turan¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bd

2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Abd

Giriş: BCAHH sendromu (Brakial ark anomalileri, koanal atrezi, athelia, işitme kaybı ve hipotiroidizm), KMT2D genindeki missense varyantların neden olduğu işitme kaybı, diş ve renal anomaliler, beslenme güçlükleri ve immun yetmezlik gibi Kabuki sendromu ile ortak özelliklere sahip olan, ancak hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, hipoparatiroidizm gibi kliniklere sebep olduğu tanımlanan çok nadir bir sendromdur. Olgu: Kombine immun yetmezlik, unilateral displastik böbrek, büyüme gelişme geriliği, obstrüktif uyku apne tanıları, CHARGE disosiasyon klinik tanısı ile takipli 20 aylık erkek hasta TSH yüksekliği [TSH:14.4 µIU/ml (0.34-5.6) sT4:0.9 ng/dl (0.93-1.7)] nedeniyle tarafımıza yönlendirildi, izleminde L-tiroksin tedavisi başlandı. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babadan 39 GH'de, 2600 gram (-2.2 SDS) NSD ile doğmuş ve koanal atrezi tanısıyla yenidoğan yoğun bakım yatışı yapılmış olduğu öğrenildi. Nöromotor gelişimi sınırda geri idi. Başvuru muayenesinde boyu 77.5 cm (-2.2 SDS), ağırlığı 10.98 kg (-0.8 SDS), baş çevresi 45 cm (-2.6 SDS) olup; yüz asimetrisi, burun kökü basıklığı, septal deviasyonu, burun ucunda skin tagi, prognatizmi, üst üç kesici dişi, dar ve yüksek damağı, antevort ve düşük kulakları, helix anomalisi, meme başı hipoplazisi, ayak baş parmak büyüklüğü ve dar omuzları imevcuttu. Gastrostomi ile besleniyordu. Ekokardiyografik görüntülemesi normaldi. 2 yaşında sensörinöral işitme kaybı tespit edilerek bilateral kohlear implant takıldı. 7 yaşında brakial kist nedeniyle opere oldu, gastrostomi tüpü kapatıldı. İzleminde büyüme hızı düşen hastanın IGF-1'i 9.89 µg/L (-3.2 SDS) ve IGFBP3'ü 1.06 mg/L (-3.7 SDS) olup uyarı testinde pik büyüme hormonu yanıtı yetersizdi (1.22 ng/mL). Hipofiz BT'sinde non-fonksiyone 13x11 mm makroadenom tespit edildi. Tekrarlayan görüntülemelerinde boyut artışı izlenmedi. 9.9 yaşında iken 0.02 mg/kg/g dozunda büyüme hormonu başlandı (Boy: 107.8 cm, -4.96 SDS). Tedavi altında ilk yıl uzama hızı 10.7 cm idi. 11 yaşında asemptomatik iken hipoparatiroidi tanısı aldı, oral kalsitriol ve kalsiyum desteği başlandı (Ca: 6.8 mg/dL, P: 8 mg/dL, PTH: 14.5 ng/L). Karyotip 46,XY, microarray analizi normal sonuçlandı. Yeni nesil dizileme analizinde KMT2D geninde heterozigot c.10661G>C (p.Arg3554Pro) missense in silico patojenik de novo varyant saptandı. Sonuç: Heterozigot KMT2D missense varyantlar klinik ve epigenetik olarak Kabuki sendromundan farklı olan çoklu malformasyonlara sahip yeni bir fenotipin nedeni olarak literatürde az sayıda vakada tanımlanmıştır. Olgumuz CHARGE disosiasyonu tanısıyla izlenmiş olup KMT2D missense varyantlarının klinik özelliklerin daha iyi tanımlanmasına katkıda bulunmak, ayırıcı tanı ve tedavide bir seçenek olarak klinisyenlere farkındalık sağlamak amaçlı sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kabuki Sendromu, KMT2D, hipoparatiroidi, Charge Disosiasyon

P-02 Noonan Sendromu Tanısında Zorluklar: Kat6B Varyantı Saptanan Bir Olgu

Sirmen Kızılcan Cetin¹, Zeynep Şıklar¹, Elif Özsu¹, Zehra Aycan¹, Merih Berberoğlu¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş: Noonan Sendromu (NS), Ras/MAPK yolunda yer alan genlerdeki varyantların neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Tipik yüz görünümü, kardiyovasküler anomaliler, boy kısalığı, göğüs deformiteleri ve genitoüriner anormallikler gibi çok yönlü klinik bulgularla karakterizedir. NS'nin heterojen doğası, genetik tanının hem zorluklarını hem de önemini artırmaktadır. Burada klasik bulgularla başvuran ancak genetik tanısında zorluk yaşanan bir olgu sunulmuştur. Olgu Sunumu: 6 aylık erkek hasta, bilateral kriptorşidizm nedeniyle başvurdu. Öyküsünde antenatal ultrasonografide oligohidramniosis tespit edilmiştir. Fetal ekokardiyografi (EKO) değerlendirmesinde musküler VSD, kistik higroma şüphesi ve tek taraflı renal agenezi saptanmıştır. Hasta, 35. hafta 1,600 gr doğum ağırlığı ile intrauterin büyüme geriliği tanısı almıştır. Görme ve işitme fonksiyonları normal olarak değerlendirilmiş, nöromotor gelişim basamakları normal izlenmiştir. Anne-baba arasında akrabalık bulunmamakla birlikte aynı köyden oldukları öğrenilmiştir. Fizik muayenede boy 62 cm (-1,36 SD, 8,69 p), ağırlık 7,3 kg (-0,23 SD, 40 p), baş çevresi 42 cm (-0,73 SD, 23 p), vücut kitle indeksi (VKİ) 18,99 kg/m² (1 SD, 89 p), üst/alt segment oranı 1,2, üst kol/alt kol oranı 1,1 olarak ölçüldü. Baş ve boyun bölgesinde dismorfik yüz özellikleri (üçgen yüz, geniş alın, badem gözler, belirgin kirpikler, blefarofimozis, belirgin supraorbital katlantı, aşağı eğimli palpebral fissür, kaba ve kıvrımlı kulaklar, basık burun kökü, bulboz burun, dolgun yanaklar, yüksek damak, dolgun dudaklar, uzun filtrum, mikrognatia) ile kısa ve webbed boyun, üstte pectus excavatum, altta pectus karinatum saptandı. Kardiyak muayenede 2/6 üfürüm mevcut olup ekstremitelerde klinodaktili, kısa metakarp ve metatars kemikleri ile kısa ayak parmakları gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde ACTH 48,16 pg/ml, kortizol 11,12 ng/dl, FSH 2,61 mIU/ml, LH 4,7 mIU/ml, total testosteron 14,9 ng/dl ve AMH >245 ng/ml bulundu. HCG uyarı testine yeterli yanıt alındı. Kemik surveyde T1 ve T2 vertebralarında posterior füzyon defekti tespit edildi. C7-T1 disk mesafesi daralmış olup, L2 vertebra korpusunun anterosuperior kesimi hipoplazik ve hafif inferior gagalaşma göstermekteydi. Ayrıca koks valgus ve bilateral femur boynunda genişleme izlendi. Diğer görüntülemelerde renal ultrasonografide sol böbrek agenezisi, skrotal ultrasonografide bilateral inmemiş testis ve EKO'da küçük VSD saptandı. Van der Burgt kriterlerine göre klinik NS düşünülen hastadan rasopati paneli istendi. Yeni nesil dizileme çalışmasında KAT6B geninin 18. ekzonunda c.3935A>G (p.Lys1312Arg) varyantı heterozigot olarak bulundu. ACMG kılavuzuna göre bu varyant "Klinik Önemi Bilinmeyen Varyant" olarak değerlendirildi. Varyantın ilişkili olduğu hastalıklar açısından yapılan değerlendirmede, Genitopatellar Sendrom için yüz görüntüsü, VSD ve kriptorşidizm anlamlı bulundu. OHDO Sendromu için yüz görüntüsü, kriptorşidizm ve klinodaktili mevcuttu. Segregasyon analizi sonucunda annede aynı varyant saptanmasıyla varyant benign olarak değerlendirildi. Son muayenesinde 5,6 yaşında olan hastanın boyu 107 cm (-1,46 SD), VKİ 17 kg/m² (1 SD), testis volümü 2-3 ml, pubik kıllanması yoktu, penis uzunluğu 6,5 cm idi ve yıllık boy uzaması 6,5 cm olarak hesaplandı. Hastadan tam ekzon dizileme (WES) çalışması sürmektedir. Sonuç: Günümüzde Ras/MAPK yolağında (PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, RRAS, BRAF, RIT1, SOS2, LZTR1, RASA2, RRAS, RRAS2 MAP2K1) tanımlı genlerle olguların %85'i günümüzde açıklanabilmektedir. Her ne kadar pozitif sonuçlanan sonuçlanan genetik analiz NS tanıyı doğrulasa da negatif test sonuçları tanıyı dışlayamaz. Bu nedenle NS tanısında hala klinik tanı önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Noonan Sendromu, KAT6B, boy kısalığı

P-03 Boy Kısalığında Açan Sendromlu Olgular: Tek Merkez Deneyimi

Serife Ebru Özüdoğru¹, Nazlı Sultan Özsoy¹, Ayşe Karadağ¹, Emine Kaygı Tartıcı¹, Aynura Aliyeva¹, Ülkü Gül Şiraz¹, Nihal Hatipoğlu¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ: Büyüme plağı için önemli olan agrekan proteoglikanının kodlayan ACAN genindeki en az 25 farklı mutasyon, oldukça değişken iskelet bozukluklarına neden olabilir. Bu incelemenin amacı, kısa boyun nadir genetik nedenlerinden ACAN mutasyonlarına dikkat çekmektir. **OLGULAR:** OLGU 1: Beş yaş 2 aylık kız hasta boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Hikayesinde bilateral ureteropelvik darlık ve at nalı böbrek nedeniyle opere edildiği öğrenildi. Ailevi hedef boyu (AHB) 150cm (-2,23SDS) idi. Fizik bakıda boy 99,1cm (-2,18SDS) olan hastanın kemik yaşı takvim yaşı ile uyumluydu. Genetik analizinde ACAN gen mutasyonu bulundu. Büyüme hızı yetersiz olan hastaya büyüme hormon (BH) tedavisi başlandı. On üç yaş 4 aylıkken boy 145,1cm (-2,32SDS) pubertesi evre 5 ile uyumluydu. OLGU 2: Sekiz yaş 7 aylık boy kısalığı ile getirilen ve hikayesinde özellik olmayan kız hastanın hikayesinde AHB 150,5cm (-2,15SDS) idi. Fizik bakıda boy 117,8cm (-2,13SDS), prepubertaldi. Takiplerde uzama hızı yetersiz olan BH yetersizliği gösterilen hastada ACAN gen mutasyonu bulundu ve tedavi başlandı. On üç yaş 4 aylıkken boy 145,1cm (-2,32SDS), pubertesi evre 5'di. OLGU 3: Dört yaş 5 aylık kız hasta boy kısalığı nedeniyle getirilen ve hikayesinde özellik olmayan hastanın AHB 151,5cm (-1,98SDS)'di. Fizik bakıda boy 91,1cm (-3,33SDS) ve orantısızlık vardı. Kemik yaşı takvim yaşıyla uyumlu olan hastada ACAN gen mutasyonu saptandı. BH tedavisi başlanan hastanın 5 yaş 5 aylıkken ki kontrolünde boy 96,7cm (-3,27SDS) idi. OLGU 4: Üç yaş 3 aylık erkek hasta boy kısalığı ve iskelet displazileri düşünülerek yönlendirildi. Hikayesinde özellik olmayan hastanın AHB 158cm (-2,89SDS)'di. Fizik bakıda boy 86,6cm (-2,98SDS)'di. Rizomelik indeksi 1,3 olan hastanın kemik yaşı bir yıl ileri ve genetik sonucu ACAN gen mutasyonu ile uyumlu bulundu ve BH tedavisi başlandı. Altı yaş, 4 aylık iken boy 106,3cm (-2,57SDS) idi. OLGU 5: Beş yaş 4 aylık kız hasta boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Hikayesinde özellik yoktu. AHB 154cm (-1,55 SDS) idi. Fizik bakıda boy 106,5cm (-2,4SDS) olan hastanın takiplerde uzama hızı yetersizdi. ACAN gen mutasyonu saptandı. Son kontrolde 10 yaş , 5 aylık iken boy 129,1cm (-1,89 SDS) ve prepubertaldi. Takiplerde kemik yaşı geri ve büyüme hızı normal seyretti. OLGU 6: Üç yaş 4 aylık kız hasta boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Hikayesinden tethered kord operasyonu geçirdiği, mesane botoksu uygulandığı öğrenildi. AHB 154cm (-1,55SDS) idi. Fizik bakıda boy 90cm (-1,76SDS), spina bifida ve skolyozu vardı. Kemik yaşı kendi yaşıyla uyumlu olan hastada ACAN gen mutasyonu saptandı. Sekiz yaş, 5 aylıkken boy 119,7cm (-1,78SDS) ve prepubertaldi. Büyüme hızı yeterli seyretti. OLGU 7: Dokuz yaş 8 aylık kız hasta boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Hikayesinde özellik yoktu. AHB 163,5cm (-2,06SDS)'di. Fizik bakıda boy 128cm (-1,21 SDS) olan hasta prepubertaldi. Genetik değerlendirmesi ACAN gen mutasyonu ile uyumlu olan hastaya BH tedavisi başlandı. Hastanın son kontrolde 10 yaş 5 ay iken boy 154,4cm (-2,22SDS) pubertesi evre 5'di. Kemik yaşı 14 yaş ile uyumlu idi. **SONUÇ:** Buradaki birkaç olguda olduğu gibi malformasyon olmasa da kemik yaşının kendi yaşıyla uyumlu olması ACAN sendromu açısından uyarıcı olabilir. Tanının ileri genetikle belirlenmesi tedavinin kişiselleştirilmesinde önemli bir basamaktır. ACAN gen mutasyonu ACAN/NM_001135.3/EKZON 12 ACAN/NM_001135/İNTRON ACAN/NM_001135/ 3 ACAN/NM_001135/ ekzon 7 ACAN/NM_001135/ ekzon 12 ACAN/NM_001135/ ekzon 1 ACAN/NM_001135/ intron

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı, ACAN Sendromu

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

ACAN gen mutasyo nu	ACAN/NM_001 135.3/EKZON 12	ACAN/N M_00113 5/İNTRO N	ACAN/NM _001135/ 3	ACAN/N M_00113 5/ ekzon 7	ACAN/N M_00113 5/ ekzon 12	ACAN/N M_001135 / ekzon 1	ACAN/ NM_001 135/ intron
------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------	---------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

P-04 Igf1R Heterozigot Mutasyonu Olan Sga Doğumlu Bir Olgunun Klinik Özellikleri ve Genetik İncelemesi

Mehmet Ali Oktav¹, Aylin Kılınç Uğurlu¹, Esra Döğner¹, Gülsüm Kayhan², Mahmut Orhun Çamurdan¹, Aysun Bideci¹

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Hem IGF1 hem de *IGF1R* genleri, insanlarda doğum öncesi ve sonrası büyüme ile gelişim süreçlerinin düzgün bir şekilde gerçekleşmesi için hayati bir öneme sahiptir (1, 2). *IGF1R* genindeki heterozigot, homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonlar, şiddetli intrauterin büyüme geriliği (IUGR), postnatal büyüme geriliği ve mikrosefali neden olmaktadır. Bialelik mutasyonu olan hastalarda heterozigotlardan farklı olarak; şiddetli IUGR, entelektüel yetersizlik, nörogelişimsel gerilik, beyin anomalileri, kalp anomalileri ve dismorfik bulgular eşlik edebilmektedir (1-3)(OMIM #2700450).

IGF1R mutasyonlarının, küçük doğum ağırlıklı (SGA) olgularının etiyolojisinde doğrudan bir etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (1). *IGF1R* geni, kromozom 15q.25–q.26 bölgesinde yer alır (4). Bu gen yaklaşık 100 kb uzunluğunda olup, kodlayıcı dizisi 21 ekzondan oluşmaktadır (4). *IGF1R*, hücre dışı ligand bağlanma bölgeleri içeren iki α alt birimi ve hücre içi tirozin kinaz domainlerine sahip iki β alt biriminden oluşan bir reseptör proteinini kodlamaktadır. Bu reseptör, translasyon sonrası çeşitli modifikasyonlarla olgunlaşır (5). *IGF1R* biyosentezi, sinyal iletimi ve reseptör kinaz aktivitesini etkileyen mekanizmalara ilişkin çalışmalar, gerek prenatal gerekse postnatal büyüme süreçlerinin anlaşılmasında önemli katkılar sağlamıştır (1).

Literatürde, *IGF1R* mutasyonlarının prenatal ve postnatal büyüme geriliğine sebep olmasının yanı sıra, endokrin ve metabolik süreçlere de etki edebileceği gösterilmiştir (1-5). SGA doğum, mikrosefali veya büyüme geriliği gibi bulgularla değerlendirilen hastalarda *IGF1R*'e yönelik genetik analiz, erken tanı ve tedavi stratejilerini belirleme açısından önem taşımaktadır. Bu yazıda, *IGF1R* geninde heterozigot mutasyonu saptanan SGA doğumlu ve büyüme gelişme geriliği bulunan bir hasta sunulacaktır.

Olgu

Büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle değerlendirilen 1 yaş 4 aylık erkek hasta, 38 hafta 1975 gram (-3,76 SD) doğum ağırlığı, 45cm (-2,19 SD) doğum boyu ile dünyaya gelmiştir. Anne boyu 147 cm (-2,74 SD), baba boyu 182,4 cm (1,01 SD) olup hastanın mid-parental boyu (MPH) 171,2 cm (-0,81 SD) olarak hesaplanmıştır. Aile öyküsünde ebeveynler arasında akrabalık bulunmamaktadır.

Fizik muayenede hastanın boyu 72,5 cm (-2,7 SD), vücut ağırlığı 6,8 kg (-4,09 SD), rölatif ağırlığı %82, baş çevresi 43,5 cm (-3,12 SD) olarak saptanmıştır. Testis volümleri bilateral 2 ml, gergin penis uzunluğu ise 3,5 cm olarak ölçülmüştür. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda olup, çölyak otoantikörleri negatif olarak bulunmuştur. Hastanın başvurusunda IGF1: 46,1 ng/ml (-1 SD), IGFB3: 3008 ng/ml (+1 SD) saptanmıştır. Kan şekeri takipleri boyunca herhangi bir anormallik izlenmemiştir.

Hasta, yetersiz beslenme bulguları göstermesi nedeniyle bu yönde değerlendirilmiş ve enteral beslenme ürünleri ile destek tedavisine başlanmıştır.

Takiplerde, hastanın uzama hızında düşüş, SGA doğum öyküsü ve mikrosefali varlığı nedeniyle genetik analiz yapılmıştır. Genetik incelemede **IGF1R** geninde heterozigot c.3595G>A p.(Gly1199Arg) varyantı tespit edilmiştir. Aynı varyant hastanın annesinde de heterozigot olarak saptanmıştır (Şekil 1). Hasta için büyüme hormonu tedavisi planlanmış ancak aile tedaviyi kabul etmediğinden uygulanamamıştır. Takip sürecindeki antropometrik ölçümleri ve laboratuvar sonuçları Tablo 1’de sunulmaktadır.

Tartışma

IGF1 reseptörü, normal veya yüksek IGF1 seviyelerine rağmen gelişim göstermeyen sendromik olmayan SGA’lı çocuklarda mutasyonu gözlemlenen birkaç genden biridir (1). *IGF1R* mutasyonları, IGF1 eksikliği nedeniyle gelişim gösteremeyen hastalardan klinik olarak ayırt edilemeyebilir, ancak farklı tedavi yaklaşımları gerektirebilir, bu nedenle genetik değerlendirme büyük önem taşımaktadır (1).

IGF1 sinyal yolu, IGF1 ligandının IGF1 reseptörüne bağlanmasıyla başlar (6). Ligand-bağlanma, reseptörün otofosforilasyonuna ve ardından adaptör proteinlerinin (IRS, Shc) aktive olmasına yol açar. Aktivasyona geçen bu proteinler, iki ana yolak olan MAPK/ERK ve PI3K → AKT yollarını başlatır (6). MAPK/ERK yolu hücre büyümesi ve proliferasyonu düzenlerken , PI3K → AKT yolu ise metabolizma ve hücre hayatta kalmasını kontrol eder (6).

IGF1R defekti olan hastaların fenotipinin bazı özelliklerinin Silver-Russell sendromu (SRS, OMIM #180860) veya SHORT sendromu (OMIM #269880) ile benzerlik gösterebileceği, ancak bu benzerliklerin sınırlı olduğu ve *IGF1R* defektlerinin teşhisini zorlaştırabildiği belirtilmiştir (7, 8). Bununla birlikte, mikrosefalinin varlığı *IGF1R* kusurları açısından oldukça özgül görünmektedir.

Walenkamp ve arkadaşları, *IGF1R* kusurlarına sahip ilk kapsamlı hasta serisini sunarak, moleküler incelemeleri yönlendirebilecek bir klinik skor sistemi ortaya koymuşlardır (9). Bu sistem; doğum boyu veya doğum kilosunun < -1 SDS, ilk başvuruda baş çevresinin < -2 SDS, İlk başvuruda boy uzunluğunun < -2,5 SDS, yaş ve cinsiyete göre ortalamanın üzerindeki plazma IGF-I düzeyleri olmak üzere dört temel ölçüt içerir (9). Bu ölçütlerden en az üçünün karşılanması hâlinde *IGF1R* için moleküler analiz yapılması önerilmekte olup, bu yaklaşımın söz konusu kohortta duyarlılığı %76 olarak bildirilmiştir (9). Daha geniş kapsamlı IGF-I bir seride ise bu skorun etkili olduğu gösterilmiştir (10).

IGF1R defektlerinde rekombinant büyüme hormonu (rGH) tedavisinin etkinliği henüz kesinleşmemiştir. Bu konuya dair sınırlı bilgi bulunmakta olup, farklı başlangıç yaşları, tedavi süreleri ve doz düzeyleri üzerine çalışmalar vardır (9, 10). rGH tedavisini tamamlayarak nihai boyuna ulaşan 12 hastada, ortalama boy kazanımı 1,0 SDS olarak bildirilmiş olup hastaların büyük bir kısımda ise yüksek IGF-1 konsantrasyonu nedeni ile rGH dozu yükseltilmemiştir (10).

IGF1R genindeki homozigot patojen varyant, aynı varyantlar heterozigot olarak taşıyan akrabalara kıyasla büyüme, mikrosefali ve zihinsel gerilik gibi klinik özellikler açısından daha belirgin ve şiddetli bir fenotip ile ilişkilendirilmektedir (2, 5). *IGF1R* defektlerinin fenotip genotip ilişkisi henüz netleşmemiştir (1, 2, 5). Walenkamp ve arkadaşları, ilk defa bir pediatrik

olguda tanımlamış ancak olgunun ayrıntılı klinik özelliklerinden bahsedilmemiştir (9). Olgumuz ise *IGF1R* Gly1199Arg varyantı olan ilk Türk pediatrik olgu olarak kaydedilmektedir.

Sonuç

IGF1R gen mutasyonları, SGA doğumlu ve gelişimsel gerilik gösteren hastalarda önemli bir genetik rol oynamaktadır. Bu vaka, *IGF1R* Gly1199Arg varyantının büyüme geriliği ile ilişkisini gösteren ilk Türk pediatrik olgusu olarak sunulmuştur. Erken genetik değerlendirme, tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Tablo 1. Hastanın antropometrik ve laboratuvar verileri

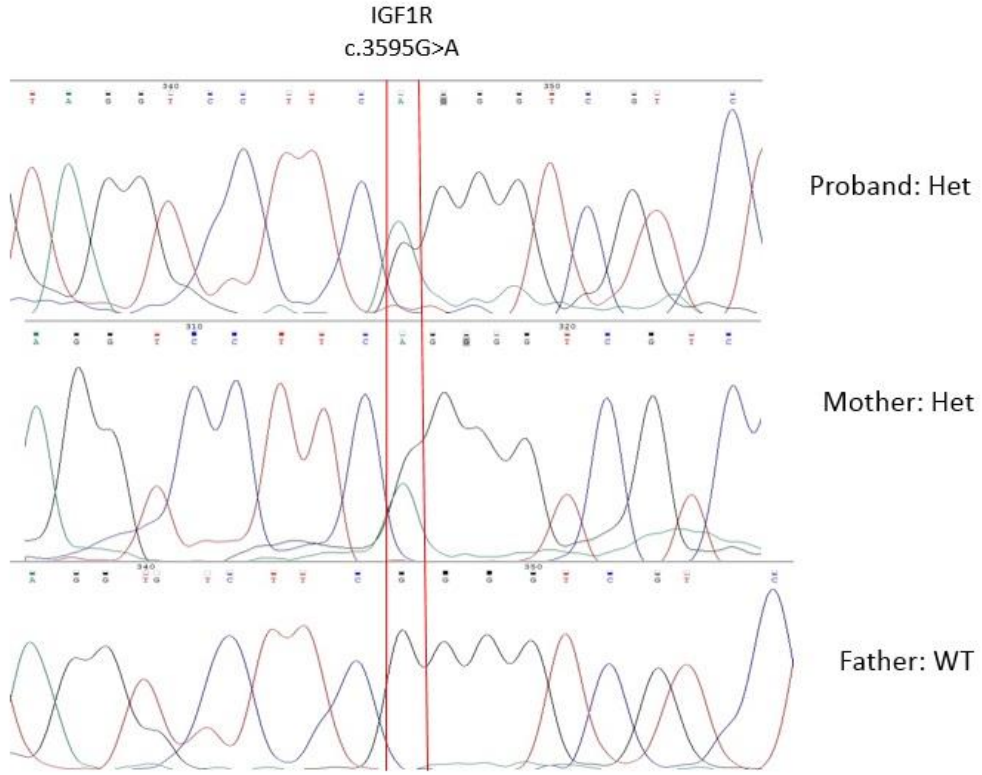
TY: Takvim yaşı, BY: Boy yaşı, KY: Kemik yaşı, VA: Vücut Ağırlığı, BMI: Body Mass Index,

TY(yıl)	BY(yıl)	KY(yıl)	Boy (cm)/SD	VA (kg)/(SD)	BMI (kg/m ²)/SD	Uzunluk hızı (yıl)	IGF1(ng/ml)/SD	IGFBP3(ng/ml)/SD
1 yaş 4 ay	7 ay	-	72,5/-2,7	6,8 /-4,0	12,9 /-3,2	7,5	46,1 /-1	3008 /+1
2 yaş 2 ay	1 yaş 4 ay	-	81,2/-2,18	8,5/-3,7	12,8/-3,0	11,6	-	-
2 yaş 7 ay	1 yaş 8 ay	-	85,5/-2,1	9,6/-3,3	13,1/-2,6	8,5	196,6/ +2	-
3 yaş	1 yaş 9 ay	2 yaş 8 ay	86,6/-2,	10,1/-3,3	13,4/-2	5,8*	162,8/+1,5	4728/+2,5

SD: Standart Sapma

Referanslar

1. Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011;25(1):191-206.
2. Gkourogianni A, Andrade AC, Jonsson BA, Segerlund E, Werner-Sperker A, Horemuzova E, et al. Pre-and postnatal growth failure with microcephaly due to two novel heterozygous IGF1R mutations and response to growth hormone treatment. Acta Paediatrica. 2020;109(10):2067-74.
3. Inagaki K, Tiulpakov A, Rubtsov P, Sverdlova P, Peterkova V, Yakar S, et al. A familial insulin-like growth factor-I receptor mutant leads to short stature: clinical and biochemical characterization. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(4):1542-8.
4. Stróżewska W, Durda-Masny M, Szwed A. Mutations in GHR and IGF1R Genes as a potential reason for the lack of catch-up growth in SGA children. Genes. 2022;13(5):856.
5. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. New England Journal of Medicine. 2003;349(23):2211-22.
6. Klammt J, Pfäffle R, Werner H, Kiess W. IGF signaling defects as causes of growth failure and IUGR. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2008;19(6):197-205.
7. Prontera P, Micale L, Verrotti A, Napolioni V, Stangoni G, Merla G. A new homozygous IGF1R variant defines a clinically recognizable incomplete dominant form of SHORT syndrome. Human Mutation. 2015;36(11):1043-7.
8. Soellner L, Spengler S, Begemann M, Wollmann HA, Binder G, Eggermann T. IGF1R mutation analysis in short children with Silver-Russell syndrome features. Journal of Pediatric Genetics. 2013;2(3):113-7.
9. Walenkamp MJ, Robers JM, Wit JM, Zandwijken GR, van Duyvenvoorde HA, Oostdijk W, et al. Phenotypic features and response to GH treatment of patients with a molecular defect of the IGF-1 receptor. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(8):3157-71.
10. Giabicani E, Willems M, Steunou V, Chantot-Bastaraud S, Thibaud N, Abi Habib W, et al. Increasing knowledge in IGF1R defects: lessons from 35 new patients. Journal of medical genetics. 2020;57(3):160-8.



Şekil 1. IGF1R genindeki c.3595G>A p.(Gly1199Arg) varyantının Sanger dizileme görünümü

P-05 Ailesel Boy Kısaldığına Yol Açan Shox Geninde Yeni Bir Varyasyon

Nurdan Çiftçi¹, Hayriye Nermin Keçeci¹
1 Konya Şehir Hastanesi

GİRİŞ: Short stature homebox geni, X ve Y kromozomlarının kısa kollarının psödotozomal bölgelerinde yer alır. SHOX genindeki patolojiler klinik olarak boy kısalığı ve/veya iskelet deformiteleri(mezomelik displazi ve madelung deformitesi) ile karakterizedir. SHOX geninin bir kopyasının fonksiyonel kaybı Leri Weill sendromuna yol açarken, her iki kopyanın kaybı ciddi mezomelik displazi, boy kısalığı ve ekstremit deformiteleri ile karakterize Langer Mezomelik Displaziye neden olmaktadır. SHOX gen mutasyonları çoğunlukla büyük delesyonlardan kaynaklanır, ekzon mutasyonları nispeten nadirdir. OLGU: On bir yaşında erkek hasta 6 yaşından itibaren farkedilen boy kısalığı şikayeti ile başvurdu. Miadında, 3000 gram doğum öyküsü olan hastanın ilaç kullanımı ve/veya kronik hastalık öyküsü yoktu. Anne, baba, babanın anne ve babasının da kısa boylu olduğu öğrenildi. Boyu 128 cm(-2.37 standart sapma) ve oturma yüksekliği/boy oranı standart sapma skoru 2.72 olan hastanın fizik muayenesinde hafif madelung deformitesi ve orantısız boy kısalığı dışında patolojik bulgu yoktu. Pubertesi Tanner evre 2 ile uyumluydu. Anne ve baba boylarının standart sapma skorları sırasıyla -3.08 ve -4.73 idi. Babasında belirgin madelung deformitesi vardı. Hastanın tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon tetkikleri, somatomedin düzeyi ve tiroit fonksiyon tetkikleri normaldi. Çölyak antikorları negatif olan hastanın kemik yaşı takvim yaşına uygundu. SHOX genine yönelik moleküler sitogenetik analiz yapıldı ve delesyon saptanmadı Klinik ekzom sekanslama analizi yapılan hastada SHOX geninde heterozigot daha önce bildirilmemiş muhtemel patojenik varyasyon tespit edildi. İşitme değerlendirmesi normal olan hastaya endikasyon dışı onam ile büyüme hormonu tedavisi başlandı. Segregasyon analizi planlandı. **SONUÇ:** SHOX gen mutasyonları çoğunlukla büyük delesyonlardan kaynaklanır, ekzon mutasyonları nispeten nadirdir. Saptanan bu varyant SHOX geninin mutasyon spektrumunu zenginleştirmektedir. Klinik bulgular varlığında delesyon tespit edilemeyen hastalarda yeni nesil dizileme analizinin önemini vurgulamaktayız.

