



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi
(CMAK)



Çocuk Metabolizma Hastalıkları Akademisi

Hücre Trafiği Bozuklukları Sempozyumu

Sözel Sunum Kitapçığı

6 - 7 Ekim 2023, 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

HÜCRE TRAFİĞİ BOZUKLUKLARI		
6 Ekim 2023, Cuma		
10.00-10.15	Açılış Töreni ve Konuşması	Prof.Dr. Ali Dursun
10.15-12.00	Panel 1: Hücre Trafikçi	Prof.Dr. Ayşegül Tokatlı
10.15-10.45	Giriş ve sınıflandırma	Prof. Dr. Ali Dursun
10.45-11.30	Hücre içi molekül trafikçi mekanizmaları ve lizozomal kontrol	Prof.Dr. Asuman Özkara
11.30-12.00	Membran fosfolipidler ve remodellenme	Prof.Dr. İncilay Lay
12.00-13.00	Öğle Yemeği	
13.00-14.15	Vaka Sunumları (6 vaka)	Prof.Dr. Leyla Tümer - Doç.Dr. Özlem Ünal
14.15-14.30	Kahve Arası	
14.30-16.00	Panel 2: Hücre Trafikçi Bozuklukları	Prof.Dr. Meral Topçu
14.30-15.15	Hücre trafikçi bozukluklarında fenotipik özellikler	Prof.Dr. Beyhan Tüysüz
15.15-15.45	Nörolojik Bulgular	Prof.Dr. Bülent Kara
15.45-16.15	Nörogörüntüleme bulguları	Doç.Dr. Rahşan Göçmen
16.15-16.30	Kahve Arası	
16.30-17.00	Veziküler trafikçi in vitro takibi	Dr.Öğr. Üyesi Selda Ayhan
17.00-18.00	Vaka Sunumları (6 vaka)	Prof.Dr. Nur Arslan - Doç.Dr. Engin Köse
7 Ekim 2023, Cumartesi		
09.00-12.15	Panel 3: Moleküler Anatomiden Kliniğe	Prof.Dr. Beyhan Tüysüz - Prof Dr. Bülent Kara
09.00-09.30	Fosfolipid remodellenme bozuklukları	Doç.Dr. Gül Yalçın Çakmaklı
9.30-10.00	Vezikül oluşum bozuklukları; başlangıç	Prof.Dr. Dilek Yalınizoğlu
10.00-10.30	Lizozom çevre trafikçi bozuklukları	Doç.Dr. Yılmaz Yıldız
10.30-10.45	Kahve Arası	
10.45-11.15	Motor proteinler ve bozuklukları	Prof.Dr. İlknur Erol
11.15-11.45	Kılavuz protein ilişkili genetik hastalıklar; RAB Proteinler	Prof.Dr. Pelin Özlem Şimşek
11.45-12.15	Ribozomopatiler	Prof.Dr. Nurten Akarsu
12.15-13.15	Vaka Sunumları (4 vaka)	Prof.Dr. Fatma Tuba Eminoğlu - Doç.Dr. Berrak Bilginer Gürbüz
13.15-14.00	Öğle Yemeği	
14.00 -15.00	Panel 4: Laboratuvar Uygulamaları	Prof.Dr. İncilay Lay - Doç.Dr. Basri Gülbakan
14.00-14.30	Fonksiyonel etkileşimler; otofaji, inflamasyon ve oksidatif stres	Prof.Dr. R. Köksal Özgül
14.30-15.00	Hücre trafikçi laboratuvar yaklaşımı	Prof.Dr. Dildar Konukoğlu
15.00-15.15	Kahve Arası	
15.15-16.00	Panel 5: Tedavi	Prof. Dr. Serap Sivri - Doç.Dr. Aynur Küçükçongar Yavaş
15.15-15.45	Hücre tedavileri; kök hücre, transplantasyon, organoidler, IPS	Doç.Dr. Betül Çelebi Saltık
15.45-16.15	Yolak modifikasyonu, biyomoleküller ve gen tedavisi	Prof.Dr. Fatih Ezgü
16.15-17.15	Vaka Sunumları ve Sürpriz Tanılar	Prof.Dr. Mustafa Kılıç - Prof.Dr. Çiğdem Seher Kasapkara
17.15-17.45	Metabolik hastalıklarda akılcı ilaç kullanımı	Prof. Dr. Ali Dursun
17.45	Tartışma ve Kapanış	



SS - 01

Klinik Takip ve Yeniden Değerlendirmenin Önemi: Global Gelişim Geriliği, Mikrosefali ve Davranış Problemleri ile izlenen TRAPPC6B gen defektli iki kardeş

Halil Tuna Akar^{1,2}, Can Koşukcu², Rıza Köksal Özgül³, Dilek Yalnızoğlu⁴, Ali Dursun³

¹T.C.S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Moleküler Metabolizma Doktora Programı Ankara

³Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Metabolizma Hastalıkları BD., Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nöroloji BD., Ankara

Veziküler trafik yolları hücrelerin yaşaması ve büyümesi için gereklidir ve hücrelerin çevreleriyle etkileşiminde önemli bir rol oynar. Son yıllarda ileri genetik tekniklerin klinik kullanıma daha çok girmesiyle birlikte bu yolların bozukluklarının insanda multisistemik hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Bu olgu sunumunda tüm ekzom dizi analizi (WES ile TRAPPC6B eksikliği tanısı alan iki kardeş paylaşılacaktır.

34 ve 29 yaşlarındaki iki erkek kardeş metabolizma polikliniğinde global gelişim geriliği, ağır mikrosefali ve kendine zarar verme bulguları ile getirildi. Hastaların öykülerinden anne ve babalarının akraba olmadığı, büyük kardeşin ilk defa iki yaşında iken yürüyeme ve konuşamama şikâyeti ile çocuk nöroloji kliniğine getirildiği ağır zihinsel yetersizlik ve mikrosefalisinin saptandığı, hastanın otizm bulgularının da olması nedeniyle Rett sendromu düşünülerek takibe alındığı öğrenildi. Klinik izlemde kardeşinde de benzer bulguları olduğu saptanılmış. Hastanın ve kardeşinin açlık karnitin profili, idrar organik asit analizi ve idrar-kan aminoasit analizleri kalıtsal bir metabolik hastalığa işaret etmemiş. Büyük kardeş 6 yaşında yürümeye başlamış, küçük kardeş de sonradan destekle yürüyebilmiş. Stereotipik hareketleri ve kendilerine zarar verme davranışları devam eden hastaların hiç klinik nöbeti gözlenmemiş. Hastalara 2011 yılında WES analizi yapılmış ancak patojenik bir varyant saptanılmamış. Kontrol muayene için çağrılan hastalar 11 sonra kontrole getirildiklerinde fizik muayenelerinde geniş tabanlı küçük adımlarla yürüyebildikleri, baş çevrelerinin -4.8 SDS'de olduğu, alt ekstremitelerinde belirgin DTR artışı ile spastisiteleri saptandı. Boy kısalıkları ve ince tübüler burun yapıları ile stereotipik hareketleri dikkati çekti. Hastaların WES verilerinin re-analizinde TRAPPC6B geninde c.283C>T (p.Q95*) homozigot patojenik varyant saptandı. Literatürde bu gen defektleri ile benzer olguların bildirildiği görüldü. Hastalar destek tedavileri ile izlenmektedir.



SS – 02

TANGO2 eksikliğinde akut metabolik kriz yönetimi: Olgu sunumu

Emel Yılmaz Gümüş¹, Nursel H Elcioglu², Emine Genç¹, Şule Arıcı³, Gülten Öztürk⁴, Özge Yapıcı⁵, Figen Akalın³, Burcu Öztürk-Hişmi¹

¹Marmara Üniversitesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

²Marmara Üniversitesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

³Marmara Üniversitesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

⁴Marmara Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

⁵Marmara Üniversitesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

TANGO2 (Transport ve Golgi organization 2) eksikliği golgi ilişkili bir hücre içi trafik bozukluğudur. TANGO2 genindeki biallelik patolojik varyantlara bağlı ortaya çıkar. TANGO2 eksikliğinin klinik belirtileri arasında global gelişim geriliği, yaşamı tehdit etmeyen paroksizmal nörolojik ataklar, akut metabolik krizler, nöbetler ve hipotiroidizm yer alır. Akut metabolik krizler (AMK) genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ya da uzun süreli açlıkla tetiklenir. Rabdomiyoliz; ensefalopati, nöbet, ataksi gibi nörolojik semptomlar ve aritmi, kardiyomiyopati gibi kardiyak semptomlar ile karakterizedir. Bu bulgular ayrı ayrı görülebileceği gibi birlikte de görülebilir. Kardiyak semptomlar ölümcül olabilir. Bu nedenle AMK'nin erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi çok önemlidir. Biz burada TANGO2 eksikliği tanılı hastamızın AMK yönetimindeki tecrübemizi sunacağız.

