



7-9 Mart 2019

3 Ege Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu

Hilton İZMİR

BİLDİRİ KİTABI



BİLİMSEL SEKRETERYA

Doç.Dr. Samim Özen
Uzm. Dr. Esra Işık
Uzm. Dr. Aslı Ece Solmaz
Uzm. Dr. Pınar Banu Şarel Yürekli
(info@endokringenetik.com)

www.endokringenetik.com

Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc

İÇİNDEKİLER;

	<u>Sayfa</u>
Bilimsel Program	3-6
Davet	7
Kurullar	8-9
Ana Konular	10
Sözel Bildiriler	11-43
Poster Bildiriler	44-84

3
Ege
Endokrin
Hastalıklar ve
Genetik
Sempozyumu

7-9 Mart 2019
Hilton İZMİR



BİLİMSEL PROGRAM

8 MART 2019 - CUMA

08.30-09.00 | Açılış

09.00-09.30 | **Konferans 1: RASopatiler**
Oturum Başkanları : Cihangir Özkınay - Candeğer Yılmaz
- Büyüme ve Enerji Metabolizması Üstüne RAS Sinyal Yolağının Etkileri ve RASopatiler: Eda Utine

09.30-10.30 | **Panel 1: Sirkadiyen ritm**
Oturum Başkanları: Munis Dünder - Gökhan Özgen
- Sirkadiyen Ritmin Endokrin Bakış Açısıyla Klinik Önemi : Şevki Çetinkalp
- Sirkadiyen Ritmin Oluşumunda Genetik Etki : Asude Durmaz

10.30-11.00 | Kahve Arası

11.00-12.30 | **Panel 2: Diyabette Epidemiyoloji ve Genetik Risk Faktörleri, Tedavinin Kişileştirilmesi**
Oturum Başkanları: Ercan Mıhçı - Bilgin Yüksel
- Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Epidemiyolojik Özellikleri : İlhan Satman
- Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Etiyolojisinde Genetiğin Yeri : Mehmet Alikasıfoğlu
- Yeni Moleküler Gelişmeler Işığında Bireyselleştirilmiş Diyabet Tedavisi : Tahir Atik

12.30-13.00 | **Öğle Yemeği / Poster Saati :**
Oturum başkanları: Tahir Atik, Samim Özen, Zerrin Yılmaz Çelik, Mustafa Ünübol, Mahmut Çerkez Ergören, Bayram Özhan, Şehime Temel, Mehmet Erdoğan

13.15-14.00 | **Uydu Sempozyumu**
Vakalarla İnsülin Glarjin U 300 : Şevki Çetinkalp

14.00-15.00 | **Panel 3: SHOX Geni ile İlişkili Sendromik ve Nonsendromik Boy Kısallıkları**
Oturum Başkanları: Ferda Perçin - Betül Ersoy
- SHOX Geni Bozuklukları Klinik Bulgular : Olcay Evliyaoğlu
- SHOX Gen Bozuklukları ve Genetik Tanı Yöntemleri : Mehmet Ali Ergün

15.00-15.30 | **Konferans 2: Tedavi Edilebilen İskelet Displazileri**
Oturum Başkanları: Özgür Coğulu - Aysun Bideci
- İskelet Displazilerinde Güncel Tedaviler : Yasemin Alanay

15.30-16.00

Sözel Bildiri 1 :

Oturum Başkanları: Ayfer Ülgenalp – Zeliha Hekimsoy

S-01 SON DERECE NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU: TURNER SENDROMU İLE TRİKORİNOFALANGEAL TİP 1 İLİŞKİSİ

Neşe AKCAN, Şehime TEMEL, Mahmut Çerkez ERGOREN

S-02 CİDDİ BOY KISALIĞI İLE BAŞVURAN BÜYÜME HORMON DUYARSIZLIĞI OLGUSU: GHR NOVEL MUTASYONU

Özge KÖPRÜLÜ, Sezer ACAR, Özlem NALBANTOĞLU, Aslı ECE SOLMAZ, Gülçin ARSLAN, Beyhan ÖZKAYA, Hüseyin ONAY, Behzat ÖZKAN

S-03 MODY TANISI ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif SAĞSAK, Havva Nur PELTEK KENDİRCİ

S-04 NOONAN SENDROMLU OLGULARDA SOSİ GENİ MUTASYON SPEKTRUMU

Bilçay AKGÜN, Esra IŞIK, Tahir ATIK, Hüseyin ONAY, Şükran DARCAN, Damla GÖKŞEN, Özgür ÇOĞULU, Ferda ÖZKINAY

16.00-16.30

Kahve Arası

16.30-17.30

Panel 4: Riketsin Genetik Nedenlerinde Tanı ve Tedavide Gelişmeler

Oturum Başkanları: Behzat Özkan - Cumhur Gündüz

- Genetik Nedenli Riketsin Klinik Özellikleri ve Tedavi : Zeynep Şıklar

- Riketsin Nadir Genetik Nedenleri : Pelin Özlem Şimşek Kiper

17.30-18.30

Sözel Bildiri 2 :

Oturum Başkanları: Füsün Düzcü – Ayhan Abacı

S-05 AKROMEGALİ HASTALARIMIZDA AIP MUTASYONU SONUÇLARIMIZ ILGIN YILDIRIM ŞİMŞİR, BANU ŞARER YÜREKLİ, ASLI ECE SOLMAZ, Füsün SAYGILI

S-06 NORMOSMİK VE ANOSMİK İDİOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZMDE PLXNA1 VARYANLARININ PREVALANSI VE İLİŞKİLİ FENOTİPLERİ

Leman Damla KOTAN, Emregül IŞIK, İhsan TURAN, Eda MENGİN, Gamze AKKUŞ, Mehmet TAŞTAN, Fatih GÜRBÜZ, Bilgin YÜKSEL, Ali Kemal TOPALOĞLU

S-07 KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ OLGULARININ KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özge KÖPRÜLÜ, Sezer ACAR, Özlem NALBANTOĞLU, Gülçin ARSLAN, Beyhan ÖZKAYA, Filiz HAZAN, Semra GÜRSOY, Behzat ÖZKAN

S-08 21-HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KLASİK TİP KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ' DE GEN MUTASYON ANALİZİ SONUÇLARININ KLİNİKLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

BERK ÖZYILMAZ, GÖNÜL OĞUR

S-09 NÖROLOJİK BULGULARIN EŞLİK ETTİĞİ CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLGUSU: TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİ İLE SAPTANAN RERE MUTASYONU

Aslı ECE SOLMAZ, Özge KÖPRÜLÜ, Asude DURMAZ, Ayça AYKUT, Behzat ÖZKAN

S-10 CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN OLGULARIN KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Samim ÖZEN, Aysun ATA, Hüseyin ONAY, Selin UZUN, Damla GÖKŞEN, Ferda ÖZKINAY, Nazlı Burcu ÖZBARAN, İbrahim ULMAN, Şükran DARCAN

S-11 PERSİSTAN MÜLLER KANAL SENDROMU: AMH VE AMHR2 MUTASYON SPEKTRUMU

Esra IŞIK, Hüseyin ONAY, Edip UNAL, Samim ÖZEN, Aydılek Dağdeviren ÇAKIR, Ruken YILDIRIM, Sezer ACAR, Jamala MAMMADOVA, Ayça ALTINCIK, Olcay EVLİYAĞLU, Şükran DARCAN, Ferda ÖZKINAY

WOLFRAM SENDROMUNDA TİP 1 (WFS1) GEN MUTASYON PROFİLİ 6 YILLIK MOLEKÜLER DENEYİM

Hilmi BOLAT, Ayça AYKUT, Asude DURMAZ, Samim ÖZEN, Şükran DARCAN, Muhsin ELMAS, Filiz ÇİZMECİOĞLU, Selda Ayça ALTINCIK, Olcay EVLİYAĞLU, Hüseyin ONAY, F. Ferda ÖZKINAY

9 MART 2019 - CUMARTESİ

08.30-10.30

Panel 5: Endokrin Bir Organ Olarak Yağ Dokusu

Oturum Başkanları: Şehime Temel – Füsün Saygılı

- Leptin Melanokortin Yolak Bozukluklarında Klinik Bulgular ve Tedavide Arayışlar : Ayfer Alikasıfoğlu
- Leptin Melanokortin Yolak Bozuklukları Genetik : Ayça Aykut
- Lipodistrofilerin Klinik Bulguları ve Tedavi Yaklaşımları : Samim Özen
- Lipodistrofilerin Genetiği : Hüseyin Onay

10.30-11.00

Kahve Arası

11.00-11.30

Konferans 3: Endokrin Hastalıklarda Genom Düzenleme ve Güncel Gelişmeler

Oturum başkanları: Ajan Tükün - Selçuk Dağdelen

- Endokrin Hastalıklarda Genom Düzenleme ve Güncel Gelişmeler : Ferda Özkinay

11.30-12.00

Sözel bildiri 3 :

Oturum başkanları: Hakan Gürkan – Gonca Örük

S-12 OBEZ VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA LEPTİN VE LEPTİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayça KANAT, Gönül ÇATLI, Tuncay KÜME, Ayhan ABACI, Sefa KIZILDAĞ

S-13 OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA MELANOKORTİN-4 RESEPTÖR GEN MUTASYONU

Fatma DURSUN, Yasemin KENDİR DEMİRKOL

S-14 KONJENİTAL JENERALİZE LİPODİSTROFİ TİP 4 - CAVINI GENİNDE YENİ MUTASYON

Esra DÖĞER, Abdullah SEZER, Aylin KILINÇ UĞURLU, Emine DEMET AKBAŞ, Ferda PERÇİN, AYSUN BİDECİ, Orhun ÇAMURDAN, Peyami CİNAZ

S-15 MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR VE ENDOKRİN DİSFONKSİYON

Melis KÖSE, Behzat ÖZKAN

12.00-12.30

Öğle Yemeği

12.30-13.00

Poster Saati :

Oturum Başkanları: Fusun Saygılı, Asude Durmaz, Damla Gökşen, Ayça Aykut, Banu Nur, Mehmet Erdoğan, Elçin Bora, Hakan Döneray

13.00-14.30

Panel 6: Her Yaşın Hastalığı Osteogenesis İmperfekta

Oturum Başkanları: Oya Uyguner – Damla Gökşen Şimşek

- Osteogenesis İmperfekta, Fenotip- Genotip İlişki (Prenatal ve Postnatal Tanı) : Beyhan Tüysüz
- Çocuklukta Osteogenesis İmperfekta Klinik Yaklaşım ve Tedavide İlkeler : Serap Turan
- Erişkin Yaşamda Osteogenesis İmperfekta Klinik Yaklaşım ve Tedavide İlkeler : Alper Gürlek

14.30-15.00	Kahve Arası
15.00-15.30	Konferans 4: Klinisyen Gözü ile Mitokondriyal Genomun Papiller Tiroid Karsinomuna Etkisi <i>Oturum Başkanları: Derya Erçal – Engin Güney</i> - Klinisyen Gözü ile Mitokondriyal Genomun Papiller Tiroid Karsinomuna Etkisi : Hülya Gözü
15.30-16.00	Konferans 5: Tiroid kanserleri ve genetik <i>Oturum Başkanları: Feride İffet Şahin – Ayşehan Akıncı</i> Tiroid kanserleri ve genetik: Cengiz Yakıcıer
16.00-17.00	Sözlü Bildiri 4 <i>Oturum Başkanları: Murat Aydın - Özlem Atan Şahin</i> S-16 OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALİ HASTALARDA YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİ İLE HEDEFLENMİŞ MOLEKÜLER GENETİK TANI VE SORUMLU ADAY GENLERİN ARAŞTIRILMASI <i>Samim ÖZEN, Damla GÖKŞEN, Esra IŞIK, Ferda EVİN GÜRKAN, Hüseyin ONAY, Aysun ATA, Tahir ATİK, Ferda ÖZKINAY, Şükran DARCAN, Özgür ÇOĞULU</i> S-17 OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA ÖN TANILI HASTALARIN HEDEFE YÖNELİK GEN PANELİ KULLANILARAK YENİ NESİL TEKNİĞİ İLE DİZİLENMESİ <i>Lamiya ALİYEVA, Niyazi KAYA, Ahmet KABLAN, Dilek PİRİM, Elif UZ, Sebnem ÖZEMRİ SAĞ, Sehime G TEMEL</i> S-18 ALKALEN FOSFATAZ (ALP) DEĞERİ DÜŞÜK OLAN VE KLİNİK OLARAK HİPOFOSFATAZYA DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA MOLEKÜLER TANININ ARAŞTIRILMASI <i>MEHMET BİLAL ARACI, BİLÇAĞ AKGÜN, TAHİR ATİK, ESRA IŞIK, GÜNEŞ BAŞOL, BURCU BARUTÇUOĞLU, FERDA ÖZKINAY</i> S-19 MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMLI HASTALARDA GENETİK ANALİZ <i>Selvihan BEYSEL</i> S-20 MEDÜLLER TİROİD KANSERLİ TÜRK OLGULARDA GENİŞLETİLMİŞ RET GENİ MUTASYON SPEKTRUMU <i>Emine İpek CEYLAN, İsmihan Merve TEKİN, Hüseyin ONAY, Ayça AYKUT, Emin KARACA, Asude DURMAZ, Tahir ATİK, Caner TURAN, Gökhan ÖZGER, Mehmet ERDOĞAN, Ferda ÖZKINAY</i> S-21 CASR MUTASYONUNA BAĞLI HİPERPARATROİDİDE SİNACALSET ETKİNLİĞİNİN MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİ <i>İhsan TURAN, Bilgin YÜKSEL</i> S-22 X'E BAĞLI HİPOFOSFATEMİK RİKETS: PHEX GENİNDE SAPTANAN YENİ BİR VARYASYON <i>Sehime TEMEL, Hakan GÜRKAN, Özgecan DEMİRBAŞ, Erdal EREN</i>
17.00-17.30	Kapanış

Organizasyon Sekreteryası

MOTTO
www.motto.tc

0232 446 06 10
info@motto.tc



Davet

Değerli Meslektaşlarımız,

Daha önce iki yıl ara ile iki kez düzenlediğimiz Endokrin Hastalıklar ve Genetik Sempozyumu’nun 7-9 Mart 2019 tarihlerinde üçüncüsünün düzenleneceğini sizlere iletmek istiyoruz. Organizasyonun ve sizlerin katkılarıyla daha önceki sempozyumlarda karşılaştığımız yoğun ilgi ve katılımın sürmesini bekliyoruz.

Genetik alanındaki hızla ilerleyen gelişmeler ile birlikte endokrin hastalıkların tanı ve yönetiminde yeni teknolojiler kullanıma girmiştir. Bu sebeple endokrin ve genetik hekimlerinin bir araya gelerek bilgi paylaşımı yaptığı ve güncel yaklaşımları değerlendirdiği böyle multidisipliner toplantılara ihtiyaç duyulmaktadır. Amacımız önceki sempozyumlarda olduğu gibi konu ile ilgili meslektaşlarımızı ortak bir platformda buluşturarak, bilgi alışverişinde bulunmalarını, bilgi üretmelerini ve projeler oluşturmalarını sağlamaktır.

Sempozyumda, panel ve konferansların zengin bilimsel içeriği sayesinde, endokrin hastalıkların genetiği konusunda dünyadaki son gelişmelerin izlenebileceği ve tartışabileceği bir ortam olacağına inanıyoruz. Sempozyumda endokrinoloji ve genetik bilim dallarına emek vermiş deneyimli uzmanlar yer alacaktır. Ayrıca bu yıl, programa ilgili konulardaki önemli çalışmalar ve olguların aktarılacağı sözlü sunum oturumları eklenmiştir.

Sizleri katılımlarınız ile sempozyumumuzda görmekten ve Güzel İzmir’imizde ağırlamaktan onur ve mutluluk duyacağız.

Saygılarımızla...

Sempozyum Başkanları

Prof. Dr. Ferda Özkinay

Prof. Dr. Füsun Saygılı

Prof. Dr. Şükran Darcan

Prof. Dr. Özgür Çoğulu

Onursal Başkanlar

Prof. Dr. Candeğer Yılmaz

Prof. Dr. Cihangir Özkınay

Başkanlar

Prof. Dr. Ferda Özkınay

Prof. Dr. Şükran Darcan

Prof. Dr. Füsun Saygılı

Prof. Dr. Özgür Çoğulu

Kurullar:

Bilimsel Sekreteryası:

Doç.Dr. Samim Özen

Uzm. Dr. Esra Işık

Uzm. Aşlı Ece Solmaz

Uzm. Dr. Pınar Banu Şarer Yürekli

Düzenleyenler:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı

Çocuk Genetik Bilim Dalı

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Düzenleme Kurulu:

Prof.Dr.Ferda Özkınay

Prof.Dr.Fusun Saygılı

Prof.Dr.Şükran Darcan

Prof. Dr. Gökhan Özgen

Prof.Dr. Özgür Çoğulu

Prof. Dr. Damla Gökşen

Prof. Dr. Şevki Çetinkalp

Prof. Dr. Hüseyin Onay

Doç. Dr. Samim Özen

Doç. Dr. Mehmet Erdoğan

Doç. Dr. Ayça Aykut

Doç. Dr. Asude Durmaz

Doç. Dr. Tahir Atik

Uzm. Dr. Esra Işık

Uzm. Ash Ece Solmaz

Uzm. Dr. Pınar Banu Şarer Yürekli

Uzm. Dr. Ilgın Yıldırım Şimşir

Bilimsel Kurul:

Konuşmacı ve oturum başkanları

SEMPOZYUM ANA KONULARI

DİYABETES MELLİTUS

BÜYÜME BOZUKLUKLARI

CİNSİYET ROL KARMAŞASI

KALSİYUM FOSFOR METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

ENDOKRİN BİR ORGAN OLARAK YAĞ DOKUSU (OBEZİTE, LİPODİSTROFİ)

SİRKADİAN RİTM

HİPOFİZ VE HİPOTALAMUS HASTALIKLARI

TİROİD HASTALIKLARI

GONAD HASTALIKLARI

SÖZEL BİLDİRİLER

S-01 - SON DERECE NADİR GÖRÜLEN BİR OLGU: TURNER SENDROMU İLE TRİKORİNOFALANGEAL TİP 1 İLİŞKİSİ

Sözel Bildiri

Neşe AKCAN¹, Şehime TEMEL², Mahmut Çerkez ERGOREN³

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD., ²Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., ³Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.; Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi (DESAM), Moleküler Tıp Laboratuvarı,

Turner sendromu, kadınlarda en yaygın seks kromozomu anomalisidir ve 2500 canlı kadın doğumda yaklaşık birinde oogenez sırasında rastgele bir anomali nedeniyle oluşur. Hastaların çoğunluğu 45, X karyotipi taşırken, bazı hastalar 45,X/ 46,XX, 46,X,i(Xq) mozaiktir. Bu hastalar genellikle kısa boy ve yele boyun ile karakterizedir. Öte yandan, Trikorinofalangeal sendromu tip I (TRPS1, MIM190350), kraniyofasiyal ve iskelet anomalileri ile karakterize son derece nadir bir otozomal dominant multisistem bozukluğudur. Transkripsiyonel Baskılayıcı GATA Bağlanma 1 (TRPS1) geni, saç gelişimi ve kondrosit modülasyonunda rol oynayan bir zing-finger transkripsiyonel baskılayıcıyı gendir. İzole olarak Turner Sendromu ve Trichorhinophalangeal sendromu tip 1 (TRPS1, MIM190350), komplikasyonları ve sunumları ile birlikte geniş çapta rapor edildi, ancak Turner sendromunun TRPS1 ile bir kombinasyonu asla rapor edilmemiştir. İlk defa Turner sendromlu bir olguda saptanan otozomal dominant kalıtmı TRPS1 mutasyonu rapor ediyoruz.

Otuz-dört yaşında kadın olgu TRPS1 aile öyküsü olan akraba anne-babanın tek kız çocuğudur. Kıbrıslı ailenin etkilenen hastaları, kısa boy, perdeli boyun, seyrek, zayıf, kırılğan saçlar, bilateral kaşların lateralinde seyrelme, tipik yüz görünümü, uzun filtrum, üçgen yüz, armut şeklinde burun, ince üst dudak, yüksek damak, büyük kulaklar, genişlemiş proksimal interfalangeal eklemler, kısa ayak parmakları ve parmak ve ayak tırnaklarının onikolizini izlendi.

Kısa süreli hücre kültürü ve metafaz kromozom GTL bantlanmasının ardından sitogenetik analiz sonuçlarında 45,X karyotipi saptandı. Aileye yapılan klinik ekzom dizi analizi sonrasında ise, TRPS1 geninde, erken durmaya yol açan yeni bir c.2854_2858del (p.Asn952ArgfsTer2) çerçeve kayması mutasyonunu ortaya çıkardı.

Gerçekte, bir hastada iki genetik hastalığın gözlenmesi oldukça nadirdir ve bu kombinasyon şu ana kadar sunulan ilk çalışmadır. Literatürde daha önce, c. 2854_2858del çerçeve kayması mutasyonu daha önce bildirilmedi. Bu nedenle, bu çalışma, bu sendrom için bildirilen mutasyonların büyüyen listesinin genişlemesi için katkı sağlamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, bir olguda gözlenen Turner sendromu ve nadir TRPS1 birlikteliğinin ilk örneğidir.