Anahtar Kelimeler: madelung, kısa boy, delesyon

P-06 Nadir Bir İskelet Displazisinde Büyüme Hormon Tedavisi Deneyimi

Elif Tuğçe Tunca Küçükali¹, Aylin Kılınç Uğurlu¹, Esra Döğer¹, Gülsüm Kayhan², Mahmut Orhun Çamurdan¹, Aysun Bideci¹

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 2. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP), kolajen oluşumu ve ekstrasellüler matriks stabilitesi için kritik öneme sahip olan pentamerik ekstrasellüler matriks glikoproteindir. COMP gen mutasyonlarında ekstrasellüler matriks stabilitesinin bozulmasına sekonder kondrosit apoptozisi artmakta ve nadir iki iskelet displazisi olan psödoakondroplazi (PSACH) ve çoklu epifiz displazisi (MED) meydana gelmektedir. Burada COMP gen mutasyonu tanısı almış, boy kısalığı ile kliniğimizde izlenen bir olgu sunulacaktır. Olgu: 6 yaş 7 ay kız olgu romatoloji tarafından boy kısalığı ile kliniğimize yönlendirilmişti. Özgeçmişinde 39+4 haftada 2660 gram doğduğu, yaşitlarına göre hep kısa olduğu, FMF nedeniyle romatoloji takibinde olup kolşisin tedavisi sonrasında atağı olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Anne boyu 150,9cm, baba boyu 165cm olarak ölçüldü (MPH:151,4cm). Fizik muayenede vücut ağırlığı 16,5 kg (-1,94 SD), boy 106,5 cm (-2,5 SD) ve pubertesi Tanner evre 1 olarak saptandı. Laboratuvar incelemesinde; IGF-1: 152 ng/ml (+1 SD), IGFBP3: 4281ng/ml (0/+1 SD), tiroid fonksiyon testleri normal, çölyak antikoru negatif, kemik yaşı 6 yaş 9 ay olarak saptandı. Yapılan büyüme hormonu uyarı testinde pik yanıt 20,4 ng/mL ile artmış olarak saptandı. Hasta uzama hızı takibine alındı. İzlemde uzama hızının 3,7cm/yıl olması üzerine hastaya somatropin tedavisi başlandı. Tedavi altında uzama hızları 1. yıl 7cm/yıl, 2. Yıl 8,3cm/yıl ve 3. Yıl 7,6 cm/yıl ve IGF-1 değerleri +1SD idi. Kromozom analizi 46,XX olup boy kısalığı genetik panel sonucunda COMP geninde c.1767C>A (p.Asn589Lys) heterozigot (klinik önermi belirsiz) varyant saptandı. Mevcut varyantın, patojene yakın VUS varyant olarak değerlendirilmesi ve hastanın son kemik yaşının 14 yaş ile uyumlu olması üzerine somatropin tedavisine devam edilemedi. Hastanın son başvurusunda takvim yaşı 12, boy yaşı 10yaş 2 ay, kemik yaşı 14 yaş, vücut ağırlığı 35,9kg (-1,28 SD), boyu 138,1cm (-2,35 SD), pubertal muayenesi Tanner evre 4 ile uyumluydu, tedavisiz uzama hızı 2,4cm/yıldı. Tartışma/Sonuç: COMP gen mutasyonu nadir iki iskelet displazisine neden olmakla birlikte, kliniğe iskelet displazi bulguları belirgin olmadan idiyopatik boy kısalığı ile başvurabilmektedir. Ekstrasellüler matriks stabilizasyonunu sağlayan COMP'un kondrosit ve kan düzeyinin, serum büyüme hormonu ve IGF-1 düzey artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle COMP gen mutasyonu saptanan boy kısalığı olgularında büyüme hormonu tedavisinin final boya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: iskelet displazisi, COMP geni, Büyüme hormonu tedavisi

P-07 Büyüme Hormonu Duyarsızlık Sendromu Tanılı İki Olgunun Sunumu

Ece Eker¹, Hatice Mutlu¹

1 Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Büyüme hormonu duyarsızlık sendromu diğer bilinen adı ile Larone sendromu (LS), Büyüme Hormonu Reseptör genindeki (GHR) homozigot veya birleşik heterozigot varyantlardan kaynaklanan ağır boy kısalığı, gecikmiş kemik yaşı, karakteristik yüz görünümü ve ılımlı ekstremiteler kısalığı ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Etkilenen olgularda kalça displazisi, ince ve yüksek perdeli ses, küçük genitalya, obezite görülebilir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) düşük izlenirken büyüme hormonu (GH) seviyeleri düşük veya normal izlenir. Hastalar büyüme hormonu tedavisine yanıtıdır. Tedavide 2005 yılında FDA onayı olan rekombinant insan IGF-1 (rIGF-1) molekülü ülkemizde 2011 yılından beri onaylı olarak kullanılmaktadır. Bu bildiride kliniğimizde LS tanısı alan iki olgu sunulmuştur. Olgu sunumu: Olgu 1: 18 aylık erkek hasta kliniğimize boy kısalığı nedeni ile konsülte edildi. Annesinde gestasyonel diyabet öyküsü olan hasta 3600 gram, 50 cm olarak doğmuştu. Anne-baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Ailede boy kısalığı öyküsü yoktu. Hastanın 14 aylıkken yürümeye başladığı öğrenildi. Fizik bakışında vücut ağırlığı: 8200 gr (-2,7 SDS), boyu: 70 cm (-3,6 SDS), baş çevresi: 45,5 cm (-1,9 SDS), frontal bossing, burun kökü basık, ılımlı rizomeli ve brakidaktili mevcuttu. Kısa göğüs kafesi, subkostal oluklanma, belirgin karın ve sol inguinal hernisi izlendi. Direkt radyografisinde kostalarda genişleme, vertebral gövdelerde ılımlı ovoidleşme görüldü. Abdomen ultrasonografisinde hepatomegali saptandı. Hastadan MPS dışlandı. LS ön tanısı ile gönderilen GHR dizi analizinde 3.ekzon üzerinde homozigot delesyon saptandı. Glukagon uyarı testine pik büyüme hormonu yanıtı 18,34 ng/ml, IGF-1: 26.1 ng/ml (referans 59-143 ng/ml) olarak bulundu. Şu an 8 yaşında olan hasta 3 yıldır rIGF-1 kullanmakta, güncel vücut ağırlığı 24 kg (0,0 SDS), boyu ise 115 cm (-2.2 SDS). Olgu 2: 10 aylık kız hasta kliniğimize protein enerji malnütrisyonu, hipotonisite, dismorfik görünüm nedeni ile konsülte edildi. Prenatal özelliği olmayan hasta 36 hafta, 3335 gram olarak doğmuştu. Neonatal hipoglisemi nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Anne-baba arasında 1.kuzen evliliği mevcuttu. Hastanın oral alım intoleransı nedeni ile nazogastrik sonda ile beslenmeye başladığı öğrenildi. Fizik bakışında vücut ağırlığı: 4900 gr (-4,5 SDS), boyu: 57 cm (-5,6 SDS), baş çevresi: 41 cm (-3 SDS), frontal bossing, derin yerleşimli gözler, basık burun kökü, kolların proksimalinde ılımlı kısalık görüldü. Tiz sesli ağlamaktaydı. Hastanın santral hipotonisitesi mevcuttu. Direkt radyografilerinde kemik minerelizasyonu geri olarak izlendi. LS ön tanısı ile istenen tetkiklerinde glukagon uyarı testine pik büyüme hormonu yanıtı 30,0 ng/ml, IGF-1: 8 ng/ml (referans 59-143 ng/ml) olan hastada GHR geninde daha önce bildirilmiş olası patojenik homozigot bir varyant (c.723C>T) saptandı. Hasta kliniğimizde LS tanısı ile takibe alındı. rIGF-1 tedavisi için başvurusu yapıldı. Tartışma: GHR geni üzerinde delesyonlar, missense, nonsense ve splice bölgelerini içeren çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Çoğu büyüme hormonu duyarsızlık sendromu otozomal resesif olarak kalıtlı ve ciddi büyüme yetersizliği ile seyrederken, bazı vakalar daha hafif fenotiplerle ilişkilendirilen heterozigot dominant negatif GHR mutasyonlarıyla bağlantılıdır. Büyüme hormonu duyarsızlık sendromu için yeni genetik özellikler tanımlandıkça, her yeni mutasyon genotip-fenotip ilişkisine dair önemli katkılar sağlamaktadır. Büyüme geriliği olan hastaların etiyolojik araştırılması, örtüşen fenotiplerin daha iyi tanımlanmasına olanak sunarak, klinisyenlerin uygun tedavi seçeneklerini değerlendirmesine ve hasta yönetiminin iyileştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Laron sendromu, büyüme hormonu duyarsızlık sendromu, GHR

P-08 Boy Kısalığı Ayırıcı Tanısında Nadir Bir Sendrom: Progresif Psödoromatoid Displazi

Dilek Bingöl Aydın¹, Atilla Çayır ²

1 Tatvan Devlet Hastanesi

2 Atatürk Üniversitesi

Giriş Boy kısalığı ve büyüme hormonu eksikliği (BHE), pediatrik endokrinoloji pratiğinde sık karşılaşılan klinik durumlardır. Ancak, nadiren bu belirtiler, milyonda bir görülen genetik bir hastalığın ilk ipucu olabilir. Progresif psödoromatoid displazi (PPD), erken çocukluk döneminde artrit benzeri semptomlarla ortaya çıkabilen, ancak genellikle yanlış tanı alan nadir bir iskelet displazisi alt grubudur. Bu yazıda, BHE ön tanısı ile değerlendirilirken ve PPD tanısı alan 8 yaşında bir olgu sunulmaktadır. Vaka Takdimi Sekiz yaşındaki kız hasta, boy kısalığı ve büyüme hormonu eksikliği şüphesi ile dış merkezde tetkik edildiği gerlçesi ile kliniğimize başvurdu. İlk yapılan büyüme hormonu uyarı testinde yeterli yanıt alındığı öğrenildi. Fizik muayenede boyu -2.97SDS ve el eklemlerinde hareket kısıtlılığı mevcuttu. Ayrıntılı öyküde, 1 yaşından itibaren el parmaklarında şişlik ve kronik halsizlik şikayetlerinin olduğu öğrenildi. Anne baba 2. derece kuzendi. Daha önce yapılan romatoljik tetkiklerde romatoid faktör ve CRP'sinin negatif olduğu görüldü. Radyolojik incelemede vertebralarda platispondili ve skolyoz saptandı. İskelet displazisi şüphesiyle yapılan yeni nesil dizileme analizinde CCN6 geninde homozigot 727-731. bazlar arasında delesyon saptandı ve bu delesyon daha önce tanımlanmış olası patojenik bir varyanttı. Aile öyküsü sorgulandığında, kız kardeşinde de benzer semptomların bulunduğu öğrenildi. Kardeşe yapılan genetik analizde aynı mutasyon doğrulandı. Klinik ve genetik bulgular doğrultusunda hastaya PPD tanısı konuldu. Sonuç Progresif psödoromatoid displazi, nadir görülen otozomal resesif geçişli ve ilerleyici seyirli inflamatuvar olmayan artrit ile seyreden bir iskelet displazisidir. Bu olgu, boy kısalığı ve artrit benzeri semptomlarla başvuran hastalarda iskelet displazilerinin göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, erken genetik tanı, hastalarda gereksiz tedavi ve prosedürlerin önlenmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, iskelet displazisi, progresif psödoromatoid displazi

P-09 Rasopatiye Yol Açan De Novo Shoc2 Varyantli Bir Süt Çocuğu: Gevşek Anagen Saç ile Seyreden Noonan Benzeri Sendrom Tip 1

Sebla Güneş¹, Salih Burak Erarslan², Zehra Manav², Tolga Ünüvar¹, Ahmet Anık¹

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

GİRİŞ RASopatiler; hücre farklılaşması ve çoğalması için hayati önem taşıyan RAS/MAPK yolağında görevli molekülleri kodlayan genlerdeki varyasyonların neden olduğu ve klinik olarak birbiriyle örtüşen pek çok sistem bozukluklarının bir arada görüldüğü bozukluklardır. RASopatiye yol açan SHOC2 geni varyasyonları nadir bir hastalık olan “Gevşek anagen saç ile seyreden Noonan benzeri sendrom” a neden olurlar. Otozomal dominant geçişli ya da de novo varyasyonla gelişen bu sendrom Noonan sendromunu andıran kısa boy, kardiyak ve bilişsel defektler ile ciltte hiperpigmentasyon, kolay koparılabilen ve yavaş büyüyen seyrek saçlar gibi ektodermal anomalilerle karakterizedir. OLGU Bir yaş 4 aylık erkek olgu büyüme geriliği nedeni ile getirildi. Sezaryen ile 35+4 haftalıkken ve 2895 gram (AGA) doğan olgu ilk defa yenidoğan yoğun bakımda genel durumu kötü, entübe, atriyal septal defekt, pulmoner stenoz, pulmoner hipertansiyon, subaortik stenoz ve sağ ventrikül konsantrik hipertrofisi tanıları ile izlenirken sendromik görünümü (görece makrosefalik görünüm, saçlı deride yaygın alopesi, zayıf ve kolay koparılabilen saçlar, yetersiz gelişmiş kaş ve kirpikler, geniş ve belirgin alın, hipertelorizm, düşük ve arkaya doğru yerleşimli kulaklar, yüksek damak, belirgin yanaklar, uzun filtrum, mikro-retrognati, kısa boyun, büyüme geriliği ve hipotonisite) nedeniyle danışıldı. Kraniyal, karın ve üriner ultrasonografisi, göz dibi bakısı ve işitme testi normal olarak değerlendirilen olgunun kontrol ekokardiyografisinde hipertrofik kardiyomyopati saptanması üzerine taranan metabolik tetkiklerinde Pompe tanısından uzaklaşıldı. Endokrin ve metabolik hastalıklar panelinde (klinik ekzom sekanslama) varyasyon saptanmadı. Soygeçmişte akraba evliliği ya da ailede benzer hastalık öyküsü olmayan, yoğun bakımdan taburcu olduğundan beri nazogastrik sonda ile beslenmeye devam eden olgunun son kontrolde vücut ağırlığı-6.58 SDS, boyu-5.44 SDS, baş çevresi-5.39 SDS, vücut kitle indeksi-5.39 SDS, hedef boyu-0.21 SDS ve yıllık uzama hızı son 3 aya göre 16.7 cm/yıl (-0,13 SDS, WHO) olarak tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde IGF1 15.1 ng/mL (<-2 SDS), IGFBP3 600 ng/ml (<-2 SDS), kemik yaşı 9 ay (takvim yaşı 16 aylıkken) olarak tespit edilip, koagülasyon parametreleri ve diğer ön hipofiz hormon sonuçları normal olarak değerlendirildi ve karyotip analizi 46, XY olarak sonuçlandı. Olgunun Noonan sendromuna benzer klinik tablosu, özellikli saç-kaş ve kirpik yapısı ile ağır büyüme gelişme geriliği olması nedeniyle gerçekleştirilen 6380 genlik klinik ekzom sekanslamada SHOC2 (NM_007373.4) geninde c.4A>G (p.Ser2Gly) missense varyantı heterozigot olarak saptandı. ACMG kriterlerine göre patojenik olarak değerlendirildi. Bu varyant literatürde “Gevşek anagen saç ile seyreden Noonan benzeri sendrom tip 1” ile ilişkili bulundu. Segregasyon analizi normal olan olguda saptanan varyant de novo olarak kabul edildi. Olgunun büyüme gelişme geriliği, kardiyopatisi ve beslenme güçlükleri açısından takibine devam edilmekte olup izlemde yıllık büyüme hızına göre büyüme hormonu tedavisine karar verilmesi planlandı. **SONUÇ** “Gevşek anagen saç ile seyreden Noonan benzeri sendrom tip 1” ile doğan, ağır büyüme -gelişme geriliği, hipotonisitesi, beslenme güçlüğü ve kardiyomyopatisi olan 1 yaş 4 aylık erkek olgunun sunulduğu bu olgu raporunda Noonan sendromuna benzeyen sendromik görünümü, hipertrofik kardiyomyopati/pulmoner stenoz gibi kardiyopatisi ve büyüme gelişme geriliği olan vakalarda SHOC2 mutasyonunun akla getirilmesinin gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: RASopati, SHOC2, Noonan benzeri sendrom, büyüme geriliği, kardiyopati

P-10 Boy Kısaliğının Nadir Bir Nedeni: Psödoakondroplazi

Serife Öztürk Yılmaz¹, Merve Berfin Aktan Karaca², Ayhan Abacı³, Mehmet Kocabey²,
Semra Gürsoy¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Çocuk Genetik Hastalıkları Bd, İzmir

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ad, İzmir

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ad, İzmir

BOY KISALIĞININ NADİR BİR NEDENİ: PSÖDOAKONDROPLAZİ GİRİŞ
Psödoakondroplazi (PSACH, OMIM # 177170), kısa ekstremitelerde orantısız boy kısaliğı, alt ekstremitelerde valgus veya varus deformiteleri, brakidaktili, eklem gevşekliğı ile karakterize otozomal dominant kalıtım gösteren bir osteokondrodizplazidir. Klinik bulgular 19. kromozomda yer alan “kartilaj oligometrik matriks proteini” (COMP; 600310) genindeki heterozigot mutasyonlara bağı olarak ortaya çıkmaktadır. COMP kıkırdak ve kas-iskelet dokularında bulunan bir hücre dışı matriks proteini olup, kıkırdağın normal gelişimi ve kemiğe dönüşüm süreci için gerekli proteinin sentezlenmesini sağlar; ancak COMP genindeki mutasyonlar, proteinin yanlış katlanmasına ve kondrosit içinde birikmesine yol açarak erken kondrosit ölümü ile sonuçlanmakta ve bu durum psödoakondroplazide neden olmaktadır . Tanı klinik bulgular ve radyografik değerlendirme bulgularına dayanılarak konulmakta olup, tanının kesinleştirilmesi için COMP genindeki mutasyon varlığının gösterilmesi gerekir. Burada boy kısaliğı ile başvuran klinik ve radyolojik bulguları ile tanınıp, COMP geninde patojenik varyant saptanan psödoakondroplazili bir olgu sunulacaktır. OLGU 12 yaşında kız hasta boy kısaliğı nedeni ile çocuk genetik polikliniğine yönlendirildi. Boyu 127 cm (-5 SDS), ağırlığı 5.4 kg (-2.16 SDS) ve baş çevresi ise 52 cm (-1.91 SDS) olarak ölçüldü. Hastanın fizik muayenesinde ekstremitelerde rizomelik kısalık, brakidaktili, interfalangeal eklemlerde ekstansiyon kısıtlılığı, başparmaklarda hiperlaksite ve yürüme bozukluğu mevcuttu. Kemik grafilerinde bilateral üst ve alt ekstremitelerde rizomelik kısalık, metafizlerde genişleme ve konturlarında düzensizlik olduğu görüldü. Öncelikli olarak incelenen FGFR2 ve FGFR3 genlerinde patolojik bir mutasyon tespit edilmedi. Ardından iskelet displazi paneli çalışılan hastada COMP geninde c.805G>C (p.Asp269His) varyantı heterozigot olarak saptandı. Daha önce literatürde “Clinvar”da bir bildirimi mevcut olan varyant ACMG kriterlerine (PM2, PP3, PM1, PM5) göre olası patojenik olarak değerlendirildi. SONUÇ COMP ilişkili psödoakondroplazi, hastalarda doğumda belirgin anormallik olmaması, karakteristik epifiz ve metafiz radyografi bulguları ve de eklem hiperlaksitesi ile tanınan akondroplazi benzeri rizomelik bir iskelet displazisidir. Biz de bu olguyu hastalardaki klinik ve radyolojik bulgulara dikkat çekmek için sunmak istedik. Anahtar Kelimeler: Boy Kısaliğı, Psödoakondroplazi, COMP geni

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Boy Kısaliğı, Psödoakondroplazi, COMP geni

P-11 Thrb Geninde Heterozigot Varyanta Bağlı Gelişen Tiroid Hormon Direnç Sendromu

Gülşen Gezer Duman¹, Özge Köprülü¹, Filiz Hazan¹, İbrahim Mert Erbaş¹, Özlem Nalbantoğlu¹, Behzat Özkan¹

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

Giriş: Tiroid hormon direnci (THD), hedef dokularda tiroid hormonlarına karşı gelişen yanıtın azalmasıyla karakterize bir sendromdur. En sık form olan THD-beta, 20.000-40.000 canlı doğumda bir görülür, çoğunlukla otozomal dominant geçişlidir. Etkilenen olgularda, baskılanmamış tiroid stimulan hormon (TSH) ile birlikte serbest triiyodotironin (sT3), serbest tetraiyodotironin (sT4), reverse T3 (rT3) seviyelerinde yükselmeler görülür. Olgular genellikle asemptomatiktir ancak taşikardi gibi hipertiroidi bulguları görülebileceği gibi hipotiroidi bulguları da görülebilir. Bu çalışmada taşikardi nedeni ile tetkik edildiği sırada sT4 ve sT3 yüksekliğine rağmen baskılanmamış TSH düzeyi ile tanı alan ve genetik analizinde THRB geninde heterozigot varyant saptanan olgu sunuldu. Olgu: 17 yaş kız olgu, taşikardi nedeniyle tetkik edildiği sırada sT4 yüksekliği nedeni ile polikliniğimize yönlendirildi. Olgunun son 2 aydır sT4 ve sT3 yüksek, TSH normal aralıkta seyretmekteydi. Öz-soygeçmişinde özellik yoktu, anne baba arasında akrabalık bildirilmedi. Fizik bakısında; Vücut ağırlığı 68,7 kg (1,5 SDS), Boyu 150,7 cm (-2,06 SDS), Vücut kitle indeksi 30,2 kg/m² (2,5 SDS) idi. Kalp tepe atımı 130/dk idi. Tiroid bezi nonpalpable idi. Diğer sistem bakıları olağandı. Laboratuvar incelemesinde; kan sayımı, iyonları, böbrek, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. TSH: 3,25 mIU/ml (N: 0,51-4,3), sT4: 2,88 ng/dl (N: 1,77-2,33), sT3: 7,43 ng/L (N: 2,3-5) saptandı. Tiroid otoantikorları negatifti. Tiroid bezi Doppler USG normal saptandı. Hipofiz MR'ında patoloji saptanmadı. Anne ve babanın tiroid fonksiyon tetkikleri normal saptandı. Olguya hipertiroidi öntanısı ile metimazol ve propranolol tedavisi başlandı. TSH'nın baskılanmaması ve sT3, sT4 değerlerinin yüksekliğinin ısrarlı devam etmesi üzerine tiroid hormon direnç sendromu ön tanısı ile yapılan genetik incelemede THRB geninde c. 958C>T heterozigot varyant saptandı. Saptanan varyant ACMG/AMP kriterlerine göre "Patojenik" olarak sınıflandırılmaktadır. Segregasyon analizi henüz sonuçlanmadı. Sonuç: Tiroid hormon reseptör sendromunun tanısı zordur. Hastalar tanı alana kadar hipertiroidi, Graves gibi yanlış tanımlar ile izlenebilir. Genellikle yüksek sT4, yüksek sT3 ile birlikte bulunan normal veya yükselmiş TSH değerlerinde tiroid hormon direncinden şüphe edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, tiroid hormon direnç sendromu, THRB geni

Olgunun takiplerindeki tiroid hormonu değerleri

	Tanı	Takip	Takip	Takip	Takip	Takip	Takip	Normal değerler
Yaş	17,2	17,25	17,45	17,5	17,6	17,75	17,9	
TSH (mIU/l)	2,75	3,25	3,49	5,59	3,15	3,94	3,30	0.5- 4,3
FT4 (ng/dl)	2,33	2,88	2,86	2,56	2,79	2,55	2,25	0,93-1,77
FT3 (ng/l)	6,33	7,43	6,95	6,60	6,61	7,93	6,05	2,3-5
Anti-T	Negatif							
Anti-M	Negatif							
TRAB	Negatif							
Propranolol (mg/g)	20 mg/gün	40 mg/gün	40 mg/gün	40 mg/gün	60 mg/gün	60 mg/gün	40 mg/gün	
Metimazol (mg/g)			2,5 mg/gün	5 mg/gün	(-)	(-)	(-)	

P-12 Atipik Klinik Prezantasyon Gösteren Kenny-Caffey Sendromu Tip 2

Aylin Günay¹, Buşra Gürpınar Tosun¹, Bülent Hacıhamdioğlu², Tülay Güran¹, İbrahim Gökçe³, Abdullah Bereket¹, Serap Turan¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

2 Medikal Park Pendik Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

3 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Giriş: Kenny-Caffey Sendromu Tip 2 boy kısalığı, iskelet displazisi, primer hipoparatiroidizm ve ön fontanelin geç kapanması ile karakterize nadir bir genetik bozukluktur. Klinik bulgular farklı iskelet displazileri ile karışabilir. **Olgu:** Boy kısalığı, fontanel ve kranial sutureların kapanmasında gecikme, frontal bossing, gaga burun gibi dismorfik bulguları olan, piknodizostozis ön tanısı ile 3.8 yaşında tarafımıza yönlendirilen hastanın, ön fontanel genişliği nedeniyle 18 aylık iken dış merkezde aylık oral D vitamini ampul tedavisi aldığı ve 5 ay sonra D vitamini intoksikasyonu tanısı ile hastane yatışı (Ca: 18 mg/dL) olduğu öğrenildi. Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne ve babadan 40 GH'de, 2735 gram (-2.1 SDS) doğan hastanın başvuru muayenesinde boyu 81 cm (-5.2 SDS), ağırlığı 9.5 kg (-4.5 SDS), kulaç boyu 81 cm, üst/alt segment oranı 1.6, baş çevresi 47.5 cm (-2.3 SDS) idi. Ön fontanel 6x5 cm, yüksek damak, prognatizm, sivri burun yapısı, alar hipoplazi, mikro-endoftalmi, frontal bossing, ince dudaklar, intermalleolar mesafesi 3 cm olup bilateral tibiada bowing ve tiz sesi dikkat çekti. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Hastanın motor gelişimini yaşına uyumlu seyrettiği öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde serum Ca: 8.6 mg/dL, Fosfor: 5.6 mg/dL, Magnezyum: 1.5 mg/dL, albumin: 4.7, ALP: 274 U/L, PTH: 14 ng/mL, 25-OH vitamin D: 64.4 µg/L, idrar kalsiyum/kreatinin: 0.23 , TRP: %93, TmP/GFR: 6.3 mg/dL ve kan gazında hipopotasemik hipokloremik metabolik alkaloz (pH:7.46, HCO₃:36.3 mmol/L, Cl:96 mmol/L, Potasyum:3.1 mmol/L, iyonize Ca:0.98 mmol/L) mevcut idi. Direk grafilerinde uzun kemiklerde kortikal kalınlık artışı, ovotübülasyon, genu varum deformitesi ve kafatasında wormian kemikleri mevcuttu. Batın USG'de sağ böbrekte grade 1-2 pelviyektazi mevcuttu. Çocuk Nefroloji takibine alınan hastanın moleküler tübülopati panelinde patojenik varyant saptanmadı. 6.9 yaşında polikliniğe ikinci kez başvurusunda hastanın ön fontanel (4.5x1.2 cm) açıklığı dışında yeni gelişen yakınması yoktu. Biyokimyasal değerlendirmede hipoparatiroidi saptandı (Ca: 7.4 mg/dL, Fosfor: 5.8 mg/dL, ALP: 186 U/L, PTH: 9.6 ng/mL). Kontrol üriner sistem USG ve göz muayenesinde özellik yoktu. Oral kalsitriol ve kalsiyum tedavisi başlandı. İlkokula yeni başlayan, okuma-yazma öğrenen hastanın, WISC-R testinde sınır düzeyde zihinsel yetersizlik izlendi. Kenny-Caffey sendromu tip 2 ön tanısı ile çalışılan FAM111A tüm gen dizi analizinde p.H525N heterozigot de novo varyantı saptandı. Sonuç: Kraniyofasiyal sendromların veya iskelet displazilerinin daha hafif formlarına sahip hastalarda, daha az belirgin özelliklerin zamanında tanınması, erken teşhis ve müdahalelerin planlanması için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kenny-Caffey, hipoparatiroidi, FAM111A

P-13 Mct8 Eksikliği: Nadir Bir Genetik Hastalık Olgusu ve Tedavi Deneyimi

Nazlı Sultan Özsoy¹, Ayşe Karadağ¹, Emine Kaygı Tartıcı¹, Aynura Aliyeva¹, Şerife Ebru Özüdoğru¹, Ülkü Gül Şiraz¹, Nihal Hatipoğlu¹

¹ Erciyes Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8) spesifik bir tiroid hormonu taşıyıcısıdır ve triiyodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) beyin dahil farklı dokularda taşınmasında görevlidir. Allan-Herndon-Dudley sendromu, MCT8'i kodlayan SLC16A2 genindeki inaktive edici mutasyonların neden olduğu nadir bir hastalıktır. Erkek çocuklarda görülen bu sendrom X' e bağlı resesif geçer. Beyin gelişimi sırasında MCT8 eksikliğinde tiroid hormonları beyne taşınmaz. Bu da ciddi nörolojik hasar ve beyin hipotiroidisine neden olur. Ayrıca MCT8 dışındaki taşıyıcılarla (MCT10 gibi) periferik dokular yüksek serum T3 konsantrasyonlarına maruz kalır ve kronik doku tirotoksikozisi, taşikardi, kas kaybı, hipermetabolizma ve kilo kaybı gibi periferik hipertiroidizm bulguları görülür. Nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle MCT 8 eksikliği olan vakamızı ve klinik deneyimimizi sunuyoruz. Olgu Dört yaş 6 aylık erkek hasta ilk olarak 1 yaş 6 aylıkken genetik sonucu SLC16A2 geninde c.439G>T (p.Gly147*) (exon2) nonsense, hemizigot, patojenik varyant saptanması üzerine getirildi. Ara ara olan huzursuzluk şikayeti vardı. İshali, kabızlığı, terlemesi yoktu. Hikayesinde 39 hafta 2850 gram olarak doğduğu, doğar doğmaz ağlamadığı ve 2 gün sarılık nedeniyle yatışının olduğu, topuk tarama ve işitmesinin normal olduğu, nörolojik gelişiminin geri olduğu ve zamanla hipotonisitesinin geliştiği öğrenildi. Altı aylıkken epilepsi düşünülen fleksör spazmları, hipotonisite ve gelişim geriliği nedeniyle çocuk nöroloji, anemi (hemolitik) nedeniyle çocuk hematolojisi tarafından ileri tetkik edildiği, hastanın kranial manyetik rezonans görüntülemesi, elektroensefalografisi, metabolik tetkiklerinin normal olduğu öğrenildi. Ebeveynleri arasında akraba evliliği (1. derece) olduğu ve ailede benzer hastalık olmadığı öğrenildi. İlk değerlendirmesinde ağırlığı 8,2 kg (-2.77 SDS), boyu 74 cm (-2,41 SDS), baş çevresi 44 cm (-2.93 SDS), baya göre ağırlığı % 86, kalp tepe atımı (KTA) 100/dk, sağ elde simian çizgisi, ekstremitelerde hipotoni, lomber bölgede spazm, barsak sesleri normoaktif ve sol inmemiş testisi vardı. Laboratuvar değerlendirilmesinde serbest T3 7.13 pg/ml (2.4-5.5), serbest T4 0.9 ng/dl (0.96-1.77), TSH 1.09 mIU/ml (0.7-5.97), hemoglobin(HGB) 10.7 g/dl (14-18), diğer tetkikleri normaldi. Malnütrisyonu nedeniyle pediatri gastroenteroloji enteral destek başladı. Elektrokardiyografisi (EKG), ekokardiyografisi (EKO), göz ve işitme muayenesi normaldi. Bir yaş 11 aylıkken triiyodotiroasetik asit (TRİAC) 10 mcg/kg/gün başlandı. Her kontrolde sistemik muayeneye birlikte tabloda verilen tetkikleri tarandı. Yıllık EKG, EKO, göz kontrolleri yapıldı. En son kontrolü 4 yaş 3 aylıkken ağırlığı 12 kg (-3.04 SDS), boyu 100 cm (-1.3 SDS), vücut kitle indeksi (VKI) 12 kg/m² (-3.61 SDS), KTA 104 atım/dk, tansiyonu normal, barsak sesleri normoaktif, ve sol inmemiş testis operasyon skarı vardı. Nörolojik muayenesinde başını dik tutabiliyor ancak yürüyemiyor, konuşamıyordu, kol ve bacaklarda spastisite artışı vardı. Aile tedavi sonrası hareketlerinin daha canlı olduğunu ve aileyle göz teması kurabildiğini belirtti. Gece huzursuzluk ve sıçrama şikayetleri mevcuttu. En son laboratuvar değerleri HGB 11.3 g/dl (14-18), TSH 0.95 mIU/ml (0.7-5.97), sT4 0.5 ng/dl (0.96-1.77), sT3 5.71 pg/ml (2.4-5.5) idi. Yaklaşık 2 yıldır TRİAC tedavisi alan hastada yan etki gözlenmedi (Tablo 1). Sonuç: Nadir görülen MCT 8 eksikliğinde doğum antropometrik ölçümleri normaldir. ilk belirti infant dönemde zayıf baş kontrolü, hipotonisite, beslenme güçlüğü, sarılık ve kilo alamamadır. Zamanla mikrosefali belirginleşmektedir. Etkilenen erkeklerin çoğu yürüyemez, ağır zihinsel engelliliğe sahiptir. Extrapramidal bulgular, ilaca dirençli epilepsi sıktır. Yüksek serum T3, düşük T4, serbest T3/T4 oranı >0,75 mmol/mmol ve normal/ hafif yüksek TSH varsa MCT 8 eksikliği aklagelmelidir.

Anahtar Kelimeler: TRİAC, MCT 8 eksikliği

Tablo 1: Hastanın tiroid fonksiyon testleri, diğer testleri, antropometrik ölçümleri ve triac dozu

	Tedavi öncesi	Tedavi 6. Ay	Tedavi 1.yıl	Tedavi 1.5 yıl	Tedavi 2.yıl
Takvim yaşı	1 yaş 11/12	2 yaş 6/12	3	3 yaş 6/12	4 yaş 3/12
Ağırlık (kg)	9	10	10	11.5	12
Ağırlık z skor SDS	-2.8	-3.14	-3.42	-2.67	-3.04
Boy (cm)	79	84	85	89	100
Boy z skor SDS	-2.1	-2.46	-2.97	-2.79	-1.3
Baş çevresi(cm)	45	45		46.5	
Baş çevresi z skor SDS	-2.69	-3.14		-2.82	
VKI(kg/m²)	14.3	14.2	13.8	14.5	12
VKI z skor	-1.82	-1.56	-1.72	-1	-3.61
Nabız (dk)	80	99	102	96	104
Tansiyon (mmHg)			70/50	80/50	100/50
sT3 (pg/mL) (2,41-5,5)	8.25	4.79	4.8	13.9	5.71
sT4 (ng/dL) (0,96-1,77)	0.68	0.53	0.39	0.5	0.5
TSH (mIU/mL) (0,7-5,97)	2.11	3.23	1.38	1.44	0.95
CK U/L (39 – 308)	51	60	110	78	100
AST u/L (0 - 40)	37	35	41	42	42
ALT u/L (0 - 40 9	39	24	36	28	45
Kreatinin mg/dl (0.25-0.5)	0.32	0.35	0.39	0.37	0.37
SHBG nmol/L			>200	>200	>200
Ferritin ng/ml (4-67)			25	13.2	29.1
Kolesterol mg/dL (70-200)	143		120		125
Trigliserit mg/dL (40-160)	111		67	120	93
HDL mg/dL (45-65)	33.7		42	51	32.1

6. Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

LDL mg/dL (100-130)	87.1		64		74.3
Glukoz mg/dl (60-100)	75	77	75	77	80
Triac dozu $\mu\text{g/kg/gün}$	10	35	35	38	37.5

P-14 Kbg Sendromlu Fenotipik Bulguları Farklı Olan İki Olgu

Eda Didem Kayakıran Demir¹, Elif Özsu¹, Zeynep Şıklar¹, Serdar Ceylaner², Hatice Mutlu³, Zehra Aycan¹, Merih Berberoğlu¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 İntergen, Ankara

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Giriş: KBG sendromu; makrodonti, kraniyofasiyal malformasyonlar, nörogelişimsel bozukluklar, iskelet anomalileri ile karakterize, nadir görülen otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. ANKRD11 genini (16q24.3) etkileyen fonksiyon kaybı değişiklikleri (patojenik varyantlar, kopya sayısı varyasyonları ve delesyonlar) nedeniyle oluşur. Vakaların çoğu de novo mutasyonlar nedeniyle sporadik olarak ortaya çıkar. En karakteristik kraniyofasiyal malformasyon olan makrodonti, olguların %80'inde bildirilmiştir. Dismorfik yüz özelliklerine ek olarak sindaktili, brakidaktili, kemik yaşı geriliği, kısa boy, kostovertebral malformasyonlar gibi iskelet anormallikleri, kriptorşidizm, kardiyak anormallikler, işitme kaybı, görme kusurları, beslenme zorlukları eşlik edebilir. KBG sendromlu olgularda zihinsel yetersizlikten otizm spektrumuna uzanana gelişimsel gecikme izlenebilir. Kısa boy ve kemik yaşı geriliği KBG'li hastaların %40-70'inde gözlenir, bu olgular büyüme hormonu tedavisinden fayda görürler. Olgular: Olgu 1: 3,2 yaşında kız; VA:13,4 kg (-0,72 SDS), boy:94cm (-0,79 SDS), VKI:15,17 kg/m² (-0,29 SDS) olup fizik muayenesinde mikrosefali (-2,25 SDS), hipertelorizm, sinofrizis, belirgin kulaklar mevcuttu. Term doğum öyküsü olan olgu postnatal 6 aylıkken huzursuzluk şikayetiyle başvurduğunda transaminaz yüksekliği görülmüş ve hastanemizde izleme alınmıştı. Dismorfik bulgular ile birlikte dirençli transaminaz yüksekliği olan olgunun genetik panelinde ANKRD11 geninde c.4207G>T heterozigot olası patojenik mutasyon saptandı. Segregasyon analizi normal sonuçlandı. Ekokardiyografisinde interatrial açıklık saptanan olgunun göz ve işitme muayeneleri normaldi, diş ve iskelet anomalisi yoktu. Endokrinolojik açıdan kliniğimiz tarafından izleme alındı. Olgu 2: 2,5 yaşında erkek; VA:12 kg (-1,16 SDS), boy:83cm (-2,47 SDS), VKI:17,4 kg/m² (0,84 SDS) olup fizik muayenesinde hipertelorizm, antevert burun delikleri, uzun filtrum, büyük ön santral kesici dişler, üçgen yüz, epikantus, el 5.parmaklarda klinodaktili vardı. Genetik analizinde ANKRD11 geninde c.2716C>T heterozigot patojenik mutasyon mevcuttu. Segregasyon analizi normal sonuçlandı. Term doğum öyküsü olan olgu epilepsi nedeniyle antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Strabismusu vardı. İşitmesi ve ekokardiyografisi normaldi. Büyüme hızı yavaş olan olgunun büyüme hormonu uyarı testlerine zirve büyüme hormonu yanıtları yetersizdi. Olguya 4 yaşında büyüme hormonu tedavisi başlandı. Son muayenesinde 5,75 yaşında VA:17,25 kg (-1,16 SDS), boy:106cm (-1,84 SDS), VKI:15,35 kg/m² (-0,03 SDS) olan olgu büyüme hormonu tedavisinden fayda gördü. Kranial MR'da mega sisterna magna saptandı. Sonuç: Farklı fenotip ve klinik bulgular ile başvuran olgularımızdan Olgu-1'de boy kısalığı yokken, Olgu-2'de büyüme hormonu tedavisine yanıt veren boy kısalığı mevcuttu. Bu sendrom için karakteristik bulgu olan makrodonti ise yalnızca Olgu-2'de vardı. KBG sendromunun fenotip spektrumu çeşitlidir. Aynı mutasyona sahip olgularda veya ailesel vakalarda fenotipin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Spesifik olmayan veya hafif semptomlar görülen olgular gözden kaçabilir. Bu durum tanı güçlüğüne neden olur. Oldukça nadir görülen bir sendrom olması nedeniyle KBG tanılı yeni olgularda tanımlanan her bir fenotipik özellik önemlidir. KBG sendromunun fenotipik özelliklerinin iyi bilinmesi, olgularımızda olduğu gibi erken yaşta tanı konulmasını sağlayacak ve hastalığın yönetimini kolaylaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: KBG Sendromu, ANKRD11 geni, Makrodonti

