



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi
(CMAK)



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi

Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları

Sözel Sunum Kitapçığı

21-22 Ekim 2022, ANKARA
The Ankara Hotel



İÇİNDEKİLER

KURULLAR	3
BİLİMSEL PROGRAM	4
SÖZEL BİLDİRİLER	5



KURULLAR

SEMPOZYUM BAŞKANI

Prof. Dr. Ali Dursun

ORGANİZASYON KURULU

Prof. Dr. Ali Dursun

Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı

Prof. Dr. Dilek Yalnızoğlu

Prof. Dr. Göknur Haliloğlu

Prof. Dr. H. Serap Sivri

Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül

Doç. Dr. Basri Gülbakan

Doç. Dr. Yılmaz Yıldız

Dr. Öğr. Üyesi Didem Yücel Yılmaz

BİLİMSEL KURUL

Prof. Dr. Ali Dursun

Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

Prof. Dr. Bülent Kara

Prof. Dr. Dilek Yalnızoğlu

Prof. Dr. Fatih Ezgü

Prof. Dr. Göknur Haliloğlu

Prof. Dr. H. Serap Sivri

Prof. Dr. Leyla Tümer

Prof. Dr. Nur Arslan

Prof. Dr. Rıza Köksal Özgül

Doç. Dr. Basri Gülbakan



BİLİMSEL PROGRAM

21 Ekim 2022, Cuma		
10.00-10.15	Açılış Töreni ve Konuşması	Prof.Dr. Ali Dursun
10.15-12.00	Panel 1: Glikozilasyonun esasları	Prof.Dr.Ayşegül Tokatlı
10.15-10.45	Glikozilasyon: Tanım ve güncel sınıflama	Prof.Dr. Ali Dursun
10.45-11.30	Glikozilasyon bozukluklarında temel mekanizmalar	Prof. Dr. Asuman Özkara
11.30-12.00	Biyokimyasal prensipler: Lipid-glikozilasyon ve çoklu glikozilasyon yolları	Prof.Dr. İncilay Lay
12.00-13.00	Öğle Yemeği	
13.00-14.15	Vaka Sunumları (6 vaka)	Prof.Dr. Leyla Tümer-Prof.Dr.Bülent Kara
14.15-14.30	Kahve Arası	
14.30-16.00	Panel 2: Nörolojik Tutulum	Prof.Dr. Meral Topçu
14.30-15.00	Ne zaman konjenital glikozilasyon bozukluğu düşünelim?	Prof. Dr. Fatih Ezgü
15.00-16.00	Nörolojik tutulum ve nörogörüntüleme	Prof. Dr. Göknur Haliloğlu-Prof. Dr. Rahşan Göçmen
16.00-16.15	Kahve arası	
16-15-16.45	Konjenital glikozilasyon bozukluğunda tanı yöntemleri: Transferrin elektroforezi	Prof.Dr. Aslı Pınar
16.45-17.30	Vaka Sunumları (6 vaka)	Prof. Dr. Ayşe Aksoy-Prof. Dr. İbrahim Aydın
22 Ekim 2022, Cumartesi		
09.00-12.15	Panel 3: Sistemik tutulum	Prof.Dr. Fatih Ezgü
09.00-9.20	Hepatik tutulum	Prof. Dr. Nur Arslan
9.20-9.40	Renal tutulum	Doç. Dr. Bora Gülhan
09.40-10.00	Kardiyak tutulum	Prof. Dr. Tevfik Karagöz
10.00-10.15	Kahve Arası	
10.15-10.35	Endokrin tutulum	Prof. Dr. Alev Özön
10.35-10.55	İskelet sistemi tutulumu	Prof. Dr. Beyhan Tüysüz
10.55-11.15	Erişkin yaş döneminde konjenital glikozilasyon bozuklukları	Prof. Dr. Selçuk Dağdelen
11.15-12.15	Vaka Sunumları (4 vaka)	Prof. Dr. Deniz Yüksel-Doç.Dr. Özlem Ünal
12.15-13.30	Öğle Yemeği	
13.30 -15.00	Panel 4: Konjenital glikozilasyon bozukluklarında tanısal yöntemler	Prof. Dr. Köksal Özgül
13.30-14.15	Glikan analizi ve glikoproteomiks	Doç.Dr. Basri Gülbakan
14.15-15.00	Yeni moleküler fenotiplerin tanımlanması	Prof. Dr. Nurten Akarsu
15.00-15.15	Kahve Arası	
15.15-16.00	Panel 5: Konjenital glikozilasyon bozukluklarında tedavi	Prof. Dr. Serap Sivri
15.15-16.00	Tedavi yaklaşımları	Prof. Dr. İlnur Erol
16.00-17.30	Vaka Sunumları ve Sürpriz Tanılar	Prof.Dr. Dilek Yalnızoğlu-Prof. Dr. Mustafa Kılıç
17.30-17.45	Metabolik Hastalıklarda Akılcı İlaç Kullanımı	Prof. Dr. Ali Dursun
17.45	Tartışma ve Kapanış	



SS - 01

PGM1-CDG homozigot mutasyonu olan hastamızın uzun dönemli takip ve gebelik durumu

Fatma Tuba Eminoğlu¹, İlknur Sürücü Kara¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

PGM1-CDG, PGM1 genindeki patojenik varyantların neden olduğu, nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan, glikojen metabolizması, glikoliz, N-glikozilasyonu ve enerji üretimini etkileyen bir konjenital glikozilasyon (CDG) bozukluğudur. Bu hastalarda D-galaktoz tedavisi glikozilasyonu eski haline getirerek, çeşitli semptomları iyileştirebilir.

23 yaş kadın hasta, 13 yaşındayken plazma kreatin kinaz (CK) ve transaminaz değerlerinde yükseklik nedeniyle tarafımıza yönlendirildiğinde yedi yaşından beri boy kısalığı ve biyoaktif büyüme hormonu eksikliği tanısıyla çocuk endokrinoloji bölümünde büyüme hormonu tedavisi verilerek takip edilmekteydi. Boy kısalığı, asemptomatik ketotik hipoglisemi atakları, yarık damak nedeniyle operasyon öyküsü, anne-baba arasında akrabalık vardı. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 49 kg (0.24 SDS), boyu 144cm (-2.45 SDS) hafif dismorfik özellikleri mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; CK ve AST düzeyi ılımlı yüksek, Protein S, Antitrombin-III düzeyi düşük, Grade 1-2 hepatosteatoz, kardiyomyopatisi vardı. Birden fazla sayıda birbiriyle ilişkisiz organ tutulumu olan hastada CDG PGM1 tanısı düşünüldü. Transferrin izoelektrik odaklanma analizinde tip 2 kalıp ve fibroblast kültüründe PGM1 aktivitesinin %4 ölçülmesi ve takiben PGM1 geninde p.R503Q homozigot mutasyon saptanması ile PGM1 eksikliği tanısı aldı. Galaktoz tedavisi (1gr/kg/gün) başlandı. Hasta 10 yıldır galaktoz tedavisine (düşük yağlı süt tozu) devam etmekte olup tedavi sonrası kan şekeri stabil seyretmektedir, abdomen ultrasonografisi ve EKO'sunda var olan patolojiler gerilemiş olup, CK ılımlı yüksekliği, Protein S, Antitrombin-III düzeyi ılımlı düşüklüğü mevcuttur. Olgu 1yıl önce evlendi, akrabalığı olmayan sağlıklı eşinde PGM1 geni; c.307A>G (heterozigot) klinik önemi belirsiz mutasyon saptandı. Spontan gebelik gerçekleşmesi açısından takip ediliyor.

PGM1-CDG'de yarık damak, bifid uvula gibi doğuştan anomaliler ve endokrinolojik, hematolojik, kardiyak, kas, karaciğer gibi çoklu organ tutulumu görülebilir. PGM1-CDG tanısı, farklı birçok sistem bulgusu olan hastalarda düşünülmelidir. Hastalar D-galaktoz tedavisinden uzun dönemde belirgin fayda görmektedir. Gebelikle ilgili literatürde bilgi yoktur.



SS – 02

Hafif Klinik Bulgularla Gelen ALG1-Konjenital Glikozilasyon Bozukluğu

Ümmühan Öncül¹, Engin Köse¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

ALG1-konjenital glikozilasyon bozukluğu (ALG1-CDG), otozomal resesif geçişli, β -1,4 mannosiltransferaz enzim eksikliğine bağlı gelişen çoklu sistem tutulumu olan bir hastalıktır. ALG1-CDG'nin en yaygın fenotipik bulguları gelişimsel gerilik, büyüme geriliği, mental retardasyon, hipotoni ve epilepsidir. Bu olgu sunumunda hafif fenotipli bir ALG1-CDG hastası sunulmuştur.

15 aylık kız hasta hipotoni, gelişimsel gerilik, büyüme geriliği ve nöbet şikayetleri ile danışıldı. Birinci derece akraba evliliğinden, sorunsuz gebelik sonrası sezaryen ile 37. gestasyonel haftasında doğan hastanın 8 aylıkken gelişimsel geriliği, beslenme güçlüğü, yutma bozukluğu ve büyüme geriliği fark edilip, 11 aylıkken jeneralize tonik klonik epileptik nöbetinin gözlemlendiği belirtildi. Fizik muayenesinde dismorfik yüz (büyük ve helikal hipoplazisi olan kulaklar, geniş alın, yukarı kalkık burun ucu, ince dudaklar, badem şekilli gözler, küçük ağız, burun kökü basık), yaygın hipotoni ve tüm alanlarda gelişimsel gerilik saptandı. Desteksiz oturması ve anlamlı kelimesi yoktu. Laboratuvar incelemesinde protein C, protein S ve antitrombin III seviyelerinde düşüklük ve transferrin izoelektrik fokusta (IEF) tip 1 paterni saptandı. CDG ön tanısıyla yapılan genetik analizinde ALG1 geninde c.1076C>T (p.Ser359Leu) homozigot varyant saptandı. 5 yaşında yapılan muayenesinde boyu 103cm (-0.78 SDS), ağırlığı 13,7kg (-2.1 SDS) ve baş çevresi 46cm (-5.99 SDS), anlamlı 25 kelime konuşabildiği, desteksiz yürüyebildiği, ağızdan beslendiği ve ikili antiepileptik ilaçla nöbetlerinin kontrol altında olduğu görüldü.

CDG, çoklu sistem tutulumu ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Literatüre göre, ALG1 geninde saptanan en yaygın varyant c.773C>T olup yaşamın ilk bir yılında ölüme yol açan ağır bir klinik görülmektedir. İkinci en yaygın varyant c.1076C>T olup vakamızda olduğu gibi bildirilen diğer vakalar da hafif bir klinik gözlenmiştir.