TANGO2 eksikliği tanılı 9 yaşındaki kız hasta ateş, halsizlik, beslenememe ve yürüyememe şikayetiyle acil servisimize başvurdu. Fizik muayenede bilinci açık olan hastanın tetkiklerinde rabdomiyoliz ile uyumlu kreatin kinaz yüksekliği ve miyoglobininüri tespit edildi. Hidrasyon başlanan hastanın izlemde ensefalopatisi gelişti. Aritmi açısından yakın takibi yapıldı, uzun QT (460msec), Brugada patterni, ventriküler ekstra sistol tespit edildi. B vitamin kompleksi başlandı. B vitamin kompleksi başlandıktan sonra bilinci düzelen hastanın rabdomiyolizi dramatik bir şekilde iyileşti. Torsades de pointes, ventriküler taşikardi ve/veya fibrilasyon veya miyokardiyal fonksiyon bozukluğu gelişmeden kardiyak kriz sona erdi.

TANGO2 eksikliğinin küratif bir tedavisi yoktur. Nikotik asit, pantotenik asit ve folatın terapötik etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bizim olgumuzda da B vitamin kompleksi atağın sonlandırılmasında etkili olmuştur.



SS – 03

Troyer Sendromu: Nadir Bir Spastik Parapleji Olgusu

Hatice Güneş¹, Aliye Gülbahçe², Munis Dünder³, Fatih Kardaş¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

²Kocaeli Şehir Hastanesi, Beslenme ve Metabolizma Bölümü

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Troyer Sendromu (Hereditör Spastik Parapleji 20) SPART gen (Kromozom 13q13) mutasyonu sonucu mikrotübül etkileşimi ile mitokondri fonksiyonunun düzenlenmesinde görevli spartin proteininin sentezinde bozukluğa neden olan hücresel trafik bozukluğudur. Otozomal resesif kalıtılır. Nöromotor gelişim geriliği, ilerleyici spastik paraparezi, distal amyotrofi, dizartri, boy kısalığı, konuşma gecikmesi, hipersalivasyon, beslenme problemleri gibi nonspesifik klinik bulgular gözlenmektedir. Burada gelişim geriliği ve dismorfik özellikleri olması üzerine kliniğimize başvuran ve takiplerinde Troyer Sendromu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Ebeveynlerinde akraba evliliği, kardeş ölümü, düşük doğum ağırlığı ve konvulsiyon öyküsü olan 12 aylık erkek olgunun fizik muayenesinde büyüme geriliğine eşlik eden hipertelorizm, ters v şeklinde orifis açıklığı, düşük kulak, yüksek damak arkusu, retrognati, hafif ekstremite kontraktürleri, pektus ekskavatum, kriptoorşidizm, ayak başparmaklarında overlapping vardı. Baş ventral süspansiyonda geride kalıyordu, derin tendon refleksleri alt ekstremitelere hiperaktifti ve spastik paraplejisi mevcuttu. Diğer sistem muayenesi doğaldı. Beyin magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde serebral atrofi, MR Spektroskopide bazal gangliyonlar ve beyaz cevherde ters laktat pikleri saptandı. Birinci basamak metabolik tetkiklerinde özellik saptanmayan olgunun konjenital glikozilasyon defektleri açısından gönderilen serum transferrin izoelektrik fokuslama testi normal geldi. Gönderilen klinik ekzom sekans analizinde SPART geninde c.1369C>T p.(Arg457*) patojenik varyant saptanması üzerine olgu Troyer Sendromu tanısı aldı.

Minor dismorfik bulgular ve spastik parapleji ile başvuran olgularda nadir görülen hücresel trafik bozukluğu olan Troyer Sendromunun da düşünülmesi gerekmektedir.



SS – 04

Adölesan Nörodejeneratif Başlangıçlı Nieman Pick Tip C Olgusu

Aliye Gülbahçe¹, Ayfer Sakarya Güneş², Sezin Canbek³

¹Kocaeli Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

³Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

Nieman Pick Tip C (NPC) hastalığı otozomal resesif kalıtmı, NPC1 ve NPC2 genlerinde mutasyon sonucu ortaya çıkan lizozomal lipid depo hastalığıdır. NPC2 geç endozomların ve lizozomların membranında lümen yüzeyinde bulunur ve kolesterolü memrandaki transmembran proteini olarak görev yapan NPC1'e taşır. NPC1 tarafından alınan kolesterol, plazma memranı ve endoplazmik retikuluma taşınır. Kolesterol ve sfingolipidlerin bu organellerden dışarı taşınmasındaki bozukluk nedeniyle tüm dokularda geç endozom ve lizozomlarda glikosfingolipidler ve kolesterol depolanır. Sonuç olarak bu birikim fatal seyirli perinatal başlangıçlı formdan geç yetişkin başlangıçlı nörodejeneratif hastalığa kadar değişen klinik bir spektruma sahiptir. Visseral tutulum (karaciğer, dalak, akciğer), nörolojik ve psikiyatrik bulgular farklı zamanlarda görülebilir. Sistemik tutulum nörolojik bulgular başlamadan önce görülür, zamanla azalabilir ve kaybolabilir. Burada yeni bir gen varyantına sahip olan NPC olgusu sunulmuştur.

On iki yaşından sonra hareketlerinde yavaşlama, ellerde titreme, okuma yazmada zorluk şikayetleri başlayan ve zaman içinde şikayetlerinde artış olan kız olgu 16 yaşında yüksekten düşme sonrasında hastane başvurusunda ataksik yürümesi ve dismetrisi saptanması üzerine ilgili uzman hekime yönlendirilmiş. Birinci basamak metabolik tetkikleri normal, visseral tutulumu olmayan olgunun beyin magnetik rezonans görüntülemesinde serebral ve serebellar atrofi saptanmıştır. Tam ekzom analizinde NPC1 geninde c.3708_3709insTT24/25 heterozigot (patojenik), 3711del24/25 heterozigot (klinik önemi belirsiz), c. 2861 C>T19/25 heterozigot (klinik önemi belirsiz) varyantlar saptanmış ve aileden segregasyon analizi gönderilmiştir. Olgunun tanı sürecinde ataksik yürüyüşü artmış, dizartri ve aşağı bakış kısıtlılığı gelişmiştir.

Geç başlangıçlı nörodejeneratif NPC kliniği ile uyumlu olguda genetik olarak klinik önemi belirsiz iki varyant saptanmıştır. Hastanın klinik bulgularının NPC ile uyumlu olması literatüre katkı sağlayacak yeni varyantların tanımlanabileceğini düşündürmüştür.



SS – 05

Veziküler trafik bozukluğuna yol açan LZTR1 mutasyonu ile ortaya çıkan Noonan sendromu

Salih Türk¹, Dilek Uludağ Alkaya¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Noonan sendromu (NS) boy kısalığı, konjenital kalp hastalığı, dismorfik yüz, zihinsel gerilik ve artmış malignite riski ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. LZTR1 genindeki monoallelik veya biallelik mutasyonlar NS hastalarının %8'inden sorumludur. LZTR1 geni golgide lokalize BTB-Kelch süper ailesine ait bir tümör baskılayıcı gendir, RAS ailesi proteinlerinin poliubikinasyonu ve degradasyonunu sağlayarak RAS/MAPK sinyal yolağını düzenler. LZTR1 genindeki fonksiyon kaybının veziküler trafiğin dinamiğini bozarak vasküler endotelial growth faktör2'nin aktivasyonuna ve vasküler disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Noonan Sendromu tanısı ile takip edilen ve LZTR1 geninde mutasyonu saptanan iki hastanın klinik ve moleküler bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.