ANAHTAR KELİMELEER: TURNER SENDROMU, TRİKORİNOFALANGEAL TİP 1, TRPS1, RARE DISORDER, CYPRUS

**S-02 - CİDDİ BOY KISALIĞI İLE BAŞVURAN BÜYÜME HORMON
DUYARSIZLIĞI OLGUSU: GHR NOVEL MUTASYONU**

Sözel Bildiri

**Özge KÖPRÜLÜ¹, Sezer ACAR¹, Özlem NALBANTOĞLU¹, Aslı ECE SOLMAZ²,
Gülçin ARSLAN³, Beyhan ÖZKAYA³, Hüseyin ONAY², Behzat ÖZKAN³,**

¹S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ³S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

Büyüme hormonu duyarsızlığı, normal veya artmış büyüme hormonu salgısına rağmen reseptör veya sonrasındaki sorunlara bağlı IGF-1 yanıtının alınamaması ile karakterize nadir görülen bir durumdur. Boy kısalığı, mikrosefali, çeşitli dismorfik bulgular, normal/artmış büyüme hormon düzeyi ve düşük IGF-1 düzeyleri ile karakterizedir. Standart büyüme hormon tedavisine yanıtız olup tedavide rekombinant human IGF-1 kullanılır. Bu çalışmada, ciddi boy kısalığı ve mikrosefalisi olan, IGF jenerasyon testine yanıtı olmayan ve büyüme hormon reseptörü geninde (GHR)'de daha önce tanımlanmamış mutasyon saptadığımız bir olguyu sunmayı amaçladık.

Dokuz yaş 6 aylık Suriyeli kız olgu, boy kısalığı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinden, 1500 gr prematüre doğum öyküsünün olduğu, geçirilmiş önemli bir hastalık veya ameliyat öyküsünün olmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında birinci derecen kuzen evliliği mevcuttu. Ailenin tek çocuğu olduğu ve babanın halasının kısa boylu olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı: 12,9 kg (-6,9 SDS), boyu: 95 cm (-7,23 SDS), baş çevresi: 48 cm (-4,5 SDS)'di; mikrosefali, frontal bossing ve burun kökü basıklığı mevcuttu. Diğer sistemik muayenesinde özellik yoktu. Yıllık büyüme hızı 2,4 cm/yıldı. İşitme problemi yoktu. Laboratuar tetkiklerinde, kan sayımı, sedimentasyonu, böbrek-karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri normal; çölyak serolojisi negatif; immünglobulinleri normaldi. IGF-1<15 ng/mL (147-549 ng/mL) ve IGFBP-3: 816 ng/mL (2400-8400 ng/mL)(-2,78 SDS), bazal GH: 7,56 ng/mL ve zirve GH düzeyi: 38,6 ng/mL olarak saptandı. Kemik yaşı takvim yaşına göre 4 yıl geri idi. Bir haftalık standart doz IGF-1 jenerasyon testine yanıt alınamadı. Büyüme hormon duyarsızlığı tanısı konulan hastanın moleküler genetik incelemesinde, GHR geninde homozigot missense [p.N115T (c.344A>C)] mutasyon saptandı.

Klinik (ağır boy kısalığı, fenotipik özellikler, akrabalık öyküsü) ve laboratuar (yüksek GH ve düşük IGF-1) olarak büyüme hormon duyarsızlığı tanısı konulan olgumuzun, moleküler incelemesinde GHR geninde daha önce bildirilmemiş mutasyon gösterildi.

ANAHTAR KELİMELEER: BÜYÜME HORMON DİRENCİ, BOY KISALIĞI, GHR

S-03 - MODY TANISI ALAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sözel Bildiri

Elif SAĞSAK¹, Havva Nur PELTEK KENDİRCİ²,

**¹T.C SAĞLIK BAKANLIĞI İSTANBUL GAZİOSMANPAŞA TAKSİM EĞİTİM
ARAŞTIRMA HASTANESİ, ²HİTİT ÜNİVERSİTESİ EROL OLÇOK EĞİTİM
ARAŞTIRMA HASTANESİ,**

MODY tanısı alan hastaların demografik özelliklerini belirleyerek, hastalık hakkında farkındalık ve bilgi düzeyimizi arttırmak.

9 hastanın CGK geninde, 10 hastanın HNF1A geninde, 1 hastanın ise KCNJ11 geninde mutasyon saptanarak toplam 20 hasta MODY tanısı kondu. 11 hastanın anne veya babasında diabetes tanısı varken, 3 hastanın annesinde gestasyonel diabetes vardı. 6 hastanın anne veya babasında diabetes tanısı yoktu ve yapılan tetkiklerde açlık kan şekeri, HbA1c normaldi. Hastaların yaş ortalaması 10,9 yıl (4y10ay-17y3ay) idi. Hastaların takip süresi ortalama 2 yıl 8 aydı (6ay-5 yıl). Vücut ağırlığı SD ortalaması 0,10 (-2,58-2,45), boy SD ortalaması 0,15 (-1,98-1,5) idi. 10 hastanın puberte evresi Tanner evre5, 2 hastanın Tanner evre2, 1 hastanın Tanner evre4'dü. Diğer hastalar prepubertaldi. CGK mutasyonu olan hastaların biri hariç diğerleri şikayeti olmadan rutin kontrollerde açlık kan şekeri yüksekliği saptanmıştı. HNF1A gen mutasyonu olan hastaların ise 4'ü çok su içme idrar yapma, 1'i karın ağrısıyla başvurmuştu. 5 hastada rutin kan kontrollerinde açlık kan şekeri yüksekliği saptanmıştı. KCNJ11 mutasyonu olan hastada da rutin kontrollerde kan şekeri yüksekliği saptanmıştı. CGK gen mutasyonu olan hastalar için başvuruda MODY 'den şüphelenilerek genetik analiz istenmemişti. HNF1A gen mutasyonu olan hastalar T1DM tanısı aldıktan ortalama 1,1 yıl (6 ay-3yıl) sonra MODY tanısı almıştı. KCNJ11 mutasyonu olan hasta T1DM tanısı aldıktan 6 ay sonra tanı almıştı. Hastaların HbA1c ortalaması %6,7 (5,5-9,5) idi. KCNF11 mutasyonu hariç tüm hastaların tam idrar tetkikinde glukoz negatifti. CGK mutasyonu olan hastaların tanı anında ortalama c-peptit 1,74 (0,9-3,88) ng/ml idi. HNF1A mutasyonu olan hastaların tanı anında c-peptit 1,9 (0,4-3,44) ng/ml iken 5 hastaya izlem sürelerinin sonunda tekrar uyarılmış c-peptit (kan şekeri>140 mg/dl iken) bakıldı ve bir hasta hariç hepsinin c-peptit>0,6 ng/ml saptandı. 1 hastanın c-peptiti 0,3 ng/ml'e düşmüştü. KCNJ11 gen mutasyonu olan hastanın c-peptit düzeyi 3,22 ng/ml idi. 4 hastanın beta hücre otoantikorları pozitif iken hastaların hiçbirinde retinopati, nefropati yoktu. CGK mutasyonu saptanan tüm hastalar medikal tedavi almazken HNF1A mutasyonu olan 10 hastanın 5 'i ortalama 0,358 (0,1-0,6) u/kg/gün dozunda insülin kullanıyordu. KCNF11 gen mutasyonu olan hasta glibenklamid kullanıyordu.

Moleküler genetik alanında ilerlemeler sayesinde MODY olabileceği düşünülen hastalar tanı alabilmektedir. Tanı koyabilmek tedaviyi kişileştirmeye ve hasta olabilecek diğer aile bireylerin tespitine olanak sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: MODY, CGK GENİ, HNF1A GENİ, KCNJ11 GENİ

S-04 - NOONAN SENDROMLU OLGULARDA SOS1 GENİ MUTASYON SPEKTRUMU

Sözel Bildiri

Bilçağ AKGÜN¹, Şükran DARCAN², Esra IŞIK¹, Tahir ATİK¹, Ayça AYKUT³, Asude DURMAZ³, Hüseyin ONAY³, Damla GÖKŞEN², Özgür ÇOĞULU⁴, Ferda ÖZKINAY⁴

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye,

Noonan sendromu (NS), postnatal büyüme geriliği, karakteristik dismorfik yüz bulguları, konjenital kalp hastalığı ve değişken seviyede gelişme geriliği ile karakterize, otozomal dominant kalıtılan ve klinik olarak değişken bir hastalıktır. Hastalığın sıklığı yaklaşık olarak 1000 ile 2500 canlı doğumda birdir. RAS-MAPK yolağındaki sinyal artışı, hastalığın moleküler patogenezinin sorumludur. Bu yolda yer alan bazı genlerdeki heterozigot mutasyonlar NS'den sorumlu tutulmuştur. Hastalarda en sık (yaklaşık %50) PTPN11 geninde yer alan mutasyonlar görülmektedir. İkinci sıklıkta ise %13 oranında SOS1 mutasyonları yer almaktadır. Bun genler dışında RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, BRAF ve MAP2K1 mutasyonlarının da bu sendroma sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na SOS1 geni dizi analizi için başvuran olgularda, mutasyon frekansı ve dağılımı belirlenmesi amaçlanmıştır.

Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na, 2013-2018 yılları arasında 240 olgu SOS1 geni dizi analizi amacıyla başvurmuştur. Bu olgularda SOS1 genine ait tüm ekzonik bölgeler, uygun primerler kullanılarak amplifiye edilmiştir. Sonrasında ise bu ampikonlar, Illumina Miseq platformu ile sekanslanmış ve sonuçlar IGV programı ile görüntülenerek değerlendirilmiştir.

Sekiz olguda SOS1 geninde 8 farklı heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar; c.1297G>A (p.Glu433Lys), c.1644T>A (p.Ser548Arg), c.1655G>A (p.Arg552Lys), c.1655G>A (p.Arg552Lys), c.1655G>C (p.Arg552Thr), c.1654A>G (p.Arg552Gly), c.1798A>G (p.Ile600Val) ve c.2536G>A (p.Glu846Lys) şeklindedir. Bunların hepsi daha önce literatürde tanımlanmış ve NS'ye yol açtığı bilinen mutasyonlardır. Bu mutasyonlardan, 5 tanesi PH ve REM domainleri arasındaki bağlantı bölgesindedir (PH-REM linker) ve bunların içerisinde 4 tanesi 552. arjinin aminoasidini etkilemektedir. NS ön tanısı ile gönderilen olgularda SOS1 mutasyonu frekansı yaklaşık %3,3 (8/240) olarak saptanmıştır.

Literatürde, SOS1 genindeki 552. aminoasit mutasyonları ve PH-REM linker mutasyonlarının oranı sırasıyla %33 ve %40 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %50 ve %62,5 olarak belirlenmiştir ve mutasyon spektrumundaki en büyük payı oluşturması açısından literatürle uyumlu bulunmuştur. Olgu grubunda mutasyon saptama oranının düşük olması, daha iyi bir klinik ön değerlendirme yapılması gerektiğini göstermektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: NOONAN, SOS1, MUTASYON

S-05 - AKROMEGALİ HASTALARIMIZDA AIP MUTASYONU SONUÇLARIMIZ

Sözel Bildiri

ILGIN YILDIRIM ŞİMŞİR¹, BANU ŞARER YÜREKLİ¹, ASLI ECE SOLMAZ¹, Füsün SAYGILI¹,

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ,

Aryl hidrokarbon reseptör ilişkili protein (AIP) gen mutasyonu, genç yaşta başlayan ve ailesel geçiş gösteren akromegali nedenlerinden biridir. Bu mutasyonu olanlarda hastalık daha agresif ve invazif seyreder, hızlı büyüme göstererek büyük boyutlara ulaşır. Hastalar daha erken yaşta tanı alırlar ve ne yazık ki tedavi direnci ile karakterizedir.

Yaptığımız bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli akromegali hastalarından 40 yaş altında tanı almaları nedeniyle gönderilen AIP gen mutasyonu sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Verilerine ulaşılabilen 26 olgunun 12'si (%46.2) kadın ve 14'ü (%53.8) erkekti. Akromegali tanısı aldıkları yaş ortalaması 33 ± 5 yıldır. Dokuz (%33.3) olgu operasyon sonrası kür olarak ilaçsız izlemdeydi. Tanı anında 23 (%85.2) hastada hipofiz makroadenomu, 3 (%11.1) hastada hipofiz mikroadenomu saptanmıştır. On iki (%44.4) hastada kavernöz sinus invazyonu, 5 (%18.5) hastada optik kiasma basısı mevcuttu. Hiçbir hastada AIP mutasyonu taranması için taranan ekzonlarda mutasyon saptanmamıştır. Veriler Tablo 1'de listelenmiştir.

Hastalarımızın bazılarında ailesel akromegali olmasına, bazılarının operasyon sonrası tekrar nüks etmesine, tedaviye dirençli olmalarına ve özellikle genç yaşta tanı almalarına rağmen AIP mutasyonunun negatif olması yeni, henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubumuzun küçük olması da çalışmamızın en büyük yetersizliğini oluşturmaktadır. Hipofiz adenomlarının genetiği hakkındaki bilgimizi arttırmak adenomların yapısı, davranışı ve prognozu üzerindeki yorumlarımıza yön verecektir.

ANAHTAR KELİMELEER: AKROMEGALİ, AIP MUTASYONU, HİPOFİZ ADENOMU

S-06 - NORMOSMİK VE ANOSMİK İDİYOPATİK HİPOGONADOTROPIK HİPOGONADİZMDE PLXNA1 VARYANLARININ PREVALANSI VE İLİŞKİLİ FENOTİPLERİ

Sözel Bildiri

Leman Damla KOTAN¹, Emregül IŞIK², İhsan TURAN¹, Eda MENGİN³, Gamze AKKUŞ⁴, Mehmet TAŞTAN¹, Fatih GÜRBÜZ¹, Bilgin YÜKSEL¹, Ali Kemal TOPALOĞLU⁵,

¹Çukurova Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana, ²Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Gaziantep, ³Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Ankara, ⁴Çukurova Üniversitesi, İç Hastalıkları - Endokrinoloji Ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, ⁵Çukurova Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana/University Of Mississippi Medical Center, Department Of Neurobiology And Anatomical Sciences, Mississippi,

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH), yetersiz gonadotropin salınımından kaynaklanan tam veya kısmi ergenlik yetmezliği ile karakterizedir. Koku fonksiyonuna göre IHH hastaları, normal koku alma duysusu (normosmik IHH, nIHH) ve koku alma kabiliyeti zayıf (Kallmann sendromu, KS) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Bugüne kadar yaklaşık 50 gen IHH ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Olguların %10-20'si oligogenik kalıtım yoluyla aktarılmaktadır. Yakın zamanda, PLXNA1'deki heterozigot missense mutasyonların KS'nin yeni bir nedeni olduğu bildirilmiştir. Buna dayanarak çalışmamızda, geniş nIHH/KS hasta kohortunda PLXNA1 varyantlarının ve ilişkili fenotiplerin prevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

Toplamda 178 proband ve 37 etkilenmiş aile bireyinin bulunduğu IHH kohortuna ait 215 WES datası PLXNA1 için taramıştır. Nadir varyant tespit edilen bireylerde IHH'den sorumlu olduğu bilinen genler ayrıca araştırılmıştır. Varyantların HGMD, ClinVar ve PubMed'de veritabanı taraması, MutationTaster, Polyphen-2 ve SIFT ile in silico değerlendirilmesi yapılmış ve DANN skorları belirlenmiştir. Alelik frekansları gnomAD ve GME üzerinden saptanmıştır. Patojenite sınıflandırması ACMG/AMP kriterleri gereğince yapılmıştır. Tespit edilen tüm varyantlar Sanger sekansı ile teyit edilmiştir.

nIHH/KS hasta kohortunda yapılan PLXNA1 (HGNC: 9099, NM_032242) taraması sonucu birbirinden bağımsız yedi aileden dokuz hastada, tümü heterozigot durumda olan sekiz novel varyant (p.Arg836His, p.Lys1451Arg, p.Val287Met, p.Val536Ile, p.Ser1850Arg, p.Ile1701Val, p.Arg319Trp, p.Pro485Leu) ve daha önce tanımlanmış iki missense mutasyon (p.Arg528Trp ve p.Gly720Glu) olmak üzere toplamda 10 değişim tespit edilmiştir. Ayrıca WES taramasında yedi hastanın nIHH/KS ve/veya plexin ilişkili genlerde (PROKR2, IGSF10, HS6ST1, SEMA3E, CCDC141, FGFR1, NRP1, POLR3A, SRA1) oligogenik kalıtımla uyumlu olarak ek varyant taşıdığını görülmüştür.

Sonuçlarımız PLXNA1 varyantlarının yalnızca anosmik IHH'ye değil aynı zamanda nispeten yüksek prevalanslı normosmik IHH'ye de neden olduğunu göstermektedir. Bulgularımızda probandların net bir çoğunluğunun diğer IHH genlerinde de varyant taşıdığını gözlemlenmiştir. WES kullanımının artmasıyla, artık oligogenik kalıtımın Mendel kalıtımına oranla daha yaygın olduğu anlaşılmaktadır. Verilerimize dayanarak, nedensel mutasyonlar için her iki IHH formunun gen taraması yapılırken, PLXNA1'in listede olması gerektiğini öneriyoruz. Bu çalışma Çukurova Üniversitesi BAP Proje no: 4579 ve Tübitak Proje no: 113S962 tarafından desteklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: İDİYOPATİK HİPOGONADOTROPİK HİPOGONADİZM, KALLMANN SENDROMU, OLİGOGENİK KALITIM, PLXNA1

S-07 - KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ OLGULARININ KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sözel Bildiri

Özge KÖPRÜLÜ¹, Sezer ACAR¹, Özlem NALBANTOĞLU¹, Gülçin ARSLAN¹, Beyhan ÖZKAYA¹, Filiz HAZAN², Semra GÜRSOY², Behzat ÖZKAN¹,

¹S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, ²S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genetik Bölümü,

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroid hormonların sentez basamaklarının farklı düzeylerde etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkan ve otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. En sık görülen tipi, CYP21A2 mutasyonlarına bağlı oluşan 21 hidroksilaz eksikliğidir. Kliniğimizde KAH tanısı ile izlenen hastaların klinik bulgularının ve 21 hidroksilaz eksikliği olgularındaki genotip-fenotip ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya kliniğimizde 1997-2018 yılları arasında KAH tanısı ile izlenen 57 olgu dahil edildi. Olgular klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri açısından değerlendirildi.

Otuz altısı kız (%62) ve 21'i erkek (%38) olan olgularımızın en sık başvuru nedeni kusma olup en sık muayene bulgusu ise kuşku genital yapı idi. Olgularımızın %88'ini (n=51) 21 hidroksilaz eksikliği olguları oluşturmakta iken, 3 olguda (%5) 17 α hidroksilaz eksikliği, 3 olguda (%5) 11 β hidroksilaz eksikliği ve 1 olguda konjenital lipoid adrenal hiperplazi (StAR defekti) mevcuttu. 21 hidroksilaz eksikliği bulunan olguların 35'i (% 72,9) tuz kaybı, 10'u (%20,8) basit virilizan ve 3'ü (% 6,3) non-klasik tipteydi. Tuz kaybı olan hastaların başvuru yaşı 1-67 gün arasında (median yaş: 13 gün) değişmekteydi. 11 β hidroksilaz eksikliği tanısı alan üç erkek olgu da makrogenitalya nedeniyle başvurmuştu. 17 α hidroksilaz eksikliği tanılı ilk olgu gecikmiş puberte ile başvururken diğer iki olgu da bu olgunun aile taramasında saptanmıştı. Olgularımızın %62'sinde akraba evliliği mevcuttu. Genetik analiz yapılabilen 21 hidroksilaz eksikliği olgularının (n:34) üçünde büyük gen delesyonu (%9) saptanırken CYP21A2 geninde 14 farklı mutasyon saptandı. En sık görülen mutasyonlar IVS2 (n:8 %23), I172N (n:4 %11) ve Q318X (n:3 %8) mutasyonları idi. İki olguda ise bileşik heterozigot mutasyon mevcuttu.

KAH'lı olguların genetik ve klinik özelliklerinin değerlendirildiği bu çalışmada; 21-hidroksilaz eksikliği olgularının çoğunda, literatür verileri ile uyumlu bir genotip-fenotip korelasyonu saptandı. En sık KAH nedeni olan 21-hidroksilaz eksikliğinde moleküler genetik yöntemlerle mutasyon tipinin belirlenmesi, klinik gidişin öngörülmesi açısından fikir verici olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ, 21 HİDROKSİLAZ, ADRENAL YETMEZLİK, CYP21A2,17 ALFA HİDROKSİLAZ, 11 B HİDROKSİLAZ

**S-09 - NÖROLOJİK BULGULARIN EŞLİK ETTİĞİ CİNSİYET GELİŞİM
BOZUKLUĞU OLGUSU: TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİ İLE SAPTANAN RERE
MUTASYONU**

Sözel Bildiri

**Aslı ECE SOLMAZ¹, Özge KÖPRÜLÜ², Asude DURMAZ¹, Ayça AYKUT¹, Behzat
ÖZKAN²,**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ²İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

Cinsiyet gelişim bozukluğu çok sayıda genin etkili olduğu heterojen ve genetik olarak tanısı zor bir hastalık grubudur. Bazı genlerdeki mutasyonlar cinsiyet gelişim bozukluğu ek olarak diğer organ ve sistemlerdeki tutulumla bağlı çok geniş klinik spektrumla karşımıza çıkabilmektedir. Son yıllarda tanı için geleneksel biyokimyasal testler ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanısıra moleküler yöntemler de kullanılmaktadır. Yeni nesil dizi analizinin kullanıma girmesiyle bu tarz heterojen hastalıklarda tüm ekzom dizi analizi nadir genlerdeki mutasyonların saptanmasıyla tanı oranını yükseltmiştir.