P-15 Kbg Sendromunda Boy Kısalığı ve Tedavi: Bir Vaka İncelemesi

Elif Tuğçe Tunca Küçükali¹, Mehmet Ali Oktay¹, Aylin Kılınç Uğurlu¹, Esra Döğer¹,
Gülsüm Kayhan², Mahmut Orhun Çamurdan¹, Aysun Bideci¹

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: KBG sendromu spesifik kraniofasial bulgular (üçgen yüz, makrodonti, tek üst kesici diş), kısa boy ve iskelet anomalileri ile karakterize otozomal dominant nadir bir hastalıktır. Hastalığa ANKRD11 genindeki heterozigot mutasyonlar veya delesyonlar sebep olmaktadır. Burada KBG sendromu tanısı almış, boy kısalığı ile kliniğimizde izlenen bir olgu sunulacaktır. Olgu: 9 yaş 9 ay erkek olgu boy kısalığı ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 35 haftada 2450 gram doğduğu, 6 aylıktan itibaren boy kısalığı farkedildiği, tekrarlayan kusma şikayetleri ile çocuk gastroenteroloji takibinde olduğu, takipte saptanan kolelitiazis ve kolesistektomi sonrası kusma şikayetinin tekrarlamadığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu. Anne boyu 150,9cm, baba boyu 168cm olarak ölçüldü (MPH:165,9 cm). Vücut ağırlığı 21kg (-2,59SD), boy 120cm (-2,79SD), VKİ 14,5 (-1,29SD) olan hastanın fizik muayenesinde atipik yüz (üçgen yüz, uzun filtrum), makrodonti mevcuttu, pubertesi Tanner evre 1 ile uyumlu saptandı. Laboratuvar incelemesinde; IGF-1: 140 ng/ml (0/+1 SD), IGFBP3: 3817ng/ml (+1/+2 SD), tiroid fonksiyon testleri normal, çölyak antikorları negatif, kemik yaşı 6 yaş 6 ay olarak saptandı. Hasta uzama hızı takibine alındı, takvim yaşı 10 yaş 8 ayken pubertesi başlayan olgunun izlemde pubertal uzama hızının 5,2cm/yıl olması üzerine hastaya büyüme hormonu uyarı testi yapıldı, pik yanıt 11,2 ng/mL olarak saptandı. Hastanın atipik yüz, makrodonti ve boy kısalığı nedeniyle yapılan genetik tetkiklerinde ANKRD11 geninde heterozigot varyant saptandı. KBG sendromu tanısı alan olgunun boy kısalığına ek olarak pubertal uzamasının yetersiz olması nedeniyle hastaya somatropin tedavisi başlandı ve tedavi ile uzama hızı 7,7 cm/yıl idi. Hastanın son başvurusunda takvim yaşı 15yaş 9 ay, boy yaşı 12 yaş 8 ay, kemik yaşı 15 yaş, vücut ağırlığı 47,1kg (-2,14 SD), boyu 156,9cm (-2,36 SD), pubertal muayenesi Tanner evre 4 ile uyumlu saptandı. Tartışma/Sonuç: Boy kısalığı KBG sendromunun sık görülen bir komponenti olup, sendroma sahip olgularda hedef boyu yakalama nadirdir. Özellikle prepubertal boy kısalığı belirgin olan KBG sendromlu hastalarda büyüme hormon eksikliği saptanmaksızın, büyüme hormonu tedavisinin etkili olabileceği düşünülmektedir ancak tedavi etkinliği ve yan etki açısından daha geniş çapta çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: KBG Sendromu, Boy Kısalığı, Büyüme Hormonu Tedavisi

Kaynakça

1. Reynaert N, Ockeloen CW, Säwendahl L, et al. Short Stature in KBG Syndrome: First Responses to Growth Hormone Treatment. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(5):361-364. doi:10.1159/000380908
2. Ge XY, Ge L, Hu WW, Li XL, Hu YY. Growth hormone therapy for children with KBG syndrome: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2020;8(6):1172-1179. doi:10.12998/wjcc.v8.i6.1172

P-16 Williams Beuren Sendromlu Olguların Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

Ganimet Öner¹, Leyla Özer²

1 Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi

2 Microgen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara

GİRİŞ: Williams Beuren Sendromu (WBS), özel yüz görünümü, kardiyovasküler hastalıklar, endokrinolojik sorunlar, zihinsel yetersizlik, renal anomaliler, göz, işitme, diş, bağ dokusu ve iskelet sistemi anomalileri ile karakterize bir mikrolelesyon sendromudur. Kromozom 7q11.23 bölgesinin 1.5-1.8 Mb'lık delesyonu sonucu oluşur ve kopan bölgede çok sayıda gen yer almaktadır. Bu olguların paylaşılmasıyla nadir görülen bu hastalığın klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. **MATERYAL METOD:** Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Endokrin Bölümü'nde Ekim 2023-Aralık 2024 yılları arasında WBS tanısıyla izlenen 4 olgu klinik bulgularıyla birlikte değerlendirildi. **BULGULAR:** Olguların K/E: 2/2 ve ortalama tanı yaşı 2 yıl idi. Olguların tanısız başvuru bulguları 3/4 olguda kardiyovasküler hastalık ve yüz bulguları iken 1 olgu gelişim geriliği nedeniyle araştırılırken tanı konulmuştu. Olguların hepsinde FISH yöntemi ile 7q11.23 bölgesinde delesyon tespit edildi. İki olguda intrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı ve postnatal gelişim geriliği vardı. Olguların hepsinde konjenital kalp hastalığı tanısı mevcuttu. Bir olguda opere VSD ve ritm bozukluğu (SVT atağı ve WPW sendromu) öyküsü vardı ve beta blokör kullanılmaktaydı. Pulmoner arter darlığı (2/4 olgu), supravavüler aort darlığı (2/4 olgu), MVP (2/4 olgu) ve hipertansiyon (2/4 olgu) olgularda eşlik etmekteydi. Endokrinolojik problemler olarak 2/4 olguda hipotiroidi, 1/4 olguda boy kısalığı, 2/4 olguda ise santral puberte prekoks saptanmıştı ve GnRH analog tedavisi almaktaydılar. Obezite ve hiperkalsemi hiçbir olguda saptanmadı. Tüm olgularda hafif bilişsel gerilik vardı ve özel eğitim almaktaydılar. Olguların birinde şaşılık nedeniyle operasyon öyküsü ve hipertansif retinopati bulgusu vardı. Hiatal herni, nefrokalsinozis, bilateral inmemiş testis ve skolyoz da eşlik eden bulgular arasındaydı. Puberte prekoks nedeniyle yapılan kranial görüntülemeye ise Chiari tip 1 malformasyonu saptandı. **SONUÇ:** Williams Beuren Sendromu birçok sistemi ilgilendiren genetik bir hastalık olup, bu sendromla ilgili bilgi sahibi olmak, hastaların tanı ve tedavisinde yol gösterici olmakla birlikte hasta izleminde etkin disiplinler arasındaki iletişimin sağlanması açısından da gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Williams sendromu, 7q11.23 delesyonu, endokrin sorunlar

P-17 Hipertiroksineminin Nadir Bir Nedeni: Disalbüminemik Hipertiroksinemi

Fatma Nur Demirkol¹, Beray Selver Eklioğlu¹, Mehmet Emre Atabek², Ayşe Gül Zamani³

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Ve Endokrinoloji Bilim Dalı

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş : Ailesel disalbüminemik hipertiroksinemi; albümin (ALB) geninin mutasyonu ile ortaya çıkan nadir görülen otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir hastalıktır. ALB genindeki mutasyon sonucu albüminin T4'e bağlanma affinitesi artar. Bu olgularda serbest T 3 ve T4 düzeyleri yükselir ancak TSH düzeyi normal olur. Hipertiroksinemi olmasına rağmen bu olgularda semptom ve klinik bulgular görülmez. Bu sunumda TSH düzeyi normal, serum T3-T4 düzeyi yüksek; disalbüminemik hipertiroksinemi olgumuzdan bahsettik. Olgu: Beş yaşından itibaren otizm tanısıyla izlenen on üç yaşında erkek hasta , yapılan tetkiklerinde yaşına göre serbest T3 ve T4 değeri yüksek, TSH değeri normal saptanması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Başvurusunda kalp tepe atımı : 80/dk, tansiyonu 110/60 mm Hg idi. Laboratuvar incelemelerinde TSH:0.997mU/L (0.27-4.2), ST4: 3.01 ng/dL (0.93-1.7), ST3:5.15 ng/L (2-4.4) idi. Hastanın dış merkezdeki sonuçları incelendiğinde başvurusundan iki yıl öncesinden itibaren serbest T4 değerinin yaşına göre yüksek, TSH değerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Tiroid ultrasonografisinde tiroid volümü yaşına göre normal standart değerler içersindeydi. Elektrokardiyografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Olgunun annesinin, babasının , kardeşinin tiroid hormon düzeyleri normaldi. TSH reseptör blokan antikor düzeyi 0.73 IU/L olup normal değerdeydi. Genetik analizinde ALB:c.725G>A heterozigot (rs750002628) mutasyon saptanarak olguya disalbüminemik hipertiroksinemi tanısı konuldu. Sonuç : Disalbüminemik hipertiroksinemi semptom vermeyen, tedavi gerektirmeyen, iyi seyirli bir hastalıktır. Serbest T3 ve T4 düzeyi yüksek , TSH düzeyi normal ancak semptom ve bulgu vermeyen hastalarda ayırıcı tanıda disalbüminemik hipertiroksinemi düşünülmeli, böylece gereksiz tetkik ve tedavilerden kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Disalbüminemik hipertiroksinemi, sT4 yüksekliği, albümin geni

Kaynaklar :

1, Familial disalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH) due. His variant in ALB gene in Turkish children.

.Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, doi.org/10.1515/jpem-2023-0506

Turkkahraman D, Güllü M, TEKİN S, Kalkan T

2..Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia

Acta Med Scand.1987;221(15):469-73.doi:10.1111/j.0954-6820.1987.tb01282.x.

W Jensen, J Faber

3.Clinical characteristics of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in Chinese patients and comparison of free thyroxine in three immunoassay methods

Front Endocrinol (Lausanne), 2023 Feb 14;14:1102777.doi10.3389/fendo.2023.1102777.eCollection 2023

Zhao L , Zhou Y, Huang F, He X, Mei G , Whang S , Zhao Y.

P-18 Sotos Sendromunun Ters Fenotipi: Reverse Sotos Sendromu

Kübra Şen Küçük¹, Zehra Manav Yiğit², Aydan Mengübaşı Erbaş², Ahmet Anık¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Sotos Sendromu, nükleer reseptör binding SET domain protein-1 (NSD1) geninde heterozigot patojenik varyantlar/delesyonlar sonucunda ortaya çıkan, aşırı büyüme, makrosefali, tipik yüz özellikleri, öğrenme güçlüğü ile karakterize sendromdur. Reverse Sotos Sendromu ise aynı gendeki duplikasyon sonucu oluşan ve mikrosefali, gelişme geriliği, kısa boy, kemik yaşı geriliğiyle karakterize ters fenotiptir. Boy kısalığı nedeniyle yapılan ileri incelemede Reverse Sotos Sendromu tanısı konulan olgu sunulmuştur. Olgu: Büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle başvuran 4 yaş 11 ay erkek olgunun doğumdan itibaren baş çevresi küçük, yaşitlarına göre boyu kısa ve kilo alamamaktaydı. Özgeçmişinde 38 haftalık C/S ile ağırlık: 2560 gr (-1,78 SD), boy: 47 cm (-1,28 SD) ve baş çevresi :32 cm (-2,06 SD) olarak doğan hasta, büyüme geriliği ile Çocuk Gastroenteroloji Bölümünde takipliydi, enteral beslenme ürünü kullanımına rağmen kilo alımı yetersizdi. Gelişim geriliği, ince motor hareketlerde zayıflık, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu nedeniyle Çocuk Psikiyatri Bölümünde takipliydi, metilfenidat kullanıyordu. Yenidoğan döneminde işitme testini geçmişti. Hafif zekâ geriliği (IQ testi yapılmamıştı) ve inatçı kişilik yapısı vardı, özel eğitim alıyordu. Soy geçmişinde anne, baba ve kardeşler sağ, sağlıklı, anne ve baba teyze çocuklarıydı. Fizik muayenede ağırlık:13,5 kg (-2,48 SD; 0,66 P), boy: 99,8 cm (-2,2 SD; 1,39 P), baş çevresi :45,5 cm (-4,05 SD; < 0.02 P), VKİ: 13,5 kg/m² (-1,63 SD; 5,1 P), hedef boy:168,4 cm (-1,26 SD; 10,38 P), oturma boyu/boy oranı:0,57 idi. Uzun ince yüz, uzun bulböz burun, retrognati, miknognati, uzun filtrum, ince üst dudak, kepçe kulak, ince el ve ayak parmakları vardı. Prepubertal, testis hacmi bilateral 2 cc idi. Anne, baba ve kardeşlerin fenotipi benzerdi. Tam kan sayımı, biyokimya, tiroid fonksiyonları, nutrisyonel parametreleri normal, çölyak antikoru negatif, IGF-1 ve IGFBP-3 yaşına uygun aralıktaydı. Kemik yaşı 4 yaş ile uyumluydu. Boy kısalığı genetik paneli gönderildi. Üç yıllık izlemde ağırlık SD: < -2 SD, boy SD: (-2,2)-(-1,6) SD aralığında, Vki SD:(-3,18)-(-1,63) SD arasındaydı. Kemik yaşı takvim yaşından 1 yıl gerideydi. Büyüme hızı 4 cm/yılın üzerindeydi (4-7,3 cm/yıl). Boy kısalığı açısından Yeni Nesil Dizileme yöntemi ile çalışılan klinik ekzom panelinde kliniği ile ilişkili patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi belirsiz SNV/INDEL değişimi tespit edilmemiş olup CNV analizinde 5. kromozomun uzun kolunda 5q35.2-q35.3 bölgesinde klinik ekzom panelinde bulunan NSD1, UIMC1, FGFR4, SLC34A1, F12, B4GALT7 genlerinin tüm ekzonları 3 kopya saptandı. Duplikasyon saptanan genlerin Reverse Sotos kliniğini oluşturan duplikasyon sendromunun bölgesi içinde bulunduğu görüldü, hastadan doğrulama amacıyla Microarray yapıldı. Microarray sonucunda 5. kromozomun uzun kolunda 15 OMIM geni içeren 548.4 kb muhtemel patojenik duplikasyon alanı (5q35.2q35.3(176,334,601-176,883,024)x3) saptandı. Duplikasyon alanı içindeki OMIM genleri UIMC1, ZNF346, FGFR4, NSD1, RAB24, PRELID1, MXD3, LMAN2, RGS14, SLC34A1, PFN3, F12, GRK6, PRR7-AS1, PRR7 olarak saptanmıştı. Literatürde duplikasyon saptanan NSD1 geninin Reverse Sotos Sendromuna neden olduğu bildirilmiştir. Varyantın de novo veya ailesel olup olmadığını anlamak için anne babadan segregasyon analizi gönderildi. Tarafımızca büyüme izlemi nedeniyle hastanın takibine devam edilmektedir. Sonuç: Aşırı büyümeye neden olan Sotos Sendromuna NSD1 genindeki delesyonun neden olduğu bilinmektedir. Ancak olgumuzda olduğu gibi NSD1 gen duplikasyonu, gen dozaj etkisine bağlı spektrumun öteki ucu olan boy kısalığı ve mikrosefaliye neden olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: NSD1 duplikasyon, delesyon, Reverse Sotos

P-19 Kenny Caffey Sendromu Tip 2: Bir Olgu Sunumu

Ayşe Burcu Doğan Arı¹, Ayberk Türkyılmaz², Esra Kılıç¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi Trabzon

Giriş: Kenny Caffey Sendromu tip 2 (KCS) orantılı boy kısalığı, mikroftalmi, kısa palpebral fissür, derin yerleşimli gözler, ön fontanel kapanma gecikmesi ile karakterize FAM111A genindeki varyantlar ile ortaya çıkmaktadır. Otozomal dominant olarak aktarılmaktadır. FAM111A geni DNA replikasyonunda görevli, kemik ve paratiroid bez gelişimi için gereklidir. Diğer bulgular arasında primer hipoparatiroidizm, hipokalsemi, anemi, uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma, tübüler kemiklerin medüller stenozu, oftalmolojik ve dental anomaliler bulunmaktadır. Zihinsel yetersizlik beklenmemektedir. Burada hipoparatiroidi, hipokalsemi, mikroftalmi, kraniyosinositoz, uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma bulguları olan, klinik ve radyolojik bulguları ile tanınan KCS tip 2 tanısı düşünülen ve moleküler konfirme edilen bir olgu sunulacaktır. Olgu: 7 yaş erkek hasta, nöbet nedeniyle başvurdu. 36 hafta 2000 gr C/S ile doğan hastanın, soygeçmişinde akrabalık öyküsü yoktu. Hastanın vücut ağırlığı 18 kg (-1.9 SDS), boyu 100 cm (-4.7 SDS), baş çevresi 46 cm (-4.3 SDS), kulaç boyu 96 cm şeklindeydi. Nöromotor gelişimi normal olan hastanın fizik muayenesinde; hipotelorizm, derin yerleşimli gözler, mikroftalmi, ön fontanel açıklığı, mikrotia, düşük kulak görünümü, küçük dişler, mikrognaati mevcuttu. Hasta kraniyosinositoz ile takip edilmekteydi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde anemi, hipokalsemi, hipoparatiroidi saptandı. Direkt grafilerinde uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma, metafizlerde genişleme, metakarp kısalığı, dövülmüş bakır manzarası mevcuttu. Ekokardiyografide sol ventrikülde hafif hipertrofi saptanan hastanın abdomen ultrasonografi sonucu normal raporlandı. Göz ve işitme testi normal olarak sonuçlandı. Çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesinde Arnold Chiari malformasyonu saptandı ve hasta opere edildi. Hastada mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla Kenny Caffey sendromu tip 2 düşünüldü. Yapılan ekzom analizinde FAM111A geninde NM_001312909.2 c.1706G>A p.R569H heterozigot muhtemel patojenik varyant saptandı. Segregasyon analizinde varyantın de novo olduğu görüldü. Sonuç: Kenny Caffey sendromu orantılı boy kısalığı, ön fontanel kapanma gecikmesi, mikroftalmi, primer hipoparatiroidizm, hipokalsemi, anemi, uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma bulguları olan hastalarda mutlaka akılda tutulmalıdır. Tanının moleküler olarak doğrulanması, genetik danışmanlık ve preimplantasyon genetik tanı imkanlarının sağlanması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: FAM111A, hipoparatiroidi, mikrosefali, boy kısalığı, kortikal kalınlaşma

P-20 Witteveen-Kolk Sendromu: Genetik Tanı Ve Endokrinolojik Yönleriyle Klinik Yansımaları

Arzu Jalilova¹, Eyyüp Üçtepe², Önder Doksöz¹, Gamze Avcı¹, Vehap Topcu², Ahmet Yesilyurt³

1 Acıbadem Kent Hastanesi, İzmir

2 Acıbadem Labgen Genetik Tanı Merkezi, İstanbul

3 Acıbadem Labgen Genetik Tanı Merkezi, İstanbul; Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul

Giriş: Witteveen-Kolk sendromu (WITKOS, OMIM 613406), SIN3A genindeki heterozigot kayıp fonksiyon varyantları veya mikrodelsiyonlarla ilişkili, nadir görülen bir nörogelişimsel bozuktur. Gelişimsel gecikme, kısa boy, dismorfik özellikler ve sistemik bulgularla karakterizedir. Bu sendromun önemi, genetik tanının yönetimdeki rolü ve multidisipliner yaklaşıma olan gerekliliğinden kaynaklanmaktadır. Literatürde şimdiye kadar yaklaşık 51 vaka bildirilmiştir ve endokrinolojik bulguların özellikle ele alındığı vakalar oldukça sınırlıdır. Olgu: 4 yaş 2 aylık kız hasta, boy kısalığı nedeniyle polikliniğimize başvurmuştur. Başvuru sırasında boyu 98 cm (-1.6SDS), ağırlığı 16 kg (-0.3 SDS) olarak ölçülmüş ve vücut kitle indeksi (VKİ) 16 kg/m² (0.83 SDS) bulunmuştur. Hastanın doğum öyküsünde, 36. gebelik haftasında 2220 g ağırlığında doğduğu belirtilmiştir. Tıbbi geçmişinde şaşılık nedeniyle cerrahi müdahale ve anorektal malformasyon nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttur. Fizik muayenede belirgin dismorfik özellikler: yüksek alın, frontal çıkıntı, uzun yüz, hipertelorizm, uzun ve düz filtrum, ince ve kıvrıkcık saç yapısı, bilateral epikantal kıvrımlar, uzun kirpikler, küçük ağız, ince üst dudak, sivri çene ve maksiller sağ lateral kesici dişin eksikliği bulunmaktadır. Hastada ayrıca 10 derece skolyoz ve lomber bölgede spina bifida occulta nedeniyle ortopedi takibinin devam ettiği öğrenilmiştir. Daha önceki değerlendirmelerde, sağ ve sol kulak kepçelerinde konjenital yapışıklık (mikrotia ve/veya ankiloz) tespit edilmiş ve sağ kulak kepçesinin cerrahi müdahale ile açıldığı belirlenmiştir. Laboratuvar testlerinde tiroid fonksiyon testleri, IGF-1 düzeyi ve serum elektrolitleri normal sınırlarda bulunmuştur. Ancak, büyüme eğrisindeki gerilik ve dismorfik özellikler nedeniyle genetik inceleme yapılmıştır. Microarray analizinde 15q24.1q24.2 bölgesinde (74,099,370-75,760,675 nt aralığında) kayıp fonksiyon varyantı tespit edilmiş, bu kayıp, SIN3A geni'nin bulunduğu bölgeyi kapsamaktadır. Analiz sonuçları, Witteveen-Kolk sendromu (WITKOS) tanısını doğrulamıştır. Genetik analiz, olgunun büyüme geriliğinin altında yatan nedenleri anlamak ve olası tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Tartışma ve Sonuç: Witteveen-Kolk sendromu, literatürde toplam yaklaşık 51 vaka ile oldukça nadir görülen bir sendromdur. Kısa boy, bu sendromun önemli kardinal bulgularından biri olarak bildirilmiştir. Ancak, bu hasta grubunda büyüme hormonu tedavisinin etkinliği ve güvenliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hastamızda dismorfik bulgular, cerrahi öykü ve büyüme geriliği bir araya gelerek multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmıştır. Büyüme geriliği ile başvuran bu vakada, genetik analiz sonucunda Witteveen-Kolk sendromu tanısı doğrulanmış, bu tanı, hastanın takibi ve yönetiminde önemli bir rehberlik sağlamıştır. SIN3A genindeki mutasyonun transkripsiyonel düzenlemeler üzerindeki etkisi, bu sendromun büyüme geriliği ile olan bağlantısını açıklayabilir. Genetik tanı, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde temel bir öneme sahiptir. WITKOS'lu hastalarda büyüme hormonu tedavisinin etkinliğini değerlendiren ileri çalışmalar, bu tedavi seçeneğinin faydalarını ve risklerini netleştirmek açısından büyük önem taşımaktadır. Endokrinolojik takip ve büyüme parametrelerinin düzenli izlenmesi, bu nadir sendromlu hastaların yönetiminde vazgeçilmezdir. Sonuç olarak, bu vaka, genetik tanının ve multidisipliner yaklaşımın nadir genetik sendromların yönetimindeki önemini vurgulamaktadır. Tedavi stratejilerinin, her hasta için bireysel ihtiyaçlar doğrultusunda özelleştirilmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Witteveen-Kolk Sendromu (WITKOS), SIN3A, Büyüme Geriliği, Nörogelişimsel Bozukluklar, Dismorfik Özellikler

P-21 Fkbp10 Varyantlari: Bruck Sendromu Tip 1- Osteogenesis İmperfekta Tip 11 Ayırımı

Gülümav Vural Topaktas¹, Berna Eroğlu Filibelili¹, Hakan Birinci¹, Özlem Bağ², Taha Reşid Özdemir³, Özgür Kırbıyık³, Tayfun Çinleti⁴, Bumin Nuri Dündar⁵

1 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

2 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

3 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

4 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü

5 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilimdalı

GİRİŞ: Kollajen katlanmasında rol alan FKBP10 geninin biallellik varyantları osteogenesis imperfekta tip XI'e (OI-XI) neden olmaktadır. Bu gen ayrıca Bruck Sendromu tip 1 (BS-1)'in nedeni olarak gösterilir. Her iki klinik tabloda kemik kırıkları ana özellik olmakla birlikte BS-1'de konjenital deformitelerin ve pterygiumun eşlik etmesi ayırıcı özelliktir. Burada tekrarlayan kemik kırıkları ile FKBP10 homozigot varyantı bulunan biri OI-XI diğeri BS-1 tanısı alan iki hasta sunulmuştur. OLGU 1:3,5 aylık erkek hasta, bacaklarında şişlik şikayeti ile başvurdu. Ailesi yeni fark etmiş, travma öyküsü yoktu. Anne ve babasında 1° kuzen evliliği olup amcalarda major travma ile tekrarlayan kırık öyküsü vardı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı -0,95 SDS, boy -0,16 SDS idi. Hastanın fizik muayenesinde pektus ekskavatum, sağ dirsekte kontraktür, kübital pterygium, skolyozu olup her iki bacakta şişlik, hassasiyet ve yüzeysel morluklar vardı. Mavi sklerası yoktu. Laboratuvar analizinde; kalsiyum: 9,9 mg/dl (N, 8,8-10,8), fosfor: 6,4 mg/dl(N, 4-7), alkalen fosfataz: 295 U/L(N, 82-383), parathormon: 34,1ng/L (N, 18,5-88), 25-hidroksivitamin D: 32,4 µg/L(N, >20), spot idrar ca/kreatinin: 0,016(N,<0,8) idi. Babygram'da, daha önce travma veya düşme olmaksızın, farklı zamanlara ait olduğu düşünülen sağ humerus, bilateral femur ve bilateral tibia üzerinde çok sayıda kallus oluşumu mevcuttu ve kemiklerde demineralizasyon dikkat çekmekteydi. Kemik dansitometrisinde kemik mineral dansitesi(DEXA) düzeltilmiş z-skoru 0.84 SDS di. Genetik analiz, FKBP10 geninde homozigot c.603T>A (p.Tyr201Ter) varyantını ortaya koydu. Bu varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olup, veri tabanlarında muhtemel patojenik olarak değerlendirilmiştir. Segregasyon analizinde, her iki ebeveyn aynı varyant için heterozigottu. Hastaya pamidronat tedavisi başlandı. Hasta son muayenesinde, 3 yaş 11 aylık olup pamidronate tedavisi altında sol tibiasında kırık meydana gelmişti. Yürüme adımlama şeklinde olup kırıkları tedavi ile azalmış olmakla beraber devam etmektedir. Hasta eşlik eden pterygiumunun, kontraktürünün olması ve tedaviye az yanıt nedeniyle BS-1 tanısı almıştır. OLGU 2:13 günlük erkek hasta, sol üst kolda şişlik şikayetiyle başvurdu. Travma öyküsü yoktu. Anne ve babası birinci derece kuzendi. Tekrarlayan kırıklara dair aile öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı -0,43 SDS, boy 0,74 SDS idi. Gözlerde mavi sklera yoktu. Ek olarak, sol üst kol ve sağ alt kol şiş, hassastı ve yüzeysel morarma eşlik ediyordu. Hemogram normal, kalsiyum 10,1 mg/dL (N, 9-11), fosfor 5,9 mg/dL (N, 4,8-8,2), alkalen fosfataz 464 U/L (N, 70-350), parathormon 13,5 ng/L (N, 15-65), 25-hidroksivitamin D seviyesi 59,9 µg/L (N, >20) ve spot idrar ca/ kreatinin oranı 0,016 (N, <0,8) idi. Babygramda sağ ve sol humerusta ayrıca sağ ulnada çoklu kırıklar, torasik kaburgalarda eski kırıklara ait bilateral kallus formasyonları ve sağ 8. posterior kaburgada yeni kırıklar gözlemlendi. Osteogenesis imperfekta açısından istenen genetik analiz, FKBP10 geninde c.890_897dupTGATGGAC (p.Gly300Ter) (Ekzon5) homozigot patojenik varyant saptandı. Segregasyon analizinde her iki ebeveyn aynı varyant için heterozigottu. Hastaya pamidronat tedavisi başlandı. Hasta toplamda 2.kür pamidronatını aldı. Henüz kırık oluşmadı. Son muayenesinde kontraktörü olmayan, pterygiumu bulunmayan hasta OI-XI tanısı ile tedavi ve takibi devam ediyor. Sonuç: FKBP10 gen mutasyonları ve hatta aynı varyantlar kemik kırıkları ile giden iki farklı klinik tabloya yol açabilir. BS-1 daha ağır deformiteler, kontraktürler ve tedaviye az yanıt olması sebebiyle yaşam kalitesini daha çok etkilemektedir. Bu hastalarda genetik analiz yapılması birbirine yakın iki spektrumun fenotip-genotip ilişkisini ortaya koymada yardım sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: FKBP10, Bruck sendromu, Osteogenesis İmperfekta Tip 11

P-23 Juvenil Paget Hastalığı Tanılı 2 Olguda Novel Varyant

Rabia Meral¹, Hanife Gül Balkı¹, Mustafa Gökoğlu²

1 Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Kahramanmaraş

2 Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Kahramanmaraş

GİRİŞ: Juvenil Paget Hastalığı (JPH) genellikle osteoprotegerin kodlayan TNFRSF11B genindeki varyasyonlar nedeniyle ortaya çıkan, kemiklerde ilerleyici ağırlı şekil bozuklukları, kırıklar ve artmış kemik dönüşümü ile karakterize oldukça nadir bir hastalıktır. İskelet bulgularının yanı sıra sağırılık, retinopati damar kalsifikasyonu, arter anevrizması da görülebilir ve fenotipin şiddeti genin inaktivasyon şiddetiyle ilişkili bulunmaktadır. Yüksek alkalen fosfataz(ALP) seviyeleri, nöromotor gelişim geriliği ve radyolojik görüntülemelerdeki karakteristik bulgularla tanı alan akraba olmayan iki JPH vaka paylaşıldı. OLGU 1: 2 aylık erkek hasta bilateral femurda şişlik ve kırık şüphesiyle çocuk endokrinoloji birimine yönlendirildi. Solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsü mevcuttu, travma ve zor doğum öyküsü yoktu. Anne baba akrabalığı yoktu ancak aynı köyden olduğu öğrenildi. Fizik muayenede boy: 55.5 cm (-0.75 SDS), ağırlık:5.8 kg (0.49 SDS), baş çevresi : 40.5 cm(0.6 SDS) ölçüldü. Laboratuvar testlerinde ALP: 1484 U/L (70-350) ile yüksek saptandı. Vitamin D takviyesi yapıldı ve genetik analiz sonucunda COL1A2 geninde heterozigot VUS/benign varyant saptandı. İzlemede ALP değeri artan hastada kemik grafisi JPH ile uyumlu bulundu. Genetik analiz sonucunda TNFRSF11B geninde novel c.30+5g>A homozigot varyant saptanması üzerine yapılan segregasyon analizinde anne- baba heterozigot saptandı. OLGU 2: 4 yaş erkek hasta büyüme ve gelişme geriliği nedeniyle yönlendirildi. Solunum sıkıntısı nedeniyle 2 gün yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsü ve travma sonrası 2 kez uzun kemik kırığı öyküsü olan olgunun anne ve baba arasında 2. derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik muayenede makrosefalisi belirgin izlenen olgunun boy: 88 cm (-3.67 SDS), ağırlık:12.8kg (-2.14 SDS), baş çevresi: 53.5 cm (+1.59 SDS) ölçüldü. Ağır nöromotor gelişim geriliği izlenen olguda fizik muayenede pektus karinatum deformitesi, basık burun kökü, metafizer çomaklaşma, alt ekstremitelerde daha belirgin olan kemiklerde eğrilik izlendi. Laboratuvar testlerinde ALP: 2332 U/L (30-120) ile yüksek saptandı. Kemik survey JPH ile uyumlu raporlandı. Genetik analiz sonucunda TNFRSF11B geninde c.30+5g>A homozigot varyant saptanması ile JPH tanısı konuldu. Her iki vakada da bifosfonat tedavisi ile ALP değerlerinde ve ağrılarda belirgin azalma ile nöromotor gelişimde ilerleme izlendi. **SONUÇ:** Fenotipin şiddeti TNFRSF11B gen deaktivasyonunun şiddeti ile ilişkilidir. Erken tanı ve tedavi iskelet bulgularında iyileşme sağlar. Vakalarımızda JPH'a neden olan TNFRSF11B genindeki daha önce bildirilmemiş varyasyon intronik bölgededir. ACMG kriterlerine göre VUS olarak değerlendirilmektedir. Saptanan değişikliklerinin etkilerinin tam olarak belirlenebilmesi için fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Juvenil Paget Hastalığı Tanılı 2 olgu: TNFRSF11B geninde novel mutasyon

P-24 İzole Alkalen Fosfataz Yüksekliğinin Nadir Bir Nedeni: Hiperfosfatazya Mental Retardasyon Sendromu

İlknur Kurt¹, Büşra Gürpınar Tosun¹, Ahmet Kahveci¹, Zehra Yavaş Abalı¹, Didem Helvacıoğlu¹, Abdullah Bereket¹, Serap Turan¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bd, İstanbul