İlk olgu pulmoner stenoz ve yele boyun nedeniyle 2.8 yaşında başvurdu. Muayenede kıvrıkcık saç, seyrek kaş, yele boyun, düşük kulak, kubitus valgus, klinodaktili saptandı. Ekokardiyografide pulmoner stenoz mevcuttu. Boy kısalığı veya zihinsel yetersizlik izlenmedi. Moleküler testlerde LZTR1 geninde heterozigot de novo c.271A>G (p.Met91Val) varyantı saptandı. İkinci olgu ciddi hipertrofik kardiyomyopati, pulmoner stenoz ve dismorfik yüz nedeniyle 4 aylıkken başvurdu. Kalp anomalisi ile birlikte kaba yüz, yele boyun, kubitus valgus ve zihinsel geriliği olan hastanın moleküler testlerinde LZTR1 geninde biri sinonim c.372C>T (p.Val124=), diğeri missense c.509G>A (p.Arg170Gln) birleşik heterozigot varyantı saptandı. Sinonim varyant için yapılan fonksiyonel çalışmada bu varyantın kırılmayı etkilediği gösterildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda her iki hastada pulmoner stenoz, yele boyun ve kubitus valgus saptandı. Monoallelik LZTR1 varyantı olan hastada hafif fenotip olmasına karşın, biallelik varyant saptanan hastada ciddi hipertrofik kardiyomyopati ve zihinsel gerilik saptanması, otozomal resesif katılan LZTR1 ilişkili Noonan sendromunun daha şiddetli fenotipe neden olduğunu düşündürmektedir.



SS – 06

Membran trafiği proteini olan fosfoinositidlerin bozukluğunun neden olduğu, Lowe sendromlu beş olgunun prognostik bulgularının ve genotip-fenotip ilişkisinin incelenmesi

Hilal Onur¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Lowe sendromu olarak da bilinen okuloserebrorenal sendrom (OMIM 309000) X'e bağlı resesif kalıtılan, fosfoinositidlerin metabolizmasında görev alan inositol polifosfat 5-fosfatazı kodlayan OCRL1 mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Fosfoinositidler, hücre zarlarında proteinlerle etkileşime giren asidik fosfolipidlerdir. Her hücresel membran bölmesi karakteristik bir fosfoinositid türü kullanır. OCRL1 mutasyonu hem membran trafiğinde hem de hücre iskeleti yapısında bulunan aktin anormalliklerine neden olur. Lowe sendromu konjenital katarakt, entelektüel yetersizlik ve renal proksimal tübüler disfonksiyon ile karakterize bir multisistemik hastalıktır. Bu çalışmada Lowe sendromu tanısı ile takip edilen beş olgunun fenotipik özellikleri sunulacaktır.

Hastaların ortalama başvuru yaşı 13,9 ay idi. Başvuru tarihinde ortalama ağırlık, boy ve baş çevresi SDS'si sırasıyla -0.63, -1.28 ve -1.15 olarak bulundu. Tüm hastalarda bilateral konjenital katarakt, zihinsel ve motor gerilik, ciddi hipotonisite, osteopeni ve renal proksimal tübüler disfonksiyon saptandı. İki hastamız ilk iki yaşta kaybedildi. Diğer üç hastanın ortalama izlem süresi 7,6 yıl idi. İzlemede sağ kalan üç hastanın son muayenede yaş ortalaması 9,3 yıl; ortalama ağırlık, boy ve baş çevresi SDS'si sırasıyla -2.03, -3.86 ve -1.54 olarak bulundu. Son muayenede her üç hastada da proteinüri ve hiperkalsüri mevcuttu, üriner ultrasonografide iki hastada nefrokalsinozis ve bir hastada kristaloid saptandı, ortalama IQ skoru 23 idi ve ciddi osteoporozları mevcuttu. Hastaların annelerinin göz muayenelerinin ikisi normaldi, ikisinde katarakt ve birinde ise vizyonu etkilemeyen bilateral punktat lens kesafeti saptandı. Tüm hastalarda trunkating mutasyon olmasına rağmen (2 nonsense, 3 multiekszon delesyon) yaşam süresi ve klinik bulguların ağırlığı farklılıklar göstermekte idi.



SS – 07

Hücre iskeleti yapısında görevli NDE1, LIS1 ve TUBA1A mutasyonları sonucu ortaya çıkan kortikal malformasyonlarda klinik ve moleküler özellikler

Buşra Kasap¹, Filiz Güçlü Geyik², Dilek Uludağ Alkaya¹, Cengiz Yalçınkaya³, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Kortikal gelişim malformasyonları, nörogenez, nöronal göç ve göç sonra gelişimdeki hatalardan kaynaklanan geniş ve heterojen bir hastalık grubudur. Hücre iskeleti proteinleri; hücre bölünmesi ve göçü, hücre içi trafik ve sinyal iletimi ve sinaps oluşumunda görev alarak beyin gelişiminde önemli rol oynar. Hücre iskeleti proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar kortikal gelişim malformasyonlarının nedenleri arasındadır. Bu çalışmada kortikal malformasyon nedeniyle tüm ekzom dizileme yapılan ve hücre iskeleti ile ilişkili NDE1, LIS1 ve TUBA1A genlerinde mutasyon saptanan dört olgunun klinik, radyolojik ve moleküler özellikleri sunulacaktır.

İlk olgu prenatal başlangıçlı ciddi mikrosefali ve nöromotor gerilik nedeniyle başvurdu. Kranial görüntüleme korus kallozum agenezisi, giral yapılarda düzleşme ve serebellum hipoplazisi izlendi. Moleküler testlerde NDE1 geninde biallelik patojen mutasyon saptandı. Mikrosefali nedeni ile başvuran ve kranial görüntülemesi lizensefali ile uyumlu olan iki hastamızda ise LIS1 geninde monoallelik sırasıyla ekzon 6 ve ekzon 8 delesyonları saptandı. Son hastamızda prenatal takiplerde serebellar hipoplazi, vermian agenezi, korus kallozum agenezisi ve kolposefali saptanması üzerine gebelik sonlandırıldı. Fetüste yapılan moleküler testlerde TUBA1A geninde monoallelik de novo patojen mutasyon saptandı.

Hastalarımızda bulunan genlerden LIS1 ve NDE1 sitoplazmik dynein motor proteininin düzenleyicisidir ve mikrotübül ağı boyunca çeşitli hücresel kargoların taşınması için gereklidir. TUBA1A geni ise mikrotübüllerin önemli bir bileşeni olan alfa-tubulin proteinini kodlayarak beyin gelişiminde rol oynamaktadır. Sonuç olarak, kortikal gelişimde önemli rolleri olan ve hücre iskeletinde yer alan bu proteinlerin fonksiyon kaybı, kortikal malformasyon, mikrosefali, zihinsel gerilik ve epilepsi gibi klinik bulgular ile karşımıza çıkmaktadır.



Golgi trafiği bozukluğu sonucu oluşan nadir bir iskelet displazisi: SLC10A7 gen mutasyonu olan üç hastada fenotipik özellikler

Dilek Uludağ Alkaya¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Hücre içi trafiği, temel biyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için çok önemlidir. Golgi kompleksi, proteinlerin ve lipidlerin translasyon sonrası işlenmesini düzenleyerek hücre içi trafikte merkezi rol oynar. Son yıllarda, hücre trafiğinde görev alan golgi ilişkili genlerdeki mutasyonların neden olduğu pek çok yeni sendrom keşfedilmiştir. 2018 yılında, SLC10A7 mutasyonlarının orantısız boy kısalığı, eklem dislokasyonu ve amelogenesis imperfekta ile seyreden yeni bir iskelet displazisine neden olduğu gösterilmiştir. SLC10A7 geni N-glikolizasyon, glikoproteinlerin hücre membranına taşınması ve kalsiyum düzenlenmesinde görevlidir. Model organizmalarda SLC10A7 inaktivasyonunun kıkırdak gelişiminde bozukluk, kemik mineralizasyonunda azalma ve kraniyofasyal anomalilere yol açtığı gösterilmiştir. Çalışmamızda biallelik SLC10A7 mutasyonu olan üç olgunun klinik, radyolojik ve moleküler özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Hastalarımızın ortalama başvuru yaşı 4 yaş (9 gün-10.5 yaş) idi. Tüm hastalarda prenatal dönemde uzun kemiklerde kısalık mevcuttu. Ortalama doğum boyu 44cm (-2.73) idi. Başvuru boyu ortalama -4.1 SDS, üst segment/alt segment oranı 1.2 idi. Dismorfik yüz görünümü (mandibular hipoplazi, belirgin burun, uzun filtrum, mikroretrognati), amelogenesis imperfekta, pektus ekskavatum, skolyoz ve hipermobile tüm hastalarda mevcuttu. Son muayenede hastaların ortalama yaşı 11.8, ortalama boy SDS'i -5.9 idi. Final boya ulaşan bir erkek hastada boy 140cm ölçüldü. İki hastada işitme kaybı, iki hastada miyopi ve bir hastada strabismus saptandı. Radyolojik incelemelerde tüm hastalarda uzun kemiklerde kısalık, ekstrakarpal kemik, koks valga ve vertebralarda düzensizlik izlendi. Bir hastada hafif zihinsel gerilik mevcuttu. Moleküler çalışmalarda SLC10A7 geninde iki hastada çerçeve kayması, bir hastada kırılma mutasyonu saptandı.