8 yaş 4 ay kız olgu, dış genital belirsizlik nedeniyle başvurdu. Hastanın özgeçmişinde; intaruterin gelişme geriliği, yenidoğan sarılığı, gelişimsel kalça displazisi, ventriküler septal defekt öyküsü mevcuttu. 3 aylıkken afebril konvülsiyon nedeniyle başvurduğu merkezde ambiguous genitale saptanarak yatırılmış. Hastanın 11 yaşındaki kız kardeşi de motor mental retardasyon, epilepsi, ağır hipermetrop ve idiopatik puberte prekoks nedeniyle takip edilmekteydi. Ayrıca özgeçmişinde 3 aylıkken ex olan bir dayısı mevcuttu. Hastanın fizik bakışında; ağır hipotonik, entelektüel yetersizlik, ağız hipermetrop, dış genital bakışında iki açıklık mevcut, gonadlar nonpalpable ve fallus 3 cm'di. Hastanın tetkiklerinde tam kan sayımı, kan glukoz ve elektrolit değerleri, tiroid fonksiyon testleri ve metabolik tarama testleri normaldi. Hastanın hormon testlerinde; FSH yüksek, LH normal, testosteron düşük, östradiol düşük, adrenal androjenler, ACTH ve kortizol normal sınırlarda idi. B-hcg uyarı testinde testosteron artışı yok, testosteron/dihidrotestosteron oranı düşüktü. Hastanın genetik incelemesinde; karyotip 46,XY, SRY (+), SRD5A2 geninde mutasyon yoktu. Hastanın çekilen pelvik USG ve pelvik MRG'nda; uterus, over ve testis izlenmedi. Kranial MRG sonucu corpus callosum hipogenezisi ve ılımlı ventriküler dilatasyon saptandı. Hastanın 14 aylık iken yapılan laparoskopik incelemesinde; kör sonlanan vajen mevcuttu, uterus ve gonad görülmemişti. Diğer kız kardeşin karyotip sonucu ise 46,XX olarak saptandı. Her iki kardeşten tüm ekzom dizi analizi yapıldı. Her ikisinde de RERE geninde heterozigot p.Lys1330Asn değişikliği saptandı. RERE geni beyin, göz, kalp ve genitoüriner sistem tutulumuyla karakterize CHARGE sendromu ve 1p36 mikrodelsiyon sendromu benzeri bir klinikle ilişkilendirilmiştir.

Tüm ekzom dizi analizi tanısı zor olan cinsiyet gelişim bozukluklarında tanı başarısı arttırmak için oldukça önemli ve tercih edilen bir test olmaktadır. Bu şekilde hastalara tanı konulabilecek ve bu sayede prenatal/preimplantasyon tanı ile ailelere sağlıklı çocuk sahibi olma şansı sağlanabilecektir.

ANAHTAR KELİMELER: CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU, TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİ, RERE

S-10 - CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU OLAN OLGULARIN KLİNİK VE GENETİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sözel Bildiri

Samim ÖZEN¹, Aysun ATA¹, Hüseyin ONAY², Selin UZUN³, Damla GÖKŞEN¹, Ferda ÖZKINAY², Nazlı Burcu ÖZBARAN⁴, İbrahim ULMAN⁵, Şükran DARCAN^{1, 3}

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, ⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İzmir,

Giriş: Dış ve ya iç genital yapıda herhangi bir bozukluk olmasına cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) denir. Tüm genital yapı anomalileri dahil edildiğinde sıklık yaklaşık 1/4500 olarak bildirilmektedir. **Amaç:** Çocukluk çağındaki CGB olgularının klinik ve genetik özelliklerini değerlendirmek. **Gereç-Yöntem:** 1981-2018 yılları arasında CGB tanısıyla izlenen olgular çalışmaya alındı. Turner sendromu ve Klinifelter sendromu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar başvuru yakınmaları, demografik, klinik özellikleri, patolojik ve genetik tanıları açısından değerlendirildi. **Sonuçlar:** Toplam 186 hastanın 127'si(%68.3) 46, XY CGB, 49'u(%26.3) 46, XX CGB, 10'u(%5.4) ise cins kromozomal CGB olarak sınıflandırıldı. Hastaların ortalama başvuru yaşı 4.2 ± 5.8 yıl iken, kesin moleküler tanı alan 69 hastanın (%37) tanıya kadar geçen süre ortalaması 1.8 ± 2.9 yıl saptandı.

Başvuru bulguları /yönlendirme nedenleri değerlendirildiğinde; 46, XY CGB grubunda hastaların 56'sı(% 44.1) hipospadias, 21'i(%16.5) dış genital yapıda belirsizlik, 21'i(%16.5) mikropenis, 25'i(%19.7) bilateral inmemiş testis, 11'i(% 8.7) tek taraflı inmemiş testis nedeni ile değerlendirildi. Kız cinsiyetinde büyütülmüş olan 29 (%22.8) olgunun başvuru yakınmaları 7'si(%5.5) kliteromegali, 10'u(%7.8) primer amenore, 2'si(%1.5) görüntülemeye rastlantısal CGB saptanması nedeni ile başvurdu. 3(% 2.3) olguya ise daha önce kardeşinde CGB öyküsü olması nedeniyle tanı konuldu. 46, XX CGB' lerin ise 12'si(%24.5) dış genital yapıda belirsizlik, 10'u(%20.4) primer amenore, 10'u(%20.4) kliteromegali, 4'ü(%8.1) görüntülemeye rastlantısal, 3'ü (%6,1) kasıkta şişlik nedeniyle başvurdu. Erkek cinsiyetinde yetiştirilen 8 hasta ise (%16.3) mikropenis / hipospadias nedeni ile yönlendirilmişti.

46 XY CGB hastalarında 42'sinde (%33) moleküler tanı konuldu. Bunların 13'ünde (% 10,2) SRD5A2, 6'sında(% 4.7) AR, 5'inde(% 3.9) HSD17B3, 3'ünde(% 2.3) AMHR2, 2'sinde(% 1.5) LHCGR, 2'sinde(% 1.5) WT-1, 1'inde (% 0.8) HSD3B2, 1'inde (% 0.8) CYP17A1, 1'inde (% 0.8) SRY, 1'inde(% 0.8) AMH, 1'inde(%0.8) DHCR7 geninde mutasyon saptandı. 1 (% 0.8) hastaya ise Y mikrolelesyonu tanısı konuldu. Daha önce mutasyon saptanmayan 2 hastamızda tüm ekzom dizi analizi kullanarak CGB ile ilişkili olabilecek yeni 2 farklı gen saptandı. Bunlardan birisi CCDC60 geni homozigot c.332delC (p. L112YfsX2) mutasyonu, diğeri ZNF653 geni homozigot c.36_41dupGGAGGC (p.Ala14_Glu15insGluAla)

mutasyonuydu. Klinik ve laboratuvar destekli tanılardan 46, XX CGB hastalarından 9'u (%18.3) Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu, 18'i(%36.7) 21 α -hidroksilaz eksikliği, 4'ü (%8.1) 11- β hidroksilaz eksikliği, 1'i(%2) kloake anomalisi, 3'ü(%6.1) 46,XX gonadal disgenezi, 1'i vajinal agenezi toplam 36 hasta (%73.4) tanı aldı. Moleküler tanı konulan 17 hastanın 13'ünde (%26.5) CYP21A2 geninde mutasyon saptanırken 1'inde(%2.1) CYP11B1 geninde mutasyon, 1'inde (%2) SRY+ gonadal disgenezi, 2'sinde(%4) CYP19A1 geninde mutasyon saptandı. Cinsiyet değişimi olan 9 hastanın hepsi kromozomal cinsiyetini seçti (2 hasta 46, XX, 7 hasta 46, XY). Bunlardan 3'ü(%33.3) 5 α -redüktaz eksikliği, 1'i(%11.1) 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz-3 eksikliği, 1'i(%11.1) 3 β hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 1'i (%11.1) 21- α hidroksilaz eksikliği idi. Cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı gonadal disgenezi tanısı alan 10(%5.3) hastanın 4'ü(%40) kız, 6'sı(%60) erkek cinsiyetinde yetiştirilmişti. Gonadoblastom saptanan 4 hastanın hepsinde karyotip 46,XY ve SRY (+) idi. Bu olguların 3'ünde saf gonadal disgenezi, biri ise karma gonadal disgenezi idi. Sonuç: Karmaşık genetik mekanizmalarla ortaya çıkan CGB'lerin birçoğuna günümüzde halen genetik tanı konulamamaktadır. Endokrin/genetik tanı merkezlerine başvuru öncesi olguların önemli kısmında hatalı cinsiyet atanması yapılmaktadır. CGB'lerde tanı konulmasından cinsiyet seçimine kadar geçen süreçte ve izlemde konusunda uzmanlaşmış multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU, GENETİK, KLİNİK ÖZELLİKLER

S-11 - PERSİSTAN MÜLLER KANAL SENDROMU: AMH VE AMHR2 MUTASYON SPEKTRUMU

Sözel Bildiri

Esra IŞIK¹, Hüseyin ONAY², Edip UNAL³, Samim ÖZEN⁴, Aydılek DAĞDEVİREN ÇAKIR⁵, Ruken YILDIRIM⁶, Sezer ACAR⁷, Jamala MAMMADOVA⁸, Şükran DARCAN⁴, Ferda ÖZKINAY¹

¹Çocuk Genetik Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, ²Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, ³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye, ⁴Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye, ⁵Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye, ⁶Diyarbakır Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye, ⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye, ⁸Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Türkiye,

Persistan müllerian kanal sendromu (PMKS) 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğunun nadir bir sebebidir. Normal virilize olmuş dış genital yapıya sahip erkek olgularda inmemiş testis ve uterus ve fallop tüpleri gibi müller kanal artıklarının varlığı ile karakterizedir. Hastalığın yaklaşık %88'inden anti-müllerian hormon ve reseptörünü kodlayan AMH ve AMHR2 gen mutasyonları sorumludur. Geriye kalan olgularda moleküler etiyoloji halen aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada PMKS ön tanılı olgularda AMH ve AMHR2 dizi analizi sonuçları sunulmuştur

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na 2015-2018 yılları arasında PMKS ön tanısı ile yönlendirilmiş ve AMH ve AMHR2 dizi analizi yapılmış olan 11 aileden 16 olgu çalışmaya dahil edildi. AMH ve AMHR2 dizi analizleri gerçekleştirildi. Saptanan varyantların patojeniteleri ACMG kriterleri doğrultusunda sınıflandırıldı. Olguların klinik ve laboratuvar bulguları takip eden klinisyen hekimlerin hasta kayıtlarından elde edildi.

Bu çalışmada 11 aileden 16 erkek olgu değerlendirildi. Olguların tümünde inmemiş testis, dördünde transvers testiküler ektopi ve ikisinde inguinal herni mevcut olduğu ve pelvik USG tetkikinde veya operasyon sırasında müller kanal artıkları saptandığı görüldü. Olguların hiçbirinde malignite bildirilmemişti. Karyotip analizleri 46, XY ve gonadal hormonları normal sınırlarda idi. Persistan müllerian kanal sendromu ön tanısı ile AMH ve AMHR2 dizi analizi yapılan 11 ailenin 10'unda (%90,9) AMH (3 aile) ve AMHR2 (7 aile) genlerinde mutasyon saptandı. AMH geninde 3 farklı missense mutasyon ve AMHR2 geninde 3 missense, bir nonsense ve bir splice site olmak üzere 5 farklı mutasyon belirlendi. Saptanan mutasyonlardan 3'ü daha önce veri tabanlarında bildirilmemişti.

Bu çalışmada, PMKS hastalarında AMH ve AMHR2 dizi analizi ile moleküler tanı başarısı literatür ile benzer olarak bulunmuştur. Mutasyon saptanamayan olgularda derin intronik mutasyonlar, büyük delesyonlar veya başka gen mutasyonları sorumlu olabilir. Bu çalışmada 3 yeni mutasyon daha bildirilerek, literatüre katkıda bulunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: PERSİSTAN MÜLLER KANAL SENDROMU, AMH, AMH2

S-12 - OBEZ VE SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA LEPTİN VE LEPTİN RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sözel Bildiri

Ayça KANAT¹, Gönül ÇATLI², Tuncay KÜME³, Ayhan ABACI⁴, Sefa KIZILDAĞ¹,

¹DEÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Bilim Dalı, İzmir, ²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir, ³DEÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, ⁴DEÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir,

Obezite, çocukluk döneminde son yıllarda artış gösteren kronik metabolik bir hastalıktır. Yapılan çalışmada obezitede etkili olduğu düşünülen leptin (G2548A) ve leptin reseptör gen (Q223R, K109R ve K656N) tek nükleotid polimorfizmlerindeki farklılıklar ve bu farklılıkların serum leptin düzeyi ile olan ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmaya 12-17 yaş arasında, yaş ve cinsiyet açısından birbirine benzeyen, vücut kitle indeksi (VKİ) 95 persentilin üstünde olan obez olgular ile VKİ 3-85 persentil arasında olan sağlıklı çocuklar (kontrol grubu) alındı. Olguların açlık serum glukoz, insülin, lipid profili [trigliserid (TG), total kolesterol (TK), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K)] ve leptin düzeyleri çalışıldı. Tüm olguların vücut ağırlıkları, boyları, bel çevreleri ve biyoelektrik impedans cihazı (Tanita, BC-418, Tokyo, Japan) ile vücut yağ yüzdesi ve yağ kitlesi ölçüldü. EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra RealTime PCR ile çoğaltılan LEPR'de polimorfizm çalışıldı, LEP genindeki varyasyon ise restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi yöntemiyle saptandı.

Çalışmaya 150 obez (ortalama 14,3 yaş - 75 kız), 150 sağlıklı çocuk (ortalama 14,8 yaş - 75 kız) alındı. Obez olguların; VKİ, VKİ-SDS, bel çevresi, yağ yüzdesi, serum leptin, açlık lipid ve insülin düzeyleri ile insülin direnç indeksi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Genotip dağılım hesaplamaları değerlendirildiğinde, LEPR K109R polimorfizminin AA genotipi obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, AG genotipi ise düşük saptanmıştır. LEPR Q223R polimorfizminin AA genotipi kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksek, AG genotipi ise düşük saptanmıştır. İncelenen diğer polimorfizmlerin hasta ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımlarında anlamlı farklılık bulunamamıştır. LEP ve LEPR polimorfizmlerinin genotip dağılımlarının, leptin düzeyleri açısından anlamlı fark göstermediği saptanmıştır.

Çalışmamızda obez grupta LEPR Q223R polimorfizminin AA genotipinin daha düşük, AG genotipinin daha yüksek ve G allelinin daha yüksek oranla görülmesi, bu polimorfizmin obeziteye yatkınlık sayılabileceğini düşündürmüştür. Bunun yanı sıra, obez ve kontrol grubunda leptin düzeylerinin polimorfizm genotip dağılımına göre anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Daha geniş örnekleme yapılacak çalışmalar ile daha kapsamlı ve anlamlı sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: LEPTİN, LEPTİN RESEPTÖR, OBEZİTE, POLİMORFİZM, REALTIME PCR

S-13 - OBEZ ÇOCUK VE ADOLESANLARDA MELANOKORTİN-4 RESEPTÖR GEN MUTASYONU

Sözel Bildiri

Fatma DURSUN¹, Yasemin KENDİR DEMİRKOL²,

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, ²Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik, İstanbul,

Monojenik obezitenin en sık nedenini melanokortin-4 reseptör (MC4R) gen mutasyonları oluşturmaktadır. MC4R, 322 aminoasitten oluşan G protein-coupled reseptördür. Beyinde hipotalamus ve iştah merkezindeki birçok nöronda eksprese olduğu gösterilmiştir. MC4R'ün inaktive olmasıyla anoreksijenik yolak inhibe olur, enerji harcanımı azalır, iştah artar. Bu çalışmamızda obezitesi olan çocuklarda MC4R gen mutasyon sıklığını saptamayı amaçladık.

Obezite nedeniyle çocuk endokrinoloji polikliğine başvuran 2-17 yaşları arasında 64 hastada (27 erkek, 37 kız), MC4R gen analizi yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) Standart deviasyon skoru (SDS)'si 2,5 üzerinde olan ve obezitesi 10 yaşından önce başlayan hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların yaş ortalaması $9,8 \pm 4,4$ olup, obezite başlangıç yaşı ortalaması $3,2 \pm 2,9$ idi. Hastaların boy SDS ortalaması $1,04 \pm 1,1$, VKİ ortalaması $33 \pm 8,5$, VKİ SDS'si $3,5 \pm 0,8$ idi. 2 hastada daha önce bilinen 2 mutasyon [c.821A>G (p.N274S), c.380C>T (p.S127L)], bir hastada ise yeni bir mutasyon [c.597_599delCAT (p.met200del)] olmak üzere toplam 3 (% 4,6) hastada MC4R gen mutasyonu saptandı. Mutasyonu pozitif olanların hepsinde ailede obez bireyler mevcuttu. Mutasyon saptanan 3 hastanın 3'ünde insülin direnci saptanırken, lipid ve açlık kan şekeri değerleri ise normaldi. Ayrıca mutasyonu pozitif olan hastaların hepsinde subakut enflamasyonu gösteren high sensitif C-Reaktif Protein (hsCRP) pozitifliği. MC4R gen mutasyonu saptanan hastaların VKİ SDS'si 2,8- 5,5 arasında değişmekteydi.

Obez çocuk ve adolesanlarda MC4R gen mutasyon sıklığı % 4,6 bulundu. Özellikle 10 yaş altında başlayan, ailede obez bireyler saptanan ve VKİ SDS'si 2,5 üzerinde olan hastalarda MC4R gen mutasyonu olabileceği akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: OBEZİTE, ÇOCUKLAR, ADOLESAN, MC4R

S-14 - KONJENİTAL JENERALİZE LİPODİSTROFİ TİP 4 - CAVIN1 GENİNDE YENİ MUTASYON

Sözel Bildiri

Esra DÖĞER¹, Abdullah SEZER², Aylin KILINÇ UĞURLU¹, Emine DEMET AKBAŞ¹, Ferda PERÇİN², AYSUN BİDECI¹, Orhun ÇAMURDAN¹, Peyami CİNAZ¹,

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

Giriş Konjenital jeneralize lipodistrofiler (KJL); dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkili vücut yağının neredeyse tamamen yokluğu ile karakterize otozomal resesif bozukluklardır. AGPAT2, BSCL2, CAV1, PTRF, PCYT1A, PPAR γ genlerinde oluşan mutasyonlar nedeniyle gelişmektedir. KJL tip 4, PTRF-CAVIN gen mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Klasik KJL'den farklı olarak miyopati, düz ve iskelet kası hipertrofisi, kalp ritim bozuklukları ve iskelet anormallikleri görülmektedir.

9 yaş 4 aylık erkek hasta. Zayıflık, kas güçsüzlüğü, yürümede zorlanma, kan yağlarında yükseklik şikayeti ile başvurdu. Hastanın öyküsünden 34 haftalık 2800 gr doğduğu, 40 günlükken pılör stenozu ve 5 yaşında inmemiş testis nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Anne ve baba 1. derece kuzen olan hasta dış merkezde 7 ay- 6 yaş arasında hipotiroidi nedeniyle LT4 tedavisi almıştı.

Fizik muayenede VA:31,7 kg (50-75p), Boy:143,5 cm (75-90p), dismorfik görünümde, tüm vücutta subkutan yağ doku azlığı, aksiyal kas zayıflığı, lomber lordoz, kaslarda hipertrofi görünümü, kalça, diz ve ayak bileği eklemlerinde hareket kısıtlılığı, yürümede beceriksizlik mevcuttu. Açlık serum glukozu:89mg /dl, insülin: 11,3 IU/mL , HbA1c:%5, AST:29 IU/L, ALT:44 IU/L, Total kolesterol:150 mg/dL, HDL:25 mg/dL, LDL:110 mg/dL, Trigliserit:455 mg/dL,CK:746IU/L saptandı. EKG'de inkomplet sağ dal bloğu, EKO'da sol ventrikülde hafif hipertrofi olduğu görüldü. Yapılan genetik analizde CAVIN1 geni 1. ekzonda c.A406T(p.K136X) homozigot mutasyonu saptandı.

KJL tip 4 'te miyopati ve kardiyak bozukluklara ek olarak atlanto aksiyel instabilite, hepatomegali, yüksek serum trigliserit düzeyi, hiperinsülinizm veya diyabet, düşük leptin ve adiponektin düzeyleri, immünglobulin A eksikliği, düşük büyüme hormon düzeyleri de ikincil özelliklerdir. Literatürde az sayıda hasta bildirilmiştir. Miyopati, lipodistrofi, iskelet sistemi bulguları, CK ve trigliserit yüksekliği olan hastamızda CAVIN1 geninde yeni bir mutasyon gösterildi.