SS – 03

PMM2-CDG: Nöromotor gelişme geriliği ile başvuran 2 Olgu

Zeynep Sümeysa Özbey¹, Burcu Civelek Ürey¹, Ahmet Cevdet Ceylan², Ayşegül Neşe Çıtak Kurt³, Burak Yürek¹, Çiğdem Seher Kasapkara⁴

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), glikan sentezi veya modifikasyon yolları boyunca çeşitli basamaklardaki bozukluktan kaynaklanan yüzden fazla hastalıktan oluşan klinik olarak heterojen bir grup genetik metabolik hastalıktır. Bu monogenik hastalıkların çoğu otozomal resesif kalıtılmakta olup otozomal dominant ve X'e bağlı formlar da tanımlanmıştır. Daha önce CDG tip Ia olarak bilinen, N-glikozilasyon kusuru fosfomannomutaz 2-CDG (PMM2-CDG) en yaygın CDG'dir. Bebeklik ve çocukluk döneminde multisistemik nörolojik hastalık ve gelişme geriliği, erişkinlikte zihinsel yetersizlik ile karakterizedir. PMM2-CDG, tipik olarak, şaşılık ve anormal göz hareketleri, serebellar hipoplazi, hipotoni, psikomotor gerilik, ataksi, hiporefleksi gibi nörolojik anormallikler ile kendini gösterir.

İlk olgumuz; İki yaşında kız hasta, başını tutamama ve ara ara kusma şikayeti ile başvurdu. Anne baba arasında akrabalık olmayan hasta ilk yaşayan olarak term, C/S, 2900 gr doğmuştu. Solunum sıkıntısı nedeni ile 3 gün küvöz bakımı öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede, VA: 6000 gr <3p, Boy:67 cm <3 p BÇ :43 cm <3 p strabismus mevcut olup işitme cihazı kullanmakta ve baş traksiyonda geri kalıyordu. Inverted nipple ve gluteal bölgede anormal yağ dağılımı mevcuttu. Kranial MR da yaygın serebellar atrofi olan hastanın bazal metabolik tetkikleri nonspesifikti. İşitme kaybı, strabismus, inverted nipple, gluteal bölgede anormal yağ dağılımı, kardiyak septal hipertrofi, nöromotor gelişme geriliği gibi multisistemik tutulumu olması nedeni ile TIEF çalışıldı ve CGD tip 1 patern ile uyumlu geldi. Genetik analizinde PMM2 geninde (NM_0003032) c.385G>A, c.422G>A bileşik heterozigot mutasyon saptandı.

İkinci olgumuz; 2 yaş dokuz aylık erkek hasta; anne baba arasında akrabalık mevcut olup, term, C/S, 3640 gr ağırlığında doğmuştu. Doğum sonrası 12 gün hipoksi nedeni ile küvöz bakımı almıştı. Nöbet geçirme ve perikardiyal efüzyon nedeni ile hastane yatışında fizik muayede,



hipotonik, göz teması yok, gluteal bölgede anormal yağ dağılımı mevcuttu. Hastada hiperinsülinizm, Protein C, S düşüklüğü saptandı. Kranial MR incelemesinde intrakranial venöz trombozu mevcuttu. Bazal metabolik tetkikleri nonspesifik olan hastanın gönderilen TIEF analizinde Tip 1 patern saptanmış olup genetik analizde PMM2 geninde ekzon 5'te c.349G>T homozigot mutasyon saptandı.

Sonuç olarak; nöromotor gelişme geriliği ile başvuran olgularda; beraberinde hipotoni, inverted nipple, kardiyak problemler, hiperinsülinizm, tromboz öyküsü, işitme kaybı olması durumunda ayırıcı tanıda PMM2-CDG düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.



SS – 04

CDG Tip 1b (MPI-CDG) Tanısında D-Mannoz Tedavisinin Uzun Dönem Etkileri

Merve Koç Yekedüz¹, Fatma Tuba Eminoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Konjenital Glikozilasyon Defekti (CDG) Tip1b, MPI geninde kodlanan fosfomannoz- izomeraz eksikliğine bağlı ortaya çıkan multisistemik metabolik bir hastalıktır. Klinik, gastrointestinal ve hepatik semptomlar ile karakterizedir. Yaşamın ilk yıllarında kusma, karın ağrısı, gastrointestinal kanamalar, protein kaybettiren enteropati, rekürren trombozlar, karaciğer hastalığı ve hiperinsülinemik hipoglisemi görülür. Birçok CDG hastasının aksine bugrupta nörolojik tutulum gözlenmez. Transferrin izoelektrik focusing ile tip1 paternin görülmesi şüphe uyandırır, genetik inceleme ile tanı netleştirilir.

Bu bildiriye 10 aylıkken ishal, kusma, beslenememe, büyüme-gelişme geriliği, hepatosplenomegali nedeniyle farklı merkezlere başvuran, hiperinsülinemik hipoglisemi tanısıyla diazoksit tedavisi alan, tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle ileri tetkik amacıyla merkezimize yönlendirilen bir vaka sunulmuştur. Klinik bulguları ve laboratuvar tetkikleri CDG tip1b ile uyumlu saptanmıştır. 13 aylıkken D-mannoz tedavisi (1,2gr/kg/gün) başlanmıştır. Sanger sekanslama ile MPI geninde c.413T>C, p.M138T homozigot mutasyon saptanmasıyla tanı doğrulanmıştır. D-mannoz tedavisinden sonra ishal, kusma şikayetlerinde gerileme, karaciğer ve dalak boyutlarında küçülme gözlenmiştir. Hastanın kan şekeri regülasyonunun D-mannozla sağlanabilmesi üzerine diazoksit tedavisi azaltılarak kesilmiştir. Hasta 5 yıl 9 aydır D-mannoz tedavisine devam etmekte olup tedavi öncesi boy, kilo ve baş çevresi 3 persentil altındayken, 6 yıl 10 aylıkken yapılan son muayenesinde sırayla vücut ölçümleri 17, 20, 20 persentilde saptanmıştır. İlk başvuruda karaciğer 2 cm, dalak 1,5 cm ele gelmekteyken, son muayenesinde karaciğer ve dalak nonpalpable olup abdomen ultrasonografisinde boyutları normal saptanmıştır. Hastanın tedaviden sonra nadiren ishal ve hipoglisemileri olup tedaviden uzun dönem belirgin fayda görmüştür.

CDG Tip1b'de görülen ishal, hipoglisemi, organomegali, büyümede gecikmenin D- mannoz tedavisinden fayda gördüğü literatürde bildirilmiştir. D-mannoz tedavisi iyi tolere edilen ve uzun dönem ciddi yan etkisi bildirilmemiş bir tedavidir.



SS – 05

Konjenital Glikozilasyon Defektleri: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Metabolizma Kliniğinde Takip edilen 7 hastanın Klinik ve Moleküler Özellikleri

Gülhan Karakaya Molla¹, Meral Bahar İster², Merve Eşgi³, Özlem Ünal Uzun⁴

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme ve diyet bölümü

⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Kliniği

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), protein ve lipid glikozilasyonu ve glikozilfosfatidilinositol sentezinde bozulmaya yol açan bir grup genetik hastalıktır. 140'tan fazla CDG türü tanımlanmıştır ve sayısı her geçen gün artmaktadır. Translasyon sonrası süreçte glikosilasyon çok önemlidir ve insan organizmasındaki proteinlerin yarısının etki gösterebilmesi için glikosilasyona ihtiyacı vardır. Bu nedenle hastalık, etkilenen hastalarda son derece geniş bir klinik spektruma neden olur. Amacımız CDG'li hastalarımızın klinik özelliklerini paylaşmak ve bu oldukça heterojen klinik spektrumun farkındalığını artırmaya katkıda bulunmaktır.

Moleküler ve biyokimyasal tanıları doğrulanmış 7 aileden 7 hasta dahil edildi. Tüm hastalar bir pediatrik metabolizma uzmanı tarafından değerlendirildi. Laboratuvar analiz sonuçları ve klinik özellikler hastane kayıtlarından elde edildi. Yedi hastanın klinik, biyokimyasal ve moleküler özellikleri rapor edildi. İki hasta PMM2-CDG (CDG Ia), 2 hasta SCL35A2 (CDG IIa), 1 hasta SLC39A8 (CDG IIb), 1 hasta CDG Tip 2 patern 1 hasta ALG1 (CDG IIc) olarak tespit edildi. Yedi hastaya yüksek çıkışlı yeni nesil dizileme teknolojileri ile teşhis konuldu.



SS – 06

Epileptik Ensefalopati ile Prezente Olan ALG11-CDG: Olgu Sunumu

Ayşenur Engin Erdal¹, Ahmet Cevdet Ceylan², Kıvılcım Gücüyener³, Murat Öktem⁴, Oya Kireker Köylü¹, Çiğdem Seher Kasapkara⁵

¹Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

³Çocuk Nöroloji Kliniği, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

⁴Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

⁵Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları (CDG) glikozilasyonun bozulduğu nadir görülen kalıtsal metabolik hastalıklardır. Multisistem tutulum görülmekte, ağır santral ve periferik sinir sistemi tutulumu eşlik edebilmektedir. Epileptik spazmlar da bazı CDG tiplerinde karşılaşılmaktadır. Burada dirençli epilepsi ve ağır nöromotor gelişme geriliği, mikrosefali ve minör dismorfik bulgularla prezente olan klinik ekzom analizi ile ALG11-CDG tanısı alan bir olgu sunulacaktır.

2 yaş 7 aylık erkek olgumuz 2 aylıktan itibaren dirençli epilepsi, nöromotor gelişme geriliği, dismorfik bulguları nedeniyle takip edilmekteydi. 28 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden, 1. yaşayan olarak 38 haftalık 2810 gr ağırlığında doğmuştu. Anne baba arasında akrabalık öyküsü yoktu. Fizik incelemesinde vücut ağırlığı 16 kg(75-90p), boy: 100 cm(97p), baş çevresi: 45 cm(<3p) idi. Trakeostomili olan olgumuzun inverted nipple yoktu, ancak elinde simian çizgisi dikkat çekmekte idi. Ağır nöromotor gelişme geriliği mevcut olan hastamızın yapılan bazal metabolik taramalarında patoloji saptanmadı. Kapiller elektroforez ile yapılan CDT analizi tetrasialotransferrin düşük 48.82%(nd:64-80), diasialotransferrin çok yüksek 27.62%(nd<1.7) olup tip 1 patern ile uyumlu idi (Şekil 1). Klinik ekzom analizinde ALG11 geninde c.953A>C ve c.476T>C birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Olgumuz ALG11- CDG tanısı almış oldu.