Sonuç olarak SLC10A7 ilişkili iskelet displazisi oldukça nadirdir. Ciddi orantısız boy kısalığı, dismorfik yüz görünümü ve amelogenesis imperfekta olan hastalarda mutlaka akla getirilmelidir.



SS – 09

Tekrarlayan karaciğer yetmezliği ile gelen olgu sunumu

Kübra Y.Bican¹, Ayça B.Kahraman¹, İlknur Varol², Fatma Demiryılmaz³, Yılmaz Yıldız¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

³Detagen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi

13 aylık erkek hasta, glikojen depo hastalığı ön tanısı ile merkezimize sevk edildi. Öykü ve epikrizinden; 3 Şubat 2022 tarihinde, 4 gündür devam eden ateş ve günde 5-6 kez olan kusma şikayeti ile hastaneye götürüldüğü, değerlendirmesinde bilinç açık olan hastanın, karaciğerinin kot altında 2 cm palpe edildiği, laboratuvar incelemelerinde transaminaz yüksekliği, direkt bilirubin hakimiyetinde hiperbilirubinemi olduğu, INR 4.8 olmak sureti ile koagülasyon bozukluğunun görüldüğü, akut karaciğer yetmezliği tanısı ile karaciğer nakli için Malatya'ya sevk edildiği, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirmede hepatomegali ve hepatosteatoz saptandığı, karaciğer biyopsi yapıldığı, patolojik incelemede hepatositlerde hafif konjesyon, perisantral kanaliküler kolestaz, duktal proliferasyon, makroveziküler yağlanma, şüpheli PAS pozitif olduğunun görülmesi üzerine glikojen depo hastalığı ön tanısı ile Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma Birimine sevk edildiği öğrenildi. Öz ve soy geçmişinden; prenatal dönemde oligohidramnios ile izlendiği, annenin ilk gebeliğinden miadında 3500 gr c/s ile doğduğu, doğum ile ilgili komplikasyon olmadığı, gelişim basamaklarının yaşlıları ile uyumlu olduğu, anne ve baba arasında akrabalık olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 9.8 kg (25p), boy 78 cm (50-75p) ve tüm sistem muayenelerinin normal olduğu görüldü. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan sayımı, kan biyokimya, kan gazı, kan karnitin açıl karnitin analizi, kan aminoasit düzeyleri, lipid profili, kitotirosidaz ve oksisteroller normal saptandı. Klinik ve laboratuvar verileri ile glikojen depo hastalığı tanısından uzaklaşıldı. 7 Mart 2023 tarihinde tekrar ateşli enfeksiyon ile akut karaciğer yetmezliği geçiren hastadan etyoloj için tüm ekzom sakanslama istendi. Tüm ekzom sekanlama ile NBAS geninde, c.2330C>A (p.Pro777His) / c.2330C>A (p.Pro777His) (Homozigot) ve c.2374C>T (p.His792Tyr) / c.2374C>T (p.His792Tyr) (Homozigot) saptandı. Segregasyon Analizi ile hem anne hem de babanın her iki mutasyon için heterozigot olduğu gösterildi. Hasta NBAS eksikliğinin neden olduğu tekrarlayan karaciğer yetmezliği tanısı aldı.



Mukolipidoz tip II ve III tanılı 6 hastanın klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri: tek merkez deneyimi

Çiğdem Seher Kasapkara^{1,2}, Esra Kılıç³, Aynur Küçükcongür Yavaş¹, Berrak Bilginer Gürbüz¹, Özge Toptaş Dedeoğlu⁴, Rıdvan Murat Öktem⁵, Ümmühan Öncül¹, Serpil Dinçer¹, Mehmet Gündüz¹

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

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

⁵Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

Mukolipidoz (ML) tip II (OMIM #252500, GNPTAB), tip III alfa/beta (OMIM #252600, GNPTAB) ve tip III gama (OMIM 252605, GNPTAG) nadir görülen, ön planda gelişimsel gerilik ve iskelet anomalilerinin görüldüğü, otozomal resesif geçişli lizozomal depo hastalıklarıdır. Toplam insidansı 0.22-2.7/100.000 canlı doğumda birdir. ML-II ve III'te UDP-N-asetilglukozamin-1-fosfotransferaz (GlcNAc-PTase) enziminin eksikliğine bağlı yeni sentezlenen lizozomal enzimlerin mannoz-6-fosfat'la işaretlemesi yapılamamaktadır. Bu translasyonel bozukluk neticesinde üretilen lizozomal enzimler endo-lizozomal kompartmana taşınmamaktadır. Sonuçta ilgili enzimlerin substratları lizozomlarda birikerek, ML-II/III hastalarında gözlenen kemik, bağ dokusu ve nörolojik bulguları oluşturmaktadır. ML-II en şiddetli formdur. Doğum öncesi veya yaşamın ilk aylarında görülmeye başlayan belirgin dismorfik bulgular, kardiyak semptomlar, solunum semptomları, dizostozis multipleks ve gelişimsel gerilik gözlenmektedir. Hastalar genellikle erken çocukluk döneminde kaybedilirler. ML-III en hafif form olup hastaların çoğunda mental kapasite normaldir ve diğer bulgular ortalama 5 yaşta görülmeye başlamaktadır.

Bu çalışmada, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma kliniğinde izlenen altı ML tanılı hastanın klinik, laboratuvar ve genetik özelliklerinden bahsedilmesi planlanmıştır. ML tanısı konan vakalardan 4'ü(%66.6) ML-II olup ikisi(%33.3) ML-III'di. Hastaların 5'inde(%83.3) akraba evliliği mevcuttu. ML-II tanılı hastaların ortalama başvuru yaşı 41.25±18.4 ve ortalama tanı yaşı 84.5±20.6gündü. Üç(%50) vakanın intrauterin semptomları olup hastaların tamamında iskelet deformitesi, ML-II tanılı hastaların tamamında mikrosefali ve gelişimsel gerilik bulunmaktaydı. ML-III tanılı vakaların ortalama başvuru yaşı 152.5 aydı. Hastalarda



nörolojik semptomlar gözlenmezken birisi bilateral karpal tünel sendromu, diğeri skolyoz nedeniyle tetkik edilirken tanı aldı.

ML-II/III'ün kesin veya modifiye edici bir tedavisi olmamakla beraber hastalığın patofizyolojisi de kesin olarak aydınlatılamamıştır. Bu vaka serisinde sunulan bilgilerle hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına ve genotipe-fenotip korelasyonuna katkı sağlanması amaçlanmıştır.



SS – 11

Akraba evliliğinin sonucu: GJA1 geninde iki homozigot yeni mutasyon

Ayşe Nur Altun¹, Kübra Çilesiz¹, Fevzi Demir¹, Sabire Gökalp¹, Ekin Özsaydı Aktaşoğlu¹, Ayşe Kılıç¹, Filiz Başak Cengiz¹, Aslı İnci¹, İlyas Okur¹, Leyla Tümer¹, Fatih Süheyl Ezgü^{1,2}

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Gap junction protein alpha 1 (GJA1), connexin-43 adlı transmembran proteini kodlayan genidir. Bu protein, hücreler arası iyon, metabolit ve sinyal moleküllerinin transportunu sağlamakla görevli olup birçok dokuda ve organda yer almaktadır. GJA1 geninde olan mutasyonların farklı klinik spektrumlara sebep olduğu bilinmektedir. Bu klinik spektrumlardan biri otozomal dominant forma göre daha nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan oküloodontodijital displazi (ODDD) adlı klinikdir. Sunulacak olgunun kliniği ile literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

12 günlükken mikroftalmi ve dismorfik bulgular nedeniyle başvuran hastanın anne ve babası arasında birinci dereceden kuzen evliliği vardı. Fizik muayenede patolojik olarak rölatif makrosefali, geniş ön fontanel, üçgen yüz, antevort burun delikleri, mikroftalmi, düşük kulak, ince ve cılız saçlar, hirsütizm ve ciltte ikter saptandı. Metabolik tetkiklerde bir anormallik saptanmadı. Ekokardiyografide sekundum atrial septal defekt ve patent duktus arteriozus saptandı. Transfontanel ultrasonografi ve işitme testi normaldi. Gönderilen tüm ekzom sekans analizinde GJA1 geninde c.512T>G ve c.527T>G homozigot değişiklikleri saptandı. Bu değişiklikler Human Gene Mutation Database’de tanımsız olarak, American College of Medical Genetics and Genomics kriterlerine göre olası patojen sınıfta yer almaktaydı. ODDD’nin, kliniği değişken olup hastalıkta göz, yüz, diş ve parmak gelişimi etkilenmektedir. Klinikte kranial hiperostoz ile geniş tübüler kemikler görülebilir. Ayırıcı tanılar arasında; amelogenesis imperfekta, oral-fasiyal-dijital sendrom, Hallerman-Streiff ile Saethre-Chotzen sendromu bulunmaktadır.