ANAHTAR KELİMELEER: LİPODİSTROFİ, CAVIN1 GEN

S-15 - MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR VE ENDOKRİN DİSFONKSİYON

Sözel Bildiri

Melis KÖSE¹, Behzat ÖZKAN²,

¹Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, ²Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Ve Metabolizma Bölümü,

Mitokondri, hücrede steroid hormon biyosentezinin gerçekleştiği organel olması ve hormon sentezi ve trafiği için ATP üretiminin gerçekleştirmesi nedeniyle endokrin sistem için hayati bir organeldir. Mitokondriyal hastalıklar, oksidatif fosforilasyonun bozulduğu, son derece geniş klinik, biyokimyasal ve genetik heterojeniteye sahip multisistem bozukluklardır. Günümüze kadar 300'den fazla mitokondriyal hastalık bildirilmiştir. Daha önce pek çok farklı mitokondriyal hastalıkta endokrin disfonksiyon tanımlanmıştır. Bu çalışmada hastanemizde izlenmekte olan mitokondriyal sitopatili hastaların endokrinolojik problemlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Mart 2015- Ocak 2019 tarihleri arasında Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Bölümü izlemine girmiş elektron transport zinciri enzimatik ölçüm ile yada moleküler yöntemlere mitokondriyal hastalık tanısı alan hastaların geriye dönük olarak rutin takip sırasında bakılmış olan tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4, Açlık -Tokluk KŞ değerleri, İnsülin değerleri incelendi. Ek olarak, belirlenmiş endokrinolojik sorunlarla başvuran hastaların izlem bilgileri kaydedildi.

Toplam 24 hastadan 17 tanesinin düzenli hormon kayıtlarına ulaşılabildi. Kız/erkek oranı: 10/7, ortalama yaş $8,7 \pm 7,93$ olarak tespit edildi. Hastaların ortalama TSH değeri $3,1 \pm 1,26$, serbest T4: $0,98 \pm 0,39$, açlık insülin $8,1 \pm 4,92$, açlık glukoz: $71,6 \pm 39,9$, tokluk glukoz: $151,8 \pm 67,3$ olarak tespit edildi. Bilinen endokrinolojik problemleri olan hastalarımız değerlendirildiğinde kerns sayre sendromu (KSS) tanısı alan iki hasta, mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomyelopati (MNGIE) tanılı bir hasta ve NDUFAF5 gen defektine bağlı kompleks I eksikliği olan bir hastada primer hipotiroidi, KSS tanılı bir diğer hastada primer adrenal yetmezlik, MPV17 gen defektine bağlı mitokondriyal DNA deplesyon sendromu (MDDS) tanısı alan bir hastamızda tip I DM, DGUOK gen defektine bağlı MDDS tanısı olan bir hastamızda bozulmuş glukoz toleransı mevcuttu.

Mitokondriyal endokrin disfonksiyon her ne kadar mitokondriyal hastalıkların doğasının bir parçası olan multisistem tutulumun bir göstergesi olarak düşünülse de literatürde bazı mitokondriyal hastalıkların özgün endokrin bozukluklarla birlikte seyrettiği belirtilmiştir. Endokrin disfonksiyon ile birlikte sistemik tutulumu dair ek bulguları olan hastalarda mitokondriyal hastalıklara yönelik araştırma yapılmalıdır. Mitokondriyal Hastalık tanısı alan hastaların da endokrin disfonksiyon açısından araştırılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: MİTOKONDİRİ, MİTOKONDİRİYAL HASTALIK,
ENDOKRİN DİSFONKSİYON

S-16 - OSTEOGENEZİS İMPERFEKTALI HASTALARDA YENİ NESİL DİZİ ANALİZİ YÖNTEMİ İLE HEDEFLENMİŞ MOLEKÜLER GENETİK TANI VE SORUMLU ADAY GENLERİN ARAŞTIRILMASI

Sözel Bildiri

Samim ÖZEN¹, Damla GÖKŞEN¹, Esra IŞIK², Ferda EVİN GÜRKAN¹, Hüseyin ONAY³, Aysun ATA¹, Tahir ATİK², Ferda ÖZKINAY², Şükran DARCAN¹, Özgür ÇOĞULU²

¹Ege Üniversitesi Çocuk Endokrin Ve Diyabet Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı,

Osteogenezis imperfektadan(Oİ) bugüne kadar sorumlu yaklaşık 17 gen tanımlanmıştır. Klinik olarak 4 tipe ayrılmakla beraber yıllar içinde tanımlanan genlere paralel olarak alt tiplerin sayısı 18'e çıkmıştır. Tip 1 kollajeni kodlayan COL1A1 ve COL1A2 genlerindeki mutasyonlar etiyojinin yaklaşık %70-80 kadarından sorumludur. Mutasyon saptanmayan hastaların %1-2'sinde delesyon ve duplikasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Bu genler dışında tip 1 kollajenin posttranslasyonel modifikasyonunda ve intrasellüler taşınmasında rol alan genler de hastalıktan sorumlu bulunmuştur. Bu çalışmada Oİ fenotipine sahip olan olgularda hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ile moleküler genetik etiyojinin araştırılması ve genotip-fenotip ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Oİ tanısıyla izlenen ve moleküler genetik nedeni bilinmeyen olgular çalışmaya alındı. Bütün hastaların klinik tiplendirilmeleri yapıldı. Demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Boy, ayakta duramayanlarda yatar pozisyonda deformiteleri olanlarda ise kulaç boyu ölçülerek belirlendi. İlk basamakta, Oİ'den en çok sorumlu olduğu bilinen COL1A1 ve COL1A2 genlerindeki mutasyonlar araştırıldı. İkinci basamakta ise bu genlerde mutasyon saptanmayan olgularda kollagen/kemik sentezinde rol oynayan genleri içeren bir hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli (Illumina TruSight One) ile Illumina Nextseq550 platformunda dizi analizi yapıldı. Oİ'den sorumlu olan ve çalışılan panelde bulunan genler (SPARC ve TENT5A hariç toplam 15 gen) incelendi. Saptanan varyantların patojeniteleri ACMG kriterleri doğrultusunda belirlendi.

Çalışmaya alınan 30 olgunun (Kız/Erkek:14/16) 8'inin (%25.8) anne ve babası arasında akraba evliliği ve 13'ünün de (%41.9) ailesinde etkilenmiş birey öyküsü mevcuttu. Başvuru sırasında ortalama yaş: 4.09±3.90 yıl, vücut ağırlığı SDS: -1.68 (-16.16 - 2.5) SD ve boy SDS:-2.35 (-15.44 - 1.24) SD olarak belirlendi. Klinik tiplerine göre olgular gruplandırıldığında; olguların 12'si (%38.7) tip 1, 3'ü (%9.7) tip 2, 11'i (%35.5) tip 3 ve 4'ü (%12.9) ise tip 4 olarak değerlendirildi. Olguların 17'sinde (%54.8) kemik deformitesi saptanırken, 16'sı (%51.6) bağımsız mobil olarak değerlendirildi. Mavi sklera 22 (%71), skolyoz 6 (%19.4), dentinogenezis imperfekta 4 (%12.9), işitme kaybı ise 2 (%6.5) olguda saptandı. Hastaların 16'sında (%53.3) COL1A1 ve 3'ünde (%10.0) COL1A2 geninde mutasyon saptandı. Bir (%3.3) olguda ise her iki gende de mutasyon mevcuttu. Bu genlerde mutasyon bulunmayan 10 hastanın 5'inde (%16.7) hedeflenmiş dizi analizi sonucunda 3 farklı gende (SERPINF1, FKBP10 ve P3H1) mutasyon saptandı. Araştırılan tüm genlerde saptanan mutasyonların 14'ü

(%56) daha önce literatürde bildirilmemiş olup in-silico analiz programlarına göre hastalık yapıcı olarak değerlendirildi. Beş (%16.7) olguda ise Oİ ile ilişkili olduğu bilinen ve panel listesinde bulunan toplam 15 gende hastalık yapıcı bir mutasyon saptanmadı. Herhangi bir gende mutasyon saptanmayan olgularda ileri genetik analizler devam etmektedir.

Bu çalışma Oİ hastalığının klinik ve moleküler özelliklerini ortaya koyan geniş kapsamlı bir araştırma olup hedeflenmiş dizi analizi yöntemi ile 30 olgunun 25'inde (%83.3) genetik etiyoloji belirlenmiştir. Ayrıca Oİ genlerinde 14 yeni mutasyon saptanarak literatüre önemli katkı sağlanmıştır. Bu tür genetik heterojen hastalıklarda panel çalışmaları mutasyon saptama oranının yükseltilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

ANAHTAR KELİMELEER: OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA, MOLAKÜLER TANI

S-17 - OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA ÖN TANILI HASTALARIN HEDEFE YÖNELİK GEN PANELİ KULLANILARAK YENİ NESİL TEKİNİĞİ İLE DİZİLENMESİ

Sözel Bildiri

Lamiya ALİYEVA¹, Niyazi KAYA², Ahmet KABLAN¹, Dilek PİRİM³, Elif UZ⁴, Şebnem ÖZEMRİ SAĞ¹, Sehime G TEMEL^{1, 2},

¹Bursa Uludag University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Bursa, Turkey, ²Bursa Uludag University, Institute of Natural and Applied Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Bursa, Turkey, ³ Bursa Uludag University, Faculty Of Arts & Science, Department Of Molecular Biology And Genetics, Bursa, Turkey, ⁴2 Bursa Uludag University, Faculty of Arts & Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Bursa, Turkey,

Osteogenezis imperfekta (OI), artmış kemik fragilitesi ve düşük kemik kitlesi ile karakterize bir kalıtsal hastalıktır. Görülme sıklığı 10.000 doğumda birdir. Klinik olarak OI tanısı alan olguların çoğunda tip I kollajeni kodlayan iki genden birinde (COL1A1 ve COL1A2) mutasyon saptanır. Bu iki genin yanı sıra OI ile ilişkilendirilmiş birçok gen tanımlanmıştır. Hastalığın etiyojisini anlamak, taşıyıcıların saptanmasını sağlamak ve hastaları gerektiği gibi bilgilendirmek ve etkin genetik danışma için olguların genetik olarak tanımlanması Son derece önemlidir.

Bu çalışmada kliniğimize 2018 Temmuz-2018 Aralık tarihleri arasında OI semptomları ile başvuran 11 olgu OI ile ilişkili hedefe yönelik gen paneline dahil edildi. _Eksonlar ve ekson-intron bağlantı bölgeleri OI Paragon kiti kullanılarak çoğaltılıp, MiSeq (İllumina) NGS cihazında dizi analizi yapılmıştır. Sophia DDM very analiz platform ve Sophia Genetics'in MOKA yazılımı variant analizi ve anotasyonunda kullanıldı. Ek olarak HGMD Professional 2018-4, CentoMd ve diğer mevcut biyoinformatik araçlar varyant sınıflandırmaları için kullanıldı.

14 genlik hedefe yönelik gen panelimizde bulunan genlerden COL1A1, COL1A2, FKBP10, LEPRE1, PLS3S ve SERPINH1 genlerine ait 11 tane yeni varyant tanımlandı. Bu varyantların ACMG klasifikasyonuna göre 5'i klinik önemi bilinmeyen varyant iken, ikisi patojenik dördü ise muhtemel patojenik olarak belirlendi.

OI semptomlu hastaların genetik tanımlarının belirlenmesi için kullanılan hedefe yönelik gen paneli sadece tanıyı hızlandırarak kolaylaştırmakla kalmayıp aynı zamanda hastalara ve ailelerine gelecekte hastalığı geliştirme riskleri konusunda, prenatal tanı ve preimplantasyon genetik tanı seçenekleri için doğru ve etkin genetik danışmanlık verilmesine yardımcı olmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA, HEDEFE YÖNELİK GEN PANELİ, YENİ NESİL DİZİLEME

S-18 - ALKALEN FOSFATAZ (ALP) DEĞERİ DÜŞÜK OLAN VE KLİNİK OLARAK HİPOFOSFATAZYA DÜŞÜNÜLEN OLGULARDA MOLEKÜLER TANININ ARAŞTIRILMASI

Sözel Bildiri

MEHMET BİLAL ARACI¹, BİLÇAĞ AKGÜN², TAHİR ATİK², ESRA IŞIK², GÜNEŞ BAŞOL³, BURCU BARUTÇUOĞLU³, FERDA ÖZKINAY²,

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.B.D., ²EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI A.B.D.-ÇOCUK GENETİK B.D., ³EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ-TIBBİ BİYOKİMYA A.B.D.,

Bu çalışmada, serum alkalen fosfataz (alp) değeri düşük olan ve klinik olarak hipofosfatazya düşünülen olgularda moleküler genetik tanının araştırılması amaçlanmıştır.

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde Ocak 2104 – Eylül 2018 yılları arasında, serum alkalen fosfataz seviyeleri 40 U/L ve altında olan, 0-20 yaş arasındaki olgular kaydedildi. Bu olguların hastanemizde kayıtlı tüm ALP değerlerine bakıldı ve hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Önceki tetkiklerinde ALP değerleri normal ve yüksek olan hastalar dışlandı. Dışlanan vakalar sonrası 273 kişi listeye alındı. İkinci kez değerlendirme sonrası kalan 126 olgu, hastane sistemimizdeki kayıtlı telefon numaraları ile arandı. ALP düşüklüğüne neden olabilecek nedenler detaylı olarak anlatıldı ve kontrol muayeneye çağrıldı. Çalışmaya 30 hasta alındı. Olguların detaylı anamnezleri ve fizik bakıları değerlendirildi. Serum ALP değerleri, kalsiyum, fosfor, idrar kalsiyum/kreatinin çalışıldı. Kesin tanısı açısından ALPL geni dizi analizi incelendi.

Olguların ortanca yaşı 20.35'ti (minimum:6.1, maksimum 22.5), 3'ü erkek, 27'si kızdı. Beş olgunun dizi analizinde 4 olguda heterozigot patojenik özellikte mutasyon ve 1 olguda tek allelinde delesyon saptandı. Bu mutasyonlar; heterozigot missense c.657G>T (p.Met219Ile) mutasyonu, heterozigot c.648+1G>A mutasyonu, heterozigot missense c.542C>T (p.Ser181Leu) mutasyonu, heterozigot c.862+1G>C mutasyonuydu. Patojenik mutasyon saptadığımız olguların birinde infantil dönemde travmaya bağlı sağ kolda kırık öyküsü mevcuttu. Diğer olgumuzda (olgu 2) göğüs deformitesinin varlığı göze çarpıyordu. Olgu 3'te ise çocukluk çağı döneminde başlamış olan, fizik bakısında belirgin skolyozu farkedildi. Bu hastamızın kemik dansitometrisinde kemik yoğunluğu azalmıştı. Olgu 5'te klinik bulgu olarak hipofosfatazya açısından anlamlı olabilecek, infantil dönemde ortaya çıkan nöbetler, fizik bakısında boy kısalığı, genu valgus, kemik yoğunluğunda belirgin azalma mevcuttu. Delesyon saptanan olgumuzda çocukluk çağında 2 kez travmaya bağlı fraktür geliştiği öğrenildi. Fizik bakısında ise boy kısalığı dışında patolojik bulgu yoktu. ALP düşüklüğü ve ekstremiteler anormallikleri açısından karşılaştırıldığında mutasyon/delesyon grubunda ALP daha düşük ve ekstremiteler anormallikleri daha fazlaydı (p:0.028,p:0.009)

Mutasyon/delesyon saptadığımız olgularda ALP değerlerinin dizi analizi normal olarak sonuçlanan olgulara kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir. ALP sınır değerini daha düşük belirlememiz, diğer çalışmalara göre daha yüksek sayıda dizi analizinde patojenik değişimleri olan olguları yakalamamızı sağlamıştır. Hipofosfatazya ağır formundan hafif formuna kadar çeşitli klinik bulgu verebilir. İskelet sistemi bulguları başta olmak üzere diğer bulguları ile birlikte ALP düşüklüğü olan olgularda hipofosfatazya olabileceği aklımızdan çıkarılmamalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: ALKALEN FOSFATAZ; HİPOFOSFATAZYA; ALPL GENİ

S-19 - MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMLI HASTALARDA GENETİK ANALİZ

Sözel Bildiri

Selvihan BEYSEL¹, Murat ÇİLEKAR², Muhsin ELMAS³,

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Endokrinoloji Ve Metabolizma, Başkent
Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ve Genetik,

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi,

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Genetik,

Medüller tiroid karsinom (MTC), çoğunlukla sporadiktir, fakat ailesel formları da vardır. Ailesel MTC'nin moleküler temeli bilinmesine rağmen, sporadik MTC formların genetik varyasyonları bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı RET proto-onkogen germline mutasyonun ve single nükleotid polimorfizmin, ailesel ve sporadik MTC patogenezi ve kliniğe etkisini belirlemektir.

2010-2018 tarihleri arasında takip edilen medüller tiroid kanserli hastaların genotip-fenotip korelasyonları retrospektif incelendi. Sporadik ve ailesel MTC'li hastalarda genetik analiz sonuçları klinik, histopatolojik bulgular ve hastalık prognozu ile karşılaştırıldı. Hastalığın takip süresi 3.1 ± 2.5 yıl (2-7 yıl). Probanlara yeni-nesil dizileme tekniği ile genetik analiz yapıldı.

Ailesel formlarda (19.01 ± 7.21 yıl), sporadik formlara göre (51.28 ± 11.23 yıl), MTC tanısı daha erken yaşta konuldu. 4 ailesel MTC (1 MEN2A ve 3 ailesel MTC) ve 5 sporadik MTC proban incelendi. MEN2A index proban ve 1. nesil aile üyesinde C634Y (ekzon 11) mutasyonu bulundu. Ailesel MTC'li probanlarda G620R (ekzon 10), V804M (ekzon 14) mutasyonu ve G619S (rs1799939) polimorfizmi bulundu. Sporadik MTC'li probanlarda V804M (ekzon 14), E768D (ekzon 13) mutasyonu ve G619S (rs1799939), C904R (rs1800863) polimorfizmi bulundu. MEN2A İndex Kadın 25 C634Y 23 23 TT+RBD 4 No Mo 3 6.7 Relaps 1.jenerasyon Kadın 12 C634Y 11 - TT+LND 1 No Mo 1 3.56 Remisyon Ailesel MTC İndex Kadın 25 G620R het 22 - TT+RBD 2.5 N1 M1 Kemik 4 2000 Refrakter Ailesel MTC index Kadın 31 V804M het 29 - TT+LND 2 N0 Mo 1 4.56 Remisyon Ailesel MTC İndex Erkek 46 G619S het 41 - TT+LND 1.5 N0 Mo 1 - Remisyon Sporadik MTC İndex Kadın 38 E768D 34 - TT+LND 0.5 N0 M0 1 2.1 Remisyon Sporadik MTC İndex Kadın 79 V804M het 70 - TT 2.8 N1 M1 Akciğer 4 125 Relaps Sporadik MTC İndex Kadın 54 V804M het 52 - TT+LND 1.1 N0 Mo 1 4.5 Remisyon Sporadik MTC İndex Erkek 49 G619S het 47 - TT+LND 2.5 N0 Mo 2 3470 Remisyon Sporadik MTC İndex Erkek 42 C609R 39 - 2.operasyon 5.5 N1 Mo 3 115 Refrakter

RET proto-onkogen germline mutasyonu ailesel MTC oluşumu ve progresyonunda rol oynar, single nükleotid polimorfizmi ise sporadik MTC oluşumuna katkı sağlar.

ANAHTAR KELİMELEER: MEDÜLLER TİROİD KARSİNOM, MEN2A,RET MUTASYON,POLİMORFİZM

S-20 - MEDÜLLER TİROİD KANSERLİ TÜRK OLGULARDA GENİŞLETİLMİŞ RET GENİ MUTASYON SPEKTRUMU

Sözel Bildiri

**Emine İpek CEYLAN¹, İsmihan Merve TEKİN², Hüseyin ONAY¹, Ayça AYKUT¹,
Emin KARACA¹, Asude DURMAZ¹, Tahir ATİK³, Caner TURAN³, Gökhan ÖZGER,
Mehmet ERDOĞAN⁴, Ferda ÖZKINAY³**

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI,
İZMİR, ²DENİZLİ DEVLET HASTANESİ, TIBBİ GENETİK KLİNİĞİ,
DENİZLİ, ³Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk
Genetik Bilim Dalı, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir,

Tiroid kanserlerinin %3-5'ini oluşturan medüller tiroid kanseri (MTK), tiroidin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin bir tümördür. Olguların yaklaşık %75'i sporodik, geriye kalan %25'lik grup ise otozomal dominant multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 2'nin majör komponentini oluşturur. Olgularda hiperparatiroidizm, feokromositoma ve karakteristik klinik özelliklerin olup olmamasına göre MEN2'nin üç farklı alt tipinden biri MEN2A, MEN2B ve familial MTK (FMTK) olarak isimlendirilir. MTK patogeneğinde rol oynayan RET protoonkogeni 20 ekzondan oluşur ve 10q11.2'de yer almaktadır. En sık ekzon 10'da yer alan kodon 634 mutasyonları bildirilmiş olup ekzon 10-16 RET geni için hot spot mutasyon bölgeleri olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 2009-2018 yılları arasında EÜTF Tıbbi Genetik AD Moleküler laboratuvarında RET dizi analizi çalışılan olgularda RET geni mutasyon spektrumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

EÜTF Tıbbi Genetik AD Moleküler laboratuvarında 2009-2018 yılları arasında MTK endikasyonu ile laboratuvarımıza yönlendirilen 346 olguda RET geninin altı ekzonu (ekzon 10-11-13-14-15-16) dizi analizi ile değerlendirilmiştir.