Giriş: Hiperfosfatazya mental retardasyon sendromu (HPMRS) nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Fosfatidilinositol biyosentezinde yer alan altı genin (PIGV, PIGY, PIGO, PGAP2, PIGW ve PGAP3) mutasyonlarından kaynaklanır. PIGO'daki bi-allelilik patojenik varyantlar, genel bilişsel gecikme, serum alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde artış, çoğu hastada anorektal, genitoüriner ve ekstremit malformasyonları dahil olmak üzere konjenital anomalilere neden olabilir. HPMRS'deki ALP yükselmesinin kesin mekanizması iyi açıklanmamıştır. Glikozilfosfatidilinositol (GPI) bağlı bir protein olan ALP, tüm vücuttaki tüm dokularda mevcut olsa da, karaciğer, safra kanalı, böbrek, kemik ve plasentada özellikle yüksek konsantrasyonda bulunur. İnsanlarda üç izozim, ALPI (bağırsak), ALPL (dokuya özgü olmayan; karaciğer/kemik/böbrek) ve PLAP (plasental) bilinmektedir; HPMR'deki yükselmiş ALP, ALPL'dir. Hiperfosfatazi, GPI biyosentez genlerindeki kusurlar nedeniyle hücre yüzeyinde normalde eksprese edilen bir GPI bağlı proteini olan ALP'nin seruma salgılanması sonucu ortaya çıkmıştır. Epilepsi ve mental retardasyon ile takip edilirken, ALP yüksekliği ile tanı alan olgumuzu sunmayı amaçladık. Olgu: Akrafa olan ebeveynlerden sorunsuz dünyaya gelen, infantil döneminde başlayan epilepsi ve mental retardasyon ile çocuk nöroloji tarafından takipliyken, 310/12 yaşında ALP yüksekliği farkedilmesi üzerine kliniğimize yönlendirilen hastanın, dokuz aylıkken hipospadias, 210/112 yaşında hidrosel ve umbilikal herni operasyon öyküsü olduğu öğrenildi. Başvurusunda boy 105.5 cm (0.59 SDS), vücut ağırlığı 19.6 kg (1.23 SDS) idi. Düşük kulak, uzun filtrum, umbilikal herni, medial epikantus, hipoplazik tırnak, yüksek dar damak bulguları olan hastanın sistemik muayenesi doğaldı ve mental retardasyonu mevcuttu. Biyokimyasal değerlendirilmesinde; ALP yüksek (852 U/L, RA: 89-362 U/L), kalsiyum normal (9.9 mg/dL, referans aralığı (RA); 8.2-10.5 mg/dL), fosfor normal (4.6 mg/dL, RA: 2.5-4.5 mg/dL), intakt paratiroid hormonunun (PTH) normal (32.6 ng/L, RA: 15-65 ng/L), 25-OH D vitamininin düşük (19.5 ng/dL, RA: 30-100 ng/L), spot idrar kalsiyum/ kreatinin: 0.02 (RA: 0.02-0.41), TRP:%92.9 (RA:%85-95), Tmp/GFR: 5 (RA: 3.2-5.5) olduğu görüldü. D vitamini replasmanına ve normal D vitamini düzeylerine rağmen ALP yüksekliği 4 yıl boyunca persiste etti (800-950 aralığında seyretti) ve ALP izoenzim analizinde kemiğe özgü ALP %95'ti. Radyolgrafik incelemelerde herhangi bir özellik saptanmazken, üriner ultrasonunda milimetrik kristaloidler mevcuttu. Epilepsi için piridoksin ve depakin kullanan hastanın dört yıllık izleminde nöbetinin olmadığı öğrenildi. Epilepsi panelinde PIGO(NM_032634.3) geninde homozigot mutasyon saptandı. Anne ve baba heterozigot iken, sağlıklı kardeşinde varyasyon saptanmadı. Sonuç: Mental retardasyonu, epilepsi ve dismorfik bulguları olan hastalarda ALP yüksekliğinin eşlik ettiği durumlarda HPMRS ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Alkalen fosfataz, hiperfosfatazya, mental retardasyon

P-25 Normokalsemik Psödohipoparatiroidizm Tip 1A: Gnas Geninde Yeni Bir Mutasyon ve Erken Tanının Önemi

Hacer Ukba Kına¹, Fatma Çavuşoğlu², Engin Altundağ³, Ayşegül Yılmaz⁴

1 Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin Ve Metabolizma Hastalıkları

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

4 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bd

Giriş: Psödohipoparatiroidizm Tip 1A (PHP1A), paratiroid hormonuna (PTH) karşı hedef organ direnci ile karakterize ve nadir görülen bir hastalıktır. Prevelansı 100.000'de 0,3-1,1 olarak değerlendirilmektedir. Psödohipoparatiroidizmin en yaygın formu PHP1A'dır. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile birlikte brakidaktili, obezite ve kısa boy gibi Albright Herediter Osteodistrofi (AHO) bulguları ile presente olur. Bu raporda, PTH yüksekliği ve obezite ile başvuran, normokalsemik PHP1A tanısı alan olgu sunulmaktadır. **Olgu Sunumu:** Obezite nedeni ile çocuk endokrin hastalıkları departmanından takip edilen 3 yaş 6 ay kız hasta genetik değerlendirme amacı ile bölümümüze konsülte edildi. Prenatal dönemde herhangi bir özellik bulunmayan hastanın 34. gebelik haftasında spontan vajinal yolla 2900 gram ağırlığında doğurtulduğu öğrenildi. Nöromotor gelişim basamaklarında, 1 yaşında yürümeye başladığı, 3 yaşında iki kelimeli cümle kurabildiği öğrenildi. Diş gelişiminin geç olduğu (ilk dişini 1 yaşından sonra çıkarmış) bildirildi. Aile öyküsünde anne ve baba arasında akrabalık, bilinen sağlık sorunlarının olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde boyun kısalığı ve obezite dışında patoloji saptanmadı. Boy: 105cm (25-75p, SDS:0,53), kilo:24 kg (>99p, SDS:2,92) ölçülmüştür. Muayene sırasında agresif davranışlar sergileyen hastanın çocuk psikiyatri kliniği tarafından takipli olduğu öğrenildi. Laboratuvar incelemelerinde, PTH düzeyi 203 pg/mL (12-88), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri sırasıyla 9.9 mg/dL (8.8-10.8) ve 4.9 mg/dL (4-7), alkalin fosfataz 188 U/L (96-297) ve 25-hidroksi vitamin D 24.4 ng/mL (30-100), tiroid fonksiyon testleri TSH: 2.22 mIU/L (0.79-5.85), serbest T4: 0.77 ng/dL (0.64-1.71) olarak saptandı. Normokalsemik hiperparatiroidizm bulgusu olan hastada psödohipoparatiroidi ön tanısı ile GNAS genine yönelik yeni nesil dizileme analizi metabolik hastalıklar panelinde çalışıldı. GNAS geninde missense c.634T>C (p.Phe212Leu) novel heterozigot olası hastalık yapıcı varyant saptandı. Psödohipoparatiroidi Tip 1A tanısı ile aileye genetik danışma verildi ve segregasyon analizi planlandı. **Tartışma:** Psödohipoparatiroidizm Tip 1A (PHP1A), Albright Herediter Osteodistrofi (AHO) fenotipi ile ilişkili olup, hedef organ direnci nedeniyle artmış PTH düzeyleri ve normokalsemi veya hipokalsemi ile kendini gösterebilir. Obezite, davranış bozukluğu, nöromotor gelişim geriliği, kısa boyun ve diş çıkarmada gerilik olan olgumuzun fenotipik bulguları literatürdeki PHP1A vakalarının fenotipik bulguları ile örtüşmekteydi. GNAS genindeki c.634T>C (p.Phe212Leu) heterozigot missense varyant literatürde tanımlanmamış olup novel mutasyon olarak değerlendirilmiştir. Saptanan varyantın genotip-fenotip korelasyonu açısından yeterli veri yoktur. PHP1A vakalarında hipokalsemi ve buna bağlı tetani ve konvülsiyon riski nedeni ile hasta izlemi önemlidir. Erken tanı alan vakamızda bu bulgular açısından klinik takipleri devam etmektedir. Sonuç olarak, PHP1A'nın nadir bir hastalık olması, heterojen biyokimyasal bulgularla ortaya çıkabilmesi tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Erken tanı, uzun dönem komplikasyonları önleyebilmek için kritik öneme sahiptir. Genetik analizlerin yaygınlaşması, bu nadir durumların anlaşılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: hiperparatiroidi, obezite, psödohipoparatiroidi,

P-26 Fibröz Displazi ile Karışabilen Kemik Lezyonu Bulunan Piknodizostozis Olgusu

Betül Demircan Coşkun¹, Deniz Erden¹, Korcan Demir¹, Mehmet Kocabey¹, Ahmet Okay
Çağlayan¹, Ayhan Abacı¹, Fatma Ceren Sarioğlu¹, Semra Gürsoy¹, Ece Böber¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi

Giriş: Piknodizostozis; osteoskleroz, hiperostozis, akroosteoliz, kemik kırılabilirliği, kraniyal ve maksillofasiyal deformiteler, dismorfik yüz, kısa boy ile karakterize, otozomal resesif geçişli, nadir bir iskelet displazisidir. Osteoklastlarda yüksek düzeyde ekspresyon gösteren ve mineralize olmuş kemikten organik matriksi parçalayan lizozomal bir sistein proteaz olan katepsin K'yı kodlayan CTSK genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Olgu: Kafatasında şişlik nedeniyle getirilen 9 yaşındaki kız hastanın şikayetinin ilk defa 1,5 yaşında fark edildiği, 4 yaşında yapılan radyolojik değerlendirmenin her iki pariyetal kemiği ekspansiyon eden fibröz displazi ile uyumlu rapor edildiği, 6 yaşında bulanık görme şikayeti sonrasında psödotümör serebri tanısı aldığı, asetazolamid tedavisinden fayda görmemesi üzerine ventriküloperitoneal şant takıldığı ve ardından hastanemizde optik kanal dekompresyon cerrahisi uygulandığı, kemik lezyonunun stabil seyrettiği, toplam dört defa denosumab tedavisi aldığı öğrenildi. Miadında 2900 gram ağırlığında doğan, gelişim basamakları yaşına uygun ilerleyen olguda kırık öyküsü yoktu. Anne baba akraba değildi ancak aynı köyde yaşadıkları öğrenildi. Muayenesinde ağırlığı 30,8 kg (0,3 SDS), boyu 122 cm (-1,79 SDS), baş çevresi 49 cm (-2,27 SDS), bilateral pariyetal kemikte ekspansiyon sert lezyon, ekzoftalmus, yüksek damak, gaga burun, brakidaktili, geniş baş parmaklar saptandı, cafe-au-lait lekesi bulunmuyordu. Kemik metabolizması göstergeleri dahil biyokimyasal parametreler normaldi. Serbest T4 0,90 ng/dL (N:0,5-1,51), TSH 2,48 mIU/L (0,38-5,33), IGF-1 191 ng/ml (-1,12 SDS), IGFBP-3 5,63 µg/dl (-0,22 SDS), FSH 3,41 mIU/ml, LH <0,07 mIU/ml, estradiol <11,8 pg/ml, prolaktin 6,20 ng/ml (2,8-29,2), ACTH 9,45 pg/ml (0-45), kortizol 29,75 µg/dl, (5-23) idi. Kortizol yüksekliği nedeniyle tetkik tekrarı istendi. Kontrol kortizol değeri 4,18 µg/dl saptandı, ancak tetkikin öğleden sonra verildiği öğrenildi. Ön planda hipo-hiperkortizolemi düşünülmeydi. Hastanın önceki ve güncel kraniyal görüntülemeleri fibröz displazi ile uyumlu bulunmayınca çocuk radyolojisi bölümüne konsülte edildi. Pariyetal kemiklerdeki lezyonların, hair-on end bulgusuna benzer ışınal tarzda hiperostoz ile karakterize kalvaryal kalınlaşma olduğu, fibröz displazi ile uyumlu olmadığı, sagittal ve koronal sütürde kraniyosinosis olduğu, frontal sinüslerin havalanmadığı, maksiller sinüslerin minimal havalandığı, uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma, el-ayak distal falankslarında akroosteoliz ve empty sella görünümü bildirildi. Kemik yaşı takvim yaşı ile uyumluydu. Hastanemizde yapılan iskelet displazilerine yönelik hedefli yeni nesil dizilemede CTSK geninde homozigot c.3G>A/ p.Met1? class 1 mutasyonu tespit edilerek piknodizostozis tanısı konuldu. L1-L4 düzeyinde kemik mineral yoğunluğu 1,281 g/cm² (7,11 SDS) saptandı. Sonuç: Piknodizostoziste kemik yapım ve yıkım dengesinin bozulması sonucunda gelişen hiperostozis başka kemik lezyonlarıyla karışabilir. Denosumab tedavisi düşünülen olgularda kemik mineral yoğunluğu ölçümü faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: hiperostozis, osteoskleroz, fibröz displazi

P-27 İzole Hipoparatiroidizmli Çocuk Olgu: Pth Geninde Yeni Bir Varyasyon

Nurdan Çiftci¹, Rukiye Uyanık¹, Hayriye Nermin Keçeci²

1 Konya Şehir Hastanesi

2 Hayriye Nermin Keçeci

İzole Hipoparatiroidizmli Çocuk Olgu: PTH Geninde Yeni Bir Varyasyon Nurdan Çiftci¹, Rukiye Uyanık¹, Hayriye Nermin Keçeci² ¹ Konya Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji , Konya ²Konya Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik , Konya GİRİŞ: Hipoparatiroidizm, paratiroid hormonunun az üretilmesinden kaynaklanır ve tipik biyokimyasal bulguları hipokalsemi ile hiperfosfatemidir. Ailesel izole hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin yapısal veya işlevsel bütünlüğü için gerekli olan genlerdeki mutasyonlarla ilişkili yaygın olmayan bir durumdur. Ailesel izole hipoparatiroidizmin nadir bir nedeni paratiroid hormon genindeki dominant veya resesif mutasyonlardır. Bu yazıda, infant döneminde hipokalsemik nöbet ile hastaneye başvuran ve değerlendirmeler sonucu paratiroid hormon geninde daha önce bildirilmemiş bir varyasyon tespit edilen olgu sunulmuştur. OLGU: Otuz iki günlük erkek hasta konvülziyon şikayeti ile başvurdu. Doğum öyküsü normal olan hastanın anne ve babası birinci derece kuzendi. Dört kardeşi vardı ve 8 yaşındaki ablası hipoparatiroidi tanısı ile takip edilmekteydi. Fizik muayenede patolojik bulgu yoktu. Laboratuvar değerlendirmesinde serum Ca 61 mg/ dL P 12 mg/ dL PTH 88 pg /ml ve D vitamini düzeyi 21 mcg /L saptandı. Hastada hipoparatiroidiye sekonder hipokalsemi düşünüldü. İntravenöz kalsiyum ve kalsitriol tedavileri başlandı ve serum kalsiyum konsantrasyonlarının hızla normalleşmesi sağlandı. İzlemde kalsitriol ve kalsiyum karbonat tedavisi, kalsiyum serum seviyesini alt normal aralıkta fosfor seviyesini üst normal aralıkta tutacak şekilde ayarlandı. Di George sendromunu düşündüren herhangi dismorfik özellik ve ilişkili kardiyak anomali görülmedi. FISH analizi ile 22 q 11.2 kromozom delesyonu dışlandı. 2 ayında renal kalsiyum atılımı artmış olan hastanın ultrasonografisinde her iki böbrekte milimetrik multiple kristaloid kakül ekoları izlendi. Takip sırasında böbrek fonksiyonları normal kaldı. Hastanın 4 aylık izleminde iki defa asemptomatik hipokalsemisi oldu ve fosfor düzeyleri 12.8 mg/ dL'ye kadar yükseldi. Konjenital hipoparatiroidisi olan hastanın kız kardeşinin CaSR mutasyonuna yönelik genetik analizi normal olarak raporlandığı için hastamıza klinik ekzom sekanslama analizi yapıldı PTH geninde splice site bölgesinde daha önce bildirilmemiş homozigot muhtemel patojenik varyasyon tespit edilen olgunun hipoparatiroidi tanısı ile izlenen kız kardeşine de genetik analiz planlandı. Takip eden 5 aylık tıbbi gözlem süresince klinik ve laboratuvar seyri stabil, motor ve bilişsel gelişimi normal ve boyu 50-75persantil aralığındaydı. SONUÇ: Paratiroid hormon gen mutasyonları hipoparatiroidizmin nadir genetik nedenlerindendir ancak erken başlangıçlı veya konjenital hipoparatiroidizmi olan küçük çocuklarda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: hipoparatiroidi, pth gen, infant

P-28 Ext Gen Mutasyonu Saptanan Üç Olgu: Multipl Ekzositoz Sendromu

Müge Nasırlı¹, Gülçin Arslan¹, Deniz Kızmaoğlu², Tayfun Cinletti³, Özgür Kırbıyık⁴, Bumin Nuri Dündar⁵

1 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

3 İzmir Şehir Hastanesi Çocuk Genetik Kliniği

4 İzmir Şehir Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

5 İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş: Konjenital glikozilasyon bozuklukları ailesinden olan multiple osteokondromatozise yol açan exostosin-1 (EXT1) ve exostosin-2 (EXT2) genleri, heparan sülfat glikoziltransferazından sorumludur. Heparan sülfat proteoglikanlarının bozulmuş O-glikozilasyonu, kıkırdak hücrelerinde büyümeyi olumsuz etkileyerek modifiye olmuş endokondral ossifikasyon sonucu osteokondromların oluşumuna neden olur. Bu hastalarda boy kısalığı ve çeşitli kemik deformiteleri de eşlik edebilmektedir. Burada kliniğimize çeşitli nedenlerle başvuran ve EXT genlerinde patojenik varyant saptanan olguları sunmayı amaçladık. Olgular: İlk olgu, üst kol kemiğinde şişlik ve ağrı yakınması ile başvurusunda çekilen direkt grafide osteokondrom ile uyumlu görünüm sebebi ile yönlendirilen 17 yaş 10 aylık olguydu. Soygeçmişinde annede femur distalinde kondromatöz lezyon saptandığı, 8 ve 13 yaşındaki erkek kardeşlerinde de kemik ağrısı ve kemiklerde şişlik yakınmalarının olduğu öğrenildi. Vücut ağırlığı (VA) 48,3 kg (-1,68 SDS), boyu 161,5 cm (-0,26 SDS) idi. Multiple osteokondromatozise yönelik yapılan konjenital glikozilasyon panelinde EXT1 geninde c.1223C>G (p.Thr408Arg) heterozigot olası patojenik novel mutasyon saptandı. Segregasyon analizi planlandı. İkinci olgu, 7 aylıktan fark edilen göğüs ön ve arka yüzde, giderek artan şişlik yakınması ile göğüs cerrahisinden yönlendirilen 1 yaşında kızdı. VA 9,9 kg (-0,08 SDS) boyu 79 cm (0,33 SDS) idi. Sağ göğüste birkaç adet cilt altı lezyonu olan hastada akciğer tomografisinde kostalarda osteokondrom ile uyumlu lezyonlar saptandı. Sağ 4.kostanın parsiyel rezeksiyonu sonucu benign osteokondromatöz lezyon olarak raporlandı. Kemik surveyinde kostalarda, sağ ulna distal diafiz, sol humerus proksimal diafiz, sol femur proksimal ve sol fibula proksimal diafizler kesimlerde multiple osteokondrom ile ilişkili olabilecek lezyonlar izlendi. Moleküler genetik analizde EXT2 geninde c.420T>A (p.TYR140Ter) heterozigot patojenik varyant saptandı. Üçüncü olgu, 15 yaş 9 aylık erkek olguydu. Her iki el 3. parmakta eğrilik ve 3 aydır devam eden sol dizde ağrı yakınması ile ortopedi polikliniğine başvurusu sonrası çekilen görüntülemelerinde kemikte multipl osteokondrom lezyonları saptanması üzerine yönlendirildi. Özgeçmişinde 8 yaşındayken sol tibia diafizinde fraktür öyküsü mevcut olup başvurusunda VA 49 kg (-1,99 SDS), boyu 157 cm (-2,37 SDS) idi; brakidaktili mevcuttu. Kemik surveyinde bilateral femur distal metafiz kesimlerde, tibia ve fibula proksimal ve distal metafizlerde, bilateral humerus proksimal metafiz, ulna ve radius proksimal-distal metafizlerde çok sayıda osteokondrom ile uyumlu kemik lezyonları izlendi. Hedeflenmiş DNA dizi analizinde EXT1 geninde c.2T>G (p.Met1?) daha önce literatürde tanımlanmamış heterozigot patojenik varyant saptandı. Segregasyon analizinde babada da aynı mutasyon saptandı. Sonuç: Osteokondromlar, iskelet büyümesinin yavaşlaması, kemik deformitesi, eklem hareketlerinin kısıtlanması, boy kısalığı, osteoartrit ve periferik sinirlerin sıkışması ile ilişkilendirilebilir. EXT1 ve EXT2 gen ekspresyonunun kaybı, multipl ekzositozis sendromlu hastaların yaklaşık %80'inde tanımlanmıştır. Boy kısalığı ve/veya kemik deformiteleri olan olgularda özellikle multipl osteokondromlar eşlik ediyorsa, EXT genlerinde patojenik varyant olma olasılığı akılda tutulmalıdır. Anahtar kelimeler: Ekzositozis, EXT, osteokondrom

Anahtar Kelimeler: Ekzositoz, EXT, Osteokondrom

P-29 Antenatal Kırığa Neden Olan Osteogenesis Imperfecta Olgusu: P3H1 Geninde Patojenik Varyant

İlkay Bahar Balaban Berber¹, Aydan Mengübaşı Erbaş², Zehra Manav Yiğit², Tolga Ünüvar³, Ahmet Anık³

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

3 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Antenatal Kırığa Neden Olan Osteogenesis Imperfecta Olgusu: P3H1 Geninde Patojenik Varyant Giriş Osteogenesis imperfecta (OI), kemik kırılabilirliği ve deformasyonuna yol açan, heterojen bir grup kalıtsal bağ dokusu bozukluğudur. Geçmişte bu durumun, tip 1 kollajen (COL1A1 ve COL1A2) genlerindeki defektlere bağlı olarak gelişen otozomal dominant kalıtıma sahip bir kemik displazisi olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda, genellikle otozomal resesif kalıtım paterni gösteren yeni genlerin keşfiyle, bu hastalığın çok daha karmaşık bir grup bozukluk içerdiği ortaya konmuştur. Osteogenesis Imperfecta Tip VIII, otozomal resesif kalıtıma sahip ve kollajenin sentezi, katlanması ve birleştirilmesinden sorumlu P3H1 (LEPRE1) genindeki biallelik varyantların neden olduğu bir hastalıktır. Osteogenesis Imperfecta Tip VIII, doğumda belirgin osteopeni, konjenital kırıklar ve çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkan, genellikle ciddi ve ölümcül bir fenotip ile ilişkilidir. Olgu: Üç aylık kız hasta, antenatal ultrasonografide sol femurda eğrilik ve sağ femurda kırık şüphesi nedeni ile yönlendirildi. Hastanın, normal spontan vajinal yolla, 37. gebelik haftasında, 2115 gram ağırlığında ve 47 cm boyunda doğduğu, postnatal ilk günde yapılan muayenede her iki tibia da fraktür olduğu, 2 aylıkken gerçekleştirilen göz muayenesi sırasında ise humerus fraktürü tespit edildiği öğrenildi. Yenidoğan döneminde çekilen direkt grafilerde bilateral tibia fraktürü, kallus oluşumu, sağ femurda fraktür ve sol femurda eğrilik olduğu görüldü. Fizik muayenede vücut ağırlığı $-0,9$ SD, boyu $-1,7$ SD, baş çevresi $-0,9$ SD idi. Prepubertal dönemdeki hastanın mavi sklerası mevcut olup, sağ bacağına hafif deformite ve sağ kolunda Velpeau bandajı bulunmaktaydı. Hastanın yenidoğan döneminde periferik kan örneğinden DNA izolasyonu sonrası 6380 gen içeren hedefli gen paneli; Clinical Exome Solution by Sophia Genetics (V3) paneli Yeni Nesil Dizileme (YND) yöntemi ile Illumina NextSeq® platformunda çalışılmış ve P3H1 geninde (NM_022356) c.446T>G (p.Leu149Arg) missense varyantı homozigot olarak tespit edildi. Sanger konfirmasyonu ve segregasyonu planlanan varyant ACMG kriterlerine göre klinik önemi belirsiz (VUS) olarak değerlendirilmiş olup literatürde ülkemizde aynı varyantta homozigot taşıyıcılığa sahip olgularda Osteogenesis Imperfecta kliniği rapor edilmiştir. Ebeveynlerin kronik bir hastalık veya kırık öyküsü bulunmamaktadır. Birinci derece kuzen olan ebeveynlerden segregasyon analizi amacıyla genetik test istenmiştir. Hastaya genetik tanı konulmasının ardından pamidronat tedavisi başlatılmıştır. Sonuç: Antenatal başlangıçlı osteogenesis imperfecta (OI) tanısıyla izlenen hastada, P3H1 geninde (NM_022356) c.446T>G (p.Leu149Arg) missense varyantı homozigot formda tespit edilmiştir. Literatür, P3H1 genindeki varyantlara bağlı olarak ortaya çıkan klinik OI Tip VIII vakalarının genellikle orta ile ağır arasında değişen fenotipik özellikler taşıdığını göstermektedir. Bu varyantın homozigot formu, perinatal dönemde ölümcül seyreden OI formlarıyla ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu olgu, resesif OI'nın fenotipik yelpazesinin ciddi ancak ölümcül olmayan bir spektrumunu ortaya koymuştur. Anahtar kelimeler: osteogenesis imperfecta, osteoporoz, çocuk, P3H1, LEPRE1, pamidronat

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

P-30 Novel Bmp2 Gen Varyantı Saptanan Olguda Yeni Bir Radyolojik Bulgu: Osteolizis

Suzan Süncak¹, Merve Berfin Aktan Karaca¹, Semra Gürsoy¹, Mehmet Kocabey¹, Korcan Demir¹, Ayfer Ülgenalp¹, Özlem Giray Bozkaya¹

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

Giriş ‘Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2)’, endokral ossifikasyon, iskelet gelişimi ve kemik homeostazında kritik bir role sahiptir. BMP2 genindeki fonksiyon kaybına yol açan varyantlar kısa boy, fasiyal dismorfizm ve kardiyak bulguların eşlik edebileceği iskelet anomalileri ile karakterize olan bir sendrom (SSFSC1) ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada; belirgin yüz özellikleri, kısa boy ve iskelet anomalileri, özellikle de falankslarda osteolizis bulunan ve heterozigot bir BMP2 varyantı tespit edilen 10 yaşındaki bir olgu sunulmuştur. Olgu On yaşındaki kız olgu, ilk olarak altıncı ayında hipotoni, başını tutamama ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle çocuk genetik polikliniğimize yönlendirildi. Prenatal dönemde polihidramniyoz ve mikrognati nedeniyle takip edilen olgu, miadında 3160 gram doğdu. Fizik muayenesinde boy 65 cm (-0,7 SDS), baş çevresi 45 cm (+1,47 SDS) olarak ölçüldü. Olguda basık burun kökü, küçük burun, antevort burun delikleri ve mikroretrognati saptandı. Ayrıca hafif düzeyde hipotoni gözlemlendi. Karyotip analizi 46,XX olarak sonuçlanan olgunun izlem sürecinde motor gelişim basamaklarının normal seyrine dönmesi üzerine ailesi, düzenli kontrollere devam etmedi. Olgu, 10 yaşında boy kısalığı ve dismorfik yüz görünümü şikayetleriyle tekrar değerlendirilmek üzere kliniğimize başvurdu. Hastanın ağırlığı 25,8 kg (-1,93 SDS), boyu 131 cm (-2,02 SDS) ve baş çevresi 54 cm (+0,43 SDS) olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde geniş alın, orta yüz hipoplazisi, düşük yerleşimli kulaklar, basık burun kökü, yukarı eğimli palpebral fissürler, uzun kirpikler, antevort burun delikleri ile küçük burun, uzun filtrum, mikroretrognati, yüksek damak, kısa boyun, asimetrik göğüs duvarı ve artmış lomber lordoz tespit edildi. Göz muayenesi ve işitme testi normal olan olgunun kemik yaşı takvim yaşı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri, IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri normal sınırlar içerisinde saptandı. WISC-R zeka testi sonuçları "parlak zeka" olarak raporlandı. Abdominal ultrasonografi ve ekokardiyografide patolojik bir bulguya rastlanmadı. İskelet grafisinde, sol el işaret parmağı ile her iki ayak baş parmağında osteolizis gözlemlendi. İskelet displazisi şüphesi ile yapılan tüm ekzom dizileme (WES) çalışmasında, BMP2 geninde daha önce literatürde bildirilmemiş heterozigot nonsense, olası patojen bir varyant tespit edildi (c.440C>G; p.Ser147*). Bu bulgular doğrultusunda olguya SSFSC1 tanısı konularak izleme alındı. Sonuç Bu çalışma, BMP2 mutasyonlarıyla ilişkili fenotipik ve genetik spektrumu genişletmektedir. Olgu, BMP2 mutasyonlarıyla ilgili sınırlı literatüre katkı sağlamaktadır ve hafif iskelet ve klinik bulguları olan hastalarda kapsamlı genetik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Hafif klinik bulguları ve iskelet anormallikleri olan hastalarda erken genetik değerlendirme, doğru tanı ve kişiye özel yönetim stratejileri için esastır.

Anahtar Kelimeler: Bmp2 gen, Boy kısalığı, Osteolizis

P-31 Nadir Bir Monogenik Diyabet Olgusu: Rfx6 Mutasyonu

Ibrahim Dikmen^{**1}, Elif Özsu², Sadiye Ekinci¹, Zeynep Şıklar¹, Zehra Aycan¹, Merih Berberoğlu¹

1 Ankara Üniversitesi

2 Ankara Üniversitesi

GİRİŞ: MODY (Maturity-Onset Diabetes of Young) β -hücre disfonksiyonu nedeniyle insülin salınımının bozulduğu, otozomal dominant kalıtım gösteren, non-otoimmün monogenik bir diyabet türüdür. En sık GCK, HNF4A, HNF1A genetik mutasyonu olmak üzere on dört farklı (HNF1B, ABCC8, KCNJ11, INS, NEURD1, CEL, APPL1, PDX1, KLF11, PAX4, BLK) genetik mutasyon tanımlanmıştır. Regülatuar faktör X6 (RFX6), 6. Kromozom üzerinde yer alan endokrin pankreas gelişiminde ve adacık hücre farklılaşmasında görev alan transkripsiyon faktörüdür. Homozigot mutasyonları neonatal diyabet ile pankreatik hipoplazi, duodenal veya jejunal hipoplaziye safra kesesi hipoplazisinin eşlik ettiği Mitchell-Riley sendromuna neden olur. Heterozigot mutasyonlarının ise MODY özelliğinde olduğu belirtilmektedir. Hiperglisemi nedeni, L tipi kalsiyum kanal etkilenimiyle insülin salınım bozukluğu ve glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) düzeylerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. **OLGU:** Açlık kan şekeri (108mg/dl) ve HbA1c (%5,8) yüksekliği nedeniyle, 15,9 desimal yaşında erkek hasta tarafımıza yönlendirildi. Hastanın poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi diyabet semptomları yoktu. Ailede anne, annecanne, teyzede erken yaşta diyabet tanısı nedeniyle metformin kullanımı mevcuttu. Fizik incelemesinde VA:70 kg, Boy: 178 cm (0,73 SD) VKI: 22,06 kg/m² (0,08SD), puberte Tanner evre 5, sistem muayeneleri doğaldı. Açlık kan şekeri: 106 mg/dl, c-peptit: 5,82 ng/ml, HbA1c:% 5,5, diyabet otoantikörleri (ICA, Anti GAD, Anti İnsülin antikor) negatifti. Monogenik diyabet ön tanısı ile çalışılan genetik analizde RFX6 geninde heterozigot c.2611+G>A patojenik varyant saptandı. Yapılan aile taramasında 11,7 desimal yaşındaki kız kardeşinde kan şekeri yüksekliği saptandı. Fizik incelemesinde VA:53 kg, Boy:153,4(0,31 SD), VKI: 22,52 kg/m² (1,16 SD) sistem muayenesi doğaldı. Açlık kan şekeri, 129 mg/dl, c-peptit: 3,34 ng/ml, açlık insülin 17,1 mIU/ml, HbA1c: %6,5, diyabet otoantikörleri negatifti. Hastaya metformin tedavisi başlandı, anne ve kız kardeşten genetik analiz planlandı. **SONUÇ:** RFX6 mutasyonları nadir bir monogenik diyabet nedenidir. Olgularımızda olduğu gibi asemptomatik ve ya hafif açlık hiperglisemisi ile başvurabilirler. Heterozigot RFX6 mutasyonları, MODY'nin alt tip genetik mutasyonları arasında tanımlanmamış olmasına rağmen, ilerleyen dönemlerde aday genler arasında olabilir.

Anahtar Kelimeler: Monogenik Diyabetes mellitus, RFX6

P-32 Atipik Bulgular ve Erken Başlangıçlı Diyabet ile Başvuran Wolfram Sendromlu Bir Olgu

Emine Kübra Şen¹, Zeynep Şıklar¹, Elif Özsu¹, Zehra Aycan¹, Merih Berberoğlu¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

ATİPİK BULGULAR VE ERKEN BAŞLANGIÇLI DİYABET İLE BAŞVURAN WOLFRAM SENDROMLU BİR OLGU Emine Kübra Şen, Zeynep Şıklar, Elif Özsu, Zehra Aycan, ve Merih Berberoğlu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara GİRİŞ: Wolfram sendromu, diabetes insipidus (DI), diabetes melitus (DM), optik atrofi (OA) ve sağırılık (D) DIDMOAD olarak da bilinen, otozomal resesif kalıtılan, nörodejeneratif nadir bir hastalıktır. Endoplazmik retikulumda bulunan, bir transmembran protein olan wolframin'i kodlayan WFS1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Erken başlangıçlı diabetes mellitus genellikle sendromun ilk belirtisidir ve ortalama 6 yaş civarında teşhis edilir. Optik atrofi kliniğe ortalama 11 yaşta eklenmektedir. İkinci dekatta diyabetes insipidus, sensörinöral sağırılık; hidronefroz, nörojen mesane gibi üriner sistem anomalileri ve multipl nörolojik anomaliler ortaya çıkar. Kliniğimizde Wolfram sendromuna özgü olmayan bulgular ile başvuran ve uzun süre takip edilen konjenital hipotiroidi, duodenal atrezi, hidrosefali gibi farklı klinik özellikler taşıyan Wolfram sendromlu bir olgu sunulmaktadır. OLGU: Anne-baba arasında birinci dereceden akrabalık bulunan, yenidoğan TSH taramasında yükseklik saptanan olgu 26 günlükken tarafımıza yönlendirildi. Öyküsünden postnatal 3 günlükken duodenal atrezi nedeni ile opere edildiği, antenatal hidrosefali tanısı alarak 21 günlükken ventriküloperitoneal şant takıldığı öğrenildi. Ektopik tiroid dokusuna bağlı konjenital hipotiroidi saptanarak levotiroksin tedavisi başlandı. Klinik takibine devam ederken 18 aylıkken çok su içme, sık idrar yapma şikayeti belirlenen, kan şekeri 421 mg/dl bulunan olgunun HbA1c %9,4, c-peptit 0,05 mg/dl, diyabet otoantikörleri negatif saptandı. Bazal-bolus insülin tedavisi başlandı. Ek sistemik bulgularının da olması nedeniyle monogenik diyabet olabileceği düşünüldü. Genetik analizinde WFS1 geninde ekzon 8'de homozigot V412fs frameshift mutasyon, saptandı. Aile öyküsü derinleştirildiğinde olgunun iki kuzeninde diabetes mellitus ve optik atrofi saptandığı, Wolfram sendromu ön tanıları ile izlenildiği öğrenildi. Wolfram sendromu tanısı alan olgunun 7 yaşında diabetes insipidus ve nörojen mesane, 12 yaşında optik atrofi gelişti. Sensörinöral işitme kaybı henüz ortaya çıkmadı. Dokuz yaşında iken gerçek puberte prekoks gelişti ve iki yıl GnRH analogu tedavisi verildi. Halen takibine devam edilmekte olup olgumuz 15,3 desimal yaşındadır, VA: 53 kg, VKI:22,7 kg/m² (0,38 SDS), boy:153 cm (-2,7 SDS), pubarş evre 4, testisleri bilateral 6 ml'dir. SONUÇ: Wolfram Sendromu, birden fazla organ ve dokuyu etkileyen nadir bir durumdur. Olgumuzda olduğu gibi konjenital hipotiroidi, antenatal hidrosefali gibi Wolfram sendromuna özgün olmayan atipik klinik bulgularla prezentasyon gösterebilir. Santral sinir sistemi anomalileri, hidrosefali, puberte prekoks gibi eşlik eden sorunlar hastalık yükünü artırabilir. Monogenik diyabet düşünülen durumlarda etyolojiye yönelik genetik analiz yapılması doğru tanı ve uygun izlem açısından yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Wolfram Sendromu, Diabetes İnsipidus, Diabetes Melitus, Optik Atrofi, Sağırılık

**P-33 18P Delesyon Sendromu İle İlişkili Tip 1 Diyabet Ve Hashimoto Tiroiditi:
Otoimmün Hastalıklar Ve Genetik Faktörler Üzerine Bir Olgu Sunumu**

Mehmet Ali Oktay¹, Elif Tuğçe Tunca Küçükali¹, Aylin Kılınç Uğurlu¹, Esra Döğer¹, Gülsüm Kayhan², Mahmut Orhun Çamurdan¹, Aysun Bideci¹

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

2 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

Giriş

1963 yılında Jean de Grouchy tarafından ilk kez tanımlanan 18p delesyonu (monozomi 18p), kromozom 18'in kısa kolundan genetik materyalin kısmen ya da tamamen kaybı sonucu ortaya çıkan ender bir kromozomal anomalidir (1). Yaklaşık 50.000 yenidoğanda bir görüldüğü bildirilen bu sendromda, hafiften orta şiddete kadar seyreden zihinsel gelişim geriliği, kısa boy, belirgin konuşma gecikmesi ve yüz dismorfizmleri gibi değişken fenotipik özelliklere rastlanmaktadır (2-4). Vakaların önemli bir bölümü de novo meydana gelen terminal delesyonlardan kaynaklansa da, bazı olgularda ailesel translokasyonlar veya halka kromozom yapısından kaynaklı da oluşabilmektedir (5). Kırılma noktalarının farklılığı nedeniyle klinik tablo geniş bir yelpazede izlenir; bu durum, hastaların büyüme, bilişsel işlevler ve başta yüz-iskelet yapısı olmak üzere çeşitli sistemlerle ilgili değişken düzeylerde etkilenmesine yol açmaktadır (4).