Bu kliniği tanımlayarak, literatürdeki klinik spektrumun genişletilmesine katkıda bulunulması, ayrıca yeni iki mutasyonun literatüre eklenmesi amaçlanmıştır.



SS – 12

Cilt Bulguları ve Hepatostaeatoz ile Tanı Alan Chanarin-Dorfman Sendromlu Olgular

Esra Er¹, Pelin Teke Kısa¹

¹S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İzmir

Chanarin-Dorfman Sendromu (CDS) konjenital iktiyozis ve çoklu organ tutulumunu ile giden, otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir nötral lipid metabolizması bozukluğudur. İktiyoziform döküntüleri olan hastalarda periferik kan yaymasında nötrofillerdeki lipid vakuollerinin (Jordan anomalisi) gösterilmesi ile tanıda yardımcıdır. İktiyozis, hepatomegali, hepatosteatoz, katarakt, büyüme geriliği, sensörinöral işitme kaybı eşlik eden, nörosensorial sağırılık, katarakt, ataksi, spastisite ve kardiyomyopati bildirilmiştir.

Olgu1: 4 yaş, kız hasta, rutin kontrol sırasında bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması nedeniyle yönlendirilmiş olup hastanın fizik muayenesinde tüm vücutta yaygın olan iktiyozis ve hepatomegali saptandı. Laboratuvar incelemesinde ılımlı transaminaz yüksekliği, kreatinin kinaz yüksekliği saptandı. Abdominal ultrasonografisinde; karaciğer büyüklüğü ve grade 2 hepatosteatoz saptandı. ABHD5 geninde homozigot mutasyon ile tanısı doğrulandı.

Olgu2: Hepatomegali nedeniyle yönlendirilen 6 yaş erkek hastanın yapılan tetkiklerinde hipertrigliseridemi, karaciğer enzim yüksekliği, periferik yaymasında Jordan anomalileri olması nedeniyle Chanarin Dorfman tanısı aldı.

Olgu3: Dört yaş erkek hasta karın şişliği ve ciltte kuruluk nedeniyle başvurdu. Anne ve baba arasında 1. Derece kuzen evliliği olup, hepatosplenomegali, KCFT yüksekliği, hipertrigliseridemi, periferik yaymasında Jordan anomalileri olması nedeniyle Chanarin Dorfman tanısı aldı.

Olgu 4: 3 yaş 10 aylık erkek hasta cilt kuruluğu nedeniyle yapılan tetkiklerde transaminaz yüksekliği saptanması üzerine yapılan tetkikler ve periferik yaymada Jordan anomalileri olması nedeniyle tanı aldı.

Hastalara tedavi amacıyla orta zincirli yağ asitleri ile zenginleştirilmiş ve yağ oranı düşük, karbonhidrat içeriği yüksek olan bir diyet programı başlandı.

CDS oldukça nadir görülen bir lipid depo hastalığı olmasına rağmen, konjenital iktiyozlu özellikle de cilt dışı organlarda da tutulum bulguları olan her hastada akılda tutulmalıdır. Hastalığın tanısı periferik kan yayması gibi çok kolay bir testle konulabilir.



Erken başlangıçlı epileptik ensefalopatiyle seyreden veziküler trafik bozukluğu: *AP3B2* gen mutasyonu

İzzet Erdal¹, Didem Yücel Yılmaz², Ali Dursun³

¹T.C.S.B. Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği

²Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü

³Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Çocuk Metabolizma BD.

AP3B2 geni kltrin ve kltrin dışı Adaptör Protein Kompleksi 3'ün (AP3) nöron spesifik alt birimini kodlar. AP3, adaptör protein (AP) kompleksinin bir üyesi olup bunun dışında AP1-2-4 ve 5 olmak üzere 4 farklı üyesi daha bulunmaktadır. AP3'ün iki farklı form halinde bulunmakta olup bunlardan birisi tüm dokularda ve organlarda bulunurken diğer formu sadece beyinde bulunmaktadır. AP3, plazma membran bileşenlerinin endositozu, trans-Golgi ağında protein trafiği veya endositoz gibi integral membran proteinlerinin sinyal aracılı taşınmasında önemli bir rol oynar. Merkezimizde epileptik ensefalopati etyolojisi nedeniyle araştırılan ve *AP3B2* geninde iki farklı novel mutasyon saptanan iki farklı aileden dört hasta ayrıntılı klinik özellikleri ile birlikte sunulacaktır.

Tüm hastaların anne-babaları arasında akrabalık mevcut olup prenatal ve natal öykülerinde bir özellik yoktu. Hastaların tamamında ilk başlangıç bulgusu gelişme geriliği olup ilk hastaneye başvuru şikayetleri nöbeti. Nöbet başlangıç yaşları 5 gün ile 8 ay arasında değişmekteydi. Tüm gelişimsel alanlarda belirgin gecikme mevcuttu. Hastaların üçünde tekrarlayan stereotipik hareketler mevcuttu. Hastaların hiç birinde optik atrofi görülmezken birinde sadece optik diskte siliklik saptandı. Hastaların hepsinde büyüme geriliği ve mikrosefali de vardı. Temel metabolik taramaları normal olan hastalara yapılan tüm ekzom dizilemede *AP3B2* geninde aynı aileden iki kardeşinde c.1533C>A; p.Y511X homozigot mutasyon, diğer aileden iki kardeşinde IVS20+1 G>A homozigot mutasyon saptandı. Hastalarda tespit edilen mutasyonların her ikisi de daha önce literatürde tanımlanmamış olup tahmin programlarına göre «muhtemel patojenik» olarak sınıflandırılmaktadır.

Sonuç olarak erken başlangıçlı epileptik ensefalopatiyle seyreden, aralarında akrabalık bulunan anne ve babanın benzer şikayetleri ve bulguları olan çocukları olan ve temel metabolik testleri normal olan hastalarda veziküler trafik bozuklukları potansiyel tanılar arasında yer almaktadır.



SS – 14

Veziküler trafik bozukluklarında fenotipik heterojenite: Tek merkez deneyimi

İlknur Erol¹, Elif Perihan Öncel¹, Şeyda Beşen¹, Sevcan Tug Bozdoğan², Serdar Ceylaner³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi, Adana Genetik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Uygulama Ve Araştırma Merkezi (AGENTEM)

³İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi, Klinik Genetik Birimi

Hücrel trafik bozuklukları, çoğu son 5 yılda tanımlanan 300'den fazla gendeki mutasyondan kaynaklanan, hücrel kritik biyolojik işlevlerin sürdürülmesi için organellerin işlevsel temaslar kurduğu bölgelerde sinyal ve metabolit alışverişine ilişkin yeni bir mekanizmanın, 'membran temas bölgeleri, otofaji ve hücre iskeleti boyunca taşıma' gibi diğer kargo taşıma ve moleküler işleme mekanizmalarıyla ilişkili veziküler taşıma bozukluklarıdır.

Bu çalışma ile kliniğimize farklı semptomlarla başvurmuş ve genetik mutasyon sonuçları veziküler trafik bozukluğu olarak doğrulanmış 9 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma grubunun 3'ü (%37.5) erkek, 5'i (%62.5) kız cinsiyet ve ortalama yaş 11.2 (4-20 yaş) yıldı. Başvuru semptomu, 3 hastada (%37.5) nöbet geçirme, 1 hastada (%12.5) davranış değişikliği ve limbik ensefalit kliniği, 2 hastada (%25) gelişme geriliği ve entelektüel yetersizlik, 1 hastada (%12.5) anormal baş hareketi ve 1 hastada yürüme bozukluğu (%12.5) idi. Genetik tanı alma süreleri ortalama 3.4 (1-7 yıl) yıldı. 2 kardeş hasta (%25) benzer klinikle başvurmuş ve 2 hastada (%25) TRAPPC6B geninde, 2 hastada (%25) ATXN2 geninde, 1'er hastada (%12.5) KIF1A, KIF5A, TUBB, ATP6 ve ATP1A2 geninde mutasyon saptanmıştır.

Bu çalışma ile veziküler hastalıklarda fenotip-genotip ilişkisinin geniş yelpazeli heterojenitesine dikkat çekmeyi amaçladık.