ALG11-CDG (CDG-1p) mannoziltransferazı kodlayan 13. Kromozoma lokalize bir genetik bozukluktur. Literatürde tanımlanmış 10 civarında vaka bildirilmiştir. Olası klinik bulgular arasında entelektüel problemler ve epilepsi tüm hastalarda görülmektedir. Görme problemleri(strabismus), işitme problemleri, dismorfik özellikler (uzun filtrum, simian çizgisi, retrognati), hipotoni, beslenme sorunları, tekrarlayan kusma, vücut ısısını koruyamama, gibi problemler görülebilmektedir. Epileptik spazmlar sıklıkla ALG1-, ALG6, ALG11-CDG ve CDG-1x olgularında karşımıza çıkmakta ve erken yaşta özellikle yaşamın ilk 6 ayında ortaya



çıkılmaktadır. Dirençli epilepsi olgularında eşlik eden dismorfik bulgular varlığında CDG mutlaka akılda tutulmalıdır.



Hipotoni ve Mikrosefali İle Başvuran Bir PMM2-CDG Vakası

Selen Has Özhan¹, Asburçe Olgaç¹, Harun Bayrak², Abdullah Sezer³, Hale Atalay Çelik⁴, Erhan Aksoy⁵, Deniz Yüksel⁴, Mustafa Kılıç¹

¹Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye

³Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD, Ankara, Türkiye

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), glikoproteinler, glikolipidler üzerindeki glikanların veya oligosakkaritlerin sentezi ve işlenmesindeki enzimatik kusurların neden olduğu, klinik olarak geniş bir spektruma sahip olan çoğunluğu otozomal resesif hastalık grubudur.

6 aylık kız hasta, hipotoni ve mikrosefali nedeni ile danışıldı. 20 yaşında anneden G1P1Y1 40 hafta, 2500 gram, sezeryan ile doğduğu öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde; ağırlık -2,46 SDS (5,5 kg), boy 0,21 SDS (67 cm), baş çevresi -3,7 SDS (38 cm) olarak ölçüldü. Sol 2. ayak parmağında overriding mevcuttu, kulak hafif belirgindi, baş traksiyonda geri kalıyordu ve derin tendon refleksleri hipoaktifti. Yapılan rutin ve metabolik tetkiklerinde spesifik bir patoloji saptanmadı. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme, hipoplazik ve atrofik beyin sapı ve serebellar hemisferler olarak raporlandı. Hipotoni ve mikrosefalisi olan hastaya tüm ekzon analizinde PMM2 geninde c.442G>A (p.Arg141His) ve c.647A>T (p.Asn216Ile) birleşik heterozigot olmak üzere 2 patolojik değişiklik tespit edildi ve hastaya PMM2-CDG (CDG Tip 1a) tanısı konuldu.

PMM2-CDG, çoklu proteinlerin hipoglikosilasyonuna neden olan ve enzimin tam işlevselliğini engelleyen nadir bir hastalıktır. Konjenital glikosilasyon bozukluklarının en sık görülen tipi olan PMM2-CDG, mannoz-6 fosfatın mannoz-1-fosfata dönüşümünü katalize eden fosfomannomutaz 2 (PMM2) aktivitesinin bozulmasına yol açan PMM2 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanır. En yaygın fenotipik özellikleri, gelişim basamaklarında gecikme, ataksi, hipotoni, şaşılık, beslenme güçlükleri, içe dönük meme uçları ve anormal yağ dağılımını içerir. Bu olguda olduğu gibi, mikrosefali ve büyüme-gelişme geriliği ile başvuran hastalarda bu nadir sendromun akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.



SS – 08

Transaminaz Yüksekliği ve Kardiyomiyopati ile Başvuran PGM1-CDG Vakası

Harun Bayrak¹, Selen Has Özhan², Asburçe Olgaç², Mustafa Kılıç²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara, Türkiye

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Glikozilasyon, glikanlar olarak bilinen karbonhidrat zincirlerinin proteinlere veya lipitlere kovalent olarak bağlanması işlemidir. Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), protein ve lipid glikozilasyonu ile ilgili olan genlerdeki kusurların neden olduğu kalıtsal metabolik hastalıklardır¹. İlk olarak 1980'de bildirilmiştir. Hafif-şiddetli ve yaşamı tehdit eden çeşitli semptomlara yol açan 140'tan fazla gendeki mutasyon bildirilmiştir.

14 aylık kız hasta, transaminaz yüksekliği ve kardiyomiyopati ile danışıldı. G4P2Y2, 37 hafta 2760 gr, sezeryan ile doğduğu öğrenildi. Anne baba arasında 2. derece kuzen evliliği vardı. Gelişim basamakları normaldi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 9 kg (-0.38 SDS), boy: 72 cm (-1.79 SDS), baş çevresi: 45 cm (-1,45 SDS), burun kökü basık, mikroretrognati, frontal bossing, yüksek damak, karaciğer kot altında 2 cm palpe edildi, 2/6 kardiyak üfürüm mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde AST/ALT: 589/244 U/L olup yüksekti, ALP ve GGT normaldi. Metabolik tetkiklerinde spesifik bir patoloji saptanmadı. Abdomen ultrasonografide grade 1 hepatosteatoz görüldü. Ekokardiyogram (EKO) dilate kardiyomiyopati, VSD, PFO olarak raporlandı. Atipik yüz görünümü, transaminaz yüksekliği ve kardiyomiyopati olan hastaya yapılan tüm ekzon analizinde PGM1 geninde c.997C>T (p.Arg333Trp) homozigot patolojik değişiklik tespit edildi. Transferrin izoelektrik odaklama tip 1/2 pattern ile uyumluydu. Hasta PGM1-CDG [CDG tip 1t, glikojen depo hastalığı (GDH) tip XIV] olarak tanımlandı.

Fosfoglukomutaz tip 1 (PGM1), protein N-bağlı glikozilasyon reaksiyonları için de çok önemli olan G-1-P'yi sağlar. PGM1 geni ile ilgili CDG 1t, GDH tip XIV olarak da bilinen oral-yüz malformasyonu, miyopati, kardiyomiyopati, hepatopati, hipoglisemi atağı, büyüme geriliği ve endokrinopati ile karakterize bir hastalıktır³. Bu vaka ile karaciğer enzim değerlerinde yükseklik ve kardiyomiyopati ile başvuran hastalarda bu nadir sendromun akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.



Konjenital glikozilasyon bozukluğu (ALG3) tanısı alan ikizler

Ayça Aydoğan¹, Cem Paketçi², Tayfun Cinletici³, Uluç Yiş², Özlem Giray Bozkaya³, Nur Arslan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

CDG, multisistem klinik tutulumu olan heterojen bir nörometabolik hastalık grubudur. ALG3-CDG ise nadir bir alt tiptir.

Olgularımız 28 yaşında sağlıklı annenin ilk gebeliğinden 38. gebelik haftasında C/S ile doğan, anne-baba arasında 2. derece kuzen evliliği olan çift yumurta ikizleri idi. İlk hasta erkek, 3460 gr ağırlığında doğmuş, 40 günlükken pnömoni nedeniyle yatışı sonrası nöbetleri başlaması nedeniyle başvurmuştu. Fizik muayenede retromikrognati, düşük kulaklar, ayakta sindaktili, geniş burun kökü ve frontal, oksipital, lumbosakral bölgelerde hemanjiom gibi dismorfik bulguları mevcuttu. Ayrıca hipotonik ve mikrosefali idi. Hastanın hemogram ve biyokimyasal analizi, amonyak ve laktat değerleri normaldi. Yapılan metabolik tetkiklerinde BOS ve plazma aminoasit, tandem MS ve idrar organik asit analizi normal saptandı. İkinci hasta ise ilk hastanın ikiz kardeşi olup 3260 gr ağırlığında doğan kız hastadır. İki aylıkken gelişim geriliği nedeniyle başvurmuştu. Fizik muayenesinde hipotoni, düşük kulak, hipertelorizm, basık burun kökü, mikrosefali, frontal, oksipital ve lumbosakral bölgelerde hemanjiyomları mevcuttu. Hastanın metabolik tetkikleri normal saptandı. Mevcut klinik bulgular doğrultusunda hastalar yeni nesil dizileme yöntemiyle “kalıtlabilir sendromlar paneli” (579 Gen) ile çalışmaya alındı. CDG tip 1d ile ilişkili olan ALG3 geninin 1. ekzonunda homozigot (c.165C>T; p.Gly55=) muhtemel patojenik varyant saptandı. Hastaların klinik bulguları varyant değişimi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastalar multidisipliner bir yaklaşım ile çocuk genetik, çocuk nöroloji ve tarafımızca klinik takibe alındı. Ayrıca hastaların dirençli nöbetleri takipte devam etmesi üzerine nöroloji bölümümüzce ketojenik diyetle kontrol altına alındı.

ALG3-CDG nörolojik tutulum ve dismorfizm olan gelişme geriliği ile tetkik edilen hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir.



İki kardeşte EARS2 genindeki mutasyonun neden olduğu iki farklı fenotip

Gülbahar Kurt Bayır¹, Gökçen Öz Tunçer¹, Seren Aydın¹, Aslıhan Sanrı², Ayşe Aksoy¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Samsun

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Genetik Bölümü, Samsun

Mitokondriyal hastalıklar, nükleer ve mitokondriyal(mit) DNA mutasyonların sebep olduğu infantil lökoensefalopatiyle kendini gösterebilen heterojen bir hastalık grubudur. EARS2 geni, mitDNA translasyonunda glutamata özgü mit-aminoasil-tRNA sentetazı kodlar ve protein translasyonu için önemlidir. Patojenik EARS2 varyantları, talamus ve beyin sapı tutulumu; yüksek laktat ile lökoensefalopati(LTBL) kliniğine neden olup otozomal resesif geçişlidir. Hastalık neonatal dönemde fatal ve çocukluk döneminde hafif klinik semptomların görüldüğü değişken fenotiplerle karşımıza çıkabilir.