18p delesyon sendromu, çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilen nadir bir kromozomal anomalidir (4). Bu sendrom, otoimmün tiroid hastalıkları, romatoid artrit, çölyak hastalığı ve alopesi gibi otoimmün durumlara yatkınlık oluşturabilir (4, 6). Ancak, otoimmünite ile ilişkilendirilen genetik mekanizmaların ve 18p delesyon sendromunun altında yatan patolojinin karmaşıklığı henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (6).

Bu raporda, erken yaşta başlayan tip 1 Diyabet Mellitus (T1DM), Hashimoto tiroiditi, IgA eksikliği tanısı konulan 18p delesyonlu bir hasta olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Üç yaş sekiz aylık kız hasta, aşırı su içme (polidipsi) ve sık idrara çıkma (poliüri) yakınmalarıyla merkezimize başvurdu. Başvuru esnasında fizik muayenede; yuvarlak yüz, geniş burun kökü, uzun filtrum, antevert kulaklar, hipertelorizm ve kısa boyun gibi dismorfik özellikler saptandı. Kardiyovasküler değerlendirmede 3/6 şiddetinde sistolik üfürümü mevcuttu. Hastanın nörogelişimsel açıdan değerlendirmesinde hafif zihinsel engelli olduğu saptandı.

Laboratuvar incelemeleri sonucunda kan şekeri 339 mg/dL, insülin düzeyi 11,43 mU/L, C-peptit 1,26 ng/mL, HbA1c %9,4 ve keton düzeyi 1,2 mmol/L saptandı. Otoimmün diyabet belirteçlerinden Anti-GAD (Glutamik Asit Dekarboksilaz) 835,68 IU/mL (0-10) ve Anti-insülin antikoru %21,9 (0-8,2) pozitif bulunurken Anti-adacık antikoru negatif idi. Tiroid fonksiyon testleri normal, tiroid otoantikörleri ve çölyak antikörleri negatifti. Bu bulgular doğrultusunda hastaya T1DM tanısı konuldu ve insülin tedavisi başlandı.

Dismorfik yüz bulguları nedeniyle yapılan ileri değerlendirmeler sonucunda bilateral sensörinöral işitme kaybı, miyopi ve IgA eksikliği olduğu tespit edildi. Ekokardiyografide subaortik darlık saptanarak hastaya diskret subaortik membran (DSM) rezeksiyonu uygulandı. İzleminde, T1DM tanısından iki yıl sonra epilepsi gelişen hastaya antiepileptik tedavi başlandı.

Kranial manyetik renozans görüntüleme normal olarak değerlendirildi. Bu sistemik ve dismorfik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi ile çalışılan array-CGH analizinde, 18. kromozom kısa kolunun büyük kısmını içeren 13,7 Mb büyüklüğünde delesyon tespit edildi (arr[hg19]18p11.32p11.21(148963-13875138)x1) (Şekil 1).

T1DM tanısından beş yıl sonra yine halsizlik ve soğuk intoleransı yakınmalarıyla başvuran hastada, Anti-TPO 1006 IU/mL (0-34) ve Anti-TG 200 IU/mL (0-115) pozitiflikleri saptanarak Hashimoto tiroiditi tanısı konuldu; levotiroksin (LT4) tedavisi başlandı. Hasta on yıldır T1DM ve Hashimoto tiroiditi nedeniyle izlenmektedir.

Tartışma

18p delesyon sendromu, klinik özelliklerin geniş bir spektrumunu içeren nadir bir genetik durumdur (7). Belirtiler, hafif semptomlardan ciddi beyin malformasyonlarına kadar değişiklik gösterebilir (7). Klinik tablo, genellikle delesyonun boyutu ve kritik bölgelerdeki gen kayıplarıyla ilişkilidir (3). Yaygın bulgular arasında kısa boy, yüz dismorfizmi, zihinsel yetersizlik, iskelet deformiteleri (kifoskolyoz, pektus ekskavatum) ve oftalmik sorunlar (şaşıklık, pitozis, hipermetropi) bulunur (8). Bunun yanı sıra, kas hipotonisi, yoğun diş çürüğü ve nadiren kardiyak anomaliler ile hareket bozuklukları da görülebilir (4, 9). Nörolojik problemler arasında nöbetler dikkat çekmektedir ve bu durum bazı olgularda yapısal beyin anormalliklerine eşlik edebilirken, yapısal değişiklik olmaksızın da görülebilir (10, 11).

18p delesyon sendromunda otoimmün hastalıklar, sıklıkla Graves hastalığı (6), Hashimoto tiroiditi (12), juvenil idiyopatik artrit (13) ve çölyak hastalığı (4) gibi klinik durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, erken başlangıçlı otoimmün tiroid hastalıklarının yanı sıra vitiligo, lupus, sedef hastalığı ve alopesi gibi diğer otoimmün hastalıklar da bildirilmiştir (4, 12). Bizim olgumuzda ise T1DM ve Hashimoto tiroiditi saptanmıştır. Literatürde ulaşılabildiğimiz kadarıyla, T1DM ile 18p delesyonu birlikteliği gösteren tek bir olgu rapor edilmiştir (10).

18p bölgesinde yer alan *PTPN2* geni, otoimmün hastalıkların gelişiminde etkili olabilecek önemli genlerden biridir. Bu genin, T1DM ve romatoid artrit gibi otoimmün durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14, 15). Ayrıca, *PTPN2* genini içeren 18p delesyon sendromlu bireylerde romatoid artrit vakaları rapor edilmiştir (16, 17). Bununla birlikte, bir çalışmada *PTPN2*'yi içermeyen delesyona sahip bir bireyde de romatoid artrit saptanmış ve bu durum yazarlar tarafından; otoimmün hastalıklar için başka kritik bölgeler olabileceği veya bu bulgunun delesyon bölgesindeki *PTPN2* geninin olası regülatör bölgeleri ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (4). Sonuç olarak, *PTPN2* delesyonunun, T1DM ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynayabilecek potansiyel bir mekanizma olduğu öne sürülmektedir.

Delesyon bölgesindeki *PTPRM* geni, bağışıklık sistemi düzenleyicilerinden olan **STAT3'ü negatif yönde etkileyen** bir tirozin fosfataz reseptör proteinini kodlar (18). **PTPRM delesyonu**, STAT3 fosforilasyonunda artışa neden olarak, bağışıklık sisteminin otoimmün süreçlere eğilim göstermesine katkıda bulunabilir (6). Bu durum, Th17 hücre fraksiyonlarının artışıyla ilişkilendirilmiş ve otoimmün hastalık riskini artıran bir mekanizma olarak önerilmiştir (19). **T1DM ve Hashimoto tiroiditi** bağışıklık sisteminin hiperaktivitesinden kaynaklanan otoimmün hastalıklardır (20). *PTPRM* hemizigotluğu, STAT3 aktivitesindeki artış yoluyla T1DM ve Hashimoto tiroiditinin gelişiminde rol oynayabilir.

Olgumuzda T1DM ve Hashimoto tiroiditine ek olarak dismorfik yüz özellikleri, nörolojik tutulum (epilepsi), subaortik darlık ve IgA eksikliği gibi klinik bulgular dikkat çekmektedir.

Delesyon bölgesinde yer alan *LAMA1* geni, bazal lamina oluşumunda önemli bir rol oynayan bir proteini kodlar ve özellikle böbrek, testis ve retina dokularında ifade edilir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bu genin mutasyonlarının retinal vaskülopati ve damar anomalilerine yol açabileceğini göstermiştir (21). *LAMA1* ile ilişkili Poretti-Bolshauser sendromunda serebellar anomaliler ve retinal distrofiler gibi nörolojik ve oftalmik bulgular tanımlanmıştır (22). *LAMA1* geninin nörolojik ve oftalmik etkileri, beta hücrelerinin işlevine doğrudan katkı sağlamasa da, vasküler patolojiler üzerinden dolaylı bir ilişkiyi gösterebilir.

USP14 geni, protein yıkımı ve sinaptik fonksiyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan bir ubiquitin-spesifik proteazdır. Fare modellerinde, *USP14* eksikliğinin nörolojik disfonksiyon ve sinaptik iletim kusurlarına yol açtığı gösterilmiştir (23). İnsanlarda, *USP14* genindeki mutasyonlar, distal artrogripozis, korpus kallozum anomalileri ve dismorfik yüz özellikleri gibi fenotiplerle ilişkilendirilmiştir (24). Bu gen, nörodejeneratif hastalıklar ve sinaptik aktivite üzerindeki etkileri nedeniyle önemli bir araştırma alanıdır.

THOC1, transkripsiyonel uzama ve mRNA ihracatında rol oynayan TREX kompleksinin bir bileşenidir (25). Hücresel düzeyde DNA hasarına duyarlılığı artırır ve apoptoz mekanizmalarında yer alır (25). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, *THOC1* eksikliğinin hücre ölümüne, gelişimsel kusurlara ve işitme problemlerine yol açtığını göstermiştir (26). İnsanlarda, *THOC1* mutasyonları otozomal dominant sağırılık (DFNA86) gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (26).

Olgumuzdaki genetik analizde **ADCYAP1**, **USP14** ve **LPIN2** genlerinin kaybı dikkat çekmektedir. **ADCYAP1**, beta hücrelerini sitokin kaynaklı apoptoza karşı koruyarak, diyabet patogeneze karşı potansiyel bir koruyucu rol üstlenebilir (27). **USP14**, endoplazmik retikulum stresi sırasında yanlış katlanmış proteinlerin degradasyonunu düzenleyerek hücresel dengeyi sağlar (28). İşlev bozukluğu, **beta hücrelerinde apoptoza neden olarak insülin üretiminin azalmasına** katkıda bulunabilir (29). **LPIN2**, lipid metabolizması ve enerji homeostazında önemli bir role sahip olup, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde de etkilidir (30, 31). **LPIN2 eksikliği**, inflamatuvar sitokinlerin artışına ve bağışıklık sisteminin hiperaktivitesine yol açarak dolaylı olarak T1DM patogeneze katkıda bulunabilir (32).

Sonuç olarak, 18p delesyon sendromu, genetik çeşitliliği ve fenotipik etkileri nedeniyle özel bir araştırma alanıdır. Bu olgu, otoimmün T1DM ve Hashimoto tiroiditi gibi klinik özelliklerin altında yatan genetik faktörlerin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Özellikle **PTPN2**, **PTPRM**, **LPIN2**, **USP14** ve **ADCYAP1** gibi genlerin bu sendromdaki rollerini anlamak için ileri moleküler ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

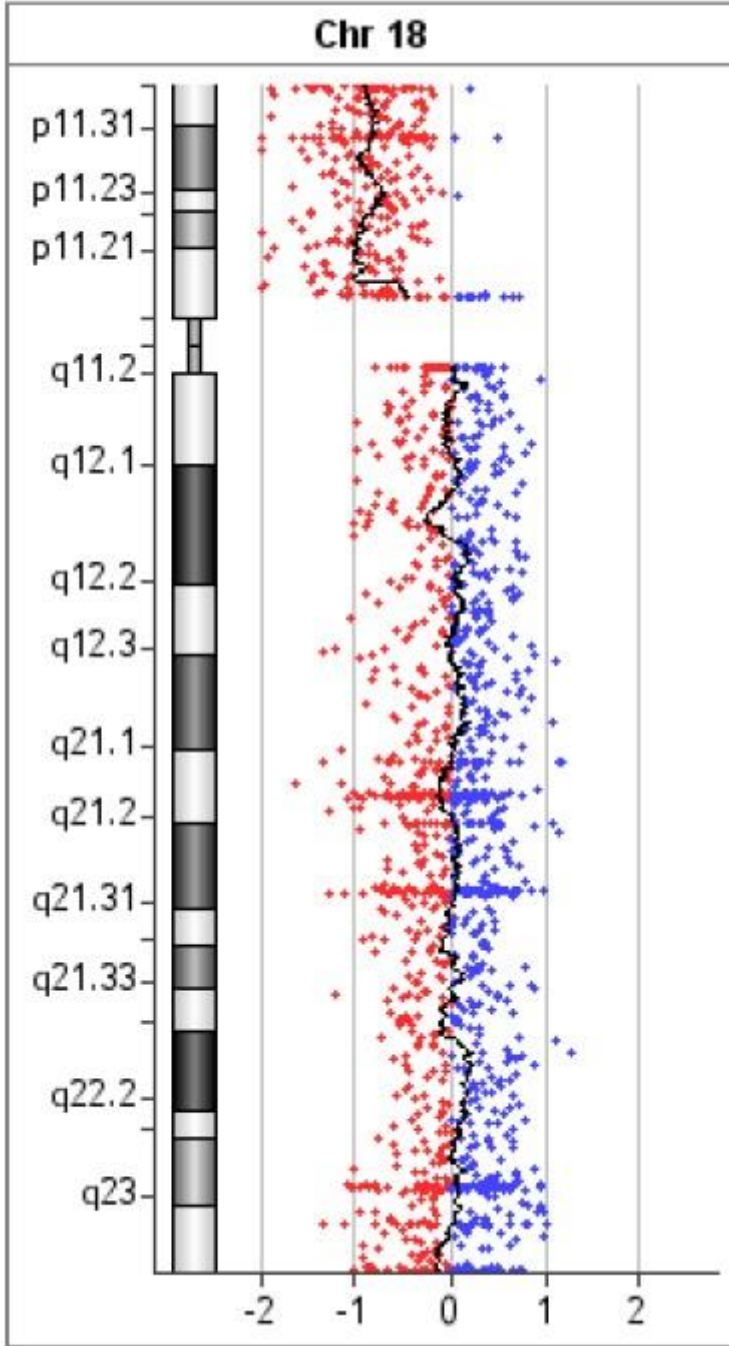
Referanslar

1. GROUCHY D. Dysmorphie complexe avec oligophrenie. Deletion des bras courts d'un chromosome 17-18. CR Acad Sci Paris. 1963;256:1028-9.
2. Turleau C. Monosomy 18p. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008;3:1-5.
3. Jin Q, Qiang R, Cai B, Wang X, Cai N, Zhen S, et al. The genotype and phenotype of chromosome 18p deletion syndrome: Case series. Medicine. 2021;100(18):e25777.
4. Hasi-Zogaj M, Sebold C, Heard P, Carter E, Soileau B, Hill A, et al., editors. A review of 18p deletions. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2015: Wiley Online Library.

5. Chen C-P, Kuo Y-T, Lin S-P, Su Y-N, Chen Y-J, Hsueh R-Y, et al. Mosaic ring chromosome 18, ring chromosome 18 duplication/deletion and disomy 18: perinatal findings and molecular cytogenetic characterization by fluorescence in situ hybridization and array comparative genomic hybridization. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;49(3):327-32.
6. Herlin MK, Bernth Jensen JM, Andreassen L, Petersen MS, Lønskov J, Thorup MB, et al. Monozygotic triplets with juvenile-onset autoimmunity and 18p microdeletion involving PTPRM. *Frontiers in Genetics*. 2024;15:1437566.
7. Brenk CH, Prott E-C, Trost D, Hoischen A, Walldorf C, Radlwimmer B, et al. Towards mapping phenotypical traits in 18p- syndrome by array-based comparative genomic hybridisation and fluorescent in situ hybridisation. *European journal of human genetics*. 2007;15(1):35-44.
8. Wester U, Bondeson ML, Edeby C, Annerén G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype-phenotype correlation. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2006;140(11):1164-71.
9. Goyal M, Jain M, Singhal S, Nandimath K. 18p deletion syndrome: Case report with clinical consideration and management. *Contemporary clinical dentistry*. 2017;8(4):632-6.
10. Renard D, Taieb G, Garibaldi M, Maues De Paula A, Bernard R, Lagha N, et al. Inflammatory facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2 in 18p deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018;176(8):1760-3.
11. Crosiers D, Blaumeiser B, Van Goethem G. Spectrum of movement disorders in 18p deletion syndrome. *Movement disorders clinical practice*. 2019;6(1):70-3.
12. McGoey RR, Gedalia A, Marble M. Monosomy 18p and immunologic dysfunction: review of the literature and a new case report with thyroiditis, IgA deficiency, and systemic lupus erythematosus. *Clinical Dysmorphology*. 2011;20(2):127-30.
13. Yatabe R, Hamada R, Akamine K. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis with Madelung deformity and arthritis mutilans in 18p deletion syndrome. *Rheumatology*. 2024;keae605.
14. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nature genetics*. 2007;39(7):857-64.
15. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nature genetics*. 2012;44(5):511-6.
16. Czakó M, Riegel M, Morava É, Schinzel A, Kosztolányi G. Patient with rheumatoid arthritis and MCA/MR syndrome due to unbalanced der (18) transmission of a paternal translocation t (18; 20)(p11. 1; p11. 1). *American journal of medical genetics*. 2002;108(3):226-8.
17. Finley SC, Finley W, Johnson J, Dodson W, McPhee H. Rheumatoid arthritis in the 46, XX, 18p-syndrome. *Clinical Genetics*. 1972;3(6):465-9.
18. Song J, Zhao D, Sun G, Yang J, Lv Z, Jiao B. PTPRM methylation induced by FN1 promotes the development of glioblastoma by activating STAT3 signalling. *Pharmaceutical Biology*. 2021;59(1):902-9.
19. Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K, editors. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Seminars in immunopathology*; 2019: Springer.
20. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Allen HL, De Franco E, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nature genetics*. 2014;46(8):812-4.

21. Edwards MM, McLeod DS, Grebe R, Heng C, Lefebvre O, Luty GA. Lama1 mutations lead to vitreoretinal blood vessel formation, persistence of fetal vasculature, and epiretinal membrane formation in mice. *BMC developmental biology*. 2011;11:1-19.
22. Aldinger KA, Mosca SJ, Tetreault M, Dempsey JC, Ishak GE, Hartley T, et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;95(2):227-34.
23. Wilson SM, Bhattacharyya B, Rachel RA, Coppola V, Tessarollo L, Householder DB, et al. Synaptic defects in ataxia mice result from a mutation in Usp14, encoding a ubiquitin-specific protease. *Nature genetics*. 2002;32(3):420-5.
24. Turgut GT, Altunoglu U, Sivriköz TS, Toksoy G, Kalaycı T, Avcı Ş, et al. Functional loss of ubiquitin-specific protease 14 may lead to a novel distal arthrogryposis phenotype. *Clinical genetics*. 2022;101(4):421-8.
25. Masuda S, Das R, Cheng H, Hurt E, Dorman N, Reed R. Recruitment of the human TREX complex to mRNA during splicing. *Genes & development*. 2005;19(13):1512-7.
26. Zhang L, Gao Y, Zhang R, Sun F, Cheng C, Qian F, et al. THOC1 deficiency leads to late-onset nonsyndromic hearing loss through p53-mediated hair cell apoptosis. *PLoS Genetics*. 2020;16(8):e1008953.
27. Han B, Wu J. DcR3 protects islet β cells from apoptosis through modulating Adcyap1 and bank1 expression. *The Journal of Immunology*. 2009;183(12):8157-66.
28. Nagai A, Kadowaki H, Maruyama T, Takeda K, Nishitoh H, Ichijo H. USP14 inhibits ER-associated degradation via interaction with IRE1 α . *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;379(4):995-1000.
29. Engin F. ER stress and development of type 1 diabetes. *Journal of Investigative Medicine*. 2016;64(1):2-6.
30. Ferguson P, Chen S, Tayeh M, Ochoa L, Leal S, Pelet A, et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *Journal of medical genetics*. 2005;42(7):551-7.
31. Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, Vaglio A, Percesepe A. Monogenic autoinflammatory diseases with mendelian inheritance: genes, mutations, and genotype/phenotype correlations. *Frontiers in immunology*. 2017;8:344.
32. Naviaux RK. Metabolic features of the cell danger response. *Mitochondrion*. 2014;16:7-17.

Şekil 1. 18. kromozomun p kolunda (p11.31-p11.21) yer alan delesyon bölgesi



P-34 Cavin1 Geninde Mutasyona Bağlı Konjenital Jeneralize Lipodistrofi Olgusu

Nagehan Bilgeç¹, Halil İbrahim Gün¹, Beray Selver Eklioğlu¹, Mehmet Emre Atabek¹,
Hüseyin Çaksen¹

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi

CAVIN1 Geninde Mutasyona Bağlı Konjenital Jeneralize Lipodistrofi Olgusu Giriş: Lipodistrofi sendromları adipoz dokunun eksikliği veya işlev bozukluğu ile karakterize edilen konjenital veya edinilmiş olarak ortaya çıkan nadir, ilerleyici metabolik bozukluklardır. Lipodistrofinin türüne bağlı olarak jeneralize veya parsiyel yağ dokusu eksikliği ile klinikte karşımıza çıkar. Kalıtsal jeneralize lipodistrofilerin (CGL)(Berardinelli-Seip sendrom) beş alt tipi olup, CGL1 ve CGL2 en sık görülen tipleridir. CGL1 AGPAT2 (OMIM608594), CGL2 BSCL2 (OMIM269700), CGL3 CAV1(OMIM612526), CLG4 CAVIN1 (OMIM603198), CGL5 PCYT1A (OMIM620680)geninde olan homozigot ya da compound heterozigot mutasyonlar sonucu görülmektedir (1,2). CAVIN1 geni hücre yüzeyi zar girintileri kaveolaların biyogeneğinde önemli bir faktör olan kavini kodlar. Bu protein kolesterol açısından zengin plazmalemmal veziküller sinyal iletimi ve veziküler trafiğe katılır. Kaveolalar yağ hücreleri, miyositler ve osteoblastlarda bulunur (3). Klinikte şiddetli insülin direnci ve dislipidemiye bağlı metabolik anormallikler ve jeneralize lipodistrofi, gastrointestinal dismotilite, kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler, eklem katılıkla birlikte olan distal metafizyal deformasyon, skolyoz ve atlantoaksiyel instabilite şeklinde ciddi komorbiditeler görülür (1). Gelişim geriliği, kilo alamama şikayetleri ile başvuran ve kalıtsal jeneralize lipodistrofi tip 4 tanısı alan hastamızı sunuyoruz. Olgu: Boy kısalığı, kilo alamama, menstruasyon görmeme nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvuran 14 yaş kız hastanın muayenesinde vücut yağ dağılımında azlık olması nedeniyle lipodistrofi ön tanısıyla çocuk genetik polikliniğine yönlendirildi. Aynı köyde yaşayan sağlıklı anne ve babanın 3. gebeliğinden 3. yaşayan kız hasta olarak doğan hastanın desteksiz oturma 11 aylık, yürümesi 21 aylık, konuşma 11 aylık iken olmuş. Benzer klinik bulgulara sahip erkek kardeş 20 yaşında ani arrest ile ex olmuş. Fizik muayenede vücut ağırlığı 39.5 kg (-2,5 sd), boy 149 cm (-2,01 sd), baş çevresi 53 cm (-1,73 sd) idi. Kaşektik ve yaşlı görünümü, omuz, kollar ve ellerde belirgin kaslı yapısı, geniş maksilla ve mandibulası, yüzde lipoatrofisi, labium majus hipoplazisi, telarş evre 2, pubarş evre 1 idi. Parmak ucunda yürüyen hastanın ayaklarda pes kavus deformitesi olup aşil tendonu gergindi, nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri normal, kas gücü ayaklarda 4/5, bacak ve kollarda 5/5 idi. Kan tetkiklerinde lipit profili, açlık kan şekeri, hbA1c, böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolitleri normal seviyede olup; kreatin fosfokinaz (CPK) 2154, aspartat aminotransferaz 66, alanin aminotransferaz 85, hbA1c 5.3, IGF1 66 idi. Hastanın çekilen tüm vücut MR inda cilt altı yağ dokuda azalma, kemik iliğinde ileri derecede yağlı konversiyon görüldü. Orbita-hipofiz MR da sağ karotis interna karotid kanalda total oklüzyon izlenmesi üzerine çekilen Beyin MR Anjiyografide sağ anterior serebral arter A1 segmenti ve sağ internal karotid arterde zayıf akım izlendi. Lateral ventriküllerin komşuluğunda iskemik gliotik değişikliklerle uyumlu hiperintensiteler görüldü. EMG de miyopatik değişiklikler görüldü. EKO da hafif MY ve holterde ventriküler ekstrasistoller, ventriküler taşikardi izlendi. DEXA - 3,9 idi. Mevcut bulguları ile hasta konjenital lipodistrofi ön tanısı ile exom sekanslama çalışıldı. CAVIN1 geninde c.259C>T (p.Gln87*) homozigot, patojenik, nonsense mutasyon tespit edildi. Amaç: Gövde, uzuvlar ve yüzü etkileyen lipoatrofi, kaslı vücut yapısıyla beraber olan akromegali görünümü lipodistrofi sendromlarını düşündürmeli; karaciğer enzim değerlerinde ve CPK değerlerinde yükseklik eşlik ettiğinde CLG4 ön planda akla gelmelidir. . Erken ve doğru teşhis ile prognoz üzerine etkisi olan metabolik komplikasyonlar, böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler

Anahtar Kelimeler: lipodistrofi, CAVIN1, konjenital jeneralize lipodistrofi

1. Mainieri F, Chiarelli F. Lipodystrophies in Children. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(4):305-320. doi: 10.1159/000522620. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35189617.
2. Payne, F., Lim, K., Grousse, A., et al. Mutations disrupting the Kennedy phosphatidylcholine pathway in humans with congenital lipodystrophy and fatty liver disease. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 111: 8901-8906, 2014.
3. Liu, L., Brown, D., McKee, M., et al. Deletion of Cavin/PTRF causes global loss of caveolae, dyslipidemia, and glucose intolerance. *Cell Metab.* 8: 310-317, 2008.
4. Abhimanyu Garg, Lipodystrophies: Genetic and Acquired Body Fat Disorders, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 96, Issue 11, 1 November 2011, Pages 3313–3325
5. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):24-34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004.
6. Ashraf S, Masood S, Naz F, Rashid J. Berardinelli Seip Syndrome: A rare case report. *J Pak Med Assoc.* 2022 May;72(5):969-971. doi: 10.47391/JPMA.3182. PMID: 35713067.
7. Nilay Güneş, Kutlu T, Tekant GT, et al. Congenital generalized lipodystrophy: The evaluation of clinical follow-up findings in a series of five patients with type 1 and two patients with type 4. *Eur J Med Genet.* 2020 Apr;63(4):103819. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103819.

P-36 Erken Başlangıçlı Şiddetli Obezite ve Hiperfaji: Melanocortin Receptor-4 Geni Mutasyonu ve Sotos Sendromu Birlikteliği

Kürşat Çetin¹, **Zevnep Donbaloğlu**¹, Yasemin Funda Bahar¹, Güldeniz Öner², Aslı Toylu³,
Banu Nur², Mesut Parlak¹, Hale Tühan¹

1 Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Antalya

2 Çocuk Genetik Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Antalya

3 Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Antalya

Giriş: Monogenik obezite, özellikle hiperfaji ve aşırı kilo alımı ile karakterize olup; Melanocortin receptor-4 (MC4R) geni mutasyonları, erken yaşta başlayan şiddetli obezite ile ilişkilidir. Sotos sendromu ise, belirgin bir yüz görünümü, çocukluk döneminde aşırı büyüme, öğrenme güçlükleri, zihinsel ve motor becerilerde gelişim gecikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Genetik mutasyonların tanımlanması, obezite hastalarının klinik yönetimi açısından önemlidir. Bu yazıda, MC4R geni mutasyonu ve Sotos sendromu saptanan bir olgu sunulmuştur. Olgu Sunumu: 4 yaş 3 aylık erkek hasta, bir yaştan itibaren aşırı yeme, hızlı kilo alma ve büyüme şikayetleri ile başvurdu. Perinatal dönemde 41 haftalık, 3800 gram doğum ağırlığıyla sezaryenle doğmuş olup, herhangi bir komplikasyon gelişmemişti. Neonatal süreçte ise uzamış sarılık geçirdiği, ilerleyen dönemde geç konuşma ve öğrenme güçlüğü olduğu öğrenildi. Ailede, anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik muayene bulgularında, 42,4 kg (5,3 SDS) ağırlığında, 121,3 cm boyunda (3,6 SDS), 28,8 vücut kitle indeksine (4,7 SDS) ve 55,5 cm baş çevresine (3 SDS) sahip olan hasta, makrosefali ve belirgin yüz hatları ile dikkat çekmekteydi. Ayrıca, çıkık alın yapısı, uzun yüz, sivri çene ve aşağı çekik palpebral fissürler gibi sendromik yüz bulguları mevcuttu. Laboratuvar testlerinde kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid parametreleri, tiroid fonksiyonları normaldi. Açlık glukoz düzeyi normaldi ve insülin direnci yoktu. Diyet ve egzersiz desteğine rağmen kilo alımı devam etmekteydi. Yapılan genetik analizde, hastada nükleer reseptör bağlayıcı SET domain1 (NSD1) geninde C.6656G>A heterozigot patolojik mutasyon ve MC4R geninde C.496G>A heterozigot patolojik mutasyon saptandı. Bu bulgular, hastada Sotos sendromu ve monogenik obezite tanımlarını desteklemektedir. Sonuç: Bu vaka, erken yaşta başlayan şiddetli obezite ve aşırı yeme ile karakterize bir olgu olup, MC4R ve NSD1 genlerindeki patolojik değişiklikler bu durumu açıklamaktadır. Pediatrik endokrinoloji pratiğinde, hızlı kilo alımı, erken yaşta başlayan şiddetli obezite ve hiperfaji gibi belirtilerin varlığı, çocukluk çağı obezitetlerinde genetik temellerin araştırılması için uyarıcı olmalıdır. Bu tür hastaların genetik analizlerle doğru tanı alması, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, hiperfaji, Melanocortin receptor-4 geni, Sotos sendromu

P-37 Heterozigot Abcc8 Mutasyonuna İkincil Neonatal Hipoglisemi Ardından Diyabet Gelişen Bir Olgu.