Toplam 346 olguda 41 aileden 17 farklı mutasyon saptanmış olup, 62 bireyin hasta veya mutasyon taşıyıcısı olduğu belirlenmiştir. Saptanan 17 mutasyonun sıklıkları sırasıyla; p.Val804Met(9 aile) ve p.Cys634Try (9 aile) %21.9 ; p.Cys634Arg (3 aile), p.Cys618Ser (3 aile) ve p.Met918Thr (3 aile) %7; p.Asp631Try (2 aile) ve p.Ser891Ala (2 aile) %4; p.Cys611Arg (1 aile), p.Cys611Try (1 aile), p.Cys618Gly (1 aile), p.Glu768Asp (1 aile), p.Asp631Asn (1 aile), p.Cys634Gly (1 aile), p.Lys710Arg (1 aile), p.Lys790Phe (1 aile), p.Ser649Leu (1 aile) ve p.Val804Leu (1 aile) %2 oranında saptanmıştır.

Literatürde MTK olgularında en sık kodon 634 mutasyonları bildirilmiştir. Çalışmamızda en sık kodon 634 mutasyonları %31 (13 aile) saptanmış olmakla birlikte önceki yayınlara (%38-88) göre sıklığının daha az olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELEER: MEDÜLLER TİROİD KANSERİ, RET GENİ, MUTASYON, SPEKTRUM

S-21 - CASR MUTASYONUNA BAĞLI HİPERPARATROİDİDE SİNACALSET ETKİNLİĞİNİN MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİ

Sözel Bildiri

İhsan TURAN¹, Bilgin YÜKSEL²,

¹Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, ²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,

İnaktive edici heterozigot CASR mutasyonu Ailevi Benign Hiperkalsemi'ye, aynı genin homozigot mutasyonları ise Yenidoğanın Ciddi Hiperparatroidisi'ne (YCH) neden olur. YCH nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte hayatı tehdit eden hiperkalsemi ile karakterizedir. Genellikle geleneksel tedavi ile kan kalsiyum seviyesi güvenli değerlere indirilemez ve hastalar paratroidektomi endikasyonu alırlar. CaSR'nin allosterik aktivatörü olan Sinacalset bu hastalık için bir tedavi seçeneğidir. Ancak başarı oranı tartışmalıdır. Bu araştırmanın amacı moleküler genetik analizlerin Sinacalset tedavisi etkinliğindeki rolünü belirlemektir.

Daha önce bildirmiş olduğumuz iki YCH olgusundan yola çıkarak, farklı merkezlerden yayınlanmış olan Sinacalset tedavisi bildirileri (makale, olgu sunumu, sözel bildiri, poster) ilgili veri tabanları kullanılarak belirlendi. Bildirilen mutasyonlar, Mutation Tester, PolyPhen-2, USCS ve InterPro veri tabanları kullanılarak analiz edildi ve oluşacak olan mutant protein öngörülleri kaydedildi. Bildirilen olgularda kullanılan Sinacalset tedavisinin doz, süre ve tedaviye yanıtı ile mutant protein öngörülleri incelendi.

Heterozigot mutasyon taşıyan, bildirilmiş 11 olguda da Sinacalset tedavisinin başarılı olduğu tespit edildi. Homozigot CASR mutasyonuna bağlı gelişen bildirilmiş 9 YCH olgusundan üçünde tedavi başarısından söz edilmişti (Tablo 1.). Bu olgulardan bir tanesi takibinde paratroidektomi endikasyonu almış[1], bir diğerrinin ise paratroidektomi sonrası rezidü kitle kontrolü Sinacalset tedavisi ile sağlanmış[2]. Tedavi başarısı ile bildirilen son olgunun ise takip süresi 7 ay ile kısıtlıydı[3]. Hastalığa homozigot frameshift mutasyonların neden olduğu olgularda ilgili veri tabanlarında nonsense-mediated decay öngörüsü tespit edildi ve hastalarda Sinacalset' tedavisinin başarısız olduğu tespit edildi. InterPro veri tabanına göre 69.-496. aminoasitlerin oluşturduğu ligand bağlanma bölgesi açısından olgular incelendiğinde tedavi başarısında bir fark tespit edilmedi. Ancak Sinacalset'in parsiyel bir etkinliğinin olduğu yanlış anlamalı homozigot mutasyona sahip olguların 69. ve 81. aminoasitelerde değişikliklere sahip oldukları belirlendi.

CASR mutasyonlarına bağlı hiperkalsemi tedavisinde Sinacalset bir seçenek olsa da başarı oranı tartışmalıdır. Moleküler genetik araştırmaların daha da yayılması ve bildirilen olguların sayısının artması ile CaSR protein modellemesi netlik kazanacak ve olası ligand bağlanma bölgeleri daha iyi analiz edilecektir. Olası ligand bağlanma bölgesi başlangıcı 69. ve 81. aminoasitlerden daha ileride olabileceği gibi aminoasit değişikliğinin zararlılık derecesi de tedavinin etkinliğinde belirleyici olabilir. Araştırmamız Sinacalset tedavisinde moleküler genetik analizlerin yol gösterici olabileceğini bildirmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: CASR, SİNACALSET, HİPERPARATİROİDİ, HİPERKALSEMİ

S-22 - X'E BAĞLI HİPOFOSFATEMİK RİKETS: PHEX GENİNDE SAPTANAN YENİ BİR VARYASYON

Sözel Bildiri

Sehime TEMEL¹, Hakan GÜRKAN², Özgecan DEMİRBAŞ³, Erdal EREN³,

¹Bursa Uludag University, Faculty Of Medicine, Department Of Medical Genetics , Histology & Embryology, Bursa, Turkey, ²Trakya University, Faculty Of Medicine, Department Of Medical Genetics , Edirne, Turkey, ³Bursa Uludag University, Faculty Of Medicine, Department Of Pediatric Endocrinology, Bursa, Turkey,

X'e bağlı hipofosfatemik rikets hipofosfatemik hereditör riketsler arasında en yaygın görülen formdur, PHEX geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar sonucunda oluşur.

Bacaklarda eğrilik, yürüyüş bozukluğu nedeniyle başvuran 18 aylık erkek olgunun muayenesinde kısa boy, raşitik bulgular tespit edildi. Hipofostemi, normokalsemi, normal 25 hidroksi D (25(OH)D) vitamin, artmış parathormon ve alkalen fosfataz düzeyi, hiperfosfatüri ve el bilek grafisinde raşitizm bulguları görülerek hipofosfatemik rikets tanısı konuldu. Fosfat tuzu ve aktif D vitamini tedavisi ile 6. ayda ALP seviyesi normale geldi. Tedaviye rağmen fosfor seviyesi düşük seyretti. Radyografisinde rikets bulgularında düzelme görülmekle birlikte alt ekstremitelerde deformiteleri devam etmekteydi. Annede de benzer bulgular vardı.

Yeni nesil dizileme sonucunda hastada PHEX (NM_000444.5) geninde hemizigot c.281_288delTTCCCGAA varyasyonu tespit edildi. Hastada saptanan literatürde tanımlanmamış bu varyasyonun konfirmasyonu ve aile segregasyonu için Sanger dizileme yapıldı. Sanger dizileme sonucunda hastanın bu varyasyonu annesinden kalıtıldığı görüldü.

Hipofosfatemik rikets tanısı alan olgularda genetik defekti tanımlamak genetik danışmanlık ve özellikle tedaviyi belirlemek için son derece önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: HİPOFOSFATEMİK RİKETS, YENİ SEKANS DİZİLEME, PHEX GENİ

S-23 - WOLFRAM SENDROMUNDA TİP 1 (WFS1) GEN MUTASYON PROFİLİ 6 YILLIK MOLEKÜLER DENEYİM

Sözel Bildiri

Hilmi BOLAT¹, Ayça AYKUT¹, Asude DURMAZ¹, Samim ÖZEN², Şükran DARCAN², Muhsin ELMAS³, Filiz ÇİZMECİOĞLU⁴, Selda Ayça ALTINCIK⁵, Olcay EVLİYAĞLU⁶, Hüseyin ONAY, F. Ferda ÖZKINAY¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye, ⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye, ⁵Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, ⁶İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye,

Wolfram Sendromu 1 (WS1; MIM 222300), diyabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi, sağırılık (DIDMOAD) ve diğer anomaliler ile karakterize nadir görülen otozomal resesif nörodejeneratif bir hastalıktır. İnsüline bağımlı diabetes ve bilateral optik atrofi birlikteliği WS1 için karakteristiktir. Sıklığı 1/770,000 olsa da bazı toplumlarda 1/54,478'e varan prevalanslar bildirilmiştir. Wolfram sendromunun iki tipi (WFS1-WFS2) tanımlanmış olup farklı genlerdeki (WFS1-CISD2) mutasyonlarla birbirinden ayrılmaktadır. WFS1 geni 4p16 bölgesinde olup 8 ekzondan oluşmakta ve wolframini kodlamaktadır. Şu ana kadar 170'ten fazla farklı mutasyon tanımlanmış olup sıklıkla (%80-85) 8. ekzonda bildirilmiştir. Yayınların çoğunda küçük örneklemden oluştuğu ve bu nedenle genotip-fenotip korelasyonu kurulamadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada amacımız ülkemizdeki referans merkezlerinden birisi olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda moleküler tanı almış olgulardaki mutasyon spektrumunu sunmak ve mutasyon özelliklerini belirleyerek Türkiye'de nadir görülen Wolfram Sendromunun moleküler etiyojisine bütüncül bir bakış sağlayabilmektir.

Ocak 2013- Ocak 2019 tarihleri arasında WS1 ön tanısı ile EÜTF Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na başvuran olgulara WFS1 gen 8. ekzon dizi analizi çalışmanın zamanına göre (Sanger ya da Yeni Nesil Dizi Analizi) yapılmıştır. Mutasyonların değerlendirilmesine HGMD, ClinVar ve ExAC veritabanları ile Alamut, MutationTaster, PolyPhen, SIFT ve Varsome analiz programları kullanılmıştır.

Belirtilen süre içinde Wolfram Sendromu ön tanısı ile 26 olgu başvurdu. Başvuran olgulardan 9 olguda (7 kadın, 2 erkek) mutasyon saptanmıştır. Mutasyonlar 8 olguda homozigot iken bir olguda birleşik heterozigot olarak belirlendi. Saptanan mutasyonlar sırasıyla şunlardır: c.1399_1401delCTG, c.1523_1524delTA (p.Y508Cfs*X34), c.1541_1543delTCT, c.1698C>G (p.F566Lfs*X57), c.2069G>A (p.C690Y), c.2534T>A (p.Ile845Asn). Tüm

mutasyonlar içerisinde c.2534T>A (p.Ile845Asn) mutasyonu ilk defa bu çalışmada saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda, ülkemizdeki önemli referans merkezlerinden birinin 6 yıllık WFS1 geni mutasyon spektrumu sunulmuştur. Olguların %34'ü moleküler tanı almıştır. Tanı kriterlerini karşılayan ancak mutasyon saptanmayan olgularda WFS1 tüm gen ve CISD2 gen dizi analizi yanı sıra ekzon 8 delesyon bakılması planlanmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: WOLFRAM SENDROMU, WFS1, MUTASYON, EKZON 8

POSTER BİLDİRİLER

P-01 - 17 ALFA HİDROKSİLİZ / 17 -20 LİYAZ EKSİKLİĞİ: AYNI AİLEDEN 4 OLGUNUN SUNUMU

Poster Bildiri

Beyhan ÖZKAYA¹, Özlem NALBANTOĞLU¹, Sezer ACAR¹, Semra GÜRSOY², Özge KÖPRÜLÜ¹, Gülçin ARSLAN¹, Filiz HAZAN², Behzat ÖZKAN¹,

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Moleküler Genetik Tanı Merkezi, İzmir,

17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği konjenital adrenal hiperplazilerin nadir bir formudur (<%1). Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalık, CYP17A1 genindeki mutasyonlara bağlı gelişir. Genel olarak kız olgular pubertede gecikme ve primer amenore; erkek olgular ise yetersiz virilizasyona bağlı kuşkulu genital yapı nedeniyle başvururlar. Bu bulgulara, genellikle hipokalemi ve hipertansiyon eşlik edebilir. Bu çalışmada, CYP17A1 geninde aynı mutasyona sahip 4 kardeş olguyu sunmayı amaçladık.

On iki yaşında, kız olarak yetiştirilen olgu; meme gelişiminin başlamaması şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinden bilateral inguinal herni nedeniyle opere olduğu öğrenilen olgunun; anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcuttu. Kız kardeşinin primer amenore ve hipertansiyon nedeniyle dış merkezde takipli olduğu ifade edildi. Fizik bakıda; vücut ağırlığı: 35,2 (-1,32 SDS), boy: 149 cm (-0,57 SDS), kan basıncı: 115/75 mmHg (50-90p) idi. Dış genital yapısı kız görünümünde, bilateral gonad ele gelmiyordu.

Olgumuzda; sodyum ve glukoz normal, potasyum ılımlı düşük idi. Hormonal değerlendirmede; FSH: 22,26 mIU/ml, LH: 5,08 mIU/ml, Östradiol <10 pg/ml, ACTH: 351 pg/ml, Kortizol: <0,1 μ g/dl, 17-OH progesteron: 0,35 ng/ml, DHEA-S: 29,3 ng/ml, Total testosteron: 0,44 ng/dl, Progesteron: 2,2 ng/ml olarak saptandı. Hipergonadotropik hipogonadizm ve adrenal yetmezlik ile uyumlu idi. Radyolojik değerlendirmede over ve uterus izlenmedi. Karyotipi 46,XY olan olguya adrenal yetmezlik tanısı ile hidrokortizon (15 mg/m²/gün) başlandı. Diğer yandan kız kardeşinin de; 46,XX, 17 α -hidroksilaz eksikliği tanısı ile başka bir merkezde izlendiği öğrenildi. Olgumuzun genetik analizinde CYP17A1 geninde homozigot mutasyon [c.1319G>A (p.R440H)] saptandı. Ebeveynler mutant gen bakımından heterozigot taşıyıcı idi. Olgu; 17 α -hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile cinsiyet kimlik belirleme konseyinde görüşüldü ve laparoskopik gonadektomi kararı alındı. Aile taraması yapılan olgunun 11 yaş ve 4 yaş 46,XX karyotipli kardeşlerinde de CYP17A1 geninde homozigot mutasyon saptandı. Hipertansiyonları saptanmayan olguların yapılan tetkikler sonucunda adrenal yetmezlikleri saptandı ve hidrokortizon tedavileri başlandı. Olgular adrenal ve gonadal fonksiyonlar açısından izleme alındı.

Konjenital adrenal hiperplazilerin nadir bir nedeni olan 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği, 46,XY karyotipli olgularda tamamen kız görünüm veya yetersiz virilizasyon gösterebilir. Bu

linik antite primer adrenal yetmezlik ve hipokalemi saptanan olgularda hipertansiyon saptanmasa da akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu hastaların aile taramalarının yapılması erken tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: 17 ALFA HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİ, HİPERTANSİYON, GECİKMIŞ PUBERTE

**P-02 - FERRİTİN YÜKSEKLİĞİ İLE SEYREDEN BİR NEONATAL DİYABET
OLGUSU: PTF1A DİSTAL ENHANCER BÖLGE MUTASYONU**

Poster Bildiri

Gülçin ARSLAN¹, Sezer ACAR¹, Özlem NALBANTOĞLU¹, Özge KÖPRÜLÜ¹, Beyhan ÖZKAYA¹, Elisa DE FRANCO², Sian ELLARD², Behzat ÖZKAN¹,

¹SBÜ İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EAH, ²Department Of Molecular Genetics, Institute Of Biomedical And Clinical Science,
University Of Exeter Medical School, Exeter, UK,

Neonatal diyabet, genellikle yaşamın ilk altı ayında görülen pankreas β hücrelerinde hücresel ve fonksiyonel bozukluklara neden olan nadir bir hastalıktır. Neonatal diyabete yol açan çeşitli genetik faktörler tanımlanmıştır. Bunların içinde, oldukça nadir görülen, pankreasın normal gelişimi ve farklılaşması için gerekli transkripsiyon faktörünü kodlayan PTF1A (pankreas transkripsiyon faktör 1a) gen mutasyonlarında pankreas agenezisi/hipoplazisi görülebilmektedir. Burada, hiperglisemi, ferritin yüksekliği ve kolestazi olan, hemokromatozisten şüphelenilen ve genetik analizinde PTF1A distal enhancer bölgesinde mutasyon saptanan olguyu sunmayı amaçladık.

İki buçuk aylık erkek olgu, IUGR ve RDS nedeniyle dış merkezde izleminde hiperglisemi ve kolestaz gelişmesi üzerine hastanemize yönlendirildi. Öyküsünden, G3P3A0Y3 oligohidroamnioslu anneden, 36 haftalık 1830 gr olarak doğduğu, anne-baba arasında akrabalık (birinci derece kuzen) olduğu öğrenildi. Babada tip 2 diyabet dışında aile öyküsü yoktu. Başvuru sırasında, vücut ağırlığı 1900 gr (<3p), boyu 44 cm (<3p), düşük kulak, üçgen yüz, mikrogynati saptandı.

Laboratuvar incelemelerinde, glukoz 327 mg/dL, insülin 0,4 μ U/mL (2,6-24,9), c-peptid < 0,1 ng/mL (0,9-7,1), idrar ve kan ketonu negatif, amonyak ve laktat düzeyleri normaldi. Olguya uygun sıvı ve insülin infüzyonu (0,05 Ü/kg/saat) başlandı. ABCC8, KCNJ11 gen analizi planlandı ve glibenklamid tedavisi başlandı. Beyin MRG normaldi. Batın MRG'de karaciğer T2A sinyalinde belirgin azalma (hemokromatozis açısından anlamlı); pankreas oldukça ince sinyalde izlendi. Hemokromatozis açısından bakılan serum demir, demir bağlama kapasitesi normal, transferrin satürasyonu ve ferritin düzeyleri ise yüksekti. Demir birikimi açısından yapılan bukkal biyopsi yetersiz numune olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyon yaymasında az sayıda demir içeren hücre saptandı. İnsülin infüzyonu sonrasında kan şekerleri düzelen olgunun tedavisine NPH (2 dozda) ile devam edildi. ABCC8, KCNJ11 gen analizlerinde mutasyon saptanmayan olgunun glibenklamid tedavisi sonlandırıldı. İleri genetik incelemelerde PTF1A distal enhancer bölgesinde homozigot mutasyon (g.23508336 G>T) saptandı. İzleminde serum ferritin değeri normal aralığa geriledi. İzleminde kilo alımı yetersiz olan, gaitada steatokrit saptanan olguya pankreatik enzim replasmanı ve hidrolize mama başlandı. Yeterli kilo alımı sağlanan olgu NPH insülin tedavisi ile taburcu edildi.

Neonatal diyabet olgularında serum ferritin düzeyi akut faz reaktanı olarak yüksek saptanabilir. ABCC8 ve KCNJ11 negatif saptanan neonatal diyabet vakalarında, diğer nadir neonatal diyabet genleri de araştırılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: NEONATAL DİYABET, PTF1A MUTASYONU, HİPERFERRİTİNEMİ

**P-03 - AİLE İÇİ FENOTİPİK DEĞİŞKENLİĞE ÖRNEK LERİ-WEİLL
DİSKONDROSTEOZİS SUNUMU**

Poster Bildiri

HATİCE MUTLU ALBAYRAK¹, EMREGÜL IŞIK¹,

Leri-Weill diskondrosteozis (LWD), önkol ve/veya alt bacakların anormal kısalığı, bileğin anormal hizalanması (Madelung deformitesi) ve kısa boy ile karakterize, Xp ve Yp psödoautosomal bölgesi 1 (PAR1) üzerinde bulunan short stature homeobox (SHOX) geni delesyonu ya da heterozigot mutasyonundan kaynaklanan mezomelik bir iskelet displazisidir. Bu raporda LWD'nin aile içi fenotipik değişkenliğine örnek bir aile sunulmuştur.

Olgu 1; 16 yaş 7 aylık kız hasta boy kısalığı ve kollarda kısalık nedeniyle başvurdu. Muayenesinde boyu: 147 cm (Boy SDS değeri: -2.03), bilateral mezomeli ve Madelung deformitesi mevcuttu, bacak kısalığı izlenmedi. Röntgenogramında radius kısa ve eğri, distal ulnada dorsal subluksasyon izlendi. Anne ve babası arasında 1. kuzen evliliği vardı. Hastanın karyotip analizi: 46,XX idi. SHOX delesyonu tespit edilmedi. SHOX dizi analizinde c. 362G>T (R121L) heterozigot, novel bir mutasyon tespit edildi.

Olgunun babasında ve üç kız kardeşinde boy kısalığı olduğu öğrenildi. Babası muayeneye gelmedi ancak değerlendirilen 13 yaşındaki kız kardeşinin boyu (olgu 2) 149,5 cm (3-10P), 11 yaş 10 aylık olan diğer kız kardeşinin (olgu 3) boyu: 140,5 cm (3P) idi. Her iki kız kardeşte de hafif mezomeli mevcuttu, Madelung deformitesi izlenmedi. SHOX dizi analizlerinde olgu 1 ile aynı bölgede mutasyon tespit edildi.