Ebeveynler arası akrabalık öyküsü olan iki kardeş olguyu sunuyoruz. İki buçuk yaşında erkek 12 aylıkken başlayan psikomotor gecikme ile başvurdu. Fizik bakıda; boy 88cm(10.P), vücut ağırlığı 12kg(10.P), baş çevresi 48cm(10.P), derin tendon refleksleri hafif hiperaktif olup desteksiz yürümesi mevcuttu. Beş-altı kelime kullanabiliyor, cümle kuramıyordu. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme kortikal ve derin beyaz cevherde, korpus kallozumda simetrik T2 hiperintensiteler saptandı. İki aylık erkek kardeşi akut metabolik kriz ile başvurdu. Fizik bakıda vücut ağırlığı 3,6kg(50.P), boy 51cm(75.P), baş çevresi 36,5cm(75.P), soluk ve halsiz görünümde, karaciğer kot altı 2cm ve derin tendon refleksleri dört ekstremitede hipoaktifti. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, asidoz, hipoglisemi, laktat ve direkt bilirubin yüksekliği mevcuttu. İki kardeşin tüm ekzom dizileme analizinde EARS2 geninde bileşik heterozigot patojenik varyantlar c.319C>T ; p.Arg107Cys / c.1005_1006del ; p.Leu336Aspfs (Kombine Oksidatif Fosforilasyon Eksikliği 12, OMIM#614924) saptandı ve sağlıklı ebeveynler bu mutasyonlar için taşıyıcıydı. Küçük kardeş üç aylıkken karaciğer yetmezliğinden kaybedildi. Abi üç yaşında olup, yardımsız yürüyebiliyor.

Aynı EARS2 mutasyonuna sahip iki kardeş olguda, şiddetli form; erken başlangıç, nöbetler, hipotoni ve yüksek laktat seviyeleri ile ölümcül olurken, hafif formda sadece gelişim basamaklarında gerilik olması, tanı sürecinde mitokondriyal hastalıklarda, klinik fenotipik değişkenliğin göz önünde tutulmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.



Nadir Görülen Lizozomal Depo Hastalığı: Mukolipidoz Tip IV

Seren Aydın¹, Gülbahar Kurt Bayır¹, Aslıhan Sanrı², Gökçen Öz Tunçer¹, Işıl Özer³, Ayşe Aksoy¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD, Samsun

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, Samsun

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Metabolizma BD, Samsun

Kompleks I eksikliği, çocuklarda en sık görülen mitokondriyal solunum zinciri eksikliğidir. NDUFV1 (NADH: ubikinon oksidoredüktaz çekirdek alt birimi V1), kompleks I'e elektron girişini sağlayan ve nükleer DNA tarafından kodlanan bir alt birimdir. NDUFV1 genindeki mutasyonlar Leigh Sendromu, *Leigh-like* Sendrom, progresif ensefalomiyopati, lökoensefalopati, makrosefali ile birlikte giden lökoensefalopati ve geç infantil mitokondriyal hastalığa yol açmaktadır.

Onbeş yaşındaki kız hasta yürüme bozukluğu nedeniyle kliniğimize getirildi. İlk 11 ay psikomotor gelişimi normalken, enfeksiyonunu takiben ani başlangıçlı ekstremitte güçsüzlüğü gelişen hastaya atipik akut dissemine ensefalomiyelit ön tanısı ile steroid ve intravenöz immunglobulin tedavisi uygulanmıştı. Sekiz yaşında nöbet geçiren hastada, 13 yaşında diyabetik ketoasidoz ve motor fonksiyonlarda bozulma gelişmişti. Hastanın fizik incelemesinde yaygın spastisite, derin tendon refleplerinde artış, iki taraflı ekstensör plantar yanıt mevcuttu. Bağımsız yürümesi olmayan hastada trunkal ataksi de izlendi. Hastanın plazma alanin ve laktat, idrar laktik asit ve 3-hidroksibutirik asit düzeyleri yüksek saptandı. Beyin omurilik sıvısında laktat normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebral beyaz cevherde kistik lezyonlar izlendi. Beyin MR spektroskopide (MRS), anormal olan beyaz cevher alanlarında laktat yüksekliği saptandı. Klinik bulgular ve beyin MRG bulguları ile kompleks I eksikliği düşünülen hastada, NDUFV1 geni dizi analizinde c.1022 C>T (p.A341V) homozigot mutasyonu saptandı. Almakta olduğu insulin glargin, metformin, koenzim Q10, karnitin ve E vitamini tedavilerine kreatin, biotin ve B vitamini kompleksi eklendi.

Nörolojik bozulmayla birlikte serebral beyaz cevherde kistik lezyonlar, NDUFV1 mutasyonuna bağlı kompleks I eksikliği için ipucu olabilir. Hastalığın klinik, görüntüleme ve prognozu oldukça değişken olup genotip-fenotip korelasyonu ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için yeni çalışmalara gerek vardır.



SS – 12

Konjenital Glikozilasyon Defektleri (ALG11) Tanılı İki Hastanın Klinik, Laboratuar ve Genetik Özellikleri

Zümrüt Arslan Gülten¹, Ümran Çetinçelik², Hatice Derin³

¹S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

²S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul, Türkiye

³S.B.Ü. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

Konjenital glikozilasyon defektleri (CDG), protein ve lipid glikozilasyonu ve glikozilfosfotidilinositol sentezinde bozukluğa yol açan metabolik hastalık grubudur. ALG11-CDG ise nadir bir alt tipidir. CDG tanısı konulan olguların klinik, biyokimyasal ve genetik analizlerinin değerlendirilmesi ve kesin tanı için özellikle genetik analizin önemi vurgulanmak istenmiştir. Farklı 2 aileden 2 olgu anlatılmıştır.

İlk olgumuz, 39.gebelik haftasında C/S ile doğan, anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan, solunum sıkıntısı nedeni ile yoğun bakım yatışı sırasında nöbetleri olması nedeniyle danışılmıştı. Fizik muayenede epikantus, mikrosefali, içe dönük meme uçları, aksiyal hipotoni, eller ve ayaklarda hipertonsitesi mevcuttu. İşitme testini geçememişti. Hastanın hemogram ve biyokimyasal analizi, amonyak ve laktat değerleri normaldi. Yapılan metabolik tetkiklerinde plazma aminoasit, tandem MS ve idrar organik asit analizi normal saptandı. Gönderilen transfferin izoelektrik fokuslamada disialotransferrin artışı görüldü. CDG panel analizinde CDG tip 1p ile ilişkili olan ALG11 geninin 4. ekzonunda novel, homozigot (p.Gly436Ser) muhtemel patojenik varyant saptandı. İkinci olgumuz, 38.gebelik haftasında C/S ile 3250 gr ağırlığında doğmuş. Anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Konjenital hipotoni, psikomotor gerilik ve 10 aylıkken başlayan nöbetleri nedeni ile başvurmuştu. Fizik muayenede mikrognati, badem şeklinde göz yapısı, uzun filtrum, geniş burun kökü, düşük yerleşimli geniş kulaklar mevcuttu. Hastanın gönderilen metabolik tetkikleri ve transferrin izoelektrik fokuslama örneği normal geldi. Mevcut klinik bulgular ile hastadan tüm ekzom sekanslama çalışıldı ve CDG tip 1p ile ilişkili olan ALG11 geninin 3. ekzonunda homozigot (p.Gln318Pro) patojenik varyant saptandı. Hastalar tıbbi genetik, çocuk nöroloji ve bölümümüz tarafından takibe alındı.

Gelişme geriliği, nörolojik bulgular ve dismorfizm nedeniyle tetkik edilen her olgu da CDG ön tanı olarak akılda tutulmalıdır. Transferrin izoelektrik fokuslama normal sonuçlansa bile CDG tanısında genetik analizin önemli bir yeri olduğunu vurgulamak istiyoruz.



SS – 13

Gelişme Geriliği ve Hipertransaminazemi ile Prezente Olan Bir PMM2-CDG Olgusu

Halil Tuna Akar¹, Banu Anlar², Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Metabolizma BD.

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Nöroloji BD.

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), vücuttaki hücrelerdeki proteinlere glikan adı verilen şeker yapı taşlarının eklenmesini etkileyen, nadir görülen büyük bir genetik bozukluk grubudur. Bu monogenik hastalıkların büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtılır ve başta büyüme geriliği, gelişme geriliği, dismorfik bulgular, koagülopatiler ve endokrin anormallikleri olmak üzere çoklu sistemik belirtilere sahiptir. Merkezimize gelişim geriliği ve hipotoni ile başvuran iki yaşındaki kız hasta sunulacaktır.

Dört aylığa kadar normal olarak değerlendirilen hastanın takiplerinden baş kontrolü olmadığı görülmüş. Santral ve periferik hipotonisi fark edilmiş. Dış merkezde SMN gen analizi yapılmış ve normal bulunmuş. Hiç oturamamış. Sadece anne diyebiliyormuş. Klinik nöbeti görülmemiş. Doğduğundan beri aralıklı ara ara transaminaz yükseklikleri saptanmış. 1 yaşında iken bir defa hipoglisemisi olmuş. Hastanın anne ve babasının akraba olmadığı, miadında doğduğu, perinatal etkilenme geçirmediği öğrenildi. Fizik muayenesinde inverted nipple (içer göçmüş meme başı), geniş ve basık burun kökü, kısa filtrum, gluteal yağ pedleri görüldü. Temel metabolik taramaları bir hastalığa işaret etmedi. 7 aylıkken yapılan Beyin MRG'sinin yorumunda; beyin sapı hipoplazik ve atrofik, serebellar hemisferler atrofiye sekonder belirgin, hemisferik kortikal sulkuslar genişlemiş, serebellar vermis hipoplazik olarak değerlendirildi. Konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamayan, anne ve babası akraba olmayan hastaya tüm ekzom dizi analizi (WES) yapılmış. PMM2 geninde (NM_00303) CDG Tip Ia ile uyumlu c.422G>A(p. Arg141His),c.647AT(p. Asn216Ile) birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Halihazırda fizyoterapi almakta, özel eğitim programına devam etmekte. Baş kontrolü ve ekspresif dilinde iyileşme görüldü.

Multisistem tutulumu ve nörolojik bulguları olan hastalarda CDG önemli bir ön tanı olarak akılda tutulmalıdır.



SS – 14

CDG (konjenital glikozilasyon bozukluğu) Tip Ili Vakası

Hale Atalay Çelik¹, Abdüllatif Bakır², Selen Has Özhan³, Asburçe Olgaç³, Mustafa Kılıç³, Deniz Yüksel¹

¹SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği

²SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

³SBÜ Ankara Dr.S ami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği

Konjenital glikozilasyon bozuklukları glikanların sentezinde ve diğer bileşiklere bağlanmasında bozukluklarla ortaya çıkan genetik hastalıklar grubudur. Korunmuş Oligomerik Golgi kompleksinin (COG) 5. alt birimindeki mutasyonlar CDG tipli bozukluğuna yol açar. Dünya çapında çok az COG5-CDG vakası bildirilmiştir. Bu çalışmada mikrosefali, global gelişme geriliği ve epilepsi kliniğinde bir COG5-CDG vakası sunulacaktır.