Merkezi sinir sistemi hücre trafik bozukluklarında etkilenen yolak ve nörolojik bulguların değerlendirilmesi- Kocaeli Üniversitesi deneyimi

Gökçe Cırdı¹, Adnan Deniz¹, Defne Alikılıç¹, Merve Öztürk¹, Ömer Karaca¹, Ayfer Güneş¹, Özlem Ünal², Bülent Kara¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli

Hücrenel trafik; organel biyogenezi, organeller arası madde alışverişi ve hücreyle çevresi arasındaki iletişim gibi kritik biyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde gereklidir. Üç yüzden fazla gendeki mutasyonun hücrenel trafik bozukluklarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Hücrenel trafik bozuklukları tüm doku ve organları etkiler ancak sinir sistemindeki nöronlar oldukça polarize ve gelişmiş organizasyona sahip olduğundan, bu hastalıklara karşı özellikle duyarlıdır. Kocaeli Üniversitesi Çocuk Nöroloji Kliniği'nde hücrenel trafik bozukluğu tanısı ile izlenen ve nörolojik tutulumu olan hastaların genotipik ve fenotipik özelliklerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 29 hasta yer almaktadır. Hastaların 18'i kız hastadır ve çalışma grubunun %62'sini oluşturmaktadır. Olgularımızın; ATP7A (1 olgu), BICD2(1 olgu), DYNC1H1 (2 olgu), KIF1A (2 olgu), MFN2 (1 olgu), NPC1 (1 olgu), PACS1 (1 olgu), PAX3(1 olgu), PCLO (2 olgu), PRRT2 (1 olgu), SLC39A8 (1 olgu), SNX27 (1 olgu), SPG11 (1 olgu), STXBP1 (3 olgu), TUBB4A (1 olgu), TUBG1 (1 olgu), VPS13B (3 olgu) VPS54 (1 olgu) WFS1 (3 olgu) genlerinde mutasyon saptanmış ve bu hastaların özellikleri ekteki tabloda gösterilmiştir.

Olgu serimizde hücre trafiğinde yer alan değişik basamaklarla ilişkili nörolojik sorunlar tanımlanmıştır. Bu küçük seride benzer yollarda fenotipik değişkenlik dikkati çekmiş olup etkilenen gen ve ortaya çıkan nörolojik bozukluklar arasında net bir patofizyolojik ilişki kurulamamıştır.

GEN	MUTASYON TİPİ	ETKİLENEN YOLAK	NÖROLOJİK BULGULAR	EPILEPSİ VE TEDAVİYE YANITI	NÖROGÖRÜNTÜLEME
1. VPS13B	OR, Homozigot , Patojen	Organel ve organeller arası trafik (Golgi ilişkili)	Mikrosefali, Aksiyel hipotonisite	Yok	Yok



2. VPS13B	OR, Birleşik heterozigot, Patojen	Organel ve organeller arası trafik (Golgi ilişkili)	Mikrosefali, Psikomotor gelişim geriliği	Yok	Normal
3. VPS13B	OR, Homozigot, Patojen	Organel ve organeller arası trafik (Golgi ilişkili)	Mikrosefali, Psikomotor gelişim geriliği	Yok	Korpus kallozum ince
4. VPS54	OR, Homozigot, Patojen	Organel ve organeller arası trafik (Golgi ilişkili)	Mikrosefali, Ağır psikomotor gelişim geriliği	Var, Tedaviye yanıt kısmi	Pontoserebellar hipoplazi
5. STXBP1	OD, Heterozigot, Patojen	Veziküler trafik	Psikomotor gelişim geriliği	Var, Tedaviye yanıt var	Serebellar atrofi
6. STXBP1	OD, Heterozigot, Patojen	Veziküler trafik	Psikomotor gelişim geriliği	Var, Tedaviye yanıt kısmi	Normal
7. STXBP1	OD, Heterozigot, Patojen	Veziküler trafik	Konuşma geriliği	Var, Tedaviye yanıt var	Normal
8. DYNC1H1	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Hücre iskeleti ilişkili (tersine taşıma, dinein hataları)	Alt ekstremitede kontraktür ve derin tendon refleksi yokluğu	Yok	Normal
9. DYNC1H1	OD, Heterozigot, Klinik önemi bilinmeyen	Hücre iskeleti ilişkili (tersine taşıma, dinein hataları)	Alt ekstremitede güçsüzlük, sık düşme	Yok	Normal
10. KIF1A	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Hücre iskeleti ilişkili (ileri taşıma, kinesin hataları)	Yürüyememe, alt ekstremitede spastisite	Yok	Serebellar atrofi, korpus kallozum kalın
11. KIF1A	OD, Heterozigot	Hücre iskeleti ilişkili (ileri taşıma, kinesin hataları)	Ağır psikomotor gelişim geriliği mikrosefali	Var, tedaviye dirençli	Yaygın serebral atrofi
12. PCLO	OR,	Veziküler trafik	Ağır psikomotor	Var,	Serebellar atrofi, Korpus kallozum ince,



	Birleşik heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen		gelişim geriliği	Tedaviye yanıt kısmi	Hidrosefali
13. PCLO	OR, Birleşik heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Veziküler trafik	Ağır psikomotor gelişim geriliği	Var, Tedaviye yanıt kısmi	Serebellar atrofi, Korpus kallozum ince, Hidrosefali
14. WFS1	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Veziküler trafik	Sağlıklı	Yok	Derin beyaz cevherde T2 sinyal artışı (eşlik eden başka genetik mutasyonlar da var)
15. WFS1	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Veziküler trafik	Sağlıklı	Yok	Yok
16. WFS1	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Veziküler trafik	Sağlıklı	Var , Tedaviye yanıtı (eşlik eden başka genetik mutasyonlar da var)	Normal
17. ATP7A	X'e bağlı resesif, Hemizigot, Yüksek olasılıkla patojen	Veziküler trafik	Makrosefali, hipopigmente leke	Yok	Derin beyaz cevher volümünde hafif azalma, korpus kallozum ince
18. BICD2	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Hücre iskeleti ilişkili (tersine taşıma, dinein hataları)	Alt ekstremitede kas güçsüzlüğü	Yok	Normal
19. MFN2	OR, Homozigot , Yüksek olasılıkla patojen	Organeller arası trafik (Organeller arası ve membran temas)	Alt ekstremitede kas güçsüzlüğü	Yok	Normal



		bölgesi bozuklukları)			
20. NPC1	OR, Homozigot , Klinik önemi bilinmeyen	Veziküler trafik	Psikomotor gerileme	Var, tedaviye yanıt kısmi	Serebellar atrofi
21. PACS1	OD, Heterozigot, klinik önemi bilinmeyen	Organel ve organeller arası trafik (Golgi ilişkili)	Konuşmada gecikme, mikrosefali, yutma güçlüğü	Yok	Yok
22. PACS1		Organel ve organeller arası trafik (Golgi ilişkili)	Psikomotor gelişim geriliği	Var , Tedaviye yanıtlı	Mikrognati, korpus kallozum hafif ince
23. PAX3	OD, Heterozigot, Patojen	Veziküler trafik	İşitme kaybı, iriste heterokromi	Var, tedaviye dirençli	Normal
24. PRRT2	OD, Heterozigot, Patojen	Veziküler trafik	Ek bulgu yok	Var, Tedaviye yanıtlı	Normal
25. SLC39A8	OR, Homozigot , Klinik önemi bilinmeyen	Veziküler trafik	Psikomotor gelişim geriliği, ataksi	Yok	Serebellar atrofi
26. SNX27	OR, Homozigot, Patojen	Otofaji	Ağır psikomotor gelişim geriliği	Var, tedaviye dirençli	Normal
27. SPG11	OR, Homozigot, Patojen	Otofaji	Alt ekstremitede kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde artış	Yok	Normal
28. TUBB4A	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Hücre iskeleti ilişkili (mikrotübül ağ hataları)	Öğrenme güçlüğü	Var, tedaviye yanıtlı	Serebellar folyolarda belirginleşme
29. TUBG1	OD, Heterozigot, Yüksek olasılıkla patojen	Hücre iskeleti ilişkili (mikrotübül ağ hataları)	Mikrosefali, Psikomotor gelişim geriliği	Var, tedaviye dirençli	Lizensefali , kortikal displazi



Kalıtsal spastik parapleji tedavisinde bir öksürük ilacı: Noscapiin

Hamide Sevinç Genç¹, Bengü Arslan¹, Nurcan Üçüncü Ergun², Tarık Yıldırım¹, Nihal Coşkun¹, Bilge Noyan¹, Merve Aslantaş¹, Aslı Cabiri¹, Hasan Önal¹

¹Sağlık bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Beslenme Ve Metabolizma Kliniği, İstanbul

²Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şanlıurfa

Kalıtsal spastik paraplejiler (HSP), alt ekstremitelerde ilerleyici spastisite ile kortikospinal yollarda retrograd aksonal dejenerasyonun tanımlandığı, etyopatogenezde hücrel trafik kusurlarının suçlandığı hastalık grubudur. HSP-56 (OMIM#615030) CYP2U1 geninde mutasyonlar sonucu görülen nadir bir alt tipidir ve bozulmuş yağ asidi metabolizmasının hücrelerde reaktif oksijen seviyelerinde (ROS), interferon düzeylerinde artış gibi bir çok inflamatuvar kaskatı aktiflediği düşünülmektedir.