LWD hastalarının %50-90'ında SHOX geninde farklı boyutlarda büyük delesyonlar daha az sıklıkta ise intragenik delesyon ve nokta mutasyonları bildirilmiştir. LWD ile özdeş SHOX nokta mutasyonları olan orantılı boy kısalığı hastaları da bildirilmiştir. Spesifik klinik bulguların şiddeti, aynı ailenin üyeleri arasında bile, bir kişiden diğerine aynı zamanda cinsiyete göre de büyük ölçüde değişebilir. Dolayısıyla belirgin bir genotip-fenotip korelasyonu kurulamamaktadır. Sonuç olarak klinik şüphe indeksi yüksek hastalarda SHOX delesyonu tespit edilemese bile tanının desteklenmesi için SHOX dizi analizi de istenmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: LERİ-WEİLL DİSKONDROSTEOZİS, BOY KISALIĞI, MEZOMELİ, SHOX

**P-04 - 46, XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞUNUN NADİR BİR NEDENİ:
PERSİSTAN MÜLLER KANALI SENDROMU**

Poster Bildiri

Jamala MAMMADOVA¹, Eda ÇELEBİ BİTKİN¹, Elif İZGİ GÜLLÜ¹, Murat AYDDİN¹, Ferda ÖZKINAY², Hüseyin ONAY²,

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi , ²Ege Üniversitesi ,

Persistan Müller kanalı sendromu (PMKS) görece nadir görülen 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğudur ve klinik olarak normal dış genital yapıya sahip erkeklerde inmemiş testis, uterus ve fallop tüpleri gibi müller kanal türevlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu hastalık sıklıkla Müller yapıların regresyonunda rol oynayan anti-Müllerian hormon (AMH) veya onun reseptörü olan AMH reseptör tip 2 (AMHR2) genindeki genetik bozukluğun sonucunda ortaya çıkmaktadır. En sık başvuru bulguları bilateral kriptorşidizm veya transvers testiküler ektopidir. Uterus ve tüplerin varlığı genellikle kriptorşidizm için yapılan ameliyat sırasında saptanmaktadır. Burada, sağ inguinal herni ve bilateral inmemiş testis nedeni ile yapılan girişim sırasında Müller yapıları (uterus ve fallop tüpleri) saptanan ve daha önce veritabanında tanımlanmayan homozigot AMH mutasyonu tanımlanan PMKS'li bir olgu sunulmuştur.

On iki aylık, haricen erkek görünümlü olgu, cinsiyet gelişim bozukluğu açısından değerlendirilmek üzere çocuk cerrahisi tarafından tarafımıza yönlendirildi. Hastanın üç hafta önce sağ inguinal herni ve bilateral inmemiş testis nedeni ile opere olduğu öğrenildi. Eksplorasyonda sağ fıtık kesesi içinde her iki gonad ve Müllerian kanal artıkları (uterus, fallop tüpleri) saptandığı, gonadların testis görünümünde olması üzerine her iki testisin skrotuma yerleştirildiği, uterus kollum hizasından çıkartıldığı ve her iki gonaddan biyopsi alınarak ameliyatın sonlandırıldığı bildirildi. Yirmi sekiz yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, miadında ve 3800 g olarak doğan olgunun anne-babası arasında birinci dereceli kuzen evliliği mevcuttu. Soy geçmişinde benzer hastalık öyküsü bulunmuyordu. Genital değerlendirmede penis ve skrotum iyi gelişmiş, her iki testis skrotumda (2ml) palpe edildi, gergin penis boyu 4,5 cm ölçüldü. Sistemik muayenede ek bir özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde folliküler uyarıcı hormon (FSH) 0,42U/mL (1,5-12,4 IU/mL), lüteinleştirici hormon (LH) 0,106 IU/mL (0,1-1,3 IU/mL), total testosteron <2,5 ng/mL, 17-hidroksiprogesteron 0,09 ng/mL (0,63-12,2 ng/mL) olarak saptandı ve hastanın bu laboratuvar değerleri prepubertal döneme göre normal olarak değerlendirildi. Karyotipi 46, XY olan olgunun, gonad biyopsisinin testis dokusu ile uyumlu olduğu rapor edildi. Serum AMH düzeyi 15,82 ng/mL (56,7-495,3) olarak ölçüldü. PMKS düşünülen olgunun AMH düzeyinin çok düşük olması üzerine çalışılan AMH mutasyon taramasında daha önce veritabanında tanımlanmamış c.469G>T (p.G157C) homozigot mutasyon saptandı.

Erkek fenotipinde olan ve bilateral inmemiş testis olgularında iç genital yapıların olası cinsiyet gelişim bozuklukları açısından erken dönemde değerlendirilmesi ve olası riskler (infertilite, testiküler malignite riski) açısından erken müdahalenin yapılması önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: PERSİSTAN MÜLLER KANALI SENDROMU, İNMEMİŞ TESTİS, 46,XY CİNSİYET GELİŞİM BOZUKLUĞU, KRİPTORŞİDİZM

P-05 - PRİMER ADRENAL YETMEZLİĞİN NADİR BİR NEDENİ: NROB1 (DAX1) MUTASYONU

Poster Bildiri

Özge KÖPRÜLÜ¹, Sezer ACAR¹, Özlem NALBANTOĞLU¹, Özgür KIRBIYIK², Gülçin ARSLAN³, Beyhan ÖZKAYA³, Taha Reşid ÖZDEMİR², Behzat ÖZKAN³,

¹S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, ²S.B.Ü. Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, ³S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

Konjenital adrenal hipoplazi, çocukluk çağı primer adrenal yetmezliğin nadir nedenlerinden biridir. Adrenal bezin gelişiminde görev alan çeşitli transkripsiyon faktörlerindeki genetik defektlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlardan biri Xp21.2’de lokalize olan NROB1 (DAX1) genidir; adrenal, gonad ve hipotalamusta eksprese olmakta ve bu gendeki mutasyonlarda X’e bağlı adrenal hipoplazi (XLAH) ortaya çıkmaktadır. İnfantil dönemde tuz kaybı, mikropenis ve inmemiş testis; ileri yaşlarda ise puberte gecikmesi ve/veya infertilite ile prezente olabilmektedir. Burada, kliniğimizde iki aylıkken primer adrenal yetmezlik tanısı konulan ve yapılan genetik analizinde konjenital adrenal hipoplazinin nadir genetik nedenlerinden olan NROB1 (DAX1) mutasyonu saptanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

İki aylık erkek olgu, iki gündür fark edilen anormal göz hareketleri nedeniyle acil servisimize getirildi. Gebelik izlemlerinde özellik olmayan olgunun, miadında 3400 gr olarak doğduğu ve doğum sonrasında sorun yaşanmadığı öğrenildi. Annesinin beş erkek kardeşinin yenidoğan döneminde öldüğü; ancak ölüm sebeplerinin net olarak bilinmediği belirtildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu.

Fizik bakısında; vücut ağırlığı: 4000 gr (3-10p) boyu: 58 cm (50-75p), kan basıncı 85/60 mmHg, hafif dehidrate idi. Diğer sistem bakılarında özellik yoktu. Haricen erkek görünümde ve testisleri bilateral skrotumda (2/2 mL) idi. Laboratuvar incelemesinde; tabloda gösterildiği gibi hiponatremi, hiperpotasemi, hiperreninemi, ACTH yüksekliği saptandı. Bu bulgular ile öncelikle tuz kaybettiren adrenal yetmezlik tanısı düşünüldü. Adrenal yetmezlik etyolojisine yönelik bakılan 17-hidroksiprogesteron, DHEA-S, 11-deoksikortikosteron ve 1,4 androstenedion değerleri normal olarak değerlendirildi. Konjenital adrenal hipoplazi tanısı konulan olgunun yapılan genetik analizinde, NROB1 (DAX1) geninde hemizigot non-sense mutasyon [c.1282G>T (p.Glu428Ter)] saptandı. Hidrokortizon ve Fludrokortizon başlanan hasta, halen kliniğimizde takip edilmektedir.

NROB1 (DAX1) defektlerinin tanı konulamamış primer adrenal yetmezlikli erkek hastaların 2/3’ünde saptandığı bildirilmektedir. Bu nedenle konjenital adrenal hiperplazi dışı primer adrenal yetmezlikli tüm erkek hastalar NROB1 (DAX1) defekti açısından taranmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: ADRENAL YETMEZLİK, NROB1, DAX1,
HİPOGONADİZM,KONJENİTAL ADRENAL HİPOPLAZİ

P-06 - İKİ KIZ KARDEŞ VE ANNELERİNDE NOONAN SENDROMU İLE MULTIPL LENTİJİN

Poster Bildiri

ABDULKERİM KOLKIRAN¹, Pelin Özlem Şimşek Kiper¹, Gülen Eda Utine¹, Yasemin Alanay², Koray Boduroğlu¹,

¹HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI, ²HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI, ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK GENETİK BİLİM DALI,

RASopatiler RAS–MAPK sinyal yolağında yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki otozomal dominant mutasyonlar sonucu oluşur. Noonan sendromu bu grubun büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Hastaların önemli bir kısmında 12q24'te yer alan PTPN11 geninde fonksiyon kazanımına yol açan missens mutasyonlar vardır. Noonan sendromu ve multipl lentijinler önceden Leopard sendromu olarak adlandırılan fenotipin yeni adıdır. Boy kısalığı ile başvuran, kromozom analizi normal bulunan ve PTPN11 geninde mutasyon saptanan 2 kız kardeş sunulmuştur.

Anneleri de kısa boylu olan ve benzer fenotipik özellikler sergileyen 10 ve 12 yaşlarında iki kız kardeş boy kısalığı ve dismorfik bulgular nedeniyle değerlendirildi.

Hasta 1: 12 yaşında kız. Boy:138 cm(<3p) Boy SDS:-2,56, Boy yaşı:10 yıl, Anne boyu:143 cm(SDS:-3.1), Baba boyu:160 cm (SDS:-2,21) Hedef boy:145 cm, Hedef boy SDS:-2,78 Ağırlık:43 kg(25-50p) VKI:22,5 (75-90p: %85,7). Okuler hipertelorizm, yüksek damak, kısa boyun, pektus ekskavatum, kalkan göğüs, kubitus valgus, sol el 4. metakarp kısalığı saptandı. Diğer sistemik muayene bulguları normaldi. Okul başarısında düşüklük olduğu öğrenildi. Hasta 2: 10 yaşında kız. Boy: 117,5 cm(<3p) Boy SDS:-3.21 Boy yaşı: 6,5 yıl, Ağırlık:23 kg (3p) VKI:16,65 (25-50p:%42). Okuler hipertelorizm, yüksek damak, kısa boyun, pektus ekskavatum, kalkan göğüs, kubitus valgus, sol el 4. metakarp kısalığı, ciltte çok sayıda lentigin maküller saptandı. Diğer sistemik muayene bulguları normaldi. okul başarısı normal olduğu öğrenildi. Her iki kardeşe Noonan sendromu ve multipl lentijin tanısı klinik olarak kondu. Ekokardiyografi ve EKG normal bulundu. Trombositopeni saptanmadı ve kanama diyatezi açısından yapılan testleri normal bulundu. Her iki kardeşte de kromozom analizinde 46,XX ve PTPN11 geni dizi analizinde ekzon 12'de C1403T (T468M) heterozigot mutasyonu saptandı.

Sendromik nedenli boy kısalıkları içinde 1/1000-2500 sıklıkta görülen Noonan sendromu Rasopatiler grubunda en sık görülen sendromdur. Noonan sendromu düşünülen hastalarda multipl lentijin varlığına dikkat edilmelidir ve Noonan sendromu ve multipl lentijinler tanısı düşünülmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: NOONAN SENDROMU VE MULTİPL LENTİJİN, PTPN11 MUTASYONU

P-07 - TİROİD HORMON DİRENCİ: OLGU SUNUMU

BURCU ALMACAN¹, NİLÜFER ÖZDEMİR KUTBAY², HAKAN GÜRKAN³, SİBEL GÜLDİKEN⁴, ZELİHA HEKİMSOY²,

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, ²CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI, MANİSA, ³Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, ⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Edirne,

Tiroid hormon direnci (THD), hedef dokularda tiroid hormonlarına karşı gelişen yanıtlarda azalma olarak tanımlanmaktadır. THD;1967 yılında ilk kez Refetoff tarafından tanımlanmıştır. Bu makalede çarpıntı, yorgunluk, ısı intoleransı şikayetleriyle başvuran tiroid hormon direnci düşünülüp genetik incelemede; THRB geninde c.1034G>A (p.Gly345Asp) mutasyonu saptanan 22 yaşında kadın olguyu sunmayı amaçladık.

Yirmi iki yaşında kadın hasta halsizlik, yorgunluk, sıcak intoleransı, çarpıntı yakınmalarıyla Endokrin polikliniğimize başvurdu. Hastanın öz geçmişinde 2 yıl önce timpanoplasti operasyonu öncesi bakılan tetkiklerinde TSH:5.31uU/mL, sT3: 6.83 pg/mL, sT4: 2.43 ng/dL saptandığı öğrenildi. Tarafımıza başvurusunun öncesinde; 2 yıl boyunca propranolol 2x20 mg/gün, 1 yıl boyunca metimazol 10 mg/gün kullandığı öğrenildi. Başvuru sırasında propranolol 2x20 mg/gün kullanmaktaydı. Soy geçmişinde babaannesinde hipotiroidi öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede boy 160 cm, kilo 65 kg, vücut kitle indeksi 25.4 kg/m², vücut sıcaklığı 36.5 °C, solunum sayısı 18 /dk, kalp atışı 86 atım/dk, kan basıncı 120/80 mmHg saptandı. Avuç içleri nemliydi. Kalp sesleri ritmikti; üfürüm saptanmadı. Tiroid muayenesinde nodül, ele gelen sert kitle saptanmadı.

Laboratuvar sonuçları Tablo 1 'de verilmiştir. Yapılan tiroid ultrasonografisinde; parankimi genel olarak heterojen, azalmış eko yapısında tiroidit ile uyumlu saptandı. TSH salgılayan hipofiz adenomu ayırıcı tanısı için yapılan hipofiz manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak raporlandı. Klinik öyküsü ve laboratuvarı Tiroid hormon direnci ile uyumlu olan hastadan THRB geni mutasyon analizi istendi. Analiz sonrasında NM_001128177.1(THRB):c.1034G>A (p.Gly345Asp) mutasyonu saptandı (Resim 1).

Tiroid hormon direncinde serbest tiroksin (FT4) ve triiyodotironin (FT3) düzeylerinin artmasına karşın baskılanamamış tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesi ile karakterizedir. İnsidansı 1:40.000' dir. Otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır. Tedavide tiroid hormon düzeylerini normal değer aralığında olması değil de hastanın semptomlarına ve klinik tabloya odaklanılmalıdır. Sonuç olarak THD tanısı yüksek derecede klinik şüphe gerektirir ve klinik kuşku halinde genetik mutasyon analizi istenmelidir. Bu sayede hastaların gereksiz antitroid tedavi alması engellenebilir.

ANAHTAR KELİMELEER: TİROİD HORMON DİRENCİ (THD),THRB GENİ

P-08 - KONJENİTAL JENERALİZE LİPODİSTROFİ TİP 1 TANILI BİR OLGUDA REKOMBİNANT İNSAN LEPTİNİ (METRELEPTİN) TEDAVİ DENEYİMİ

Poster Bildiri

**SAMİM ÖZEN¹, DAMLA GÖKŞEN¹, HÜSEYİN ONAY², EREN ER¹, TAHİR ATİK³,
AYSUN ATA¹, TEVFİK DEMİR⁴, BARIŞ AKINCI⁴, ŞÜKRAN DARCAN¹,**

¹EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE DİYABET BİLİM DALI, İZMİR, ²EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI, İZMİR, ³EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK GENETİK HASTALIKLARI BİLİM DALI, İZMİR, ⁴DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI, İZMİR,

Konjenital jeneralize lipodistrofi (KJL), vücut yağının neredeyse tamamen yokluğu ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Dört farklı KJL sendromu tanımlanmış olmasına rağmen, hastaların % 95'i KJL tip 1 veya KJL tip 2 tanılıdır. KJL tip 1, 1-Asilgliserol 3-fosfat O-asiltransferaz 2 (AGPAT2)'deki mutasyonlardan kaynaklanır. Burada, geleneksel tedavilere yeterli yanıt vermeyen, genetik analiz sonucu KJL tip 1 tanısı konulan bir hastada rekombinant insan leptini (Metreleptin) tedavi deneyimi sunuldu.

On bir yaşında kız olgu; aşırı iştah yakınması ile başvurusunda jeneralize deri altı yağ dokusu kaybı, kaslı ve akromegaloid görünüm, belirgin yüzeyel venöz damarlar, akantoz nigrikans, hepatomegali ve splenomegali bulguları nedeni ile değerlendirildi. Ebeveynleri birinci derece kuzen olan olgunun 24 yaşındaki kuzeninde de KJL tip 1 tanısı mevcuttu. Klinik olarak KJL tip 1 tanısı konulan olgunun genetik analizinde AGPAT2 geninde p.E229X homozigot mutasyonu saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde; açlık kan şekeri 220 mg/dl, açlık insülin: 39.14 mU/LHOMA-IR: 21.2, HbA1c: %8.3, trigliserid: 691 mg/dL, AST 70 U/L, ALT 139 U/L saptandı. Ultrasonografide, hepatomegali ile beraber diffüz homojen tipte yağlanma, ılımlı splenomegali mevcuttu. Hastanın leptin düzeyi < 0.1 ng/mL (N: 8.2-50) olarak saptandı. Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, metformin ve hipertrigliseridemiye yönelik fenofibrat tedavisi başlanarak izleme alındı. Bu tedavilere rağmen hiperglisemisi (180-340 mg/dl), hipertrigliseridemi (551-366 mg/dl), yüksek HbA1c değerleri (%8.1-%7.6) devam etti.

On beş yaşında iken metreleptin 5 mg/gün subkutan tedavisine başlandı. Tedavinin sekizinci haftasında akantosizi azalan, karaciğeri küçülen olguda, HbA1c %8.3'ten %5.4'e, açlık glukoz 220'den 96 mg/dL'ye, açlık insülin 39.14'ten 10,86 mU/L'ye, HOMA-IR, 21.2'den 2.57'ye, trigliserid 691'den 122 mg/dL, AST 70'den 22 U/L'ye, ALT 139'dan 31 U/L'ye geriledi. Klinik ve laboratuvar olarak belirgin düzelme saptanan olgunun kullandığı metformin ve fenofibrat tedavisi kesildi. Metreleptine bağlı önemli yan etki gözlenmedi. Hasta metreleptin tedavisinin 6. ayında halen izlemde ve metabolik olarak stabildir.

Konjenital jeneralize lipodistrofi erken yaşlardan itibaren diyabet, hipertrigliseridemi ve hepatik steatoz gibi ciddi metabolik komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır ve tedavisi eşlik eden metabolik sorunların tedavisine dayanır. Kalıcı bir tedavisi olmayan bu hastalıkta metreleptin, hastalığın kontrol altına alınmasında başarılıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: DİYABET, JENERALİZE LİPODİSTROFİ, HİPERTRİGLİSERİDEMİ, METRELEPTİN

**P-09 - 3-BETA-HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ (HSD3B2) ENZİM
EKSİKLİĞİ OLAN 2 FARKLI OLGU; YENİ BİR MUTASYON**

Poster Bildiri

**Hüseyin ONAY¹, Gizem KÖK², Samim ÖZEN³, Damla GÖKŞEN ŞİMŞEK³, Aslı ECE
SOLMAZ², İbrahim ULMAN⁴, Ferda ÖZKINAY²,**

¹EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, ²EGE ÜNİVERSİTESİ,
TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, ³EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ,
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ AD, ⁴EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK
ÜROLOJİSİ AD,

3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği, konjenital adrenal hiperplazilerin(KAH) nadir bir nedenidir. Steroid sentezini etkilediği için hem gonad hem testislerde fonksiyon bozukluğu yapar. Burada, adrenal yetmezlik ve anormal genitalya ile başvuran 2 hastada daha önce veri tabanlarında tanımlanmamış, 2 farklı HSD3B2 gen mutasyonunu klinikleri ile sunacağız.