Selvi Altıntaş¹, **Selda Ayça Altıncık**², Kadri Karaer²

1 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

2 Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çok su içme ve çok idrara çıkma, kilo fazlalığı şikayeti ile kliniğimize başvuran 8 yaş 3 aylık erkek hastanın özgeçmişinde miadında 4665 gram (makrozomik) doğduğu, postnatal ilk 12 gün hipoglisemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda izlendiği, herhangi bir tedavi gereksinimi olmadan taburcu edildiği ve yenidoğan işitme tarama testinden geçemeyip, bilateral işitme kaybı tanısı olarak izlendiği öğrenildi. Soy geçmişinde anne baba arası akrabalık öyküsü bulunmayıp, babanın 28 yaşında tip 2 diyabet tanısı aldığı bilateral %30 işitme kaybı olduğu, halanın 10 yaşında tip 1 diyabet tanısı aldığı ve babasının babasında 40'lı yaşlarda başlayan işitme kaybı olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı :52,4 kg (SDS: 3,48), boy :135,5 cm (SDS: 1,29), beden kitle indeksi:28,54 kg/m² (SDS: 3,15) olup, obezitesi mevcuttu, sistemik muayenesi olağandı. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, tiroit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olup, C-Peptit 3.32 mcg/L (n=1.1-4.4), HbA1c: %6.6, açlık glukoz= 92 mg/dL, insulin: 11 mU/L, adacık hücre antikoru, anti- GAD ve anti-insulin antikoru negatif saptandı. Dislipidemisi mevcut değildi. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile izleme alınan olgunun kontrollerinde obezitesi devam etti ve 9 ay sonra bakılan HbA1c= %7.5, açlık glukoz = 111mg/dL, C-Peptit = 4.0 mcg/L (N=1.1-4.4), insülin= 16.4 mU/L saptanan olguya 0,25 U/kg/gün insulin glargine başlandı. Yenidoğan dönemi hipoglisemi, makrozomik doğum, ailede işitme kaybı ve diyabet öyküsü bulunan ve Tip 2 Diyabet tanısı için yaşı görece düşük olan olgudan genetik tarama için klinik ekzom sekans testi gönderildi. ABCC8 geni, ekzon 37'de, c.4432 G>A p.G1478R heterozigot varyant saptanan olgu mevcut genetik varyantın yenidoğan dönemi hiperinsülinemi, sonradan diyabete gidiş şeklinde nadir bir klinik prezentasyon göstermesi nedeniyle sunulmuştur. ABCC8 genlerinin aktive edici mutasyonları yenidoğan diyabetine yol açarken, inaktive edici mutasyonlar hiperinsulinemik hipoglisemi ile prezente olmaktadır. Heterozigot inaktive edici mutasyona sahip bireylerde genellikle hiperinsulinemik hipoglisemi hafif bir seyir göstermekte olup, bu olgularda nadiren yaşamın ilerleyen dönemlerinde diyabet geliştiği bildirilmektedir. Bu kişilerde diyabet gelişimi ile ilgili olası mekanizmalar arasında zamanla azalan pankreatik β-hücrelerinin sayısı ve β-hücre apoptozunda artış, düşük glikoz konsantrasyonunda artmış ancak yüksek glikoza bozulmuş insülin salgısı yanıtı gibi mekanizmalar yer almaktadır. ABCC8 geni varyantlarında işitme kaybı beklenmemektedir ancak 11p15.1 kromozomu üzerinde ABCC8'in yanında bulunan bir gen olan USH1C'deki homozigot mutasyonlarında Usher sendromu 1C (USH1C, MIM #296904) görülmektedir. USH1C ve ABCC8'i içeren homozigot bitişik gen delesyonları çok nadir tanımlanmış olup, şiddetli konjenital hiperinsulinizm, sağırılık, vestibüler hipofonksiyon, enteropati ve renal tübüler disfonksiyon ile karakterizedir. Olgumuzda heterozigot mutasyon bulunup, enteropati ve renal tubuler disfonksiyon eşlik etmemekte olup bu yönü ile tartışmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hiperinsulinemik hipoglisemi, monogenik diyabet, kanalopati

P-38 Sim1 Genindeki Patojenik Varyant: Obezite ve Santral Hipotiroidi Birlikteliğine Neden Olabilir: Bir Olgu Sunumu

Ayşegül Tekneci¹, Salih Burak Erarslan², Zehra Manav Yiğit², Ahmet Anık¹

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

SIM1 GENİNDEKİ PATOJENİK VARYANT OBEZİTE VE SANTRAL HİPOTİROİDİ BİRLİKTELİĞİNE NEDEN OLABİLİR: BİR OLGU SUNUMU Ayşegül TEKNECİ¹, Salih Burak ERARSLAN², Zehra MANAV YİĞİT², Ahmet ANIK¹ 1Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı 2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı Giriş: Single-minded 1 (SIM1) genindeki patojenik varyantlar nadir görülen otozomal dominant geçişli obeziteye neden olmaktadır. SIM1, heliks-loop-heliks transkripsiyon faktörü olarak bilinir. Hipotalamusun paraventriküler nükleus (PVN), bazomedial amigdala, anterior ve lateral hipotalamus bölgesinde eksprese edilir. Nöron farklılaşmasında ve Leptin-melanokortin-okситosin (OT) yolundaki değişikliklerde rol oynar. SIM1 delesyonlarında daha çok obezite ve nörogelişimsel bozukluk beklenmekle birlikte bu olgu sunumunda santral hipotiroidi ve obezite birlikteliği olan bir olgu sunulmuştur. Olgu: İki yaş onbir ay erkek olgu çok su içme, sık idrara çıkma, gece uyanıp su içme, gece bir kere idrara çıkma şikayetleriyle başvurdu. Özgeçmişinde 36. gestasyonel haftada normal spontan vajinal yol ile 2935 gram doğum öyküsü olan olgunun dil gelişiminde gecikme mevcuttu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik bakışında vücut ağırlığı 18 kg (93,7 p, SDS:1,53), boyu 92,3 cm (17,88 p, SDS:-0,92), vücut kitle indeksi 21,1 kg/m² (99,6 p, SDS:2,72) genel durumu iyi, sistemik fizik muayeneleri olağandı. Laboratuvar tetkiklerinde Glukoz 84 mg/dL, Na 138 mmol/L, K 4,3 mmol/L, Ca 9,7 mg/dL, böbrek fonksiyon testleri normal, HbA1c:%5,3 olarak sonuçlandı. Serbest T4 0,53 ng/dl, serbest T3 2,78 pg/ml, TSH 0,31 uIU/ml olması nedeniyle diğer ön hipofizer hormon tetkikleri tarandı ve normal olarak sonuçlandı. Tam idrar tahlilinde idrar dansitesi 1005 olması nedeniyle sıvı kısıtlama testi için yatırılarak izlenen olgunun sıvı kısıtlama test sonucu primer polidipsi ile uyumlu sonuçlandı ve davranış terapisi planlandı. Düşük doz ACTH uyarı testinde, zirve kortizol yanıtı 20,1 µg/dL idi. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz bez ortalama yüksekliği 3,4 mm idi. Olguda izole santral hipotiroidi düşünüldü ve L-tiroksin tedavisine (1,38 mcg/kg/gün) başlandı. Düzenli olarak klinik izleminde tiroid fonksiyon testlerinde ötroidi sağlanmıştı. En son kontrolünde sekiz yaş dokuz ay olan hastanın fizik bakışında vücut ağırlığı 50,5 kg (SDS:2,93; 99,83 p), boyu 137,3 cm (SDS:1,18; 88,1 p), vücut kitle indeksi VKİ 26,79 kg/m² (SDS:2,79; 99,7 p), akantozisi yok, striasi yok, cushinoid yüz görünümü ve dismorfizmi yoktu, puberte muayenesi prepubertal olarak izlendi, inmemiş testisi yoktu. Tanıya yönelik alınan moleküler analizinde 6. kromozomun q16.3 bölgesinde kodlanan SIM1 geninde patojenik varyant saptandı. Hastadan mikroarray ve aileden segregasyon analizi istendi, çalışmaları devam etmektedir. Sonuç: SIM1 hem hipotalamus hem de hipofiz gelişiminde rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür ve AVP, TRH, OT, CRH, somatostatinin ekspresyonunu düzenleyen PVN'nin bir diğer önemli düzenleyici genidir. Literatür incelendiğinde SIM1 patojenik varyantların daha çok obezite ilişkili olduğu bilinse de bir hastada obezite ve hipopituitarizm birlikteliği saptanmıştır. Bu nedenle nadir de olsa erken başlangıçlı obezite ve santral hipotiroidi ile başvuran hastalarda SIM1 patojenik varyantları da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, santral hipotiroidi, SIM1 patojenik varyanti

P-39 Monogenik Diyabetin Nadir Bir Nedeni: rogers Sendromu Tanılı İki Kardeşin Uzun Dönem İzlemi

Fatma Yavuzvılmaz Şimşek¹, Murat Çağlar Karataş¹, Nagehan Katipoğlu², Tuba H. Karapınar³, Korcan Demir⁴, Sultan Aydın³, Özlem Nalbantoğlu¹, Yılmaz Ay³, Hüseyin A. Korkmaz¹, Yeşim Oymak³, Melek Yıldız¹, Selma Tunç¹, Filiz Hazan⁵, Canan Vergin³, Behzat Özkan¹

1 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

2 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

3 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

4 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

5 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Giriş Rogers sendromu (RS) olarak da bilinen tiamin yanıtı megaloblastik anemi sendromu; ilerleyici sensörinöral işitme kaybı, megaloblastik anemi ve otoimmün olmayan diyabetes mellitus ile karakterize, oldukça nadir bir sendromdur. Bu yazıda yenidoğan döneminde megaloblastik anemi ile bulgu veren iki kardeş ve uzun dönem izlemleri sunulmuştur. Olgu1 3 aylık kız bebek; solukluk nedeniyle getirildi. Miadında 2700 gr doğduğu ve yenidoğan döneminden itibaren soluk görünümde olduğu öğrenildi. Ebeveynleri arasında 1. kuzen evliliği mevcuttu. Fizik bakıda takipne ve taşikardi saptandı. Hemogram ve biyokimyasal incelemede megaloblastik anemi, nötropeni (Hemoglobin:4.2 g/dl, MCV:106 fl, ANS: 190/mm³) ve hiperglisemi (400mg/dl) saptandı. Folat ve B12 vitamin seviyesi normaldi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi normoselülerdi. Diyabet otoantikörleri negatifti. Yenidoğan taramasında sensörinöral işitme kaybı saptandı. Olguya RS ön tanısı ile tiamin (100mg/gün) ve kristalize insülin tedavisi başlandı. Taniya yönelik gönderilen SLC19A2 gen analizinde ikinci ekzonda c.242_243insA (p.Tyr81*) varyantı homozigot olarak saptandı. Tiamin tedavisi ile hemoglobin değeri yükseldi (13g/dl) ancak insülin ihtiyacında azalma olmadı. İki yaşında kohlear implant yerleştirildi. İzlemde altı yaşında bilateral makülopati nedeniyle kısmi görme kaybı gelişti. Şu anda 15 yaşında olan olgunun poliklinik izlemi devam etmekte. Olgu2 Olgu 1'in kardeşi olan 25. günlük kız bebek solukluk nedeniyle getirildi. Miadında, 3650 gr doğduğu öğrenildi. Hemogramda megaloblastik anemi (Hemoglobin:6.9 g/dl, MCV:95.6 fl) saptandı. RS tanılı kardeşi olması nedeniyle 100mg/g dozunda tiamin tedavisi başlandı. Tedavi ile retikülosit yanıtı izlenen olgudan moleküler tanı için yapılan mutasyon analizinde SLC19A2 geninde c.242_243insA (p.Tyr81*) varyantı homozigot olarak saptandı. Olguların uzun dönem izlem verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Tartışma: RS, SLC19A2 genindeki (kromozom 1q23.3) işlev kaybettirici mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif kalıtılan ve oldukça nadir görülen bir sendromdur. megaloblastik anemi, ilerleyici sensörinöral işitme kaybı ve diabetes mellitus ile karakterizedir. 138'den fazla ailede 183'ten fazla olgu tanımlanmıştır. İnfantil dönemden ergenliğe kadar başlayabilir. Başlangıçta sıklıkla bulguların tamamı mevcut değildir. Megaloblastik anemi genellikle ilk bulgudur. Anemi tiamin tedavisine yanıtlıdır. Ancak makrositoz sebat eder. Diyabet otoimmün değildir ve çoğunlukla okul çağından önce ortaya çıkar. Olguların %15'inde diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir. Başlangıçta, etkilenen bireyler oral antidiyabetik ajanlara yanıt verir, ancak çoğu izlemde insüline bağımlı hale gelir. Tiamin tedavisi insülin ihtiyacını azaltabilir ve bazı bireylerde diyabet başlangıcını geciktirebilir. İlerleyici sensörinöral işitme kaybı genellikle erken ortaya çıkar ve iki yaş civarında tespit edilebilir. Tiamin tedavisinin işitme kaybını düzeltmede ya da önlemede etkinliği gösterilememiştir. Diğer bulgular arasında optik atrofi, konjenital kalp defektleri, boy kısalığı ve inme yer alır. Sunulan olgularda da literatür ile uyumlu olarak anemi tiamin tedavisi ile düzelmiştir. Ancak Olgu 1'de insülin ihtiyacında tiamin tedavisi ile azalma izlenmemiştir. Olgu 1'e erken dönemde tiamin başlanmasına rağmen işitme kaybı ve görme sorunlarında düzelme

izlenmemiştir. Otuz günlükken tiamin başlanan Olgu 2’de henüz diyabet, işitme kaybı veya optik atrofi gelişmemiştir. Bu farklılığın tiamin tedavisinin daha erken başlanmasına ya da genotip fenotip ilişkisinin zayıf olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Sonuç RS; genotip-fenotip korelasyonunun zayıf olduğu, yeni tanımlanan vakalarla birlikte fenotipik spektrumu genişleyen bir hastalıktır. Erken başlangıçlı makrositer anemi, diyabet ve işitme kaybı birlikteliğinde ayırıcı tanılar arasında akılda tutulmalıdır. Anemi dışı bulgular üzerinde tiamin tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için daha uzun süreli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: SLC19A2 mutasyonu, diyabetes mellitus ,megaloblastik anemi,işitme kaybı, tiamin

Tablo 1. Olguların uzun dönem izlem verileri

	<i>Olgu-1</i>	<i>Olgu-2</i>
<i>Başvuru Yaşı</i>	3 ay	25 gün
<i>Başvuru Semptomu</i>	Solukluk	Solukluk
<i>Tiamin Başlama Zamanı</i>	4 ay	30 gün
<i>Diyabetes mellitus tanı yaşı</i>	3 ay	(-)
<i>İnsülin Dozu</i>	1 IU/kg İnsülin	(-)
<i>Son HbA1c (%)</i>	7.2	5.1
<i>İşitme Kaybı başlangıcı</i>	yenidoğan	(-)
<i>Hematolojik Bulgular</i>	megaloblastik anemi, nötropeni	megaloblastik anemi
<i>Göz Bulguları başlangıcı</i>	6 yaş (makülopati, optik atrofi)	(-)
<i>Kardiyak Bulgular</i>	(-)	(-)
<i>İzlem Süresi</i>	15 yıl	4 yıl

P-40 Obezitenin Nadir Bir Nedeni: Alström Sendromu

Meryem Halis¹, Etkin Özkan², Ece Bober³, Ahmet Okay Çağlayan², Özlem Giray Bozkaya¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü

3 Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı

OBEZİTENİN NADİR BİR NEDENİ: ALSTRÖM SENDROMU Meryem Halis¹, Etkin Özkan², Ece Bober³, Ahmet Okay Çağlayan², Özlem Giray Bozkaya¹ 1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı 2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü 3 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrin Bilim Dalı **GİRİŞ:** Alström Sendromu, otozomal resesif kalıtmımlı nadir bir genetik hastalıktır. Hastalarda çocukluk çağında obezite ve çoklu organ tutulumu görülmektedir. Hastalığın seyrinde körlüğe kadar ilerleyen retinal distrofi, sensörinöral işitme kaybı, obezite, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, kardiyomiyopati, pulmoner fibroz, karaciğer ve renal disfonksiyon gelişebilmektedir. ALMS1 genindeki biallelik patojenik varyantlar hastalardaki klinik bulgulardan sorumludur. Nistagmus ve fotofobi hastalığın erken bulgularından olup, %20 olguya gelişim geriliği eşlik etmektedir. Bu yazıda nistagmus ve fotofobi nedeni ile çocuk genetik kliniğimize başvuran ve Alström Sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur. **OLGU:** 31 aylık kız hasta tarafımıza nistagmus nedeni ile yönlendirildi. Prenatal takiplerinde herhangi bir sorun yoktu. Doğum ağırlığı 2650 gr olan hasta, miadında sezaryen ile doğmuştu. Aralarında akrabalık bulunmayan anne babanın ikinci çocuğu idi. Öyküsünden motor gelişim basamaklarında belirgin gerilik olmadığı öğrenildi. Hastanın 7 aylıkken aile tarafından nistagmusu farkedilmişti. Ağırlığı 20 kg (+3,46 sds), boyu 91cm (-0,24 sds), baş çevresi 48,5cm (0,04 sds) idi. Fizik muayenesinde trunkal obezitesi dikkat çekmekteydi. Dismorfik bulguları arasında ala nasi hipoplazisi, küçük ağız, kısa filtrum ve tapering finger yer almaktaydı. Denver gelişim testinde kaba ve ince motor gelişimi 19 ay ile uyumlu idi. Başvuru anında yapılan metabolik tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. İşitme değerlendirmesi normaldi. Abdominal ultrasonografi, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi tetkikleri normal olarak sonuçlandı. Kromozom analizi 46,XX ile uyumlu idi. Prader-Willi Sendromuna yönelik yapılan FISH analizinde delesyon saptanmadı. Olguya ALMS1 geni açısından moleküler analiz yapıldı ve c.9265-9266dup (p.Ser3090fs) varyantı homozigot olarak saptandı. Hastanın takiplerinde hiperinsülinemisi ve hepatosteatozu gelişti. Ekokardiyografi kontrollerinde sol ventrikülde hafif dilatasyon izlendi. Kontrol işitme testi sonucunda ise bilateral hafif düzeyde sensörinöral işitme kaybının olduğu saptandı. **SONUÇ:** Çocukluk çağı obezitesi ve göz bulguları ile başvuran hastalarda obezitenin nadir bir nedeni olan Alström Sendromu tanısı da mutlaka akılda bulundurulmalı ve hastalar özellikle çoklu organ tutulumları açısından yakın izleme alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alström Sendromu, ALMS1 geni, obezite, nistagmus

P-41 Abcc8-Mody: Mody Etiyolojisinde Nadir Bir Gen Ve Tani Zorluğu

Yunus Emre Güneş¹, Aylin Günay¹, Aylin Tuğba Canbaz¹, İlknur Kurt¹, Elif Keleştemur¹,
Ahmet Kahveci¹, Vedat Yüce², Abdullah Bereket¹, **Belma Haliloğlu¹**

1 Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bd, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2 Tıbbi Genetik Abd, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: ABCC8-MODY, tüm MODY popülasyonunun %1'ini oluşturan nadir bir MODY alt grubudur. Klinik belirtileri geniş bir spektrumda olup genetik-fenotip ilişkisi heterojendir. ABCC8-MODY'nin ayırt edici bir klinik bulgusunun olmaması ve ABCC8 geninin aynı zamanda T2DM'a yatkınlık yaratan genlerden biri olması nedeniyle bu gende saptanan bir varyant ile ABCC8-MODY tanısı koymak oldukça zordur. Aile içi penetrans ve sülfonilüre yanıtındaki farklılıklar da tanı zorluğuna katkı sağlamaktadır. Burada, klinik başvurularındaki atipi, T2DM bulgularının yokluğu ve sülfonilüre tedavisine kısmi yanıt alınması nedeniyle ABCC8-MODY tanısı düşünülen iki vaka tartışılmıştır. Olgu-1: 13 yaş kız hasta rutin testlerinde hiperglisemi görülmesi üzerine tarafımızca yapılan tetkiklerinde BMI +1.6 SDS, metabolik sendrom bulguları yok, glukoz 255 mg/dl, c-peptid 1.25, HbA1c %9.8 ve diyabet otoantikörleri negatif saptandı. Anne ve dedesinde tip 2 DM öyküsü olan hastaya bazal-bolus insülin tedavisi başlandı. O dönem aile öyküsü, otoantikör negatifliği ve c-peptid rölatif yüksekliği nedeniyle istenilen genetik analizinde ABCC8 geninde heterozigot c.2304C>T varyant saptandı ancak varyantın "likely benign" olması nedeniyle klinik ile ilişkilendirilmedi. Takibinin 6.yılında insülin ihtiyacının 0.5 U/kg/g, glukoz 136 mg/dL iken c-peptid 2.4 ve HbA1c değerinin %7-8 olması üzerine ABCC8 genindeki varyant için segregasyon analizi yapıldı ve babada da aynı varyant saptandı, bilinen diyabeti olmayan babanın tetkikleri bekleniyor. Tedavisine sülfonilüre (2.5 mg/g) eklenen hastanın, 1 hafta sonra hipoglisemileri nedeniyle kendisi tarafından insülin tedavisini tamamen kestiği öğrenildi. Ancak hastanın ara ara tokluk hiperglisemilerinin gözlenmesi ve hipoglisemi olmaması nedeniyle sülfonilüre dozu artırıldı, takibe devam ediliyor. Olgu-2: 12 yaş erkek hasta epilepsi tanısıyla takip edilirken yapılan tetkiklerde hiperglisemi görülmesi üzerine yapılan tetkiklerinde BMI -0.1 SDS, metabolik sendrom bulguları yok, glukoz 359 mg/dl, c-peptid 3.6, HbA1c %11 ve diyabet otoantikörleri negatif saptandı. Anneanesinde tip 2 DM öyküsü olan hastaya bazal-bolus insülin tedavisi başlandı. 3.yıl takibinde insülin ihtiyacının 0.3 U/kg/g ve HbA1c değerinin %5.5-6.8 arasında seyretmesi üzerine yapılan genetik incelemede ABCC8 geninde heterozigot c.190A>C varyant (sıcak VUS) saptanan hastanın segregasyon analizinde annede de aynı varyant saptandı. Annenin istenilen tetkiklerinde HbA1c: %6, glukoz 93 mg/dL ve BMI 24 saptandı. Sülfonilüreye geçiş sonrası hızlıca bolus insülinleri kesilen hasta bazal insülinle takip edilirken ailenin hipoglisemi-epilepsi atak korkusu nedeniyle bazal insülini de kestiği öğrenildi. İnsülin-siz açlık kan şekerleri 100-115 mg/dL arasında seyreden hastanın sensör verilerinde TIR: %55, TAR-1.düzy: %41, TAR-2.düzy: %4 saptanması üzerine sülfonilüre dozu tedrici olarak 20 mg/gün doza çıkarıldı, takibe devam ediliyor. Sonuç: ABCC8 heterozigot varyantına bağlı ABCC8-MODY tanısı kesinleştirilmeden önce segregasyon analizleri yapılmalı ve sülfonilüre tedavisine yanıtları ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ancak, tüm bu analiz ve değerlendirme süreçlerine rağmen, özellikle bizim vakalarımızda olduğu gibi, kesin tanıya ulaşmak her zaman kolay olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: MODY, ABCC8, hiperglisemi, sülfonilüre

P-42 Sf-1 Mutasyonu Saptanan İki 46Xy Cgb Olgumuz

Sibel Baykut¹, Hatice Nursoy¹, Yasemin Denkboy Öngen¹, Ömer Faruk Tarım¹, Erdal Eren¹
1 Uludağ Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji

GİRİŞ: Steroidojenik faktör-1 (SF-1, NR5A1) adrenal ve üreme fonksiyon ve gelişiminde çok önemli role sahiptir. NR5A1 geninde varyant saptanan 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olgularında normal dışı dış genital organları bulunabileceği gibi hipospadias, inmemiş testis ve kuşku genitalya bulunabilir. Bu bildiride 46XY CGB tanısı ile izlenen ve NR5A1 geninde varyant saptanan iki olgumuzu sunacağız. **OLGU-1:** 3 yaşında kız olarak büyütülen fakat dış genitalyası ailesince atipik görülen olgu merkezimize başvurdu. Genital muayenede gonadlar bilateral inguinal kanalda saptandı, fallus:2,8 cm ve perineal hipospadiası mevcuttu. Karyotip analizi 46XY, FISH SRY+ olarak izlendi. USG’de uterus ve over görülmedi. Tüm Ekzom Sekanslamada NR5A1 geninde c.880delC heterozigot patojenik varyant saptandı. Anne baba arasında 1.derece kuzen evliliği mevcut, anne ve babada wild tip saptandı, ve hasta de-novo olarak kabul edildi. Psikiyatri görüşmeleri sonrası olgu erkek olarak büyütülmeye başlandı. İnmemiş testis ve hipospadias düzeltme operasyonları yapıldı. Bu süreçte penis boyu için 6 doz intramusküler testosteron tedavisi uygulandı. Eşlik edebilecek adrenal yetmezlik için yapılan ACTH uyarı testi normal. Şu anda 9 yaşında artmış malignite riski ve adrenal yetmezlik her kontrolde sorgulanıyor. **OLGU-2:** 13 yaş erkek olgu postnatal atipik genitalya (penoskrotal hipospadias, fallus 1.2cm, bifid skrotum, testisler skrotumda) nedeniyle izlenirken K:7, Na:135, ACTH:87, kortizol:1.8 olunca konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanısı ile fludrokortizon ve hidrokortizon tedavileri başlanmış. Karyotip 46XY sonuçlanan olguda 1,5 yaşında iken KAH tanısından uzaklaşıp tedaviler kesilmiş. Testosteron replasmanı yapıp sonrasında, genital düzeltme ameliyatları uygulanan olguda, 46XY CGB panelinde NR5A1 geninde c.964_971dup likely patojenik heterozigot değişim saptandı (Segregasyonda babada da aynı değişim mevcut). ACTH uyarı testinde 60.dakika kortizol 12 saptanarak hidrokortizon tedavisi yeniden başlandı, malignite riski için takipleri ve segregasyon analizi devam etmektedir. **SONUÇ:** NR5A1 geni birçok genin transkripsiyonunu düzenleyen nükleer bir reseptördür. Gonadlar ve adrenal bez gelişim ve steroid üretiminde etkilidir. Kısmi gonadal disgenezi nedeniyle 46 XY CGB ayırıcı tanısında önemlidir. Klinik ve hormonal olarak kısmi androjen duyarsızlık sendromuna çok benzer. Bu olgular adrenal yetmezlik, malignite ve infertilite riski nedeniyle yakın takip edilmelidir. Kaynak:Köhler B, Lin L, Ferraz-de-Souza B, Wieacker P, Heidemann P, Schröder V, Biebermann H, Schnabel D, Grüters A, Achermann JC. Five novel mutations in steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in 46,XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. Hum Mutat. 2008 Jan;29(1):59-64. doi: 10.1002/humu.20588. PMID: 17694559; PMCID: PMC2359628.

Anahtar Kelimeler: SF-1 MUTASYONU,ADRENAL YETMEZLİK

P-43 Komplet Androjen Duyarsızlığı Olgu Sunumu

Emregül Işık¹, Hüseyin Tuğrul Tiryaki¹, Fatih Gürbüz²

1 Bilkent Şehir Hastanesi

2 Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Giriş: Androjen insensitivite sendromu, 46 XY bireyde en sık görülen cinsel farklılaşma bozukluğu nedenidir. X-e bağlı resesif geçişli, androjen gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Androjen direncinin derecesine göre komplet (tam), parsiyel, hafif androjen direnci olarak sınıflandırılabilir. Komplet (CAIS) androjen insensivitesinde, eksternal genital yapı tipik olarak kız görünümündedir, erkek internal genital yapı gelişmemiştir. Başvuru, adolesan dönemde meme gelişimi normal olan fenotipik kızda primer amenore, aksiller ve pubik kıllanmanın olmaması şeklindedir. Olgu: 14 yaş 5 ay kız hasta adet görmeme nedeni ile başvurdu. Öyküsünden, meme gelişimi ve kıllanmanın 11 yaşında başladığı, şu ana kadar hiç adet görmediği öğrenildi. Kronik hastalığı ve ilaç kullanımı yoktu. Seste kalınlaşma, vücutta kıllanma artışı tariflemeydi. Fizik muayenede, vücut ağırlığı 52,2 kg (-0.3 SDS), boyu 157,4 cm (-0,61 SDS), vücut kitle indeksi: 21,07 kg/m² (0,11 SDS), tiroid nonpalpable, hepatosplenomegalisi yoktu. Meme gelişimi Tanner evre 5 , pubik kıllanma Tanner evre 4 ile uyumlu idi, aksiller kıllanma mevcut idi. Genitoüriner sistem muayenesinde dış genital yapı kız görünümünde, vajen ve üretra olmak üzere 2 açıklık mevcut, posterior labial füzyon saptandı, gonad palpe edilmedi, kliteromegali saptanmadı. Tetkiklerinde, TSH 2,01 mU/L, serbest T4 1,16 ng/dl , FSH 4,9 U/L, LH 27,8 U/L, estradiol (E2) 48,0 ng/L, prolaktin 9,9 µg/L, β-hCG 7 mIU/mL, total testosteron 308 ng/dl, DHEA-S 21,17 µg/dL, AntiMüllerien Hormon (AMH) > 24,000 µg/L, progesteron 0,90 µg/L, ACTH 23,4 pg/mL < 46, Kortizol 12,0 µg/dL saptandı. Ultrasonografide, mesane posteriorunda ince vajen izlenmekte olup bitim yerinde yaklaşık 10x2 mm'lik güdüğe ait olabilecek görünüm izlenmiştir. Normal boyutta uterus izlenmedi. Sağ over 31x26x32 mm, sol over yüksek yerleşimlidir 20x9x26 mm boyutlarındadır. Sol overde 5.5 mm boyutunda follikül izlenmiştir. Sol over ekojenitesi normal değerlendirildi. Sağ over normal ekojenitesini ve formunu kaybetmiştir, heterojen hipoekoik görünümündedir, dismorfik görünümündedir. Sağ over içerisinde sınırları net ayrılmayan 15x16 mm'lik ekojen alan izlenmektedir (dermoid ?, dismorfik overde gelişmiş germinom ve benzeri yer kaplayan lezyonlar?). Kromozom analizi 46 XY saptandı. Laparoskopik inceleme ve sağ gonadektomi ve sol gonaddan wedge biyopsi alınan hastada neoplastik oluşum saptanmadı. Patolojik incelemede, sağ over kodlu dokunun olağan sınırdaki testis dokusu olduğu gözlemlendi, seminifer tübüllerde sertoli hücreleri mevcuttu, sol over kodlu dokuda ise fibröz stroma içerisinde dağınık seminifer tübül ve leydig hücreleri saptandı. Hastada androjen reseptör geninde NM-000055.6 c.1551 del C p.T518fs*44 hemizigot mutasyon saptandı. Sonuç: Tam androjen direnci kızlarda primer amenore ile belirti verebilir. Normal meme gelişimi ile beraber androjenlerin yüksek olması, tam androjen direncini düşündürmelidir. Malignansi riski nedeni ile gonadlar puberte sonrası çıkarılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: androjen, androjen reseptör, amenore

P-44 Hipertansiyon ve Adrenal Kitle ile Prezente Olan 2 Aylık Bebek: Feokromasitoma Olabilir Mi?

Aylin Günay¹, Kıvılcım Karadeniz Cerit², Nurşah Eker³, Özge Yapıcı⁴, Onur Hanoğlu⁵,
Belma Haliloğlu¹, Serap Turan¹, Abdullah Bereket¹, Tülay Güran¹

1 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı

2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı

3 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

4 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

5 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ RASopatiler, RAS/MAPK sinyal yolağı bileşenlerini kodlayan genlerdeki germline mutasyonlardan kaynaklanan genetik hastalıklardır. RAS/MAPK yolağı; hücre çoğalması ve farklılaşmasında kritik rol oynar. RASopati sendromları arasında fenotipik benzerlikler olsa da, her biri kendine özgü klinik özellikler sergiler. Noonan sendromu (NS), otozomal dominant geçişli olup, canlı doğumlarda 1/1.000 -2.500 oranında görülen bir RASopati sendromudur. En sık PTPN11 gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir, dismorfik yüz özellikleri, konjenital kalp hastalıkları ve büyüme geriliği gibi multisistemik belirtilerle karakterizedir. OLGU 37. gestasyon haftasında 3460 g, normal vajinal yolla doğan 2 aylık kız hasta, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve batin ultrasonografisinde saptanan adrenal kitle nedeniyle "Feokromasitoma" ön tanısı ile Çocuk Endokrinoloji'ye yönlendirildi. Hastanın; vücut ağırlığı: 4200g (-1.4 SD), boyu: 53 cm (-1.76 SD), baş çevresi: 39 cm (0.03 SD) olarak ölçüldü. Klinik değerlendirmede; hipertelorizm, düşük kulak, makroglossi, kalın dudak, umbilikal herni ayrıca fizik muayenede; tansiyon 84/31 mmHg (normal), mezokardiyak odakta 3/6 sistolik ejeksiyon üfürümü ve splenomegali saptandı. Adrenal kitleye yönelik bakılan tümoral belirteçler (NSE, AFP, β -HCG), adrenal androjenler, elektrolitler normaldi. Plazma katekolaminlerinden normetanefrin, 2 ölçümde yüksek saptandı (3.13 ve 2.92 nmol/L, normal aralık: 0.12-1.18); fakat izleminde hipertansif seyri olmadı. Kardiyak hipertrofinin hipertansiyona sekonder olmadığı, hipertrofik kardiyomiyopatisi olduğu Çocuk Kardiyoloji tarafından doğrulandı. Feokromasitoma tanısı dışlandı. Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve monositoz saptanması sebebiyle Çocuk Hematoloji'ye konsulte edildi, periferik yayma ile değerlendirilen hastanın mevcut bulgularının Jüvenil Myelomonositik Lösemi (JMML) lehine olabileceği belirtildi. Kan sayımı bulguları takiplerde spontan düzelen hastanın tedavisiz izlemi uygun görüldü. Dismorfik yüz bulguları, şüpheli JMML, adrenal bölgede kitle ve hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastada ön planda RASopati düşünülerek yapılan genetik analizde PTPN11 geninde c.1528C>G varyantı tespit edildi ve Noonan Sendromu tanısı kondu. Tekrarlayan ultrasonografilerinde adrenal gland komşuluğundaki kitlenin boyutunun sabit olduğu doğrulandı. Hastanın, multidisipliner konsey (Çocuk Endokrinoloji, Kardiyoloji, Hematoloji-Onkoloji, Cerrahi, Radyoloji) tarafından sadece propranolol tedavisi altında izlenmesi, kitle rezeksiyonunun elektif olarak yapılması kararlaştırıldı ve takibine devam edildi. **SONUÇ** Adrenal kitle ve hipertansiyon nedeniyle başlangıçta feokromasitoma ön tanısıyla yönlendirilen hastaya, dismorfik özellikleri, hipertrofik kardiyomiyopatisi ve PTPN11 geninde saptanan patojenik varyant ile Noonan Sendromu tanısı konulmuştur. Literatürde, PTPN11 c.1528C>G mutasyonunun genellikle şiddetli ve ilerleyici HCM ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ek olarak; adrenal bölgede kitle, hematolojik anormallikler ve splenomegali gibi ekstrakardiyak bulguların varlığı, bu varyantın fenotipik spektrumunu genişletmektedir. Sonuç olarak bu vaka, PTPN11 c.1528C>G varyantının geniş bir klinik yelpazeye neden olabileceğini, multisistemik bir yaklaşımla ele alınması gerektiğini ve RASopati gibi sendromik durumların tanınmasında klinik şüphenin kritik rolünü ve gereksiz müdahalelerden kaçınmanın önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: RASopati, Noonan, PTPN11, adrenal kitle, hipertrofik kardiyomiyopati

P-45 Tüm Ekzom Dizilemesi İle Saptanan Novel Armc5 Frameshift Varyant: Primer Makronodüler Adrenal Hiperplazili Olgu

Dilan Genç Akdağ¹, Hilmi Bolat¹

¹ Balıkesir Üniversitesi

GİRİŞ: ARMC5 (armadillo tekrarı içeren 5) proteini, kromozom 16p11.2'de bulunan bir tümör baskılayıcıdır ve Primer Makronodüler Adrenokortikal Hiperplaziye (PMAH) bağlı ACTH bağımsız Cushing sendromunda rol oynar. Burada inaktive edici mutasyonlar adrenokortikal hücrelerin diferansiasyonuna ve bilateral kitlelerin büyümesine yol açar. ACTH bağımsız makronodüler adrenal hiperplazideki adrenokortikal nodüller; tanım gereği, 10 mm'den büyük çaplıdır ve sıklıkla 30 - 40 mm çapa ulaşır. Bu da beraberinde hiperkortizolizm, hipertansiyon, yüksek açlık glikozu ve yüksek HbA1c kliniğini getirir. Durum tipik olarak 40 ile 60 yaşları arasında olan ve dolaşımdaki kortikotropin seviyeleri baskılanmış Cushing sendromlu hastalarda teşhis edilir. Çalışmamızın amacı Primer Makronodüler Adrenokortikal Hiperplazi nedeni olan ARMC5 patojenik varyanta sahip olgumuzun klinik verilerini ve ilişkili varyantı sunarak literatüre katkı sağlamaktır. **YÖNTEM:** Endokrinoloji polikliniğinde; Primer Makronodüler Adrenokortikal Hiperplazi tanısı konularak genetik etiyolojinin araştırılması için yönlendirilen hastaya Tüm Ekzom Dizileme (WES) analizi uygulandı. Varyantın doğrulanması için sanger sekanslama yapıldı. **SONUÇLAR:** Hastamız 53 yaşında kadın hastaydı. Tip 2 DM, HT, osteoporoz, hipotiroidi, hiperlipidemi tanıları mevcuttu. Olgu, endokrinoloji polikliniğinde subklinik Cushing Sendromu kliniği ile takipteyken son başvurusunda yapılan deksametazon supresyon testinde (DST) baskılama olmamış. Görüntüleme sonuçlarında; sağ adrenal bezde 21x19 mm, sol adrenal bezde 34x30 mm adenom saptanmış. Hipofiz MR normal olarak saptanmış. Primer Makronodüler Adrenokortikal Hiperplazi düşünülen hasta tarafımıza genetik etiyolojinin aydınlatılması için yönlendirilmiş. WES analizi sonucunda klinikle ilişkili ARMC5 geninde novel olası patojenik heterozigot (NM_001288767.2) c.2577_2578del p.Ala860GlyfsTer106 frameshift varyantı tespit edildi. **TARTIŞMA:** ARMC5 geninde The Human Gene Mutation Database Professional 2023.4 şuna kadar 81 farklı varyant (52 missense/nonsense, 2 splicing, 15 small delesyon, 7 small indels, 4 gross delesyon, 1 gross insersiyon) bildirilmiştir. ARMC5 geninde saptadığımız varyant gnomAD ve ClinVar veri tabanlarında yer almayıp, novel bir varyantır. ACMG kriterlerine göre olası patojenik (LP) olarak değerlendirilmiştir. Saptadığımız varyant ACTH Bağımsız Makronodüler Adrenal Hiperplazi 2 (AIMAH2) kliniği ile ilişkilendirilmiş olup olgumuzun fenotipi ile örtüşmektedir. Olgumuzun ilk başvurusu 2017 yılında olup, bilateral adrenal bezlerde nodüler lezyonlar saptanıp deksametazon supresyon testinde baskılama görülmüştür. Sonraki süreç için takibe alınmıştır. Takibinde 2023 yılında nodüllerde büyüme görülmüş olup deksametazon supresyon testinde baskılama olmamıştır. Bu durum literatürdeki; tümör büyümesinin ve kortizol seviyelerindeki düzensizliğinin yavaş ilerlemesi sebebi ile tanının gecikmesine neden olduğu bilgisini desteklemektedir. Literatürde ARMC5 genindeki varyantlarda hipogamaglobüsemi kliniği bildirilmiş olup, bu klinik bizim olgumuzda mevcut değildir. ARMC5 gen varyantlarının tespit edilmesi PMAH olgularının erken evrede tanınmasını sağlayacaktır. Varyant saptanan olguların ailelerinin de genetik danışmalık eşliğinde taranması ile asemptomatik taşıyıcıların tespiti ve yaşam boyu takibi sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: ARMC5, Primer Makronodüler Adrenal Hiperplazi

KAYNAKLAR

Naser, N., Nava, V., Khosla, S., & Nylen, E. (2023). Allelic Variant of Armadillo Repeat Containing Protein 5 (ARMC5) in Myelolipoma Mimicking Pheochromocytoma: A Case Report. *Cureus*, 15(1).