Doğum ve aile öyküsünde özellik olmayan, anne-baba arasında 3. derece kuzen evliliği olan 6 aylık erkek hasta mikrosefali nedeniyle kliniğimize başvurdu. Muayenede global gelişme geriliği ve dismorfik yüz görünümü mevcuttu. Hastanın bazal metabolik tetkikleri normaldi. Nörogörüntülemeye iki serebral hemisferde mikrolizensefali ile uyumlu az sayıda ve sığ girus ile korpus kallozum atrofisi tespit edildi. Klinik nöbeti olmayan hastanın EEG'sinde solda daha belirgin multifokal aktif epileptik aktivite gözlenmekte, uyandırıldığında bu anormallik belirgin şekilde düzelmekteydi. Oftalmolojik değerlendirmesi ve kromozom analizi normaldi. Hastaya antinöbet ilacı başlanmak istendi ancak aile 1,5 yıl süreyle kullanmadı. Detaylı nöbet sorgulaması ile hastanın silik sol versif nöbetleri olduğu öğrenildi tekrar anti nöbet ilacı başlandı. Valproik asit, klonazepam/klobazam, lakozamid tedavileri sırayla uygulandı, ancak EEG bozuklukları devam etti. 4 yaşındaki kontrol MRG'da kranium belirgin mikrosefali, vermis hipoplazik, retroserebellar BOS mesafesi geniş, korpus kallozum hipoplaziktir. Hemisferik kortikal sulkusların değerlendirilmesinde mikrosefali ile birlikte basit giral patern izlenmiştir. Mikrosefali, epilepsi, global gelişme geriliği ve görüntülemeye serebellar vermis ve korpus kallozum hipoplazisi olması nedeniyle yapılan tüm ekzom dizileme analizinde COG5 NM_001161520 c.187+3A>T rs374535796 OR homozigot, muhtemel patojenik, konjenital glikozilasyon defekti tip2i olarak sonuçlandı, aile çalışması planlandı.

Genetik alanındaki gelişmeler arttıkça, CDG'nin tanı şemsiyesi altındaki hastalıklar daha iyi tanınmaya başlanacaktır.



İki olgu ile NGLY1 ilişkili konjenital deglikolizasyon defekti

Emel Yılmaz Gümüş¹, Emine Genç¹, İsmail Hakkı Akbeyaz², Akif Ayaz³, Gülten Öztürk², Burcu Öztürk Hişmi¹

¹Marmara Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

³İstanbul Medipol Üniversitesi, Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

N-glikanaz1(NGLY1) enzimi; yanlış katlanmış N-bağlı glikoproteinlerden, glikan zincirini ayırarak deglikolizasyonu sağlar. NGLY1 genindeki biallelik mutasyona bağlı bu enzimin sentezi bozular. NGLY1 eksikliği tanımlanan ilk ve tek konjenital deglikolizasyon defektidir(CDDG). Hastaların çoğunda nöromotor gelişim geriliği, hiperkinetik hareket bozukluğu, azalmış gözyaşı, karaciğer enzimlerinde yükselme görülürken; bir kısmında nöbet şikayeti de görülebilir. Uyku apnesi, yutma disfonksiyonu, işitsel nöropati, periferik nöropati, adrenal yetmezlik, optik atrofi, kemik yaşı geriliği görülebilen diğer klinik bulgulardır. Burada NGLY1-CDDG tanısı almış iki kardeş olgu sunulacaktır.

Üç yaşındaki erkek hasta, gelişimsel gecikme sebebiyle kliniğimize yönlendirildi. Anne ve babası kuzen olan hastanın, ilk kez 6 aylıkken yapılan rutin kan kontrolünde transaminaz yüksekliği tespit edildiği ve çocuk gastroenteroloji tarafından ılımlı sebat eden transaminaz yüksekliği sebebiyle tetkik edildiği, karaciğer biyopsisinde mikrosteatoz, kanaliküler kolestaz görüldüğü fakat etyolojinin tespit edilemediği öğrenildi. Hastanın kraniyal görüntülemesinde gecikmiş miyelinizasyon tespit edildi, elektroensefalogramda epileptojenik odak saptanmadı. Uzun süre hastane başvurusu olmayan hastanın 9 yaşında yürürken düşme ve uykuda sıçrama şeklinde hiperkinetik hareket bozukluğu gelişmesi üzerine tekrar kliniğimize başvurdu. Elektroensefalogramında epileptojenik odak tespit edildi. Birinci basamak metabolik tetkiklerinde spesifik bir pattern saptanmayan hastanın tüm ekzom dizilemede NGLY1 geninde (NM_018297.4) c.708G>T homozigot patojenik varyant tespit edildi. NGLY1-CDDG tanısı konuldu. Gelişimsel gecikmesi ve transaminaz yüksekliği olan 1 yaşındaki kız kardeşinde de hastalık saptandı. Her iki olguda, literatürde tanımlanan transaminaz yüksekliği, gelişme geriliği vardı. Büyük olguda hiperkinetik hareket bozukluğu ve epilepsi de gelişti.

NGLY1-CDDG'nin tanınması rutin biyokimyasal belirtecinin olmaması nedeniyle zordur. Yapılan bir çalışmada idrar oligosakkarid değerlendirmesinde Asn-N atılımı olduğu, bir başka çalışmada kuru kanda aspartilglikozamin yüksekliği gösterilmiştir. Tanı alan hastalarla birlikte



bizim de hastalığın klinik seyri hakkında bilgimiz artacaktır. Bu 2 olguyla bu nadir hastalığa dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.



Nadir Bir Konjenital Glikozilasyon Defekti: *SRD5A3* Gen Defekti Olan İki Kardeş

Ayça Burcu Kahraman¹, Yılmaz Yıldız¹, H. Serap Sivri¹, Ayşegül Tokatlı¹, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), glikoproteinlerin ve glikolipidlerin glikan (oligosakkarid) gruplarının genetik geçişli sentez bozuklukları ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. Endokrinolojik bozukluklar, koagülasyon bozuklukları, strabismus, gelişme geriliği, serebellar atrofi ve dismorfik özellikler gibi çoklu sistem tutulumu ile seyreden bu hastalık grubunun, yeni nesil dizileme yöntemlerindeki son gelişmeler ile birlikte her geçen gün farklı tipleri tanımlanmaktadır. Benzer belirti ve bulguları olan iki kardeş sunulacaktır.

Şu an 15 yaşında olan erkek hastanın, infantil döneminde mikrosefalisi, nistagmusu ve gelişim basamaklarını kazanmada gecikmesi olduğu fark edilmiş. İki yaşında yürümeye başladığında ataksik yürüdüğü ve baş sallama şeklinde stereotipik hareketleri olduğu gözlenmiş. Özel eğitim fizik tedavi ile desteklenmiş ve izlemde ataksik yürüyüşünde iyileşme, stereotipik hareketlerinde azalma olmuş. Okuma yazma becerilerini kazanmış ve cümle kurabiliyor. Hiç nöbet geçirmemiş. Anne baba arasında akrabalık yokmuş ancak aynı ilçeden olup köyleri farklıymış. Hastanın şu an 12 yaşında olan kız kardeşinde de benzer belirti ve bulgular; infantil dönemde mikrosefali, nistagmus, gelişim geriliği, ataksi ve stereotipik hareketler olduğu gözlenmiş. Okuma yazma öğrenememiş, iki kelimelik cümleler halinde kendini kısmen ifade edebilirmiş. Ağabeyine göre zihinsel olarak belirgin geriliği olan hastanın ciddi derecede stereotipik hareketleri ve belirgin nistagmusu da mevcut. Bu iki kardeşin tanısına yönelik yapılan temel metabolik taramalar ve görüntüleme tetkiklerinde sonuç alınamadığı için tüm ekzom dizi analizi ile tetkik edilmiş. Her iki kardeşte *SRD5A3* geninde CDG tip Iq ile uyumlu c.497G>A (p.G166E) homozigot mutasyon saptanmış. Segregasyon analizinde anne ve babanın taşıyıcı olmasıyla tanı doğrulanmış. Bildiğimiz kadarıyla şimdiye kadar literatürde *SRD5A3*-CDG tipinde 43 hasta bildirilmiştir. Tanımlanan hastalarda başlıca klinik özellikler hastalarımıza benzer şekilde, nistagmus, gelişim geriliği, zihinsel geriliktir. Literatürde ağır ve hafif zihinsel gerilikle seyreden vakalar bulunmaktadır.

Temel metabolik tetkiklerle tanı konulamayan ve açıklanamayan nörolojik belirti ve bulguları olan hastalarda CDG hastalık grubu akılda tutulmalıdır.



İskelet deformiteleri ile seyreden nadir bir konjenital deglikolizasyon defekti olgusu

Aliye Gülbahçe¹, Sezai Arslan¹, Hatice Güneş¹, Sefer Kumandaş², Munis Dünder³, Fatih Kardaş¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi)

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

NGLY1 eksikliği NGLY1 genindeki varyasyon sonucunda, N-glikan moleküllerini glikoprotein yapılarından uzaklaştıran N-glikanaz (NGLY1) enziminde eksikliğe neden olan otozomal resesif kalıtmı nadir bir hastalıktır. N-glikanaz enzimindeki eksiklik yapısı bozulmuş glikoproteinlerin sitoplazmada birikimine neden olur. Sonuç olarak nörogelişimsel gerilik, transaminaz yüksekliği, hiperkinetik hareket bozuklukları, alakrima gibi multisistemik klinik bulgular ortaya çıkar. Burada iskelet deformitesinin ön planda olduğu bir olgu sunulmuştur.

Yürüme bozukluğu, skolyoz, myoklonik nöbet, öğrenme güçlüğü ile başvuran 16 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde dismorfik yüz görünümü, pitozis, sinofris, skolyoz, lomber lordozda artış, halluks valgus, pes planus saptandı. Alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere derin tendon refleksleri hipoaktif ve diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu gözlenmedi. Etiyolojiye yönelik yapılan biyokimyasal, metabolik tetkiklerinde özellik bulunmayan olgunun serum transferrin izoform analizi, idrar kondroitin sülfat atılımı normaldi. Hastanın klinik ekzom gen analizinde NGLY1 geni ekzon 1'de (NM_001145293) muhtemel patojenik varyant olan homozigot c.-17_12 del p.(Met1?) no-start mutasyonunun saptanması üzerine olgu konjenital deglikolizasyon defekti tanısı aldı.