Noscapin, bağımlılık yapmayan, analjezi etkisi olmayan, antitussif olarak kullanılan bir benzilizokinolin alkaloididir. Son zamanlarda antiinflamatuvar ve reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri üzerine olan etkileri yanında glutasyonu (GSH) artırarak antioksidan savunmayı güçlendirdiğini gösteren çalışmaların yanında sık görülen bir HSP tipinde klinik faydaları rapor edilmiştir.

Olgumuz 1 yaşına kadar normal nöromotor gelişim gösterirken, sonrasında ekstremitelerde güçsüzlük ve spastisite gelişimi, kazanılmış fonksiyonların kaybı nedeni ile başvurdu. Metabolik tarama ve kraniyal görüntülemelerinde özgün ve belirgin patoloji bulunamadı. Genetik incelemesi; CYP2U1 geninde c.343G>A (p.Gly115Ser) ve c.769C>T (p.Arg257) bileşik heterozigot mutasyon muhtemel patojenik olarak sonuçlanarak olgumuz HSP-56 tanısı aldı. Hastalığın olası patolojik mekanizmaları düşünülerek noscapin 10 mg/kg/gün olarak başlandı. İlaç öncesi muayenesinde alt ekstremitelerde, distallerde belirgin olmak üzere spastisite, aksiyal hipotonisite mevcuttu. Emekleme, ayakta durma becerisi yoktu, yerde kendi etrafında dönme, kolları ile uzanma becerileri vardı. Dokuz aylık tedavi sürecinde 1. aydan itibaren emekleme, yer yatağına tırmanabilme, tutunarak kendini yerden kaldırabilme, sonrasında tırmanma merdivenini kullanma gibi becerileri kazandığını, kas gücünün arttığını, spastisitesinin değişmediğini gözlemledik.



Olgumuzdaki fonksiyonel geri kazanımların değiştirilmiş fosfolipid metabolizması sonucu oluşan inflamatuvar yanıtların ve antioksidan tüketiminin , noskapin ile kısmende olsa azalması nedeniyle olabildiğini düşündük. Bozulmuş hücreyel yolları inceleyerek yeni umut verici tedaviler geliştirilebileceğini vurgulamak istedik.



Hücre trafik bozukluklarında laboratuvar

Dildar Konukoğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, İstanbul

Hücre trafiği, hücresel bölmeler arasında sinyal ve metabolit alışverişine izin veren sıkı düzenlenmiş ağdır; veziküler yapılar trafiğin ana lojistik unsurlarıdır. Endoplazmik retikulum (ER), golgi, lizozomlar, plazma zarı ve çeşitli endozomların tümü, zarın bir organelden diğerine aktarıldığı veziküler trafik yolları ile birbirine bağlıdır. Veziküler trafikte yer alan protein gruplarını, vezikül oluşumunu koordine eden proteinler, Rab ailesinin GTPazları, taşıma ve bağlama faktörlerini ve hedef zar ile vezikül füzyonuna aracılık eden SNARE proteinleri oluşturur. Toplam 2298 gen (tüm protein kodlayan insan genlerinin %11'i) veziküllere lokalize olan proteinleri kodlar ve veziküllerdeki 1550 protein birden fazla yerde eksprese edilmektedir.

Genetik yöntemlerin ve görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, biyokimyasal, hücre tabanlı ve matematiksel model yaklaşımları, vezikül trafik bozukluklarının tanımlanmasında büyük rol oynamıştır. Veziküllerin gerçek kimliği immünofloresan (IF) analiz teknikleri ile tanımlanabilir. Çoğu trafik bozuklukları ışık mikroskobu ile değerlendirilebilen hücresel bir fenotipe neden olur. Entegre mikroskopi platformları, otomatik analiz sistemleri ve molekül kitaplıkları ile yüksek içerikli tarama olarak tanımlanan sistemler bu alandaki gelişmelere katkı sunmaktadır.

Hücre trafik bozukluklarının tanısında yer alan hastalığa özgü klinik laboratuvar bulgu genellikle yoktur. Tanı klinik bulgu ve belirtiler ışığında genetik testlerle konur. Tedavi edilebilir doğumsal hastalıkların tanısında birinci aşama rutin biyokimya testleri ile beraber çoğu ülkede kolayca yapılan hedeflenmemiş metabolik tarama testlerinden oluşur. 2. aşama genellikle daha invaziv ve/veya daha az mevcut olan hedeflenmiş metabolik testlerden oluşur. Bazı doğumsal hastalıklarda 1. ve 2. aşamaya paralel olarak genetik testler yapılabilmektedir. Günümüzde metabolomik veya yeni nesil metabolomik tarama testlerinin önemi artmıştır. Metabolomik, belirli bir biyolojik sistemde, organlarda ve biyolojik sıvılarda bulunan (şekerler, lipitler, küçük peptitler, vitaminler ve amino asitler dahil) bütün ve kapsamlı metabolit setini araştıran ve tespit eden bir tekniktir ve fenotipi belirler. En yaygın metabolomik analiz teknikleri, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ve gaz veya sıvı kromatografisi eşlenik kütle spektrometrisidir. Kullanılacak teknik amaca ve analiz edilen metabolitlerin



özelliklerine bağlıdır ve yöntemlerin avantajlı ve dezavantajlı durumları söz konusudur. Diğer taraftan tüm ekzom dizileme (WES) teknikleri genellikle standart klinik laboratuvar testler ile sonuç alınamadığında kullanılmaktadır. Multiple konjenital anomaliler, otizm, epilepsi, beyin malformasyonları, konjenital kalp hastalığı ve nörogelişimsel yetersizliği olan hastalarda WES bu hastalıklara yönelik yeni gen ve mutasyon ilişkileri tanımlanmasında önemli olmuştur. Ancak, genomik verilerin -omik veriler ile entegrasyonu da multidisipliner çalışmaları gerektirmektedir.

Sonuç olarak; veziküler trafik bozukluklarının tanısı ekzom / genom dizilimine dayanır. Hedefli Sanger veya ekzom analizi yoluyla mutasyon analizi, hücre içi trafik bozukluklarının ve otofaji tanısı için en güvenilir yöntemleri temsil eder. Ancak mutasyonun hücre trafik süreçlerini nasıl etkilediği, farklı dokulardaki etkisinin ne olduğu ve klinik bulguların altında yatan moleküler mekanizmaların tanımlanması ve olası tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için multidisipliner yaklaşımlar ve omik teknolojilerinin ve biyoinformatik verilerin entegrasyonu gereklidir.



Pulmoner Alveoler Proteinozis Gelişen Niemann Pick Tip C Tanılı İki Kardeş Olgu

Merve Koç Yekedüz¹, Engin Köse^{1,2}, Fatma Tuba Eminoğlu^{1,2}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Nadir Hastalıklar Uygulama ve Araştırma Merkezi

Niemann Pick Tip C (NPC) otozomal resesif aktarılan bir hücre içi trafik bozukluğu olan lipit depo hastalığıdır. Hastaların %95'inden NPC1 genindeki mutasyonlar sorumluyken, %5'inde de NPC2 gen mutasyonları bildirilmiştir. Kolestaz, hepatosplenomegali, pulmoner tutulum ve nörolojik etkilenim en sık görülen bulgulardır. NPC2'de pulmoner tutulum daha sık görülür. Niemann Pick Tip C ile pulmoner alveolar proteinozis (PAP) arasındaki ilişki literatürde bildirilmiştir. Bu bildiri de PAP gelişen 2 NPC kardeş olgu bildirilmiştir.