Eghbali, M., Cheraghi, S., Samanian, S., Rad, I., Meghdadi, J., Akbari, H., & Honardoost, M. (2022). A novel ARMC5 germline variant in primary macronodular adrenal hyperplasia using whole-exome sequencing. *Diagnostics*, 12(12), 3028.

Giacché, M., Panarotto, A., Mori, L., Poliani, P. L., Lanzi, R., Lena, M. S., & Castellano, M. (2023). New pathogenic variants in ARMC5 gene in a series of Italian patients affected by primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (PBMAH). *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 11(4), e2126.

Vena, W., Morelli, V., Carrabba, M., Elli, F., Fabio, G., Muller, I., ... & Arosio, M. (2022). Case report: A novel ARMC5 germline mutation in a patient with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia and hypogammaglobulinemia. *Frontiers in Genetics*, 13, 834067.

Stratakis, C. A., & Berthon, A. (2019). Molecular mechanisms of ARMC5 mutations in adrenal pathophysiology. *Current opinion in endocrine and metabolic research*, 8, 104-111.

Assié, G., Libé, R., Espiard, S., Rizk-Rabin, M., Guimier, A., Luscap, W., ... & Bertherat, J. (2013). ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2105-2114

<https://sso.varsome.com/>

<https://www.omim.org/>

<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

P-46 Amenore Nedeni İle Başvuran 46 Xy Karyotipli Adolesanda Dhx37 Geninde C.2971 A>G (P.met991Val) Heterozigot Varyant

Özge Pelin Akbay¹, Ahmet Uçar¹, Ümran Çetinçelik¹

¹ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ: DHX37, 1157 aminoasitten oluşan, 12q24.31 kromozomal bölgesinde bulunan ve 27 ekzondan oluşan otozomal kalıtmı olup ribozom biyogenezi için önemli bir rol oynayan DExD/H-box ailesinden helikaz kodlayan gendir. Bu nedenle, DHX37 varyantları ribozomopati ile karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca XY gonadal hücrelerinde DHX37 varyantı tarafından indüklenen hatalı WNT sinyal artışıyla β -katenin stabilizasyonunu ve P53 bağımlı apoptozise yol açarak testis oluşumunu bozarak 46 XY cinsiyet gelişim bozukluğuna neden olabildiği son dönemde yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. **OLGU:** 14,5 yaş kız hasta adet görememe şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özelliği olmayan hastanın fizik bakışında ağırlık:56,2 kg (+0,5SD), boy:162,7 cm (+0,2SD) olup cinsel matürasyon evresi (CME)3 idi. Dış genital yapı tamamen dişi fenotip ile uyumlu idi. Olgumuzun kan biyokimyasında serum LH:40,6 U/L, FSH:95,2U/L, Estradiol <15ng/L olup hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu idi. Karyotip analizi 46 XY olup FISH analizinde SRY pozitif idi. Hastanın total testosteron değeri 46 XY karyotipi için düşük (45,5ng/L) idi ve testosteron öncüllerinde artış saptanmadı. Olgumuzun serum AMH ve inhibin B düzeyleri düşük idi. Pelvik manyetik rezonans görüntülemeye uterus hipoplazik (uzun çap 11 mm) olup gonadlar görüntülenemedi. Parsiyel gonadal disgenezi ön tanısı ile 46 XY CGB panelinde DHX37 geninde saptanan c.2971 A>G (p. Met991Val) heterozigot patojenik missens varyant in silico analizlerde VUS olarak değerlendirildi. Olgumuzun psikiyatrik değerlendirmesi dişi cinsel yönelim ile uyumlu idi. Olgumuzun ebeveynlerinden segregasyon analizi gönderilmiş olup henüz sonuçlanmamıştır. **SONUÇ:** Olgumuz 46 XY CGB’de DHX37 geninde heterozigot varyantların etiolojide yer alabileceği savını desteklemektedir. Fonksiyonel çalışmaların yapılması saptanan varyantın klinik korelasyonunu desteklemesi açısından önem taşımaktadır. **KAYNAKÇA:** 1. de Oliveira FR, Guaragna MS, Maciel-Guerra AT, et al. DHX37 and the Implications in Disorders of Sex Development: An Update Review. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(5):433-444. doi:10.1159/000535969 2. da Silva TE, Gomes NL, Lerario AM, Keegan CE, Nishi MY, Carvalho FM, et al. Genetic evidence of the association of DEAH-box helicase 37 defects with 46,XY gonadal dysgenesis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):5923–34. 3. McElreavey K, Jorgensen A, Eozenou C, Merel T, Bignon-Topalovic J, Tan DS, et al. Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase DHX37 are a frequent cause of 46,XY gonadal dysgenesis and 46,XY testicular regression syndrome. *Genet Med.* 2020;22(1): 150–9. 4. Wan Y, Yu R, Luo J, Huang P, Zheng X, Sun L, et al. A novel DEAH-box helicase 37 mutation associated with differences of sex development. *Front Endocrinol.* 2023;14: 1059159. 5. McElreavey K, Pailhoux E, Bashamboo A. DHX37 and 46,XY DSD: A New Ribosomopathy?. *Sex Dev.* 2022;16(2-3):194-206. doi:10.1159/000522004

Anahtar Kelimeler: amenore, 46XY cinsiyet gelişim bozukluğu, DHX37

KAYNAKÇA:

1. de Oliveira FR, Guaragna MS, Maciel-Guerra AT, et al. DHX37 and the Implications in Disorders of Sex Development: An Update Review. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(5):433-444. doi:10.1159/000535969

2. da Silva TE, Gomes NL, Lerario AM, Keegan CE, Nishi MY, Carvalho FM, et al. **Genetic evidence of the association of DEAH-box helicase 37 defects with 46,XY gonadal dysgenesis spectrum.** J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(12):5923–34.
3. McElreavey K, Jorgensen A, Eozenou C, Merel T, Bignon-Topalovic J, Tan DS, et al. **Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase DHX37 are a frequent cause of 46,XY gonadal dysgenesis and 46,XY testicular regression syndrome.** Genet Med. 2020;22(1): 150–9.
4. Wan Y, Yu R, Luo J, Huang P, Zheng X, Sun L, et al. A novel DEAH-box helicase 37 mutation associated with differences of sex development. Front Endocrinol. 2023;14: 1059159.
5. McElreavey K, Pailhous E, Bashamboo A. DHX37 and 46,XY DSD: A New Ribosomopathy?. Sex Dev. 2022;16(2-3):194-206. doi:10.1159/000522004

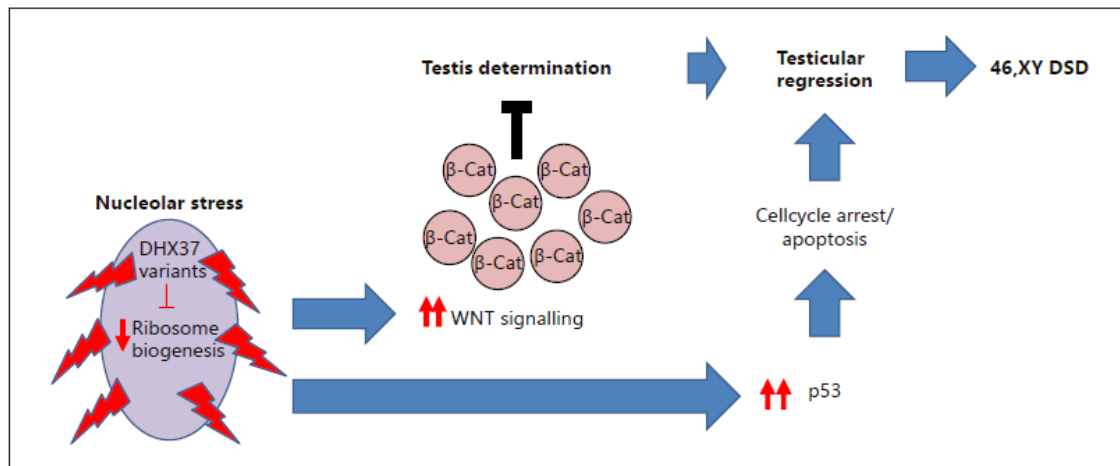


Fig. 4. Model of DHX37-associated 46,XY gonadal dysgenesis and testicular regression syndrome (TRS). A disruption of ribosome biogenesis due to DHX37 variants causes nucleolar stress. Cells such as pre-Sertoli cells, which experience nucleolar stress, accumulate cytosolic pro-ovary β -catenin that in turn disrupts testis determination. Nucleolar stress response also results in cell cycle arrest and apoptosis through the activation of p53 stabilization which contributes to the TRS.

P-47 Triple A Sendromu: Fenotipik ve Genotipik Çeşitlilik Ve Yeni Bir Aaas Gen Varyantı

Sabina Sharifova Mirzayev¹, Cansu Koç Çalışkan¹, Melek Yıldız¹, Aslı Derya Kardelen Al¹, Ayça Aslanger², Şükran Poyrazoğlu¹, Feyza Darendeliler¹, Firdevs Baş¹

1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

2 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Triple A veya Allgrove sendromu otozomal resesif olarak kalıtılan; akalazya, alakrimea ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) direncine bağlı adrenal yetmezlikle seyreden nadir multisistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada, Triple A Sendromu tanısı konulan 10 olgunun fenotipik ve genotipik özelliklerini sunmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışmamızda 1996-2024 yılları arasında çocuk endokrinoloji polikliniğinden takip edilen, 7 aileden 10 olgunun verileri dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve genetik mutasyonları kaydedildi. **Bulgular:** Olguların 7'si erkek, 3'ü kız olup median yaş 11 (6–35) yaş idi. 7 ailenin 5'inde (%71) anne ve baba arasında akraba evliliği varken, bir ailede ebeveynler aynı köydendi. Tüm olgular miadında doğmuş olup, 9 hasta gestasyon yaşına göre normal, 1 hasta ise düşük (SGA) olarak doğmuştu. Tüm olgularda alakrimea tespit edilirken, adrenal yetmezlik ve akalazya 9 olguda (%90) görüldü. Adrenal yetmezlik, olgularımızda en erken 2 yaşında, en geç 8 yaşında ortaya çıkmıştır. Akalazya ise en küçük 1,5 yaşında, en büyük 17 yaşında gelişmiştir. Ek klinik bulgular arasında mineralokortikoid eksikliği (%40), epilepsi (%40), boy kısalığı (%40), osteoporoz (%10), osteopeni (%10), hipogonadotropik hipogonadizm (%10), kriptorşidizm (%10), anal atrezi (%10) ve doğumsal kalça displazisi (%10) yer aldı. Ektodermal bulgular ve otonomik bulgulardan kuru cilt (%60), ağız kuruluğu (%30), aşırı terleme (%50) ve multipl diş çürükleri (%90) tespit edildi. Nörolojik bulgular arasında hiperrefleksi (%50), kuadripleji (%10), konuşma gecikmesi (%50), hafif mental retardasyon (%40) ve ağır mental retardasyon (%10) bulundu. Aynı zamanda dismorfik özellikler (içer yerleşimli gözler, palpebral fissürlerin aşağı çekik olması, belirgin ve büyük kulaklar, pektus ekskavatum, araknodaktili, eklemlerde hiperektansibilite), tenar ve hipotenar atrofi (%40) bulundu. Genetik analizlerde, literatürde daha önce tanımlanan mutasyonlardan bir ailede AAAS geni c.967_968del p.(Leu323Valfs*8) homozigot çerçeve kayması, iki ailede c.1066_1067delCT (p.Leu356fs) homozigot çerçeve kayması saptandı. Bir olgumuzda karyotip analizi sonucunda 46,XY,inv(9)(p11q13) tespit edildi. Aynı olgumuzda AAAS geninde c.145C>T (p.Gln49)* “nonsense” mutasyon belirlendi. Bu mutasyon, ALADIN proteininin erken sonlanmasına neden olan bir anlamsız mutasyon olup literatürde daha önce bildirilmemiştir. **Sonuç:** Triple A Sendromu'nda fenotipik çeşitlilik ve genetik farklılıklar dikkat çekicidir. Bir olgumuzda saptanan ALADIN proteininin fonksiyon kaybına yol açtığı düşünülen yeni mutasyon, Triple A Sendromu'nun bilinen genetik spektrumunu genişletmektedir. Özellikle alakrimea ve adrenal yetmezlik gibi temel semptomlarla başvuran hastalarda genetik analizin önemi bir kez daha vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Triple A, genetik, Allgrove, akalazya, alakrimea, adrenal yetmezlik

P-48 Nadir Bir Gonadal Disgenezi Nedeni Pontoserebellar Hipoplazi Tip 7

Hasan Arı¹, Ayberk Türkyılmaz², Şenay Savaş Erdeve³

1 Ankara Etlik Şehir Hastanesi

2 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

3 Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Giriş: Pontoserebellar hipoplazi tip 7 (PCH7), 1p34 kromozomu üzerinde yer alan TOE1 (Target Of EGR1, Exonuclease) genindeki biallelik varyantlar ile ortaya çıkmaktadır. Hastalığın klinik bulguları arasında zihinsel yetersizlik, hipotoni, ve atipik genitalya bulunmaktadır. Burada zihinsel yetersizlik, mikrosefali ve gonadal disgenezi bulguları olan, TOE1 geninde daha önce bildirilmemiş biallelik varyant saptanan bir hasta sunulacaktır. Olgu: 15 aylık kız hasta, dismorfik yüz bulgusu nedeniyle başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 38 hafta 4300 gram C/S ile doğduğu öğrenildi. Soygeçmişinde akrabalık öyküsü olan hastanın ablasının zihinsel yetersizlik ile takip edildiği ve 13 yaşında exitus olduğu öğrenildi. Boyu 76,8 cm (-1,17 SDS), kilosu 8,6 kg (-1,99 SDS), baş çevresi 41,8 cm (-4,12 SDS), vücut kitle indeksi 14,58 kg/m² (-1,74 SDS) idi. Hastanın fizik muayenesinde belirgin mikrosefali, burun kökü basıklığı, mikrognati, yüksek damak, büyük kulakları mevcuttu. Genital muayenesi dişi fenotip ile uyumlu olup, palpe edilebilen gonad yoktu. Tanner evrelemesinde telarş ve pubarş evresi 1'di. Zihinsel yetersizliği olan hastanın konuşma ve yürüme fonksiyonu yoktu. Tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri normal saptanan hastanın, tiroid fonksiyon testleri normaldi. FSH 45,5 IU/L, LH 1,3 IU/L, E2<5 ng/L, testosteron <2,5 ng/dl, AMH<0,01 mg/L, AFP 4,5 (normal<11) µg/L, HCG 0,7 IU/L saptandı. Ekokardiyografi sonucu normal saptanan hastanın, abdomen ultrasonografisinde nefrolitiazis saptandı. Pelvik ultrasonografide uterus ve overlerin seçilemediği, pelvik ve inguinal bölgede testise ait olabilecek görünümün olmadığı saptandı. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde hidrosefali ve korpus kallosum hipoplazisi saptandı. Gonadal disgenezi, mikrosefali, zihinsel yetersizlik bulguları olan hastanın kromozom analizi 46,XY olarak sonuçlandı. Yapılan ekzom analizinde, TOE1 geninde c.725C>G (p.S542C) homozigot klinik önemi bilinmeyen literatürde daha önce bildirilmemiş bir varyant saptandı. Segregasyon analizinde anne babasının heterozigot olduğu görüldü. Sonuç: Gonadal disgenezi, mikrosefali, zihinsel yetersizlik, pontoserebellar hipoplazi bulguları olan hastalarda Pontoserebellar hipoplazi tip 7 mutlaka akla gelmelidir. Tanının moleküler olarak doğrulanması, genetik danışmanlık ve preimplantasyon tedavi seçeneklerine imkanlarının sağlanması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: zihinsel yetersizlik, gonadal disgenezi, pontoserebellar hipoplazi

P-49 Fraser Sendromu ile İlişkili Cinsiyet Gelişim Bozuklukları

Elif Keleştemur¹, Buşra Gürpınar Tosun¹, İlknur Kurt¹, Şenol Demir², Serap Turan¹,
Abdullah Bereket¹, Tülay Güran¹

1 Marmara Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Ve Diyabet Bilim Dalı

2 Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

Giriş Fraser sendromu, nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir genetik hastalık olup, genellikle göz, renal, deri ve ürogenital sistemdeki anormallikler gibi birden fazla organı etkileyen geniş bir klinik tablo ile kendini gösterir. Özellikle, cinsiyet gelişiminde rol oynayan yapısal bozukluklar görülebilir ve cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) ile kombinasyonu, klinik pratiği daha karmaşık hale getirebilir ve multidisipliner bir yaklaşımı gerektirebilir. Bu vaka serisinde, Fraser sendromu ve CGB olan iki olguyu sunacağız. Olgu 1 Yedi aylık hasta, midshaft hipospadias nedeniyle tarafınıza yönlendirildi. 38. gestasyonel haftada, 2580 gr doğmuş ve kolobom, nötrope ve laringomalazi nedeniyle takipli olan hastanın 1. derece kuzen olan ebeveynlerinde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Yapılan ilk fizik muayenede antropometrik ölçümleri yaşlıları ile uyumlu olan hastada hipertelorizm, sindaktili, frontal bossing, küçük kulak, yüksek damak, kolobom, sol 1/3 göz kapağı yokluğu, bilateral inguinal herni saptandı. Mikropenis (gerdirilmiş penis boyu: 2.2 x 1.2 cm), midshaft hipospadias ve komplet skrotal füzyon mevcuttu, testisler 1.5 cc ölçüldü. Endokrinolojik ve sistemik değerlendirme: Hipotiroidi ve primer adrenal yetmezlik saptanan hastaya LT4 ve hidrokortizon tedavileri başlanırken, diğer hipofiz tetkikleri normaldi. Batın USG, EKO, beyin MR ve EEG normal saptandı. Genetik değerlendirme: Karyotip analizi, 46,XY olarak sonuçlandı. Konjenital nötrope açısından yapılan genetik testlerde HAX1 geninde (NM_006118) c.430dup (p.Val144Glyfs*5) homozigot mutasyon saptanmış olup, hastaya 1 yaş 2 aylıkken akraba dışı hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanmıştır. Ek muayene bulguları nedeniyle yapılan bukkal mukoza DNA WES analizinde: • FRAS1 NM_001012631 c.4033del p.Met1345Cysfs*38 homozigot olarak sonuçlandı. Olgu 2 Yedi yaş 4 aylık hasta, CGB değerlendirmesi için merkezimize yönlendirildi. Öyküsünde, komplikasyonsuz bir gebelik süreci ve term doğumla 3300 g doğum ağırlığıyla doğmuş olup, postnatal dönemde herhangi bir sağlık sorunu yaşamamış. İkinci derece kuzen olan ebeveynlerinde ve soygeçmişinde genetik ya da nörolojik bir hastalık bulunmamaktadır. Fizik muayenede, hastanın antropometrik ölçümleri yaşıyla uyumlu olarak normal, ancak yapılan değerlendirmede; bilateral kriptofthalmus, küçük kulak, hipertelorizm, uzun filtrum saptandı. Sistemik muayene doğaldı, prepubertal olan hastada tek ürogenital açıklık, posterior füzyon ile birlikte labia majörlerde hipoplazi saptandı. Endokrinolojik ve sistemik değerlendirmeler normal olan hastanın genetik değerlendirmesinde; Karyotip 46,XX ve yapılan FRAS1 geni mutasyon analizi; • FRAS1 p.Arg1244X (c.3730 C>T) homozigot olarak sonuçlandı. Sonuç Fraser sendromu, FRAS1 (4q21.21), FREM2 (13q13.3) ve GRIP1 (12q14.3) genlerindeki mutasyonlarla ilişkili bir hastalıktır ve bu sendromun tipik bulguları arasında kriptofthalmus, küçük kulak, hipertelorizm, uzun filtrum, kolobom ve genital hipoplazi yer alır. Her iki hasta da Fraser sendromunun bu klinik bulgularını taşımakta olup, genetik analizlerinde FRAS1 geninde mutasyon saptanmıştır. Fraser sendromu ve CGB arasındaki ilişki, genetik mutasyonların ve fenotipik bulguların karmaşık bir etkileşimini yansıtmaktadır. Bu hastaların izlenmesinde multidisipliner bir yaklaşım, genetik, endokrinolojik ve klinik değerlendirmelerin bir arada yapılması önem arz etmektedir. Erken tanı ve doğru tedavi, hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilir ve hastalığın kontrol altında tutulmasına yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: cinsiyet gelişim bozukluğu, Fraser sendrom

P-50 Nadir Bir Gonadal Disgenezi Nedeni: Dört Yeni Hasta Ile Nivelon-Nivelon-Mabille Sendromu

Ayşe Burcu Doğan Arı¹, Hasan Arı², Ayberk Türkyılmaz³, Kerem Teralı⁴, Gönül

Büyükyılmaz¹, Şenay Savaş Erdeve², Esra Kılıç¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi

3 Karadeniz Teknik Üniversitesi Trabzon

4 Cyprus Health And Social Sciences University Faculty Of Medicine

Giriş: Nivelon Nivelon Mabille Sendromu (NNMS) (#600092) mikrosefali, santral sinir sistemi anomalileri, iskelet bulguları, 46,XY gonadal disgenezi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Hedgehog acyltransferase (HHAT) genindeki biallelik varyantlar ile ortaya çıkmaktadır. HHAT geni embriyonik gelişim ve büyüme üzerine etkili, hedgehog proteinlerini palmitoylate eden bir hedgehog asetiltransferaz proteini kodlamaktadır ve HHAT genindeki varyantlar geniş bir fenotip spektruma neden olmaktadır. Daha önce postnatal yaşayan sekiz hasta bildirilmiştir. Burada mevcut bulgularla NNMS düşünülen, moleküler konfirme edilen ve literatürde daha önce bildirilmeyen varyantları olan 2 aileden 4 yeni hasta sunulmaktadır. Bulgular Hasta 1: 11 yaşında kız hasta, kliteromegali şikayeti ile başvurdu. Soygeçmişinde akrabalık öyküsü vardı. Mikroftalmi, yukarı dönük palpebral fissür, mikrosefali, brakidaktili, öğrenme güçlüğü bulguları ile takipliydi. Genital muayenesinde 4 cm fallus, kordea, bifid skrotum, tek üretral açıklık, inguinal gonadal testisleri mevcuttu. Uzun kemiklerde ve bilateral metakarpalarda kısalığı olan hastanın; kas spazmı, kreatin fosfokinaz yüksekliği, kolobom, optik sinir hipoplazisi, serebellar vermis hipoplazisi bulguları mevcuttu. Kromozom analizi 46,XY olarak sonuçlanan hastada mevcut klinik ve radyolojik bulgularla NNMS düşünüldü ve ekzom analizinde HHAT geninde compound heterozigot c.218G>A p.W73* NM_018194.6 muhtemel patojenik varyant ve c.972C>G p.C324W NM_018194.6 klinik önemi bilinmeyen varyant saptandı. Varyant daha önce literatürde bildirilmemişti. Segregasyon analizinde babada c.218G>A p.W73* heterozigot varyant, annede c.972C>G p.C324W heterozigot varyant saptandı. Hasta 2: 14 yaş kız hasta (hasta 1'in ablası), mikrosefali, mikroftalmi, yukarı dönük palpebral fissür, brakidaktili mevcuttu. Genital muayenesi normal dişi görünümündeydi. Epilepsi, öğrenme güçlüğü, kas spazmı ile takip edilen hastanın, direkt grafisinde uzun kemiklerde kısalık, metafizlerde genişleme, metakarp kısalığı mevcuttu. Serebellar vermis hipoplazisi, optik disk kolobomu ve optik sinir hipoplazisi olan hastanın kromozom analizi 46,XX olarak sonuçlandı. Hastada NNMS düşünüldü ve HHAT geninde compound heterozigot c.218G>A p.W73* NM_018194.6 muhtemel patojenik varyant ve c.972C>G p.C324W NM_018194.6 klinik önemi bilinmeyen varyant saptandı. Hasta 3: 9 aylık erkek hasta, atipik genitalya, hipospadias nedeniyle başvurdu. Soygeçmişinde akrabalık mevcuttu. Nöromotor gelişimi yaşıtları ile uyumlu olan hastanın mikroftalmi, yukarı dönük palpebral fissür, mikrosefali bulguları mevcuttu. Hastanın genital muayenesi penoskrotal hipospadias, bilateral gonadlar skrotumda olarak değerlendirildi. Kreatin fosfokinaz yüksekliği ve direkt grafilerinde metafizlerde genişlemesi olan hastanın göz muayenesinde kolobom mevcuttu. Kranial manyetik rezonans (MR) görüntülemesi normal olarak sonuçlanan hastanın kromozom analizi

46,XY olarak sonuçlandı. Hastada mevcut bulgularla NNMS düşünöldü ve yapılan ekzom analizinde HHAT geninde c.176A>G p.Glu59Gly NM_001122834.4 homozigot klinik önemi bilinmeyen, literatürde daha önce bildirilmeyen varyant saptandı. Segregasyon analizinde anne ve babanın heterozigot olduğu göröldü. Hasta 4: 4 yaş erkek hasta (hasta 3'ün abisi), hipospadias nedeniyle başvırdı. Nöromotor gelişimi yaşıtları ile uyumlu olan hastanın yukarı dönük palpebral fissür, mikrosefali bulguları mevcuttu. Genital muayenesinde 4 cm fallus, hipospadias, penil fistül, bilateral skrotal testis saptandı. Kreatin fosfokinaz yüksekliği saptanan hastanın direkt grafilerinde epifiz, metafizlerde genişleme, metakarp kısalığı mevcuttu. Kranial MR sonucu normaldi. Kromozom analizi 46,XY olarak sonuçlandı ve hastada mevcut bulgularla NNMS düşünöldü. HHAT geninde c.176A>G p.Glu59Gly NM_001122834.4 homozigot klinik önemi bilinmeyen varyant olduğu göröldü. Sonuç: 46,XY gonadal disgenezi, mikrosefali, kolobom, iskelet displazisi ve serebellar vermis hipoplazisi bulguları olan hastalarda NNMS mutlaka düşünölmelidir. Doğru tanı, klinik farkındalığı artırmak, hasta yönetimini optimize etmek ve etkilenen ailelere genetik danışmanlık sunmak açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: HHAT, serebellar vermis hipoplazisi, mikrosefali, ekzom analizi, gonadal disgenezi

P-51 45, Xy, Rob (14;14) (Q10;q10) Karyotipi Ile Başvurup Maternal Upd14, Temple Sendromu Tanısı Alan Nadir Bir Olgu

Durdugul Ayvıldız Emecen¹, Ceren Yılmaz Uzman¹, Eren Er², Filiz Hazan¹

1 Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

2 İzmir Şehir Hastanesi

Giriş: Temple sendromu 14q32 bölgesinde imprinting defektine bağlı oluşan nadir bir genetik sendromdur. 14. kromozomun maternal uniparental disomisi (UPD(14)mat), 14q32 bölgesinin paternal delesyonu veya MEG3-DMR bölgesinin izole metilasyon defekti sonucu oluşur. Başlıca klinik bulguları nöromotor gelişim geriliği, büyüme geriliği ve puberte prekoksudur. Burada prenatal büyüme geriliği nedeniyle amniosentez yapılan ve prenatal karyotip analizinde de novo 45,...rob(14;14)(q10;q10) tespit edilen bir olgunun, 4 yaşında büyüme geriliği, kriptoorşidizm, epilepsi ve multipl konjenital anomali nedeniyle başvurup maternal UDP14 tanısının kesinleşmesi aşamalarının literatür ile karşılaştırılarak sunulması amaçlanmıştır. Olgu: 4 yaşında erkek hasta çocuk genetik hastalıkları polikliniğine büyüme geriliği nedeniyle yönlendirilmişti. Hastanın prenatal öyküsünde büyüme geriliği nedeniyle amniosentezden yapılan karyotip analizinde de novo 45,...rob(14;14) (q10;q10) tespit edilmişti. 1 yaşında kriptoorşidizm nedeniyle operasyon öyküsü vardı. 2 yaşında epilepsi tanısı ile takibe alınmıştı. Hastanın anne ve babası arasında 2. dereceden kuzen evliliği mevcuttu. Fizik muayenesinde boyu: 95 cm (-3 SDS), vücut ağırlığı: 11 kg (-3 SDS), baş çevresi: 46,5 cm (-3SDS) idi. Dismorfolojik muayenesinde frontal bossing, mikrognati, küçük el ve ayaklar, dar göğüs kafesi mevcuttu. Yapılan Ekokardiyografisinde Ventriküler septum defekti saptanmıştı. Postnatal karyotip analizi 45,XY,rob(14;14) (q10;q10) saptanmıştı.Kriptoorşidizm nedeniyle gönderilen 46,XY CGB paneli normal saptanmıştı. Mikroarray analizi normal saptanmıştı.Hastadan kemik survey istendi ve normal saptandı. Karyotip analizinde robertsonian dengeli translokasyonu bulunan hastada, UDP14 riski nedeniyle UDP14 metilasyon spesifik MLPA analizi istendi. Yapılan MLPA analizinde UDP(14)mat ile uyumlu metilasyon kaybı tespit edilen hasta Temple sendromu tanısı aldı. Sonuç: 45,XY, rob(14;14) normal olabileceği gibi, UPD(14)mat (Temple sendromu) veya UDP(14)pat (Kagami-Ogata sendromu) saptanması durumunda iki farklı kliniğe sebep olan; Prader Willi ve Silver Russel benzeri sendromlarda ayırıcı tanıda yer alması gereken nadir genetik hastalıklardandır.

Anahtar Kelimeler: temple sendromu, büyüme geriliği, robertsonian translokasyon

P-53 Nadir Bir İskelet Displazisi; Kleidokraniyal Displazi Tanılı Beş Olgu

Gökçen Karamık¹, Nuray Öztürk², Öznuur Yılmaz Bayer³, Güldeniz Öner³, Gizem Nacak³, Ayşe Esra Manguoğlu⁴, Özden Altıok Clark⁵, Banu Nur³, Ercan Mihçı³

1 Antalya Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye

2 Gaziantep Şehir Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Bölümü, Gaziantep, Türkiye

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

4 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

5 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye.