Bu olguda mikrosefali, mental retardasyon, nörogelişimsel gerilik, transaminaz yüksekliği, hareket bozukluğu, nöropati, alakrima gibi geniş klinik seyir gösterdiği bildirilen NGLY1 eksikliğinde iskelet deformitelerinin ön planda olduğu gözlenmiştir. Mental retardasyon ve yaygın iskelet deformitesi ile seyreden başta lizozomal depo hastalıkları olmak üzere olguların ayırıcı tanısında NGLY1 eksikliğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.



TMEM165-CDG (Konjenital Glikozilasyon Bozukluğu Tip IİK) Tanısı Alan Nadir Bir Olgu

Sunumu

Hacer Basan¹, Ayşenur Engin Erdal¹, Çiğdem Seher Kasapkara¹, Aynur Küçükcongarcı Yavaş¹, Didem Ardıçlı², Ahmet Cevdet Ceylan³, Berrak Bilginer Gürbüz¹

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

³Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Ankara

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG) glikanların sentezinde ve diğer bileşiklere bağlanmasında defektlerin neden olduğu geniş bir genetik hastalıklar grubudur. TMEM165-CDG, psikomotor gecikme, dismorfizm (pektus karinatum, dorsolumbar kifoz ve şiddetli skolyoz, kısa distal falanks) ve epifizyal ve metafizyal iskelet tutulumu ile karakterize konjenital glikozilasyon bozukluğudur. Ek bulgular arasında yüz dismorfizmi (orta yüz hipoplazisi, şaşılık, düşük kulak, küçük dişler), nefrotik sendrom, kalp kusurları ve beslenme sorunları yer alır. Hastalığa TMEM165 (4q12) genindeki mutasyonlar neden olmaktadır.

Burada motor mental retardasyon, osteopeni, iskelet sistemi deformitesi ve dismorfik yüz görünümü nedeniyle nörometabolik hastalıklar açısından yönlendirilen, 16 yaş 2 aylık erkek hastadan bahsedilecektir. İlk defa 2. ayında hipotonisite nedeniyle araştırılmaya başlanmış. 1 yaşında travma sonrası 2 femur kemiğinde kırık gelişmesi sonrasında osteoporoz tanısı ile takip edilmiş. Anne baba arasında 1. derece kuzen akrabalığı mevcut. 9 yaşından sonra kendine ve çevreye zarar verme davranışları olan hasta, tüm exom analizi sonucunda TMEM165 (NM_018475.5) geninde c.836T>C (p.Leu279pro) homozigot patojenik mutasyon saptandı.

Bu olgu sunumu ile açıklanamayan nörolojik bulguları (psikomotor retardasyon, hipotoni, hiporefleksi, serebellar hipoplazi, konvülsiyon), hipoglisemisi, kolestazi, karaciğer işlev bozuklukları, koagülopatisi, büyüme geriliği, görme bozuklukları ve iskelet tutulumu olan hastalarda konjenital glikozilasyon bozuklukları ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.



Konjenital glikozilasyon bozuklukları kutis laksa ayırıcı tanısında düşünülmesi midir?

Tayfun Çinleti¹, Mehmet Kocabey², Özlem Giray Bozkaya¹, Murat Derya Erçal¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), multisistem klinik tutulumu olan heterojen bir genetik-nörometabolik hastalık grubudur. Kombine N-O-glikozilasyon defekti olan ATP6V0A2-CDG grubu (OMIM 219200) ise otozomal resesif kutis laksanın ikinci veya üçüncü en yaygın şeklidir.

Anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan 15 günlük erkek hasta; yaşlı yüzü benzeri dismorfik özellikleri ve kırışık cilt yapısı nedeniyle çocuk genetik bölümümüze yönlendirilmiş. Hastanın yapılan fizik muayenesinde aşağı eğimli palpebral fissürler, geniş ön fontanel (5x5 cm), meme başı çöküklüğü saptandı. Ek olarak beyin manyetik rezonans görüntülemesinde vermiste ılımlı hipoplazi mevcuttu. Deri biyopsisinde ise nonspesifik değişiklikler gözlemlendi. Yapılan tüm ekzom dizileme testinde “kutis laksa, otozomal resesif tip IIA” ile ilişkili olan ATP6V0A2 geninin (NM_012463.4) 17. intronunda novel homozigot (c.2176-9C>G) (chr12:124238958) varyantı tespit edildi. Transferrin izoelektrik odaklama testinde ise trisialotransferrin artışı görüldü. Hastanın klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları varyant değişimi ile uyumlu olarak değerlendirildi.

ATP6V0A2 ile ilişkili kutis laksa; bağ dokusu bozukluğu ile ilişkili bulgular, gelişimsel gerilik, nöbet ve beyin görüntülemesinde kortikal ve serebellar malformasyonlar dahil olmak üzere çeşitli nörolojik bulgular ile karakterizedir. Doğumda hipotoni, aşırı katlanmış cilt ve belirgin yüz özellikleri mevcuttur ve geniş fontanel sıklıkla gözlenir. Cilt bulguları yaşla birlikte azalır, ancak bazılarında kolay morarma ve Ehlers-Danlos benzeri yara izleri tarif edilmiştir. Daha önce tanımlanan vakalarla birlikte değerlendirildiğinde hastamızın genel olarak bulguları literatür ile uyumluydu.

Sonuç olarak genetik ve klinik olarak oldukça heterojen bir grup olan konjenital glikozilasyon defektleri (ATP6V0A2-CDG grubu), kutis laxa (13 alt tip) hastalarının ayırıcı tanısında da akılda tutulmalıdır.



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Kliniğinde Konjenital Glikozilasyon Defekti Tanısıyla Takip Edilen 14 Hastanın EEG Bulguları, Tedavileri ve Klinik Özellikleri

Ömer Karaca¹, Merve Öztürk¹, Defne Alikılıç¹, Adnan Deniz¹, Mesut Güngör¹, Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), protein ve lipit glikozilasyonu sürecinde yer alan genlerdeki bozuklukların neden olduğu kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Bilinen alt tiplerin giderek artan sayısı ile birlikte, hastalık mekanizmaları ve tedavideki gelişmeler aktif bir çalışma alanı olmaya devam etmektedir. Bu grup hastalıklar son derece geniş bir klinik spektruma sahiptir ve bunların bir kısmında epilepsi gelişimi ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız hastalardaki EEG bulgularının incelenmesi, nöbet tiplerinin ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesidir. Bu amaçla kliniğimizde CDG tanısıyla takipli 14 hasta incelemeye alınmıştır. Laboratuvar analiz sonuçları, EEG bulguları ve tedaviler hastane kayıtlarından alınmıştır. Yeni nesil dizileme analiziyle PMM2, PLCB1 ve SLC35A2 varyantları 2'şer hastada, STTB3, ALG1, TMEM199, SLC39A8, COG6, ALG14, POMT1, POMGNT2 varyantları ise 1'er hastada saptanmıştır. Bu hastaların 8'inde epilepsi gelişmiş olup EEG bulguları ve uygulanan tedaviler değerlendirilmiştir.



ALG1-CDG: Süt çocukluğu döneminde epilepsi ile kendini gösteren 2 kardeş

Serpil Dinçer¹, Aynur küçükçongar Yavaş¹, Çiğdem Kasapkara¹, Esra Gürkaş², Berrak Bilginer Gürbüz¹, Özlem Ünal Uzun³, Mehmet Gündüz¹

¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG) glikokonjugatların glikozilasyonunda azalmaya veya artışa bağlı meydana gelen geniş bir genetik hastalık grubudur. CDG'lerde çok sayıda glikoprotein etkilendiğinden birçok organı ilgilendiren semptomlar ve bulgular olabilir. Daha önce CDG 1k olarak adlandırılan CDG ALG1 ağır multiorgan tutulumu olan bir CDG alt tipidir. Semptomlar tekrarlayan nöbetler, mikrosefali, gelişimsel gecikme ve psikomotor gerilik, hipotoni, pıhtılaşma bozuklukları, asit, hepatomegali, nefrotik sendrom, oküler belirtiler, sağırılık ve dismorfik özellikleri içerir. Burada ALG1 tanısı alan iki olgudan bahsedilecektir.

İlk olgu; Sekiz yaş erkek hasta, 3 aylıkken ilk başvurusundaki değerlendirmede mikrosefali hipotonisite ve epilepsi bulguları mevcuttu. Takiplerde gelişim basamaklarında gerilik olduğu saptandı. Elektrokardiyografi, ekokardiyografi, göz muayenesi, abdomen ultrasonografi ve işitme testi normaldi. Bazal metabolik tetkikleri (Tandem MS; tandem-kütle spektrometrisi, İdrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asitleri) nonspesifik olarak değerlendirildi. CDG açısından yapılan transferrin izoelektrik odaklama testi tip 1 patern ile uyumlu geldi. Genetik analizinde ALG 1 geninde p.Gly145ASP (c.434G>A) homozigot mutasyon saptandı.

İkinci olgu; 1 yaş, erkek hasta, ilk olgumuzun kardeşiydi. İlk kez 2 aylıkken göz takibinin olmaması ve hipotonisite nedeniyle polikliniğimizde değerlendirilen hastanın 6 aylıkken gözlerini bir noktaya dikme kollarında ve bacaklarında kasılma şeklinde nöbetleri başladı. Bazal metabolik tetkikleri nonspesifik olan hastada abisinde saptanmış olan ALG 1 gen mutasyonu çalıştırıldı ve p.Gly145ASP (c.434G>A) şeklinde homozigot mutasyon olarak sonuçlandı.

Sonuç olarak; Mikrosefali, dirençli nöbetler, nöromotor gelişme geriliği ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda ALG1 CDG düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir. ALG1 tanılı hastaların birçoğu ek sistem bulgularıyla erken yaşta kaybedilirken bizim vakalarımız nörogelişimsel gerilik, epilepsi ve beslenme güçlüğü ile prezente olan nadir tiplerdendir.