Olgu 1: 3 aylık kız hasta, doğumdan beri sarılık, takibinde gelişen karın şişliği, akrabalık öyküsü olması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hipotonisite, kolestaz ve hepatosplenomegali bulguları ile metabolik açıdan tetkik edildi. Toraks BT'sinde konsolide alanlar, yaygın buzlu cam bulguları izlendi. NPC ön tanısı ile gönderilen genetik analizde NPC2 geninde c.434 T>A(p.Val145Glu) mutasyonu homozigot saptandı. Hasta çoklu organ yetmezliği nedeniyle 5 aylıkken kaybedildi.

Olgu 2: 5 günlük kız hasta, fototerapi ile gerilemeyen sarılık nedeniyle hastanemize yönlendirildi. Aile öyküsünde hastanemizde NPC tanısı alan ve kaybedilen kardeş öyküsü olması üzerine yapılan genetik analizinde NPC2 geninde c.434 T>A(p.Val145Glu) mutasyonu homozigot saptandı. Nöroprotektif amaçla miglustat tedavisine ve eş zamanlı kemik iliği transplantasyonu için hazırlıklara başlandı. 3 aylıkken hipotonisite, hepatomegali ve ilerleyici şiddetli pulmoner alveoler proteinozis gelişti. Hasta çoklu organ yetmezliği ile kaybedildi.

NPC multidisipliner bir ekibin yönetimini gerektiren bir hastalıktır. Miglustat NPC'ye yönelik nörolojik belirtiler üzerine faydalı ilk ve tek ilaçtır. Kemik iliği transplantasyonu seçeneklerine ilişkin veriler kısıtlı olsa da erken nakilde başarı mevcuttur. Gen terapisi gelecekte bir seçenek olabilir. Tanılı çocuk sahibi ailelere preimplantasyon genetik danışmanlık verilmesi sonraki çocuklar için en etkili tedbirdir.



Yürüme bozukluğu ve kalça ağrısı olan iki aileden üç çocukta çok nadir bir lizozomal depo hastalığı

Dilek Uludağ Alkaya¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Mukopolisakkaridoz (MPS), lizozomal enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan glukozaminoglikan (GAG) degradasyonunun bozulduğu bir hastalık grubudur. Klinik bulgular birikimin meydana geldiği dokuya (iskelet, beyin, karaciğer, dalak, kalp, göz) göre farklılık göstermektedir. Bir lizozomal sülfataz olan arilsülfataz K (ARSK) glukuronat-2-sülfataz aktivitesi gösterir ve heparan sülfat, kondroitin sülfat ve dermatan sülfat degradasyonunda rol alır. 2021 yılında ARSK genindeki mutasyonların MPS tip X olarak adlandırılan yeni bir MPS grubuna neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yürüme bozukluğu ve kalça ağrısı ile başvuran ve MPS tip X tanısı alan iki aileden üç olgu sunulacaktır.

İlk ailede sağ kalça ağrısı ve yürüme bozukluğu olan 11 yaş 9 aylık kız hasta ve üç kez travma ilişkili kırık ve dizlerde kısıtlılık yakınması olan 9 yaşındaki erkek kardeşi iskelet displazisi açısından araştırılmak üzere tarafımıza yönlendirildi. İkinci ailede ise 11 yaş 10 aylık erkek hasta kalça ağrısı nedeni ile başvurdu. İki hastada hafif kaba yüz görünümü mevcuttu, organomegali hiçbir hastada saptanmadı. Boy kısalığı sadece bir hastamızda izlendi. Tüm hastaların nöromotor gelişimi, serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat, D vitamini ve parathormon düzeyleri, görme ve işitme muayeneleri normal sınırlarda idi. Radyolojik incelemelerde hastalarda ortak olarak platispondili, vertebralarda öne doğru sivrilmeye, femur başında düzensizlik ve femur distal metafizinde vertikal çizgilenme izlendi. Moleküler çalışmalarda her iki ailede de ARSK geninde homozigot mutasyon saptanarak MPS tip X tanısı kesinleştirildi.

Sonuç olarak MPS tip X, kaba yüz, dizostosis multipleks gibi tipik MPS bulguları olmaksızın hafif bulgularla seyredabilen yeni tanımlanmış bir MPS grubudur. Uzun kemiklerdeki vertikal çizgilenmeler tanı için önemli bir ipucudur.



Sendromik diyaresi olan bir çocukta SKIV2L mutasyonunun yol açtığı veziküler trafik bozukluğu

Salih Türk¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

Trikoheptoenterik sendrom / Sendromik Diyare (THES/SD) yenidoğan döneminde başlayan inatçı ishal, yünsü saç, intrauterin büyüme geriliği, dismorfik yüz, immünyetersizlik, cilt problemleri ve boy kısalığı ile karakterize TTC37 veya SKIV2L genlerindeki biallelik mutasyonlar sonucu oluşan nadir bir sendromdur. TTC37 ve SKIV2L, hücrel süreçlerde önemli rol oynayan, RNA metabolizması ve sitoplazmik RNA eksozom kompleksi oluşumunda görevli iki genidir. Çalışmamızda SKIV2L geninde biallelik mutasyon saptanarak Trikoheptoenterik sendrom tanısı konulan olgunun klinik ve moleküler bulguları sunulacaktır.

Olgu intrauterin başlangıçlı büyüme geriliği, gelişme geriliği, tekrarlayan ishaller ve dismorfik bulguları olması nedeniyle 9 aylık iken polikliniğimize başvurdu. Başvuru ağırlık, boy ve baş çevresi SDS'leri sırası ile -5.45, -4,51, ve -1,91 idi. Muayenede geniş alın, geniş ön fontanel, düşük kulak, mavi sklera, cilt ince, saçlar seyrek ve kıvrıkcık, başta belirgin venler, bilateral halluks valgus, pes cavus, hipospadias ve hepatomegali saptandı. 16 yıl boyunca izlenen hastaya karaciğer parankim hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, osteopeni ve Tip1 diyabet tanısı konuldu. 16 yaş 9 aylık iken yapılan son muayenesinde ağırlık, boy ve baş çevresi sırasıyla -4,59, -3,43 ve -3,3 idi. Moleküler çalışmalarda SKIV2L geninde homozigot çerçeve kayması mutasyonu tespit edildi.

Çalışmamız Trikoheptoenterik sendrom tanısı konulan olgunun uzun süreli izlem bulgularını değerlendirmesi nedeni ile önem taşımaktadır.



Ribozomal proteini kodlayan NBAS mutasyonuna bağlı sendromik akut karaciğer yetersizliği

Hilal Onur¹, Beyhan Tüysüz¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı

NBAS (MIM 608025) genindeki mutasyonlar ilk olarak 2010 yılında SOPH (Short stature, optic atrophy, pelger huet anomaly) sendromu ile ilişkilendirilmiştir. 2015 yılında NBAS mutasyonlarının süt çocukluğu döneminde tekrarlayıcı akut karaciğer yetersizliğine neden olduğu gösterilmiştir. NBAS genindeki biallelik mutasyonlar ateşin tetiklediği izole tekrarlayıcı akut karaciğer yetmezliği tablosunun yanı sıra boy kısalığı, iskelet displazisi, immunolojik bozukluklar, optik atrofi ile seyreden multisistemik hastalığa neden olmaktadır. NBAS proteini, golgi ve endoplazmik retikulum arasında retrograd taşıma sürecinde yer alan sintaksin 18 kompleksinin bir bileşenidir ve hücre içinde makromoleküllerin dağılımını düzenler. Çalışmamızda NBAS geninde biallelik mutasyon saptanan olgunun klinik ve moleküler özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Prenatal takiplerinde pes ekinovarus deformitesi, perikardiyal efüzyon ve intrauterin gelişme geriliği saptanan hastamız tarafımıza 7 aylık iken başvurdu. Başvuru muayenesinde fontaneller geniş, kraniotabes, proptotik gözler, mavi sklera, ince cilt-cilt altı, hepatomegali ve pes equinovarius deformitesi mevcuttu. Biyokimyasında transaminaz yüksekliği, grafilerde kemik yaşında gerilik, wormian kemikler, eletroretinografide retinal distrofi ve optik atrofi saptandı. Batın ve kraniyal ultrasonografi normaldi. On sekiz aylık iken ateş, masif transaminaz yüksekliği ve hipoglisemi atağı öyküsü olan hastamız izlemde 2 yaş 8 aylık iken ateş sonrası gelişen nöbet ve akut karaciğer yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Hastanın tüm ekzom dizileme analizinde NBAS geninde birleşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonu saptandı.

Sonuç olarak NBAS mutasyonu tekrarlayan karaciğer yetmezliğinin nedenlerinden biridir ve sendromik akut karaciğer yetmezliği olgularında akla getirilmelidir.