GİRİŞ: Kleidokraniyal displazi (KKD, OMIM #119600); kraniyal sütürlerin kapanmasında gecikme, klavikuların hipoplazisi veya yokluğu, diş anomalileri ile seyreden otozomal dominant kalıtmımlı nadir bir iskelet displazisidir. Olgularda bu klasik triadla birlikte daha hafif bulguların görüldüğü alt gruplar ve izole diş anomalisi şeklinde de klinik dağılım görülebilmektedir. KKD, kromozom 6p21’de bulunan RUNX2 genindeki heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonundan kaynaklanır. RUNX2 geni osteoblast farklılaşmasını ve iskelet morfogenezini aktive eden bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Klasik bulguları olan olguların boyu kısadır, fontaneleri doğumdan itibaren büyük ve açıktır ve hatta erişkin dönemde dahi açık kalabilir. Klavikula hipoplazisi nedeni ile dar ve öne eğimli omuzları bulunur. Diş anomalileri arasında kalıcı dişlerin çıkmaması, süt dişlerinin dökülmemesi ve fazla sayıda diş bulunması sayılır. Frontal belirginlik, hipertelorizm, orta yüz retrüzyonu ve deprese burun kökü fasiyal özelliklerdir. Çeşitli ekstremitte anomalileri, radyolojik anormallikler eşlik edebilir. Zeka genellikle normaldir. Burada dört aileden KKD tanısı almış beş olgu sunulmuştur. **OLGULAR** Olgu-1; 9 yaşında kız hasta hiperdonti, füzyone diş ve fontanelde geç kapanma nedeni ile değerlendirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan anne babadan 39 haftalık 5750 gr olarak doğmuştu. Fizik muayenesinde hipertelorizm, makrosefali, brakidaktili, tırnak hipoplazisi, skolyoz ve omuz birleştirmesinde kolaylık görüldü. Ekokardiyografisinde mitral kapak prolapsusu vardı. Röntgenlerinde klavikula hipoplazisi mevcuttu. Boy SDS’si -1,12 idi. Olgu-2; 1 yaşında kız hasta tek taraflı klavikula hipoplazisi, eklem laksitesisi, bilateral gelişimsel kalça displazisi, ön fontanel açıklığının geniş olması nedeni ile değerlendirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan anne babadan 39 haftalık 3800 gr makat geliş olarak doğmuştu. Fizik muayenesinde hipertelorizm, frontal bossing, orta yüz hipoplazisi mevcuttu. Boy SDS’si -0,82 idi. Olgu-3; 2 yaş 3 aylık kız hasta ön fontanel kapanmasında gecikme nedeni ile değerlendirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan anne babadan 38 haftalık 3310 gr olarak doğmuştu. Fizik muayenesinde makrosefali, pektus deformitesi, diş hipoplazisi, lordotik yürüyüş mevcuttu, klavikularları palpe edilememişti, tırnaklarında hipoplazi ve brakidaktilisi mevcuttu. Boy SDS’si 0,88 idi. Olgu-4 ve Olgu-5 13 yaşında tek yumurta ikizi erkek kardeşler, dişlerin dökülmemesi, hiperdonti nedeni ile değerlendirildi. Aralarında akrabalık bulunmayan anne babadan 28 haftalık 1350 gr olarak doğmuşlardı. Fizik muayenelerinde kalabalık diş görünümü ve dar omuz görünümü vardı. Röntgenlerinde klavikula aplazisi mevcuttu. Boy SDS’leri yaşları ile uyumlu idi (sırası ile -0,6 ve -0,56). Kleidokraniyal displazi ön tanısı ile yapılan moleküler gen analizlerinde RUNX2 geninde Olgu-1’de c.568C>T (p.Arg190Trp) patojenik, Olgu-2’de c.310G>T (p.Glu104*) olası patojenik (yeni varyant), Olgu 3,4 ve 5’te patojenik c.577C>T (p.Arg193*) heterozigot varyant saptandı. **SONUÇ** KKD; fontanelin açık olması, klavikula hipoplazisi veya yokluğu ve diş anomalileri gibi spesifik bulguları olan ve genetik iskelet hastalıkları nozolojisinde Grup 33’te yer alan nadir bir iskelet displazisidir. Hastaların bir kısmında, boyun normalden kısa olması da önemli bir bulgudur. Bu çalışmada KKD tanısı almış olgularımızın genotip-fenotip, klinik-radyolojik değerlendirilmesi yapılarak farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: RUNX2, kleidokraniyal displazi, klavikula hipoplazisi

P-54 Phelan-Mcdermid Sendromunda Klinik Çeşitlilik: Mikrosefali Boy Kısaldığı Olan Olgu

Hacer Ukba Kına¹, Engin Altundağ², Ayşegül Yılmaz³

1 Trabzon Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Abd

3 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bd

Giriş: Phelan-McDermid sendromu (PMS, OMIM #606232), 22q13.3 delesyonu veya SHANK3 genindeki patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkan, değişken özelliklere sahip gelişimsel gerilikle seyreden nadir bir hastalıktır. Prevalansı yaklaşık 1/8000-1/10.000 olarak bildirilmektedir. Klinikte çoğunlukla hipotoni, makrosefali, uzun boy, konuşmada belirgin gerilik, davranış bozuklukları, ağır zihinsel yetersizlik bildirilmektedir. Bu raporda sendromun nadir bulgularından olan mikrosefali ile başvuran PMS'li olgu sunulmaktadır. Olgu sunumu: Gelişimsel gerilik ve mikrosefali nedeni ile kliniğimize yönlendirilen 2 yaş 8 aylık kız hastanın öyküsünde 3300 gram ağırlığında vaginal yolla doğurtulduğu öğrenildi. Nöromotor gelişim basamaklarında 9. Ayında desteksiz oturmaya başladığı, 2 yaşında destekle adımladığı öğrenildi. Halen desteksiz yürüyemeyen ve konuşamayan hastanın 1 yaşına kadar inatçı kusmalarının olduğu öğrenildi. Fizik bakışında göz teması kurabilen ve sosyal gülümsemesi olan hastada mikrognați, arkaya dönük ve büyük kulaklar, mikrosefali (44cm, <3p, -3 SDS), boy kısalığı (80cm, <3p, -2SDS), hipotoni ve umbilikal herni saptandı. Soygeçmişinde anne ve baba arasında akrabalık olmadığı, teyzesinde işitme kaybı ve konuşmada gerilik olduğu öğrenildi. Kranial MR'ında bilateral periventriküler lineer sınırdaki lökomalazik değişiklikler saptandı. Kromozom analizi 46,XX saptanan hastanın array CGH analizinde 22. kromozomun q13.2q13.33 bandında 7.6 Mb büyüklüğünde delesyon saptandı. 65 morbid OMIM geni içeren bu bölge SHANK3 genini de içeriyordu ve bu bulgularla hastamız Phelan McDermid sendromu tanısı aldı. Aileye genetik danışma verildi ve segregasyon analizi planlandı. Tartışma: PMS, SHANK3 geni haployetmezliği ile karakterize, delesyon ve SHANK3 varyantına bağlı olarak değişken fenotip gösterebilen bir sendromdur. SHANK3 geni, sinaptik iskelet yapısında bulunan SHANK3 proteinini kodlar. Bu gendeki delesyonlar veya mutasyonlar, eksitator ve inhibitör sinaptik yollar arasındaki dengeyi bozarak davranışsal bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. PMS tanısı genellikle 22. Kromozomun uzun kolunun 13.2-13.3 arasındaki delesyonların gösterilmesiyle konulmaktadır. Ayrıca 22. Kromozomun ring formasyonu gibi karmaşık yeniden düzenlemeler de tanımlanmıştır. Fenotipik çeşitlilik benzer boyutta delesyona sahip bireylerde farklılık gösterebildiği rapor edilmiştir. Literatürde çoğunlukla PMS'li bireylerde makrosefali ve uzun boy bildirilmesine rağmen vakaların %9'unda kısa boy, %16'sında ise mikrosefali nadir bulgu olarak tanımlanmıştır. OSB, nöbet, ağrı duyu bozukluğu hastalığın sık görülen bulguları arasında olmakla birlikte bu bulgular açısından hastanın klinik takipleri devam etmektedir. Sonuç olarak hastamızda görülen bulgular, PMS'li hastaların nadir görülen fenotipik özelliklerini yansıtmaktadır. Bu durum, PMS'nin fenotipik spektrumundaki çeşitliliği ve nadir alt grupların daha ayrıntılı araştırılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Phelan McDermid, 22q13.3, mikrosefali, boy kısalığı

P-55 22Q11.22Q11.23 Duplikasyonu Saptanan, Hiperaktivite ve Öğrenme Güçlüğüne Sahip Büyüme Hormonu Eksikliğine Bağlı Boy Kısaldığı

Can Alp Genç¹, Mehmet Boyraz², Esra Kılıç³, Fatih Gürbüz²

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

2 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi

3 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Genetik

Giriş: Boy kısaldığı, pediatrik endokrinoloji kliniğine başvurunun en yaygın nedenlerindendir. Boyun ortalamasının 2 standart sapma skorundan (SDS) daha az olması olarak tanımlanır. Boy kısaldığı olan çocukların yalnızca küçük bir kısmında altta yatan patoloji saptanabilmektedir. İdiyopatik boy kısaldığının teşhisinde ve yetersiz büyümesi olan çocukların genetik incelemesinde yeni teknolojilerin rolü önemlidir. Son zamanlarda, distal 22q11.2 mikroduplikasyonları olan birçok hasta bildirilmiştir. Distal 22q11.2 mikroduplikasyonlarının fenotipik özelliklerinin değişken olduğu ve bazı çelişkili özelliklerin bulunduğunu gösterilmiştir. Bunlar arasında mikrosefali, hipotelorizm ve palpebral fissürlerin aşağıya doğru çekik olması vardır. Ayrıca birçok ailesel olgu ve taşıyıcı ebeveynin normal fenotipik özellik gösterdiği de bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu hastaların çoğunun gelişimsel gecikme, kas hipotonisi ve epilepsi gibi klinik özellikleri paylaştığı söylenmektedir. Gelişimsel gecikme, hiperaktivite, epilepsi ile birlikteliği olan 22q11.2 mikroduplikasyonuna sahip bir vaka bildirilmiştir. Olgu sunumu: Öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu nedeniyle beş yıllık izlemde olan 11 yaşındaki kız hasta, takibinde boy kısaldığının saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. 38+5 hafta 2870 gr doğum öyküsü olan olgunun anne baba arasında akrabalık mevcuttu. Anne boyu 154,2 cm (-1,52 SDS), baba boyu 170,1 cm (-0,99 SDS), hedef boyu 155,65 cm (-1,27 SDS) olan hastanın yapılan fizik muayenesinde boyu 130,5 cm (-2,1 SDS), ağırlığı 30,2 kg (-1,19 SDS), baş çevresi 51 cm (-1,63 SDS), vücut kitle indeksi 17,73 kg/m² (-0,1 SDS), kulaç boyu 125 cm, puberte muayenesinde tanner evre 2 (T2P2) olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı normal, ferritin:50 mcg/L, vitamin B12: 305 ng/L, 25-OH D vitamini: 57 ug/L, TSH: 1,31 mU/L (0,64-6,27), serbest T4 0,99 ng/dl (0,86-1,4), ACTH: 18,2 pg/ml (<46), kortizol: 12,0 mcg/dl (5,2-22), FSH:3,3mIU/L, LH<0,07 3,3mIU/L, estradiol 18 ng/L, IGF-1 (Insulin Like Growth Factor1): 87 mcg/dl (118-448), IGFBP-3 4,1 mg/L (2,4-8,4) olarak sonuçlandı. Kemik yaşı 8 yaş 10 ay olarak değerlendirildi. Muayenesinde majör dismorfik bulguları olmayan hastanın derin yerleşimli gözler ve hafif retrognati gibi minör dismorfik bulguları mevcuttu. Boy kısaldığına eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile öğrenme güçlüğü olması üzerine patolojik boy kısaldığına sebep olabilecek bir sendromik boy kısaldığı olabileceği düşünüldü, karyotip analizine ek olarak mikroyarray analizi istendi. Karyotip analizi 46,XX, mikrodizin analizinde 22q11.22q11.23 bölgesinde 2 megabaz büyüklüğünde heterozigot duplikasyon saptandı. Yıllık uzama hızı 4,1 cm/yıl olan hastaya yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinin pik yanıtları sırasıyla 3,63 ug/L ve 2,49 ug/L olarak sonuçlandı ve büyüme hormonu eksikliği saptandı. Transtorasik ekokardiyografi ve abdominal ultrasonografisinde patoloji saptanmadı. İşitme testi normal, göz muayenesinde miyopi saptandı. Kranial ve hipofiz manyetik görüntüleme ile anne ve babadan segregasyon analizi gönderilmesi planlandı. Sonuç olarak etiyolojisi belirlenemeyen patolojik boy kısaldıklarında öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğuna sahip olgularda karyotip sonrası mikroyarray ile değerlendirme önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Duplikasyon, öğrenme güçlüğü, hiperaktivite, boy kısaldığı

1. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. Vol. 44, Growth Hormone and IGF Research. Churchill Livingstone; 2019. p. 20–32.
2. Davies JH, Cheetham T. Investigation and management of tall stature. Vol. 99, Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group; 2014. p. 772–7.
3. Shimojima K, Imai K, Yamamoto T. A de novo 22q11.22q11.23 interchromosomal tandem duplication in a boy with developmental delay, hyperactivity, and epilepsy. Am J Med Genet A. 2010 Nov;152(11):2820–6.
4. Coppinger J, McDonald-McGinn D, Zackai E, Shane K, Atkin JF, Asamoah A, et al. Identification of familial and de novo microduplications of 22q11.21-q11.23 distal to the 22q11.21 microdeletion syndrome region. Hum Mol Genet. 2009;18(8):1377–83.

P-56 Konjenital Hipogondotropik Hipogonadizm’In Nadir Bir Nedeni: SEMA3A

Edanur Bulut¹, Hilmi Bolat¹, Hamide Betül Gerik Çelebi², Meliha Demiral³

1 Balıkesir Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

3 Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

GİRİŞ: Konjenital Hipogondotropik Hipogonadizm hipotalamik gonodotropin salgılayan hormonun normal epizodik salgısında bozulma nedeniyle ortaya çıkan pubertenin hiç gelişmemesi veya gecikmesine yol açan nadir bir hastalıktır. SEMA3A son zamanlarda hastalığın etiolojisi ile ilişkilendirilmiştir. SEMA3A kromozom 7q21.11 de bulunan Semaphorin-3A proteinini kodlayan bir gendir. Olfaktor sistemin gelişiminde ve pubertenin nöronal kontrolünde yer alır. Nöropilin-1/ pleksin-1 kompleksine bağlanır. Nöropilin-1 ekspresyonu, embriyonik GnRH hücrelerinin göç yolunu belirler. Çalışmamızda amacımız Konjenital Hipogondotropik Hipogonadizm’in Nadir Bir Nedeni olan SEMA3A varyanta sahip olgumuzun klinik verilerini sunarak literatüre katkı sağlamaktır. **YÖNTEM:** Konjenital Hipogonadotropik hipogonadizm ön tanısıyla yönlendirilen hastaya tüm ekzom dizileme (WES) analizi uygulandı. Sonrasında saptanan varyantın doğrulanması amacıyla ve aile segragasyonu için Sanger Sekanslama yapıldı. **SONUÇLAR:** Olgumuz 15 yaşında erkek hasta tarafımıza pubertede gecikme nedeniyle başvurduğu endokrinoloji polikliniğinden konjenital hipogonadotropik hipogonadizm tanısıyla yönlendirildi. Bilinen ek bir hastalığı, geçirilmiş cerrahi operasyonu bulunmamaktadır. Çekilen hipofiz ve beyin MR görüntüleri normal olarak saptanmıştır. Karyotip analizi 46, XY, Y mikrolelesyonu normal olarak değerlendirilmiştir. WES analizi sonucunda olgumuzda SEMA3A geninde olası patojenik (NM_006080.3) heterozigot c.1450C>T p.(Arg484Trp) missense varyantı tespit edildi. Saptanan varyantın varikozel nedenli operasyon geçmişi ve oligospermisi olan babadan geçişli olduğu anlaşıldı. **TARTIŞMA:** SEMA3A geninde The Human Gene Mutation Database Professional 2023.4’ de şuana kadar 69 farklı varyant (53 missense/nonsense, 4 splicing, 1 regulatory, 2 small delesyon, 2 small indels, 6 gross delesyon, 1 kompleks) bildirilmiştir. Olgumuzda bu gende klinik ilişkili sık görülen missense varyant saptanmıştır. Saptadığımız varyant gnomAD ve ClinVar veri tabanlarında yer almaktadır. ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirilmektedir. SEMA3A varyantlarında görülen fenotipler arasında pubertenin hiç gelişmemesi veya gecikmesi, erkelerde; mikropenis, küçük testis, kriptorşidizm, azospremi, düşük serum testosteron seviyeleri yer almaktadır. Kadınlarda; telarşda gecikme, primer amenore, düşük serum estradiol seviyeleri görülür. FSH, LH seviyeleri düşük veya normal saptanabilir. Anosmi saptanan vakalar da bildirilmiştir. Olgumuzda puberte başlamış ancak ilerlememekteydi. son 1 yıldır testis volümü 6 ml, penis boyu normaldi. Olgumuzda anosmi bulgusu saptanmamıştır. Hastaya testosteron resplasman tedavisi başlanmış ve sekonder sex karakterlerinde ilerleme olduğu gözlenmiştir. Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm, erkek infertilitesinin nadir görülen tedavi edilebilir nedenlerinden biri olup. Puberte gelişimini sağlamak, infertiliteyi engellemek için zamanında teşhis ve tedavi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: SEMA3A, Konjenital Hipogondotropik Hipogonadizm

KAYNAKÇA

1. Hanchate, N. K., Giacobini, P., Lhuillier, P., Parkash, J., Espy, C., Fouveaut, C., ... & Dodé, C. (2012). SEMA3A, a gene involved in axonal pathfinding, is mutated in patients with Kallmann syndrome.

2. Raivio, T., Falardeau, J., Dwyer, A., Quinton, R., Hayes, F. J., Hughes, V. A., ... & Pitteloud, N. (2007). Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *New England Journal of Medicine*, 357(9), 863-873.
3. Balasubramanian R, Crowley WF Jr. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. 2007 May 23 [updated 2022 May 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
4. Young, J., Metay, C., Bouligand, J., Tou, B., Francou, B., Maione, L., ... & Guiochon-Mantel, A. (2012). SEMA3A deletion in a family with Kallmann syndrome validates the role of semaphorin 3A in human puberty and olfactory system development. *Human Reproduction*, 27(5), 1460-1465.
5. Lillepea, K., Juchnewitsch, A. G., Kasak, L., Valkna, A., Dutta, A., Pomm, K., ... & Laan, M. (2024). Toward clinical exomes in diagnostics and management of male infertility. *The American Journal of Human Genetics*, 111(5), 877-895.
6. Dai, W., Li, J. D., Zhao, Y., Wu, J., Jiang, F., Chen, D. N., ... & Men, M. (2020). Functional analysis of SEMA3A variants identified in Chinese patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clinical genetics*, 97(5), 696-703.

P-57 Boy Kısaldığının Nadir Bir Nedeni; Tbx6 Geninde Varyant Saptanan Olgu

Hilmi Bolat¹, Edanur Bulut¹, Nihal Gül Uslu², Samim Özen²

1 Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

2 Çocuk Endokrinoloji Kliniği Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ: Spondilokostal dizostoz, kosta ve vertebra malformasyonlarına neden olan genetik geçişli bir hastalıktır. Son zamanlarda klinik ve moleküler tanıdaki gelişmeler, bu duruma neden olabilecek farklı varyantların tanınmasına olanak sağlamıştır. TBX6 da bu varyantlardan biridir. TBX6, 16p11.2'de bulunan T-box transcription factor TBX6 proteinini kodlayan bir gendir. TBX6'daki heterozigot ve biallelik varyantlar vertebra ve kosta malformasyonları ile spondilokostal dizostoz ile ilişkilidir. Heterozigot TBX6 varyantları genitoüriner sistem malformasyonları riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın amacı, spondilokostal dizostozun nadir bir nedeni olan TBX6 varyantına sahip olgumuzun klinik verilerini sunarak literatüre katkı sağlamaktır. **OLGU :** Ondört yaşında erkek; boy kısalığı nedeniyle başvurduğu endokrinoloji polikliniğinden iskelet displazisi ön tanısıyla yönlendirildi. Anne ve baba arasında 1. derece akrabalık bulunan hastanın anne boyu: 162.1 cm, baba boyu: 169.2 cm hedef boy: 172.15 cm (-0.66 SDS). Fizik bakıda; ağırlık : 41.5 kg (-1.7 SDS) boy : 142.5 cm (3.02 SDS), VKİ:20.4 (-0.05 SDS) baş çevresi: 54 cm (-1.33 SDS) olarak saptanmıştı. Pubertal muayenesi A+P1Tv 4ml-4ml idi. Hemogram, tiroid fonksiyon testleri, biyokimyasal analizler normaldi. Serum IGF-1: 152 µg/L IGFBP3: 3.85 mg/L saptandı. Ağır boy kısalığı nedeni ile dış merkezde yapılan büyüme hormonu uyarı testinde pik büyüme hormonu düzeyi 11.2 µg/L (normal) bulundu. Mukopolisakkaridoz ön tanısı ile yapılan idrar mukopolisakkarit atılımı normal idi. Kemik grafileri normal olan olgunu tüm ekzom dizileme (WES) analizi sonucunda olgumuzda TBX6 geninde olası patojenik (NM_004608.4) heterozigot c.2T>A p.Met1Lys missense varyantı tespit edildi. Saptanan varyantın benzer klinik bulgular gösteren babadan geçişli olduğu anlaşıldı. **TARTIŞMA:** TBX6 geninde The Human Gene Mutation Database Professional 2023.4' de şu ana kadar 84 farklı varyant (34 missense/nonsense, 6 splicing, 1 regulatory, 9 small delesyon, 8 small inversiyon , 21 gross delesyon, 5 gross insersiyon) bildirilmiştir. Olgumuzda bu gende klinik ilişkili sık görülen missense varyant saptanmıştır. Saptadığımız varyant gnomAD ve ClinVar veri tabanlarında yer almamaktadır. ACMG kriterlerine göre olası patojenik olarak değerlendirilmektedir. TBX6 varyantlarında görülen fenotipler arasında kısa boy, kısa boyun, kosta anomalileri, skolyoz, hemivertebra ve kelebek vertebra gibi vertebra anomalileri vardır. Siringomyeli saptanan vakalar da bildirilmiştir. Spondilokostal dizostozisin tanınması prenatal dönemde , spondilotorakal disostozun dışlanması olanak tanır ayrıca kardeşler için riskin değerlendirilmesine ve genetik danışmanlık verilmesine yardımcı olur. Postnatal dönemde tanı fizyoterapi ile yaşam kalitesinin artırılmasını ve yaşam süresinin uzatılmasını sağlar. Göğüs duvarı ve omurga deformitelerinin stabilizasyonu için cerrahi müdahaleye olanak tanır.

Anahtar Kelimeler: Boy Kısaldığı, TBX6, Spondilokostal dizostoz

P-58 Bohring-Opitz Sendromunda Nadir Bir Endokrinolojik Bulgu: Santral Erken Puberte

Hasan Yanık¹, Tuğçe Kandemir¹, Aslı Derya Kardelen Al¹, Melek Yıldız¹, Şükran Poyrazoğlu¹, Feyza Darendeliler¹, Firdevs Baş¹

1 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Bohring-Opitz sendromu, nörogelişimsel gerilik, karakteristik yüz bulguları, hipertrikoz, değişken anomaliler ve beslenme sorunları ile karakterize ASXL1 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan nadir bir genetik sendromdur. Literatürde ASXL1 geninde patojenik varyantlara sahip bireylerde puberte sorunları bildirilmiştir. Bu bildiride Bohring-Opitz sendromu tanılı bir olguda erken puberte tanısına dikkat çekmek, nadir görülen bu klinik durum için literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır. Olgu: 7 yaş 7 aylık kız hasta, memede büyüme ve genital bölgede kıllanma şikayeti ile başvurdu. Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan olgunun 37. gestasyon haftasında 2200 gram doğduğu, 45 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü olduğu öğrenildi. Ağır nöromotor gelişim geriliği olan olgunun baş tutması 5 yaşında başlamıştı, sadece destekli oturabilen olgunun ağır hipotonisi olup yürütmesi ve konuşması yoktu. Fizik muayenede ağırlık 17 kg (-2,6 SDS), boy 99,1 cm (-5,1 SDS), baş çevresi 48,8 cm (-5,9 SDS) idi. Gelişim geriliği, mental retardasyon, mikrosefali, mikrognati, geniş nazal köprü, dar ve yüksek damak, bitemporal basıklık, frontal bölgede kapiller hemanjiom, strabismus, hipotoni, skolyoz dikkat çekmişti. Tanner evrelemesine göre puberte değerlendirmesinde bilateral meme gelişimi evre 3, pubik kıllanma evre 3, aksiller kıllanma evre 1 ile uyumluydu. Genetik inceleme sonucunda olguda ASXL1 geninde daha önce tanımlanmış heterozigot patojenik varyant (NM_015338.6 c.1210C>T (p.R404*) (p.Arg404*)) saptandı. İzlem sürecinde tiroid fonksiyon testleri ve androjen prekürsörleri normal aralıkta, gonadotropinleri (LH:3,34 mIU/mL FSH:7,45 mIU/mL E2:16,5 pg/mL) pubertaldi. Pelvik ultrasonografide uterus uzun aksı 42,6 mm, volümü 4,4 cc, sağ over 1,9 cc, sol over 2,4 cc idi. Kraniyal MR görüntülemesinde beyin sapının hipoplazik, bilateral lateral ventriküllerin ve 3. ventrikülün hafif dilate olduğu, hipofiz bezinin radyolojik olarak normal olduğu görüldü. Takvim yaşı 8 yaş 3 ay iken kemik yaşı 8 yaş 10 ay ile uyumlu olan olguya santral erken puberte tanısı ile löprolid asetat tedavisi başlandı. Sonuç: Bohring-Opitz sendromu tanılı olguların izleminde puberte yakından izlenmeli, erken pubertal gelişim açısından dikkatli olunmalıdır. Erken puberte Bohring-Opitz sendromunun temel özellikleri arasında tanımlanmamış olsa da yapılan çalışmalarda ASXL1 geninde patojenik varyant taşıyan bireylerde erken puberte olasılığının yüksek olabileceği düşünülmektedir. Bohring-Opitz sendromundaki erken pubertenin altta yatan mekanizması aydınlatılamamış olmakla birlikte ASXL1 geninin önemli bir epigenetik ve transkripsiyonel düzenleyici olması muhtemel pleiotropik etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan geniş çaplı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bohring-Opitz sendromu, erken puberte

P-59 İzole Hipogonadotropik Hipogonadizmin Nadir Bir Nedeni: Spry4 Gen Mutasyonu

Ganimet Öner¹, Leyla Özer²

1 Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi

2 Microgen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, Ankara

GİRİŞ: Konjenital hipogonadotropik hipogonadizm (KHH), normal pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) yetersiz salgılanmasından kaynaklanan nadir görülen ve heterojen klinik bulguları olan bir durumdur. Puberte gecikmesi veya infertilite ile ortaya çıkan bu duruma neden olan 50’den fazla gen bildirilmiştir. SPRY4 gen mutasyonu ile bildirilen izole HH/ Kallman sendromu olguları literatürde oldukça azdır. Burada boy kısalığı şikayeti ile başvurup SPRY4 geninde heterozigot varyant saptanan olgu sunulmuştur. OLGU: 14,3 yaşındaki erkek olgu boy kısalığı şikayeti ile çocuk endokrin polikliniğine başvurdu. Miad, 3400 gr doğum öyküsü olan hastanın 7 yaşında hipospadias ameliyatı olduğu öğrenildi. Nöromotor gelişim basamakları normal olan hastanın anne baba arasında uzaktan akrabalık öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 54 kg (-0,42 SDS) boy: 150 cm (-2,23 SDS) kemik yaşı: 12 yıl 9 ay; testis volümleri 2ml/2ml penis boyu: 3,5 cm (<10p) coronal hipospadias (+), pubis evre 2, aksillar kıllanma (-) idi. Bazal FSH, LH değerleri düşük olan hastaya LHRH uyarı testi yapıldı ve pih FSH: 2,51 mIU/mL pik LH:0,58 mIU/mL T.testosteron:<0,025 ng/mL görüldü. Hastanın diğer ön hipofiz hormon düzeyleri normal aralıkta, İnhibin B: 87.1 pg/mL (169-216) IGF1:121 ng/mL(177-507) IGFBP3:3.30 mg/L (3.5-10) idi. Sinkinezi ve anosmi bulguları olmayan hastanın yapılan işitme testinde bilateral sensörinöral işitme kaybı saptandı. Renal USG de; her iki böbrekte çift toplayıcı sistem, Hipofiz MR da; parsiyel empty sella görüldü. Lomber KMD Z skoru (Boya göre düzeltilmiş): -1,95 idi. Karyotip:46, XY olan hastaya yapılan WES analizinde SPRY4 geninde c.203G>A heterozigot varyant saptandı. Anosmi ile birlikte olan/olmayan hipogonadotropik hipogonadizm 17 (OMIM: 615266) ile uyumlu bulundu. Hastaya fizyolojik indüksiyon hCG + FSH protollü hormon replasman tedavisi başlandı. **SONUÇ:** SPRY4 ailesinin bir üyesini kodlayan SPRY4 geni 5q31.3 lokasyon bölgesinde bulunur. FGF8 sinekspresyon grubunda olmasının yanı sıra RAS-MAPK yolağının da bir inhibitörüdür. Nadir görülen bu SPRY4 geninin mutasyonlarında hipogonadotropik hipogonadizm (anosmi ile birlikte olan/olmayan), kraniofasial defektler, dental anomaliler, işitme bozuklukları, kemik mineral bozuklukları bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: hipogonadotropik hipogonadizm, sensörinöral işitme kaybı, SPRY4

P-61 Boy Kısaldığının Nadir Bir Nedeni: Actb İlişkili Baraitser Winter Sendromlu İki Olgu

Nagehan Bilgeç¹, Ersin Yüksel¹, Şeyda Duzcuoğlu¹, Mesut Güngör², Hüseyin Çaksen¹, Fayize Maden Bedel¹, Elif Tunç³, Beray Selver Eklioğlu³, Mehmet Emre Atabek³

1 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik

2 Selçuklu Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin

Giriş: Baraitser Winter sendromu (BWS) 1 ve 2 sitoplazmik beta aktin ve gama aktini kodlayan genler olan *ACTB* (OMIM 102630) ve *ACTG1* (OMIM 102560) genlerinde heterozigot mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal dominant kalıtmı bir hastalıklardır (1). Aktinler evrimsel olarak korunmuşluğu yüksek olan hücre iskelet protein ailesidir. Bir hücrenin bölünme, hareket etme, endositoz yapma, kasılma kuvveti oluşturma ve şeklini koruma yeteneği, işlevsel aktin bazlı yapılara bağlıdır (2). Tüm hücrelerde bulunan sitoplazmik beta-aktin hücre şekli ve göçünün düzenlenmesi gibi bir dizi sitoplazmik işlevin yanı sıra gen ifadesinin düzenlenmesi, hücre bölünmesi ve çoğalma gibi nükleer işlevler için gereklidir (3). Sendrom ayırt edici kraniofasiyel anormallikler, entelektüel yetersizlik ve yapısal beyin anomalileri ile karakterize olup eşlik eden boy kısalığı, ilerleyici işitme kayıpları, renal anomaliler, kalp anomalileri, nöbetler ve distoni görülmektedir (1). Dismorfik yüz görünümü ile kliniğimize yönlendirilen BWS1 tanısı alan olguları sunuyoruz.

Olgu 1: 3 aylık kız hasta orantılı boy kısalığı ve dismorfik bulguları ile çocuk genetiğe yönlendirildi. Hastanın antenatal dönemde ikili ve üçlü testleri yüksek gelmiş, ayrıntılı ultrasonografide kistik higroma tespit edilmiş. Amniosentez yapılmış, çalışılan karyotip analizinde anöploidi görülmemiş. 36 haftalıkken sezeryan ile 2100 gr doğmuş. Fizik muayenede ağırlık:4,7 kg (-0,97sds) boy:51 cm (-2,91 sds) bç: 37 cm (-1,87sds) idi. Göreceli makrosefali, kaba yüz görünümü, dar alını, hipertrikozu, hipertelorizmi, kavisli kaşları, pitotik göz kapakları, basık burun kökü, antevort burun kanatları, uzun filtrumu, düşük yerleşimli kulakları, katlantılı heliksleri, retromikrognatisi, yüksek damağı, ince üst dudağı, kalın alt dudağı, kısa boyunu, pectus ekskavatusu, umbilikal hernisi, 2/6 üfürümü vardı. Hemogram, biyokimyasal değerleri normaldi. Ekokardiografide küçük sekundum atrial septal defekt vardı. Kaba yüz görünümü olan hastadan mukopolisakkaridoz açısından bakılan enzim düzeyleri ve mukopolisakkaridoz panel dizi analizi normal geldi. Takiplerinde oturma ve yürümesi zamanında olmuş, konuşma gecikmişti. Cümle kuramayan hastaya AGTE yapıldı sınır düzeyde gelişim geriliği olarak değerlendirildi. Beyin MR görüntülemesinde bilateral peritrigonal bölgede Virchow-Robin perivasküler boşlukları vardı. Boy kısalığı olan hastanın IGF-1 41.7 ng/ML (-2,8 sds) geldi. Uyku testi ortalama büyüme hormon değeri 3.69, klonidin ile yapılan büyüme hormon uyarı testi pik değeri 12.9 geldi. **Olgu 2:** Antenatal dönemde takipsiz olan hasta 39 haftalık spontovaginal yol ile doğmuş. 11 aylıkken dismorfik bulguları nedeniyle çocuk genetiğe yönlendirilen kız hastanın nöromotor gelişim basamaklarında oturma ve emeklemesi zamanında olmuş, yürüme ve konuşma başlamamıştı. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 7.5 kg (-1.53 sd), boyu 69cm (-1,61 sds), başçevresi 42cm (-2,53 sds) idi. Mikrosefalisi, metopik ridge, daralın, hipertrikoz, hipertelorizmi, kavisli ve dağınık kaşları, sol göz kapağında pitozu, tübüler burunu, geniş ve kısa filtrumu, retroganti, ince üst dudağı, çenede dimple, dişlerde openbite görünümü, düşük ve posterior yerleşimli kulakları, kısa boyunu vardı.

Hemogram ve biyokimyasal değerleri normaldi. İşitme testi, göz muayenesi, batin ultrasonu, ekokardiografi normaldi. Beyin MR da lateral ventrikül korpusları seviyesinde posteriorda subopendimal nodüler lezyonlar izlendi. Kortikal tuberler yoktu. Korpus kallozum hafif hipoplazikti. Tüberoskleroz açısından wood ile cilt muayenesi yapıldı, hipopigmente leke görülmedi. Takiplerinde yürümesi 21 aylıkken, tekli kelimesi 2 yaşında başladı. Cümle kuramayan hastaya AGTE yapıldı sınır düzeyde gelişim geriliği olarak değerlendirildi. Patolojik düzeyde boy kısalığı olmayan hastanın IGF1 düzeyi 37.7 ng/Ml (-2,7 sds) geldi.

Metod: Olgu1: Karyotip analizi 46,XX, kromozomal array (X,1-22)x2 idi. Costello sendromu açısından gönderilen *HRAS* gen dizi analizinde varyant saptanmadı. Tüm eksom sekanslamada *ACTB* geninde c.587G>T (p.Arg196Leu) heterozigot, missense, patojenik varyant tespit edildi. Bu varyant ACMG 2015 sekans varyantlarının yorumlanması kılavuzuna göre PS4, PM1, PP2, PM2, PM5, PP3, PP5 olarak “Patojenik” olarak sınıflandırılmıştır. **Olgu2:** *TSC1* ve *TSC2* gen dizi analizinde patojenik varyant saptanmadı. Karyotip analizi 46,XX, kromozomal array (X,1-22)x2 idi. Frontonazal displazi açısından çalışılan *ALX* geninde patojenik varyant saptanmadı. Hastaya klinik eksom sekanslama yapıldı, *ACTB* geninde c.209C>T (p.Pro70Leu) heterozigot, missense, patojenik varyant tespit edildi. Bu varyant ACMG 2015 sekans varyantlarının yorumlanması kılavuzuna göre PS2, PM1, PP2, PM2, PP3, PP5 olarak “Patojenik” olarak sınıflandırılmıştır.

Tartışma: Her iki hastamızda literatür ile benzer şekilde karakteristik yüz görünümüleri, entelektüel yetersizlikleri, gelişimsel gerilikleri vardı. İlk olgunun antenatal dönemde nukal kalınlık artışı, kistik higroması olup literatürde nukal kalınlık artışı, non-immün hidrops fetalis, kistik higroma, yarıkdamak-dudak, omfolosel, gastroşizis, böbrek anomalileri, ekstremitte anomalileri bildirilmiş (4,5,6). Her iki hastamızda yapısal beyin anomalileri vardı. Hastaların yaklaşık %60'ında pakigiri, subkortikal bant heterotopisi, %2 periventriküler heterotopi, %20 korpus kallosum anomalileri görülmektedir (7). Virchow-Robin perivasküler boşlukları daha önce bildirilmişken, subependimal nodüller daha önce bildirilmemişti. Zihinsel engellilik ve epilepsi şiddetti değişkendir ve büyük ölçüde beyin anomalileriyle ilişkilidir (8). BWS1 hastalarda boy kısalığı görülen bir bulgu olup daha önce bir olguda kısmi büyüme hormon eksikliği tespit edilmiş (9). İlk olgumuzda orantılı boy kısalığı olup büyüme hormon yanıtları normaldi. Hastalarımızda literatürde bildirilen işitme kayıpları, renal anomaliler, kalp anomalileri, nöbetler ve distoni yoktu.

Sonuç: BWS kraniofasiyel anormallikler, kısa boy, beyin malformasyonu ve gelişimsel gecikmesi olan durumlarda potansiyel bir neden olarak düşünülmelidir. Rasopati grubu hastalıklar, frontonazal displazi, Aarskog sendromu ayırıcı tanıya giren hastalıklar olup gelecekte komorbiditeler açısından tanıda gecikmemek için klinik eksom sekanslama yada tüm eksom sekanslama tercih edilmelidir.

1. Verloes, A., Di Donato, N., Masliah-Planchon, J., et al. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome: delineation of the spectrum in 42 cases. *Europ. J. Hum. Genet.* 23: 292-301, 2015.

2. Sonnemann, K. J., Fitzsimons, D. P., Patel, J. R., et al. Cytoplasmic gamma-actin is not required for skeletal muscle development but its absence leads to a progressive myopathy.

3. Cuvertino, S., Stuart, H. M., Chandler, K. E., et al. ACTB loss-of-function mutations result in a pleiotropic developmental disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 101: 1021-1033, 2017.
4. Burrill N, Crane H, Khalek N, et al. Expansion of the prenatal phenotype of Baraitser-Winter syndrome: Presentation of two cases of multiple congenital anomaly syndrome. *Am J Med Genet A.* 2024 Oct;194(10):e63719.
5. Papamichail M, Manolakos E, Papoulidis I, et al. Prenatal diagnosis of Baraitser - Winter syndrome using exome sequencing: Clinical report and review of literature. *Eur J Med Genet.* 2021 Nov;64(11):104318. doi: 10.1016
6. Zhang K, Cox E, Strom S, et al. Prenatal presentation and diagnosis of Baraitser-Winter syndrome using exome sequencing. *Am J Med Genet A.* 2020 Sep;182(9):2124-2128. doi: 10.1002
7. Verloes A, Drunat S, Pilz D, et al. Baraitser-Winter Cerebrofrontofacial Syndrome. 2015 Nov 19 [Updated 2022 Mar 24]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
8. Ghiselli S, Parmeggiani G, Zambonini G, Cuda D. Hearing Loss in Baraitser-Winter Syndrome: Case Reports and Review of the Literature. *J Clin Med.* 2024 Mar 5;13(5):1500.
9. Chentli F, Zellagui H. Baraitser and Winter syndrome with growth hormone deficiency. *J Pediatr Neurosci.* 2014 Sep-Dec;9(3):257-9. doi: 10.4103