Konjenital Glikozilasyon Defekti (CDG): Hafif klinik seyirli iki olgu

Belkis Ak¹, Meryem Karaca¹, Mehmet Cihan Balcı¹, Arzu Selamioğlu¹, Hüseyin Kutay Korbeyli¹, Aslı Durmuş¹, Asuman Gedikbaşı², Gülden Fatma Gökçay¹

¹İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Temel Bilimler, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul

Konjenital Glikozilasyon Defekti (CDG) glikozilasyona katılan 40 farklı enzimden birinin eksikliği sonucu gelişen, çoğunluğu otozomal resesif kalıtmı hastalıklardır. Büyüme gelişme geriliği, dismorfik bulgular, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu öncelikli olmak üzere çoklu sistem bulguları görülür. Konjenital glikozilasyon bozukluklarının taramasında transferrindeki patolojik glikozillenmenin kapiller elektroforez ve izoelektrik odaklama veya yüksek basınçlı kromatografi yöntemi ile değerlendirilmesi bazı tiplerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilirken, kesin tanı yöntemleri enzim veya moleküler analizlerdir. Bu çalışmada hastalığın genel karakterine kıyasla hafif bulgular ile seyreden iki CDG olgusunu sunarak, CDG'nin her zaman multisistemik tutulum ile karşımıza çıkmayabileceğini vurgulamayı ve klinisyenlerin farkındalığını arttırmayı amaçladık.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi beslenme ve metabolizma polikliniğinde CDG tanısı almış 2 olgunun klinik, laboratuvar ve moleküler analiz verileri elektronik ve dosya kayıtları kullanılarak retrospektif olarak incelendi. İlk olgumuz 16 yaşında kız hasta, 11 aylıkken emeklememe şikayeti ile başvurduğu merkezde bakılan karaciğer enzimlerinde yükseklik ve hepatosplenomegali ile takip edilirken kolesterol düzeylerinin de yüksek olduğu görüldü. İzoelektrik transferrin odaklamada patoloji saptanması üzerine moleküler analiz çalıştırıldı ve homozigot TMEM199 mutasyonu saptandı. Diğer olgumuz 25 yaşında erkek hasta, 15 yaşındayken dikkat eksikliği nedeni ile yapılan tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde yükseklik ve bisitopeni nedeni ile tetkik edilirken izoelektrik transferrin odaklamada patoloji saptanmadı. Moleküler analizinde ATP6AP1 mutasyonu görülerek CDG tanısı aldı. Her iki hastamızın da nöromotor gelişimi normal, dismorfik bulguları ve büyüme gelişme gerilikleri yoktu.

CDG'ler en sık erken çocukluk döneminde bulgu veren, multisistemik tutulum ile seyreden nadir hastalıklardır. Hastalığın klinik seyri geniş bir spektruma sahiptir. Tanısı belirsiz olan tüm



hastalarda CDG grubundaki bozukluklar ayırıcı tanıda düşünülerek tanısal tetkikleri planlanmalıdır.



Miyoklonik atonik epilepsinin yeni bir olası nedeni: PIGA eksikliği ile inozitol tedavisinin etkinliği

Adnan Deniz¹, Defne Alikılıç¹, Merve Öztürk¹, Ömer Karaca¹, Mesut Güngör¹, Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Umuttepe/Kocaeli

Fosfatidilinozitol N-asetilglukozaminiltransferaz alt birimi A (PIG-A veya fosfatidilinozitol glikan, sınıf A), insanlarda PIGA geni tarafından kodlanan fosfatidilinozitol N-asetilglukosaminiltransferaz enziminin katalitik alt birimidir. Bu gen, glikofosfatidilinozitol (GPI) çapasının biyosentetik yolundaki ilk ara ürün olan N-asetilglukozaminil fosfatidilinozitolün (GlcNAc-PI) sentezi için gerekli bir proteini kodlar. GPI çapası, birçok kan hücresinde bulunan bir glikolipiddir ve proteinlerin hücre yüzeyine tutunmasında görev alır. PIGA varyantları ile ilişkilendirilmiş olan hastalıklar; paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH), çoklu konjenital anomaliler-hipotoni-nöbetler sendromu tip 2 (MCAHS2) ile epilepsinin ve hemokromatozun eşlik ettiği nörogelişimsel bozukluktur. PIGA eksikliği X'e bağlı resesif kalıtım gösterir. Genellikle PIGA genindeki somatik mutasyonlar PNH ile ilişkili iken, üreme hücresi oluşumu aşamasında (germline) meydana gelen varyantlar ise MCAHS2 ile ilişkilidir. Epilepsi ve hemokromatozun eşlik ettiği nörogelişimsel bozukluğun kalıtım paterni bilinmemektedir.

Kliniğimize baş düşmeleri nedeniyle 2 yaşında başvuran ve miyoklonik atonik epilepsi tanısı ile takip edilen hastanın EEG bulguları, klinik özellikleri ve tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Hastanın tüm ekzom dizileme analizinde, PIGA geninde (c.803G>T, p.Arg268Ile) olası patojenik, hemizigot yanlış anlamlı (missense) varyant saptanmıştır. Sanger dizileme ile annede aynı varyant heterozigot olarak izlenirken, babada mutasyon saptanmamıştır. Hastaya valproik asit, klobazam, levetirasetam, ACTH (tetrakosaktid) gibi çoklu anti epileptik tedaviye rağmen nöbetlerin devam etmesi üzerine inozitol tedavisi başlandı ve nöbetlerin sıklığında ve şiddetinde kayda değer bir azalma izlendi.

PIGA gen mutasyonlarında epilepsi eşlik edebileceği bilinmekle birlikte miyoklonik atonik epilepsi tanısıyla ilişkisi ilk kez tanımlanmıştır ve bu olgularda inozitol tedavisinin etkili olabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.



Yenidoğan döneminde bulgu veren konjenital glikozilasyon defekti tip 1a

İzzet Erdal¹, Ali Dursun¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Metabolizma BD, Ankara, Türkiye

Konjenital glikozilasyon defekti tip 1a (CDG1A) (OMIM# 212065), fosfomannomutaz-2 enzimini kodlayan PMM2 genindeki biallelik patojenik mutasyonlar sonucu oluşan N-glikozilasyon defektlerinden birisidir. CDG1A en sık görülen ve moleküler düzeyde ilk kez karakterize edilen CDG tipidir. Genellikle yenidoğan döneminde ağır ensefalopati tablosu ile başvuran hastalarda periferik nöropati, serebellar hipoplazi ve retinitis pigmentosa görülebilen diğer bulgulardır. Amacımız hastalığın klasik bulguları ile başvuran bir hasta sunumu ile deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Hastamız preterm doğumunu takiben yenidoğan döneminde hipotoni nedeniyle araştırılmış ancak herhangi bir etyolojik neden saptanamaması üzerine olası metabolik hastalıklar açısından hastanemize yönlendirilmişti. 9 günlükken hipotiroidisi saptanarak levotiroksin tedavisi başlanmıştı. 45 günlükken ilk kez nöbet geçirmiş, izleminde kan şekeri düşüklüğü tespit edilmiş ve IV glukoz olmaksızın kan şekeri normoglisemik aralıkta tutulamamıştı. Yaklaşık 1 aylıkken günde 10-12 kez olan ishal şikayeti başlamıştı. Hipoalbuminemi ve proteinüri izleminde eklenen diğer laboratuvar bulgularıydı. Hastanın karaciğer fonksiyon testleri normal aralıkta iken koagülasyon testlerinde bozukluklar (INR:1,74) tespit edildi. Hasta farklı zamanlarda yapılan iki ayrı işitme testinden de geçemedi. Hipoalbuminemi, işitme kaybı, proteinüri, INR yüksekliği, hipogammaglobulinemi ve hipoglisemisi olan hastanın birden fazla organ ve sistem tutulumu olması ve klinik seyri göz önünde bulundurularak CDG ön tanısıyla gönderilen transferrin izoform elektroforezi tip 1 CDG lehine sonuçlandı. WES analizinde PMM2 geninde c.349G>T (p.Gly117Cys) / c.359T>C (p.Ile120Thr) birleşik heterozigot mutasyon saptandı.

Sonuç olarak CDG1A hastalığı yaşamın erken döneminde ağır ensefalopatiye ek olarak hipotoni, dirençli hipoglisemi, hipogammaglobulinemi, koagülasyon testlerinde bozukluk gibi bulgu ve laboratuvar sonuçlarıyla prezente olabilmektedir. Özellikle tek bir nedene bağlanamayan farklı organ ve sistem tutulumları CDG açısından uyarıcı olmalıdır. Klinik şüphe varlığında N-glikozilasyon defektleri açısından gönderilen transferrin izoform elektroforezi



tanıda yardımcı olur. Kesin tanı ancak genetik analiz ile konulabilmektedir. CDG1A'da küratif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır ve hastaların semptomatik tedavisi temel yaklaşımdır.



ALG6-CDG: Epilepsi, Psikomotor Retardasyon, Ataksi Kliniğinde Koagülasyon Testleri Yol Gösterir Mi?

Emine Genç¹, Emel Yılmaz Gümüüş¹, Hamza Polat², Burcu Karakayalı³, Bilgen Bilge Geçkinli², Gülten Öztürk³, Burcu Öztürk Hişmi¹

¹Marmara Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

³Marmara Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

ALG6-CDG(OMIM#603147); ALG6 mutasyonuna bağlı endoplazmik retikulumda alfa-1,3-glukosiltransferaz eksikliği nedeniyle görülen N-glikolizasyon defektidir. Geniş bir klinik yelpazesi olup aynı tip içinde, hatta etkilenen kardeşler arasında bile farklılık görülebilir. Psikomotor retardasyon, hipotoni, nöbet, ataksi, şaşılık, beslenme güçlüğü/problemleri, düşük serum kolesterol ve faktör11 düzeyleri, retinal dejenerasyon, derin ven trombozu ve psödötümör serebri bildirilen bulgulardır. Epilepsi, panelinden tanı alan bir ALG6-CDG vakası sunulacaktır.

Gelişimsel gecikmesi olan ve 1 yaşında febril konvülsiyon ile başvuran kız hastanın hepatosplenomegalisi ve dismorfik bulguları yokmuş. İzlemde afebril nöbetleri eklenen, EEGsi epileptik olan hastaya 1,5 yaşında valproat başlanmış. Öyküde akraba evliliği olan gelişimsel basamaklardaki gerilik giderek belirginleşen, 5-6 yaşta destekli ve geniş tabanlı ataksik yürümeye başlayan hasta 9 yaşından beri sadece tutunarak sıralayabiliyormuş. İverted nipple, fat pad görülmemiş. Entellektüel kısıtlılığı da olan hastanın beyin MR'da serebral ve serebellar atrofi saptanmış. Torakal kifoskolyozu 7-8 yaşlarında ortaya çıkan ve giderek belirginleşen hastanın kemik surveyde disostosis mültipleks tespit edilememiş. Göz muayenesinde patoloji saptanmamış. Albümin düzeyi ve lipit profili normal hastanın koagülasyon parametrelerinde (PT,aPTT) ılımlı yükseklik saptanmış ancak faktör düzeyleri baakılmamış. Karyotip 46XY, mikroarray normal olan hastanın; epilepsi, global gelişimsel gerilik, zihinsel kısıtlılık, kifoskolyoz, lomber lordoz, serebral ve serebellar atrofi bulguları ile Prader Willi için bakılan metilasyon profili normal saptanmış.Epilepsi panelinde c.998C>T tanımlı homozigot mutasyon tespit edilmesiyle 12 yaşında ALG6-CDG tanısı almıştır.

ALG6-CDG'de, Tip1 TIE (transferrin izoelektrik foküsleme) paterni görülür. PMM2-CDG'den sonra en sık görülen CDG olmakla beraber literatürde az sayıda vaka mevcuttur. Hastanın gelişimsel gecikme ve nöbet bulgularıyla izlemde ortaya çıkan kifoskolyoz, lomber lordoz ve



serebral/serebellar atrofi bulguları CDG için uyarıcı bulgulardır.İnternal şaşılık, protein kaybettiren enteropati ve kolesterol düşüklüğü ALG-CDG için sık bulgular olup bizim hastamızda yoktur. Hipoalbuminemi olmayan hastanın; hepatopati ve transaminaz yüksekliği olmaksızın PT ve aPTT yüksekliği CDG açısından uyarıcı bulgulardır. Bizim hastamızda kolesterol düşüklüğü olmasa da zihinsel kısıtlılık, hipotonisite, gelişimsel gecikmesi olup kolesterol düzeyleri düşük bulunan hastalarda Smith Lemli Opitz gibi kolesterol metabolizması bozukluklarının ayırıcı tanısında ALG6-CDG düşünülmelidir. Nöroloji pratiğinde epilepsi, gelişimsel gecikme, zihinsel kısıtlılık, hareket bozuklukları(ataksi..) bulgularına eşlik eden serebellar atrofi ve hepatopati olmaksızın koagülasyon parametrelerinde uzama olması CDG için önemli ip uçları olarak akılda tutulmalıdır.



Egzema, Hiperimmüoglobulin E ve İmmün Yetmezlik Birlikteliği: PGM3-CDG

Emine Genç¹, Emel Yılmaz Gümüş¹, Asena Sefer², Safa Barış², Burcu Öztürk Hişmi¹

¹Marmara Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Konjenital glikozilasyon bozuklukları(CDG) proteinlerin posttranslasyonel bozukluğu ile giden başta nörolojik olmak üzere multisitem tutulum görülen hastalıklardır. PGM3-CDG(OMIM#172100), sitozolik phophoglucomutase-3 enzim eksikliği nedeniyle N-ve O-glikozilasyonu birarada bozan bir hastalıktır. PGM3-CDG diğer CDG tiplerinden farklı olarak ön planda immün sistemi tutar. Atopik dermatit, astım, hiperimmüoglobülin E, eozinofili, CD4 T-hücre sayısında azalma, tekrarlayan enfeksiyonlar, gelişimsel gecikme, büyüme geriliği, skolyoz/brakidaktili gibi iskelet anomalileri sık bulgulardır. Transferrin izoelektrik foküsleme(TIE) normal bulunacağı için genetikten tanı alır. İmmünoloji kliniğinde immün yetmezlik etyolojisi araştırılırken WES'ten tanı alan bir PGM3-CDG vakası sunulacaktır.

Altı aylıkken atopik dermatit nedeniyle başvuran hastanın gelişimsel gecikmesi ve hepatosplenomegalisi yokmuş. İlk 2 yaşta reaktif hava yolu bulguları gelişen hastada besin allerjisi ve aeroallerjen duyarlılığı, immüoglobulinE yüksekliği tespit edilmiş. İki yaşında nötropeni tespit edilen hastanın kemik iliği aspirasyonu normal saptanmış. Periferik kandan yapılan immünfenotiplendirmede CD4 düşük tespit edilmiş. CD4 düşüklüğü ve akraba evliliği öyküsü olan hastanın yapılan sistem taramalarında beyin MR ve EKO normal bulunmuş. Kemik grafilerinde hafif torakal skolyoz saptanan hastanın Torax BT'de sağ lob bazalinde nodüler buzlu cam görünümü tespit edilmiş. Gözde hipermetropi dışında patoloji saptanmamış. Hipoalbuminemi olmayan hastanın koagülasyon parametreleri normal bulunmuş. CD4 düşük immün yetmezlik ve progresif hiperİgE nedeniyle yapılan WES ile 6 yaşında PGM3-CDG tanısı almıştır. Hastanın 6 aylıktan 6 yaşına kadar devam eden izleminde nötropenisi spontan düzelmiş, tekrarlayan ya da ağır enfeksiyonlar geçirmemiştir.

PGM3-CDG diğer CDG tiplerinden farklı olarak ön planda immünolojik sorunlarla seyretmektedir. Gelişimsel gecikme, serebellar atrofi, hipoalbuminemi, koagülasyon parametrelerinde bozulma gibi sık beklenen bulguların olmaması dikkat çekiciydi. Hastanın hafif skolyozu PGM3-CDG de beklenen bulguydu. Literatürde ağır immün yetmezlik kliniği ön planda olup hematopoetik kök hücre nakli(HSCT) yapılan vakalar olmakla beraber hastamız



gibi immün yetmezliği hafif olup sık enfeksiyon geçirmeyen ve HSCT yapılmadan izlenen hastalar da mevcuttur. CDG için her zaman ağır nörolojik bulgular beklemek klinisyeni yanıltabilir.



Fosfoglukomutaz-1 geninde homozigot mutasyon saptanan iki kardeş olgu

Sibel Öz Yıldız¹, Ayça Burcu Kahraman², Rıza Köksal Özgül², Ali Dursun², Dilek Yalnızoğlu¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara

Multisistem tutulumu, ebeveynler arasında akrabalık, aynı aile içinde değişen spektrumda klinik bulguları olan vakalar, nörogenetik/nörometabolik hastalıklar açısından önemli ipuçlarıdır.

Pediyatrik nöroloji polikliniğinde, erken başlangıçlı febril/afebril nöbetler, öğrenme güçlüğü nedeniyle izlenmekte olan 13 ve 19 yaşlarında iki erkek kardeşte nörogörüntüleme bilateral hipokampal skleroz izlendi. Küçük kardeşte ek olarak otistik bulgular, serebellar bulgular ve hepatomegali, büyük kardeşte encondrom saptandı. Anne-baba arasında akrabalık, bir erkek kardeşte osteoid osteoma mevcuttu. Tüm ekzom dizilemesi ile iki kardeşte PGM1 geninde homozigot mutasyon saptandı.

Hastalarımızda glikojen metabolizmasını, protein glikozilasyonunu ve glikolizi etkileyen nadir bir genetik bozukluk olan PGM-1 eksikliği saptanmıştır, bu defekt PGM1-konjenital glikolizasyon bozukluğu tip 1 olarak sınıflandırılmaktadır. Bu gruptaki hastaların çoğunda konjenital malformasyon, kardiyak ve hepatik tutulum gibi çoklu sistem tutulumu ya da adölesan dönemde izole kas tutulumu olduğu bildirilmiştir.

Konjenital glikolizasyon defektleri kompleks klinik ve genetik bulguları olan bir metabolik hastalık grubudur. Aynı genetik mutasyona sahip iki kardeş hasta ve diğer kardeşlerdeki bulgular literatüre katkı amacıyla bildirilmiştir.



Aynanın Diğer Yüzü: NGLY1 Gen Defektinin Neden Olduğu Konjenital Deglikozilasyon Bozukluğu olan İki Vaka

Didem Yücel Yılmaz^{1,2}, Halil Tuna Akar¹, Damla Aygün^{1,2}, Hacer Esra Gürses Cila^{1,2}, Rıza Köksal Özgül^{1,2}, Ali Dursun¹
Hacettepe Üniversitesi, ¹Çocuk Sağlığı Enstitüsü, ²Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma BD

Bu çalışmada iki hasta kardeşin bulunduğu, aralarında akraba evliliği olan, otozomal çekinik kalıtım gösteren bir ailede tüm ekzom analizi ile hastalıktan sorumlu genin bulunması amaçlanmıştır. Hastaların belirgin klinik bulguları arasında gelişme geriliği, mikrosefali, hipotoni, hipoalakrimi, karaciğer enzimlerinde artış görülmektedir. Tüm ekzom dizi analizi sonucunda elde edilen genomik varyasyonlar farklı genetik hastalık panelleri için biyoinformatik araçlar kullanılarak filtrelenmiştir. Hastalarda görülen klinik, biyokimyasal ve radyolojik değerlendirmeler esas alınarak yapılan aday gen yaklaşımı sonucunda iki kardeşte ortak olarak taşınan patojenik mutasyon olma özelliği taşıyan nükleotit değişiklikleri değerlendirildiğinde, hasta bireylerde NGLY1 geninde homozigot olarak yeni bir patolojik mutasyon c.1260+1G>A saptanmıştır. Bu mutasyon DNA dizi analizi ile de doğrulanmıştır.

NGLY1 geninde tanımlanmış olan mutasyonlar N-bağlı deglikolizasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. NGLY1 tarafından kodlanan N-Glikanaz enzimi yanlış katlanmış N-glikoproteinlerin N-bağlı glikanlarının uzaklaştırılmasından sorumludur. İlk tanımlanmış konjenital de-glikolizasyon defekti olan NGLY1 eksikliğinde, hastalarda global gelişim geriliği, hareket bozuklukları, hipoalakrimi/alakrimi, karaciğer transaminaz seviyesi yüksekliği, mikrosefali, dismorfik bulgular, hipotoni gibi çok farklı fenotipik bulgular görülmektedir. Literatürde NGLY1 gen defekti olan 100'ün üzerinde hasta bildirilmesine karşın belirgin bir genotip-fenotip korelasyonu kurulamamıştır. NGLY1 katalitik deglikolizasyon fonksiyonun bozulması ile beraber NGLY1'in farklı hücresel yollardaki enzimatik olmayan işlevlerinin de bozulması sonucunda geniş bir klinik semptom yelpazesi sergileyen multisistemik özellikli bir hastalık ortaya çıkmaktadır.