Tuz kaybettiren konjenital adrenal hiperplazi tanısıyla takip edilen 2.5 aylık ilk olgumuz çocuk endokrinoloji polikliniğinden tarafımıza yönlendirildi. Özgeçmişinde; 32. gebelik haftasında prematüre olarak dünyaya gelmiş ve kuşkulu genitalya olması nedeniyle karyotip istenmişti. Respiratuar distres sendromu gelişen bebeğin takibinde laboratuvar tetkiklerinde hiponatremi ve hiperpotasemi saptanması üzerine, tuz kaybettiren KAH tanısı ile yoğun bakıma yatış öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde 2.2 cm fallusu, bifid skrotumu olan olgu prader evre 3 olarak değerlendirilmişti. İkinci olgu, 2 aylıkken kusma ve kuşkulu genitalya ile pediatri kliniğine başvurmuştu. Kusma doğumdan 10- 15 gün sonra başlamıştı. Soygeçmişinde anne ve baba 2. derece akraba idi ve bir önceki normal görümlü kız çocuklarını kusma şikayeti nedeniyle 3.5 aylıkken kaybetmişlerdi. Yapılan karyotip sonucu: 46, XY idi. Fizik muayenede; ciltte yaygın hiperpigmentasyon, 1.5x1.2 cm fallus, hiperpigmente genitalya, perineye açılan üretra ağzı, inkomplet labioskrotal füzyon mevcuttu ve bilateral labioskrotal kıvrımlar içerisinde gonadlar palpe ediliyordu

İlk olgunun laboratuvar incelemesinde 17-OH progesteron, androstenedion, DHEAS, ACTH yüksekliği mevcuttu. Karyotip analizi: 46,XY olarak saptananan olguya HSD3B2 dizi analizi yapıldı. HSD3B2 dizi analizde daha veritabanlarında VUS olarak geçen ve hastalıkla ilişkisi gösterilmemiş, homozigot p.V228M (C.682 G>A) değişikliği saptandı. İkinci olgunun da laboratuvar değerleri de KAH ile uyumluydu. Karyotip analizi: 46, XY idi. HSD3B2 dizi analizi sonucunda daha önce veritabanlarında tanımlanmamış, novel, homozigot c.959dupC (p.L321IfsX4) değişikliği saptandı.

3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz geninde mutasyon saptanan varyantlardan biri daha önce veritabanlarında hastalıkla ilişkisi hiç tanımlanmamış, VUS olarak kaydedilmiş bir değişiklik iken, diğeri veritabanlarında daha önce kaydı olmayan bir değişiklikti. Bu iki olgunun laboratuvar ve klinik verileri ile hastalığın fenotip-genotip korelasyonuna katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: HSD3B2, KUŞKULU GENİTALYA, ADRENAL
HİPERPLAZİ

P-11 - 9.4 MB TERMİNAL XP DELESYONU OLGUSU

Poster Bildiri

**Sare Betül KAYGUSUZ¹, Esra ARSLAN ATEŞ², Mehmet ELTAN¹, Tarık KIRKGÖZ¹,
Ayberk TÜRKİYILMAZ², Tuba SEVEN MENEVŞE¹, Büşra GÜRPINAR TOSUN¹,
Serap TURAN¹, Abdullah BEREKET¹, Tülay GÜRAN¹**

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Ve Diyabet BD, ²Marmara
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik BD,

X kromozomu kısa kolunda meydana gelen terminal delesyon sonucu kaybedilen bölgenin boyutuyla ilişkili olarak çeşitli tek gen hastalıkları bir arada görülebilir. X kromozomunda meydana gelen 10-11Mb üzerindeki delesyonlar erkeklerde yaşamla bağdaşmamaktadır ve bu nedenle Xp terminal delesyona erkeklerde daha nadir rastlanır. 8 aylık erkek olgu tarafımıza hipogonadizm, santral hipotiroidi ve boy kısalığı ile başvurmuş olup; ardışık gen sendromlarında klinik çeşitliliğin irdelenmesi amaçlı sunulmuştur.

Nistagmus ve dismorfik bulguları nedeniyle genetiğe başvuran olgu santral hipotiroidi saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Aile öyküsünde; birinci dereceden akraba evliliği, anne (137cm) ve babada (150cm) boy kısalığı mevcuttu. Boyu: 60 cm (-3,87 SDS), kilosu: 6.505 kg (- 2,26 SDS) idi. Fizik muayenede kuru cilt, saçlı deride seboreik dermatit, nistagmus, strabismus, burun kökü basıklığı, mikrognati, yüksek damak, düşük antevvert kulak, medial epikantus ve dar palpebra, ayak parmaklarında sindaktili gözlendi (resim1). Genital muayenede mikropenisi mevcuttu ve testisler inguinal kanal alt uçta bilateral lcc olarak palpe ediliyordu.

Karyotip analizi 46, XY olarak sonuçlandı. Array-CGH incelemesinde Xp22.33-p22.2'de 9483 kb'lık delesyon saptandı. Hastanın aile incelemesinde delesyonun anneden kalıtıldığı gösterildi.

Hastamızda büyük bir Xp terminal delesyonu saptanmıştır. Hastanın kliniği ardışık gen sendromu ile uyumlu olup; bu bölgedeki SHOX, NLGN4, STS, KAL1, TBL1X genlerin kaybı sırasıyla boy kısalığı, mental retardasyon, iktiyozis, Kallman sendromu, santral hipotiroidi bulgularıyla uyumluydu (tablo1). X'e bağlı geçişli santral hipotiroidi ve işitme kaybında yeni tanımlanan TBL1X genine bağlı bulgular az sayıda vakada bildirilmiş olup aynı mutasyonu taşıyan aynı aile bireylerinde bile klinik değişkenlik gösterilmiştir. Hastanın annesinde sT4 düzeyleri alt sınırdan saptanmış olup düşük frekanslarda işitme güçlüğü yakınması saptanmıştır. Hastamızda delesyon bölgesinde bulunan ARSE geninin yol açtığı kondrodisplazi punktata bulguları saptanmamıştır. Ancak X'e bağlı kondrodisplazi punktata vakalarında kemik bulgularının zamanla kaybolduğu gösterilmiş olup bu vakaların servikal instabilite ve işitme açısından izlemi önem taşımaktadır. Hastamızın genetik tanısı sonrası servikal instabilite ve işitme değerlendirmeleri yapılmış olup takip programı oluşturulmuştur. X kromozomunda yer alan delesyonlara bağlı ardışık gen sendromlarının tanımlanması bu bölgedeki gen işlevlerinin aydınlatılmasına fayda sağlayacağı gibi tanı alan hastaların ve ailelerin izlem programlarının oluşturulmasında da önem taşımaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: X KROMOZOMU TERMİNAL DELESYONU, ARDIŞIK GEN SENDROMU, KALLMAN, KONDRODİSPLAZİ PUNKTATA, TBL1X, SANTRAL HİPOTİROİDİ

P-12 - MC4R GENİNDE YENİ BİR MUTASYONA BAĞLI MONOGENİK OBEZİTE: OLGU SUNUMU

Poster Bildiri

Ahu PAKETÇİ¹, İbrahim Mert ERBAŞ¹, Altuğ KOC², Ceren YILMAZ³, Korcan DEMİR¹, Ayhan ABACI¹, Ece BÖBER¹,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, ²Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı,

İştah yolağında görevli olan melanokortin 4 reseptörünü kodlayan MC4R genindeki mutasyonlar, çocukluk çağındaki monogenik ciddi obezitenin %8,5'a varan oranı ile en sık görülen nedenidir .

On altı yaşındaki erkek olgu beş yaşından itibaren başlayan iştah açıklığı ve kilo fazlalığı şikayetleri ile getirildi. Zamanında 2500 g ağırlığında doğduğu, baba ve kız kardeşinin de obezite nedeniyle takipli olduğu, iki yıldır 2 gram/gün metformin kullanmakta olduğu öğrenildi. Ağırlığı 135 kg (4,38 SDS), boyu 185 cm (0,27 SDS, hedef boy 178,5), VKİ 39,44 (3,26 SDS) olan hastanın kan basıncı 110/80 mmHg ve pubertal muayenesi Tanner evre 5 ile uyumlu idi. Akantozis nigrikans ve abdominal stria dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde, glukoz 89 mg/dL (N, 70-100), insülin 24,2 µIU/mL (N, 1.0-25.0), TSH 2,78 µIU/mL (N, 0,4-5,0 µIU/mL), sT4 0,87 ng/dL (N, 0,8-1,9 ng/dL), Aspartat aminotransferaz (AST) 31 U/L (N, 0-50) , Alanin aminotransferaz (ALT) 68 U/L(N, 0-50), trigliserid 172 mg/dl (N, 0-200), total kolesterol 237 mg/dl (N, 0-170) HDL 48 mg/dl (N, 40-60), LDL 155 mg/dl (N, 0-130 mg/dl) saptandı

Mevcut obezitenin genetik nedenli olduğu düşünülerek MC4R eksikliği ön tanısı ile içinde ek olarak LEP, LEPR ve POMC genlerinin bulunduğu panel çalışıldığında MC4R geninin 1. ekzonunda, daha önce bildirilmemiş, muhtemel patolojik olarak sınıflandırılan, heterozigot c.655 G>A (A219T) mutasyonu saptandı.

Hastamızda MC4R genindeki mutasyonun ortaya çıkartılması hem etiyoloji aydınlatmak hem de olası tedavi seçenekleri (setmelanotid) açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELEER: MONOGENİK OBEZİTE, MELANOKORTİN, ÇOCUK

P-13 - EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ GENETİK BÖLÜMÜ'NDE TANISI KONULAN HİPOKONDROPLAZİ OLGULARININ FGFR3 MUTASYON SPEKTRUMU

Poster Bildiri

**Zehra CENGİSİZ¹, Esra IŞIK², Tahir ATİK², Hüseyin ONAY¹, Asude DURMAZ¹,
Ayça AYKUT¹, Özgür ÇOĞULU³, Ferda ÖZKINAY³,**

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı,

Hipokondroplazi, akondroplazi etyolojisinden de sorumlu FGFR3 genindeki farklı mutasyonlar sonucunda oluşan, belirti ve bulguları akondroplaziye benzer olsa da daha hafif seyreden ve genellikle süt çocukluğu döneminden sonra belirti veren bir iskelet displazisidir. Sıklığının 15000-4000 yenidoğanda 1 olduğu tahmin edilmektedir ve OD olarak kalıtılmaktadır. Hipokondroplazinin karakteristik özellikleri kısa boy (erkeklerde 145-164 cm, kadınlarda 133-151 cm), kısa ekstremiteler, kısa ve geniş el-ayaklar ile lomber lordozdur. Diğer özellikleri arasında kafa yapısında büyüklük, dirsek ekstansiyonu ve önkol supinasyonunda kısıtlılık ve bacaklarda açısız deformitelerdir. Literatürde hipokondroplaziye neden olan 25 ten fazla mutasyon bildirilmiştir. Biz burada, moleküler tanısı Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü'nde konulan hipokondroplazili olguların FGFR3 mutasyon spektrumunu sunduk.

Bölümümüzde 2012 yılından beri hipokondroplazi ön tanısıyla gönderilen toplam 115 oguya FGFR3 mutasyon analizi yapıldı. Bu olgulardan 20'sinde mutasyon saptandı. 13 olguda p.N540K (c.1620 C>A) mutasyonu, aynı aileki 3 olguda c.1620C>A (p.Asn540Lys) mutasyonu, iki olguda p.L324V (c.970C>G) mutasyonu, 1 olguda c.667C>T (p.Arg223Cys) mutasyonu ve 1 olguda da c.589G>A (p.Gly197Ser) mutasyonu saptandı. Mutasyonların hepsi daha önce literatürde tanımlı idi. Olguların hepsinde boy ve ekstremit kısıtlılığı mevcuttu.

Akondroplaziye göre bulgularının daha hafif olması ve genellikle yenidoğan döneminde bulgu vermemesi nedeniyle hipokondroplazi tanısı gözden kaçırılabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda genetik tanısı konulan, süt çocuğu döneminde büyüme hormonu tedavisi başlanan olgularda boy kazanımı görüldüğünden boy ve ekstremit kısıtlılığı gözlenen olgularda FGFR3 mutasyonlarının araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: HİPOKONDROPLAZİ, BOY KISALIĞI, FGFR3 GENİ

**P-14 - PRİMER ADRENAL YETMEZLİK İLE BAŞVURAN X'E BAĞLI
ADRENOLÖKODİSTROFİ OLGUSU**

Poster Bildiri

**Beyhan ÖZKAYA¹, Sezer ACAR¹, Taha Reşid ÖZDEMİR², Özlem NALBANTOĞLU¹,
Özge KÖPRÜLÜ¹, Gülçin ARSLAN¹, Yaşar Bekir KUTBAY², Behzat ÖZKAN¹,**

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim
Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir,

Adrenolökodistrofi (X-ALD) X'e bağlı otozomal resesif geçiş gösteren, peroksizomal membran proteinlerini kodlayan ABCD1 genindeki mutasyona bağlı, nadir görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik prezentasyonu değişmekle beraber, genellikle santral sinir sisteminin ilerleyici demiyelinizasyonu, adrenokortikal yetersizlik ve plazma çok uzun zincirli yağ asidi (VLCFA) düzeylerinin yükselmesiyle karakterizedir. Burada; primer adrenal yetmezlik nedeniyle izlenen, plazma VLCFA düzeyleri beklenenin aksine normal sınırlarda olan ve ABCD1 geninde stop kodonu oluşturan bir patojenik varyant saptanan X-ALD olgusunu sunmak istedik.

On iki yaş 7 aylık erkek olgu, vücutta pigmentasyon artışı, halsizlik ve okul başarısında son bir yıldır olan gerileme nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Öyküsünden, 32 hafta 1750 gram olarak doğduğu, doğumdan itibaren nöromotor gelişim basamaklarının normal olduğu ifade edildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. İki kuzeninin adrenal yetmezlik nedeniyle dış merkez takibinde olduğu öğrenildi. Fizik bakışında; boy: 165,6 cm (1,32 SDS), vücut ağırlığı:46,2 kg (-0,16 SDS), vücut kitle indeksi: 16,93 kg/m² (-0,99 SDS), kan basıncı:110/70 mmHg (50p), pubertal gelişim Tanner evre 4 ile uyumlu idi. Kas gücü 5/5 olan olgunun mukoza ve meme ucunda belirgin olmak üzere vücudunda yaygın hiperpigmentasyonu saptandı.

Laboratuvar değerlendirmesinde, Na:139 mEq/L, K:4,4 mEq/L, Cl:106 mEq/L, Glukoz:96 mg/dl, ACTH: >1250 pg/ml, Kortizol:3,8 µg/dl, Aldosteron:66 pg/ml (N: 82-192), Plazma renin aktivitesi: 2,01 ng/ml/s (N:0,5-3,3) saptandı. Olgunun hemogram, tiroid fonksiyonları, lipid profili, gonadotropin ve total testosteron düzeyleri normaldi. Primer adrenal yetmezlik tanısıyla 15 mg/m²/gün dozunda hidrokortizon başlandı. VLCFA analizi C22:32 mg/L (N:10,5-51), C24:28 mg/L (N:8,5-37,5), C26:0,3 mg/L (N:0,1-0,6), C24/C22:0,83 (N:0-1,16), C26/C22:0,01 (N:0,02) normal olarak saptandı. Kranial MRG'de bilateral serebral hemisfer parietooksipital beyaz cevherde izlenen T2A-FLAİR A hiperintens alanlar mevcuttu. Genetik analizinde ABCD1 geninde NM_000033:c.1571G>A (p.Trp524Ter) (Ekzon6) hemizigot patojenik varyant saptandı. Erkek kardeş ve ebeveynlere aile taraması planlandı. Olgunun izlemine metabolizma ve nöroloji klinikleri ile birlikte devam edilmektedir.

Primer adrenal yetmezlikli erkek olgularda, plazma VLCFA düzeyleri normal olsa bile X'e bağlı adrenolökodistrofi ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Klinik şüphe ve radyolojik bulgular varlığında ABCD1 gen analizi istenmelidir.

ANAHTAR KELİMELELER: PRİMER ADRENAL YETMEZLİK,
ADRENOLÖKODİSTROFİ, ABCD1

P-15 - HİPOPARATİROİDİ-SANJAD SAKATİ SENDROMU

Poster Bildiri

Emel Hatun AYTAC KAPLAN¹, Hatice MUTLU ALBAYRAK², Murat KARAOĞLAN¹, Mehmet KESKİN¹,

¹Gaziantep Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi, ²Gaziantep, Cengiz Gökçek Çocuk Hastanesi, Çocuk Genetik,

Sanjad Sakati sendromu, Orta Doğu ve Arap Körfezi ülkelerinden tanımlanmış bir sendromdur. Otozomal resesif geçişlidir. Hastalar intrauterin gelişme geriliği ile doğarlar. Yaşamlarının erken bir döneminde hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemik tetani veya nöbet geçirirler. Tipik fiziksel özellikleri; uzun dar yüz, derin küçük gözler, gaga burun, büyük kulaklar ve mikrognatidir. Hafif-orta düzeyde zeka geriliği eşlik etmektedir. Hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi çocukluk çağında hipokalseminin önemli bir nedenidir. İzole olabileceği gibi sendromların bir parçası olarak da görülebilmektedir. Burada hipoparatiroidizm tanısı ile takip edilen ve tipik fiziksel özellikleri nedeniyle Sanjad Sakati sendromu tanısı konulan olguyu sunduk

İki yaş 10 aylık kız hasta. İntrauterin gelişme geriliği tanısı mevcuttu. Yenidoğan döneminden itibaren hipoparatiroidizm tanısı ile takip edilmekteydi. Anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği vardı. Boy ve kilosu -2sd altındaydı. Atipik fizik özellikleri; uzun yüz, küçük çene, mikroftalmi ve büyük kulaklardı. Kalsitriol, oral kalsiyum laktat, levotiroksin tedavileri almaktaydı. Daha önce sendromik görünüm sebebiyle bakılan karyotip analizi 46 XX'ti. Di-George genetiği normaldi. Hipoparatiroidisi olan ve sendromik özellikler taşıyan hastanın Sanjad Sakati sendromu açısından yapılan genetik incelemesinde TBCE geninde homozigot mutasyon saptandı(c.151_162delGGGAGCCACGAA p.51_54delGSHE). Bu değişiklik daha önce tanımlanmış ve patojenik olarak sunulmuştur. Yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilmiştir. Olgunun takibi kliniğimizce devam etmektedir.

Hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi endokrin kliniklerinde görülen ve takip edilen bir hastalıktır. Eşlik eden bulgular halinde sendromik hastalıklara bağlı hipoparatiroidiler de akılda tutulmalıdır

ANAHTAR KELİMELEER: HİPOKALSEMİ, HİPOPARATİROİDİ, SENDROM

**P-16 - ALDOSTERON SENTAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI İZOLE
HİPOALDOSTERONİZM: OLGU SUNUMU**

Poster Bildiri

Filiz TÜTÜNCÜLER¹, Hakan FELEK², Emrullah YÜKSEL², Serdar CEYLANER³,

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı-Edirne, ²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Edirne, ³INTERGEN Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi- Ankara ,

Doğumsal izole hipoaldosteronizm, aldosteron sentaz eksikliğine bağlı oluşan, yaşamın ilk aylarında hayatı tehdit eden tuz kaybı, hiperpotasemi ve yetersiz tartı alımıyla bulgu veren nadir rastlanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Aldosteron sentaz enzimi aldosteron yapımında son 3 basamakta yer alır ve CYP11B2 geni tarafından kodlanır. Bugüne kadar CYP11B2 geninde 80 farklı mutasyon bildirilmiştir. Burada CYP11B2 geninde birleşik heterozigot mutasyona bağlı aldosteron sentaz eksikliği sonucu doğumsal izole hipoaldosteronizm tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Üç aylık erkek bebek, kusma ve kilo alamama yakınmasıyla çocuk acil servise getirildi. Olgu dehidratasyon ve sepsis şüphesi öntanısıyla genel pediatri kliniğine yatırılarak antibiyotik ve sıvı tedavisi başlandı. Laboratuvar incelemesinde hiponatremi (serum Na: 122 meq/l) ve hiperpotasemi (serum K: 6.5 meq/l) saptanan olguda sıvı tedavisine rağmen, hiponatreminin devam etmesi nedeniyle endokrinoloji danışımı istendi.

Olgunun muayenesinde ağırlığı: 4140 gram (<3p), boyu : 56 cm, genel durumu orta, skrotum hafif pigmente, gerili penis boyu: 3.4 cm, testisler bilateral skrotumda (2ml/2ml) idi. Tetkiklerinde; serum Na:128 meq/l, K: 6.4 meq/l, kan şekeri: 104 mg/dl, ACTH : 10.7 pg/ml [normal değer (ND): 0-46], kortizol: 23.17µg/dl, 17OHP :2.4 ng/ml idi. İdrar kültüründe > 100.000 CFU/ml Klebsiella spp üredi. Olası psödohipoaldosteronizm ve izole hipoaldosteronizm ayırıcı tanısı için serum aldosteron ve plazma renin aktivitesi tetkiki istendi ve olguya idrar yolu infeksiyonuna yönelik antibiyotik tedavisi ve hiponatremi için oral NaCl 5 meq/kg/gün başlandı. Oral NaCl tedavisine rağmen hiponatremi düzelmedi (serum Na: 131 meq/l). Serum Na düzeyi : 128 meq/l iken bakılan serum aldosteron düzeyi 70 pg/ml (ND; 50-900) ve PRA > 100 ng/ml/saat (ND; 2.4-37) bulunan olguya izole hipoaldosteronizm tanısı konuldu ve fludrokortizon tedavisi (0,15mg/gün) başlandı. Tedavinin 3. günü serum Na: 138meq/l ve K: 4.9 meq/l bulundu. Olguda yapılan genetik analiz sonucu CYP11B2 geninde IVS2+9C>T (c.595+9C>T)/ c.554C>T (p.T1851) (p.Thr185Ile) bileşik heterozigot mutasyon saptandı. Babadan kalıtılan c.554C>T (p.T1851) (p.Thr185Ile) varyantın daha önce hastalıkla ilişkisi tanımlanmış olmasına karşın, anneden kalıtılan IVS2+9C>T (c.595+9C>T) varyantın hastalıkla ilişkisi bildirilmemişti.

Yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde yetersiz tartı alımı ve hiperpotasemiye eşlik eden tuz kaybı kliniğinde aldosteron düzeyi normal olsa dahi, yüksek plazma renin düzeylerinde izole hipoaldosteronizm düşünülmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: ALDOSTERON SENTAZ, HİPOALDOSTERONİZM, CYP11B2

P-17 - PROP1 GEN MUTASYONA BAĞLI PANHİPOPİTÜİTARİZM

Poster Bildiri

İsmail DÜNDAR¹, Mustafa DOĞAN¹,

¹Malatya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,

PROP1 geninde daha önce tanımlı olan p.Leu102Cysfs*(c.301_302delAG) HOMOZİGOT mutasyonu saptandı. Olgumuzda boy kısalığının 5 yaş civarında fark edildiği, hipotiroidinin eşlik ettiği, adrenal yetmezliğin eşlik etmediği ve çok yavaş ilerleyen pubertesi saptandı. Bu mutasyondaki fenotipi sunmayı amaçladık.

14 yaş 3 aylık erkek hasta boy kısalığı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmiş özellik yok. Postnatal yenidoğan döneminde hipoglisemi öyküsü mevcut. Aile 5 yaşındayken boy kısalığını fark etmiş ve büyüme hormonu eksikliği ve santral hipotiroidi (panhipopituitarizm) tanısı almış. Hasta yaklaşık 4 yıl büyüme hormonu ve levotiroksin tedavisi almış. Aile sonra tedaviyi bırakmış. Anne 4 yıl sonra aynı şikayetlerle tarafımıza başvuruyor. Anne baba 1. derece kuzen. Abi 186 cm, anne 154 cm, baba 185 cm. Yapısal büyüme geriliği ve puberte gecikmesi babasında mevcuttu. Fizik muayenesinde; Takvim yaşı 14.09, Boy yaşı 9.38, Kemik yaşı 10.5 olarak hesaplandı. Hastanın boy: 128.5 cm (-4.14 sds), kilo: 29.7 kg (-3.49 sds), BMI: 17.99 (-0.53 sds). Puberte; s.penis 4cm, testis hacmi: 3/3 ml olarak ölçüldü ve kıllanma saptanmadı. Skrotal hipoplazisi, immatür yuvarlak yüz, frontal bombelik ve cilt altı belirgin yağ dokusu artışı mevcuttu.

Laboratuvarında TSH 3.28 uIU/mL, sT4 0.67 ng/dL, sT3 2.92 pg/mL, ACTH 26.04 pg/ml, kortizol: 16.61, büyüme hormonu 0.16 ng/ml, FSH 1.32, LH 0.5, testesteron: 0.025 ng/ml, prolaktin: 21.83, IGF-1: 32.9 ng/ml, IGFBP3: 774 ng/ml olarak saptandı. Yapılan büyüme hormonu uyarı testlerinde: l-dopa testinde max. BH 0.25 ng/ml, klonidin testinde ise max. BH: 0.65 ng/ml kadar çıktı. Beyin MRI: normal, Hipofiz MRI: Hipofiz bezin yüksekliği 3.5 mm olup azalmıştır. Genetik analizinde PROP1 geninde daha önce tanımlanan p.Leu102Cysfs*(c.301_302delAG) HOMOZİGOT mutasyon saptandı.

PROP1 geni ön hipofiz bezindeki birçok hücrenin farklılaşmasında rol alır. PROP1 genindeki mutasyonlar kombine hipofiz hormonu eksikliği ile ilişkilidir. Bizim sunduğumuz olgu PROP1 geninde daha önce tanımlı olan p.Leu102Cysfs*(c.301_302delAG) HOMOZİGOT mutasyonu saptandı. Olgumuzda boy kısalığının 5 yaş civarında ailenin fark ettiğini, hipotiroidinin eşlik ettiği, adrenal yetmezliğin şimdilik eşlik etmediği ve çok yavaş ilerleyen pubertesi saptandı. Bu mutasyondaki fenotipi sunmayı amaçladık.

ANAHTAR KELİMELELER: PROP1, PANHİPOPİTÜİTARİZM, BOY KISALIĞI

P-18 - KOMBİNE HİPOFİZER YETMEZLİK TANILI 2 OLGU VE LHX4 GENİ EKSPRESYON DEĞİŞKENLİĞİ

Poster Bildiri

Durdugül AYYILDIZ EMECEN¹, Ruhsar Damla GÖKŞEN ŞİMŞEK², Esra IŞIK¹, Ayhan ABACI³, Korcan DEMİR³, Ece BÖBER³, Hüseyin ONAY⁴, Şükran DARCAN²,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Ve Diyabet Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları, Çocuk Endokrin Ve Diyabet Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye,

LHX4, erken hipofiz gelişiminde rol alan LIM-homeodomain transkripsiyon faktörünü kodlayan evrensel olarak iyi korunmuş bir gendir. LHX4 genindeki monoallelik mutasyonlar kombine hipofizer yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada kombine hipofiz yetmezliği ön tanısı ile LHX4 dizi analizi yapılan ve mutasyon saptanan 2 olgunun klinik ve genetik özellikleri sunulmuştur.

Çalışmaya 2016-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kombine hipofizer yetmezlik ön tanısı ile LHX4 dizi analizi yapılarak mutasyon belirlenen iki olgu dahil edilmiştir. Olguların klinik ve laboratuvar bilgileri hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Olgu 1: Bir yaşında ağır büyüme geriliği ve çok su içme şikayeti ile değerlendirildiğinde zayıf saç yapısı, basık burun kökü, mikropenis ve bilateral inmemiş testis saptanan, nöromotor gelişimi normal olan, ebeveyn boyları normalin alt sınırında saptanan olguda santral hipotiroidi, büyüme hormon eksikliği ve santral adrenal yetmezlik ve diyabetes insipidusa yönelik tedaviler sonrası klinik yanıt alındı. Hipofiz MRI tetkiki pituitar hipoplazi olarak rapor edildi. Kombine hipofizer yetmezlik açısından yapılan PROP1 dizi analizi normal olan olguda LHX4 dizi analizi sonucunda heterozigot c.683A>G (p.Y228C) varyantı tespit edildi. Saptanan varyantın minör allel sıklığı <%0,1 olup in-slico analiz programlarında yapılan analizler sonucunda protein fonksiyonunu bozabileceği öngörülmektedir. Olgunun annesinin de aynı varyantı heterozigot olarak taşıdığı gösterilmiştir. **Olgu 2:** Beş buçuk yaş erkek olgu, 2 yaşında iken boy kısalığı nedeniyle ile başvurmuş. Fizik muayenesinde boy kısalığı, frontal bossing, hipertelorizm, epikantus, basık burun kökü, uzun filtrum, mikropenis ve inmemiş testis saptanmış. Olgunun babasında da obezite saptanmış. Olgunun hormonal tetkiklerinde santral hipotiroidi, büyüme hormon eksikliği ve santral adrenal yetmezlik saptanmış. Hipofiz MRI'da ektopik nörohipofiz bulunmuş. Klinik ve laboratuvar bulguları ile kombine hipofizer yetmezlik düşünülen olgunun POUF1 ve PROP1 dizi analizleri sonucunda mutasyon saptanmamıştır. LHX4 dizi analizi sonucunda ise c.956C>A (p.S319Y) varyantı saptanmıştır. Bu varyant daha önce veri tabanlarında bildirilmemiş olup in-slico analizler hastalık ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Olgunun obezite mevcut olan babasında da aynı varyant heterozigot olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada tanımlanan her iki aile içerisindeki fenotipik farklılık LHX4 gen ekspresyonunun değişken olması ile açıklanmaktadır. Saptanan c.956C>A mutasyonu ilk kez bu çalışmada bildirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: KOMBİNE HİPOFİZER YETMEZLİK, LHX4

P-19 - NÖRAL TÜP DEFEKTLİ BİR HASTADA RASTLANTISAL ANDROJEN İNSENSİTİVİTE SENDROMU TANISI

Poster Bildiri

Esra IŞIK¹, Duygu ARICAN², Tahir ATİK¹, Samim ÖZEN³, Ruhsar Damla GÖKŞEN ŞİMŞEK¹, Feriştah Ferda ÖZKINAY¹,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,

Androjen İnsensitivite Sendromu(AİS);karyotipi 46,XY bireylerde 100.000’de 2-5 sıklığında görülen cinsel gelişim bozukluklarından. Androjen reseptör geninde inaktivasyona neden olan çeşitli mutasyonlar sonucu oluşmaktadır.Bireylerde karyotip 46,XY iken SRY genine bağlı gonadlar testise farklılaşır; fakat AR genindeki mutasyonlar sonucu fenotip dişi görünümde olur. Hastalık X’e bağlı resesif olarak kalıtılır. Bu nedenle aynı ailenin farklı bireylerinde görülebilir. Etkilenen bireylerde aile taraması önemlidir. Bahsedeceğimiz olgu; yenidoğan polikliniğinden nöral tüp defekti nedeni ile takip edilen karyotipin 46,XY tespit edilmesi üzerine tarafımıza gönderildi. Aile taramasında olgunun ablasında ve teyzesinde androjen duyarsızlığı saptandı.

Altı buçuk aylık haricen kız olgu. Yenidoğan döneminde spina bifida ve hidrocefali nedeniyle opere edilmiş. Yapılan karyotipinde 46,XY sonuçlanması üzerine CGB ön tanısı ile EÜTFH Çocuk Endokrinolojisine yatışı yapıldı. VA:7,45kg(50-75p) Boy:67,5cm(50-75p) BÇ:41.5cm(3-10p). FM’de lumbal bölgede ve batin sağ alt kadranda operasyon skarları mevcuttu. Sistem bakıları normaldi. Aile öyküsünde anne-baba arasında akrabalık yok. 2 kardeşi var;13yaş erkek,9yaş kız. Anamnez derinleştirildiğinde annenin kız kardeşinin vajen kısalığı nedeniyle opere edildiği,bu teyzede AİS tanısı düşünüldüğü ancak genetik analiz yapılmadığı öğrenildi.

Laboratuvar:LH:1,41mIU/mL,FSH:0,97mIU/mL,E2:<20pg/mL,F.test:0,99ng/dL,T.test:197,8 ng/dL,kortizol:6,01ug/dL,ACTH:8,81pg/mL,AMH:>23ng/mL. Karyotipte 46,XY olan olguda ayırıcı tanı için Pelvik USG çekildi: “Transabdominal bakı ile prostat bezi izlenmedi. Uterus ya da over dokusu izlenmedi. Her iki tarafta inguinal kanal üst ucuna yakın intraabdominal yerleşimli sağdaki 20*8mm,soldaki 15*7mm boyutunda morfolojisi testis dokusu ile uyumlu RDUS incelemede internal damarlanma gösteren solid yapı izlendi.”şeklinde raporlandı. Öncelikli olarak AİS düşünülen hastada AR gen analizi yapıldı ve hemizigot c.2668G>A (p.V890M) mutasyonu saptandı. Olgunun 9yaşındaki kız kardeşinde de 46,XY karyotip olduğu saptandı. Olgu; sonuçları ile CGB konseyinde tartışıldı ve puberte sonrasında gonadektomi ile geç dönemde vajinoplasti planlandı.

Androjen İnsensitivite Sendromunda genetik danışma önemlidir. Ailede daha önce tanımlanmış olan olgunun nedeniyle genetik danışma uygun genetik danışma verilseydi; bu aile için prenatal tanı şansı olabilirdi.

ANAHTAR KELİMELEER: ANDROJEN İNSENSİTİVİTE SENDROMU,ANDROJEN RESEPTÖR DİRENCİ

P-21 - PRADER WILLİ SENDROMU VE DİYABETES MELLİTUS (AMA HANGİ TİP?)

Poster Bildiri

Aşan ÖNDER¹, Yasemin Kendir DEMİRKOL², Inara ELDAROVA³,

¹Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, ²Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Bölümü, İstanbul, ³Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD, İstanbul,

Prader Willi Sendromu (PWS) , 25.000 canlı doğumda bir görülen ve kromozom 15q11.2-q13 bölgesindeki paternal genlerin delesyon , uniparenteral disomi ya da imprinting defekti nedeniyle eksprese olamamasına bağlı bir tablodur. PWS, neonatal dönemde hipotoni ve beslenme yetersizliği, sonrasında da hiperfaji, obezite, gelişme geriliği, hipogonadizm, boy kısalığı, uyku bozuklukları gibi sorunlarla seyretmektedir. PWS da, özellikle yaşla birlikte artan sıklıkla diyabetes mellitus (DM) ortaya çıkmakta ve çoğunlukla tip 2 DM olarak sınıflandırılmaktadır. Burada, PWS seyri için erken bir yaşta DM tanısı alan bir olgu sunulacaktır

4yaş 8 ay erkek olgu, solunum güçlüğü yakınmasıyla başvurdu. Hastanın neonatal dönemde hipotoni , solunum distressi ile hospitalize edildiği ve PWS tanısı aldığı belirtildi. 1 yaşında aspirasyon pnömonisi sırasında hipoksik iskemik beyin hasarı geliştirdiği , trakeostomi ve gastrostomi destekleriyle izlemine devam edildiği öğrenildi. Valproik asit, büyüme hormonu, Na-L tiroksin ve hidrokortizon tedavileri kullanılmaktaydı. Soygeçmişinde annesinde gestasyonel diyabet ve anneannesinde tip 2 DM olduğu belirtildi.

Olgunun fizik bakısında boy:114,5 cm(75 p), ağırlık: 31,3 kg (90-97p) (PWS persantilleri), taşipneik/taşikardik ve bilateral inmemiş testis mevcuttu. Kan glukoz: 650 mg/dl , keton : 7 mmol/L ve ph: 7,1 , HCO₃:17,3 mEq/L bulunan hastaya diyabetik ketoasidoz (DKA) tedavisi uygulandı. Sonrasında çoklu doz insulin ile devam edildi. HbA_{1c}:%10,7 ve C peptid:1,97ng/ml bulundu. Olgunun tanıdan beş ay sonra insülin ihtiyacı kalmadı. Anti GAD, adacık hücre ve anti- insulin antikoru negatif sonuçlanan hastanın HNF1B geninde c1540 G>A (p.Ala514Thr) missens varyasyonu heterozigot + saptanarak, ilgili mutasyon önemi bilinmeyen varyant olarak yorumlandı

PWSda %24,4 oranını bulan glukoz metabolizma bozuklukları raporlanmıştır. Ancak, bu olgular çoğunlukla adolesan dönemde ve sonrasında tip 2 DM ile presente olmaktadır . Hastamızsa erken bir yaşta, DKA ile başvurmuştu. Ayrıca, diyabet antikorlarının negatif sonuçlanması ve monogenik diyabet etkeni olabilecek bir mutasyonu taşıması dikkat çekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: PRADER WILLİ SENDROMU, DİYABETES MELLİTUS

**P-22 - GEÇ BAŞLANGIÇLI HİPERİNSÜLİNEMİK HİPOGLİSEMİ OLGUSU:
HNF4A MUTASYONU**

Poster Bildiri

**Gülçin ARSLAN¹, Sezer ACAR¹, Taha Reşid ÖZDEMİR², Özlem NALBANTOĞLU¹,
Özgür KIRBIYIK², Özge KÖPRÜLÜ¹, Beyhan ÖZKAYA¹, Behzat ÖZKAN¹**

¹SBÜ İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EAH, ²SBÜ
İZMİR TEPECİK EAH,

HNF4A genindeki inaktive edici mutasyonlar, pankreatik β hücrelerinde insülinin yapım ve sekresyonunu etkileyerek, yenidoğan döneminde hiperinsülinemik hipoglisemiye yol açabilir. Burada, geç başlangıçlı (8 aylık), HNF4A mutasyonuna bağlı gelişen hiperinsülinemik hipoglisemi olgusunu sunmayı amaçladık.

Daha önce hipoglisemi veya hastane yatışı öyküsü olmayan sekiz aylık kız olgu afebril konvülziyon nedeni ile acil servisimize getirildi. İki gündür ishal ve kusmasının olması nedeniyle beslenemediği öğrenildi. Sorunsuz gebelik sonrası miadında 3130 gr doğan olgunun ailesinde akraba evliliği, diyabet veya hipoglisemi öyküsü yoktu. Başvuru sırasında, vücut ağırlığı 7500 gr (25-50 p), boyu 68 cm (25-50 p), vital bulguları ve diğer sistemik muayenesi olağandı.

Kapiller kan şekeri 37 mg/dl saptanan ve hipoglisemik konvülziyon düşünülen olguya, kritik kan örnekleri alındıktan sonra, 2 cc/kg intravenöz %10 dekstroz verildi ve kan şekeri normale geldikten sonra 6mg/kg/dk glukoz infüzyonu başladı. Tam kan sayımı, biyokimya, amonyak, laktat değerleri olağan saptanan olgunun idrar ketonu negatifti (Tablo). Kusma ve ishali düzelen ve oral beslenme başlanan olgunun kan şekeri < 50 mg/dl seyretti. İntravenöz glukoz infüzyon hızı 12 mcg/kg/dk'ya kadar artırıldı. Kranial MRG ve EEG'si olağan saptandı. Hipoglisemi sırasında alınan kortizol ve büyüme hormonu düzeyleri normal, insülin düzeyi yüksekti (Tablo). Yapılan glukagon testinde (1 mg), hiperinsülinemiye destekleyecek şekilde, kan şekerinde 30 mg/dl'den fazla artış saptandı. Glukoz infüzyonu 12 mg/kg/dk olmasına rağmen hipoglisemilerinin devam etmesi üzerine oral diazoksit tedavisi 5 mg/kg/gün başlanarak kan şekerine göre 12 mg/kg/gün'e kadar artırıldı. Mevcut tedavi ile normoglisemi sağlanan ve oral beslenen olgu diazoksit tedavisi ile taburcu edildi. İzlemde kan şekerleri olağan seyreden olgunun diazoksit tedavisi tedrici olarak azaltıldı ve 14 aylıkken tedavisi kesildi. Tedavisiz izlemde hipoglisemi gözlenmedi.

HNF4A mutasyonuna bağlı gelişen hiperinsülinemik hipoglisemi vakalarında hipogliseminin başlangıç yaşı, şiddeti ve süresi değişken olabilir. Diazoksit tedavisi gerektiren hiperinsülinemik hipoglisemi vakalarında başlangıç yaşı ne olursa olsun, aile öyküsü ve makrozomi saptanmasa da HNF4A mutasyonu akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: HİPERİNSÜLİNEMİK HİPOGLİSEMİ, HNF4A
MUTASYONU, DİAZOKSİT

**P-23 - SANTRAL ADRENAL YETMEZLİK VE ERKEN BAŞLANGIÇLI OBEZİTE
BİRLİKTELİĞİ: PROOPİOMELANOKORTİN EKSİKLİĞİ**

Poster Bildiri

Sezer ACAR¹, Özlem NALBANTOĞLU¹, Altuğ KOÇ², Özge KÖPRÜLÜ¹, Gülçin ARSLAN¹, Beyhan ÖZKAYA¹, Kadri Murat ERDOĞAN², Behzat ÖZKAN¹,

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir, ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir,

Proopiomelanokortin eksikliği santral adrenal yetmezlik, erken başlangıçlı obezite, kırmızı saç ve deri pigmentasyonunda azalma ile karakterize olan ve oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Bu hastalık, 2p23.3 lokalize olan POMC (proopiomelanocortin) genindeki mutasyonlar ile ortaya çıkmaktadır. Burada, santral adrenal yetmezlik, kırmızı saç ve hızlı kilo alımı bulguları ile POMC geninde çerçeve kayması mutasyon saptanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

On altı günlük kız olgu, emmede azalma, sarılık ve morarma şikayetleri ile hastaneye getirildi. Özgeçmişinden, 19 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden 41 hafta ve 3270 gr olarak doğduğu, gebelik izlemlerinde herhangi bir sorun olmadığı öğrenildi. Ailede benzer hastalık öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık yoktu. Muayenesinde, vücut ağırlığı 3030 gr (-1,29 SDS), boyu 50,6 cm (-0,17 SDS), baş çevresi 35,8 cm (0,14 SDS)'idi ve ikterik görünüm, kırmızı saç rengi mevcuttu. Genital muayenesinde normal dışı genital yapı saptandı.

Laboratuvarında, hipoglisemi (30 mg/dL), total bilirubin yüksekliği, ılımlı ALT /AST yüksekliği, hafif hiponatremi ve hafif amonyak-laktat yüksekliği mevcuttu. İdrar ketonu negatifti. Serum açıl / karnitin profilinde patoloji saptanmadı. Hormonal profilinde, serbest T4 1,14 ng/dL, TSH 9,01 U/L, FSH 0,57 U/L (0,1-3,3), LH 0,24 U/L (0-1,9), DHEA-S 4,7 µg/dL, prolaktin 18,5 mIU/L (3-24), serum insulin 0,32 U/L, kortizol 0,08 µg/dL, ACTH <5 pg/mL saptandı. Düşük doz ACTH testinde zirve kortizol yanıtı düşüktü (11,2 µg/dL). Hipofiz MR görüntüleme normaldi. Bu bulgular ile hastada santral (sekonder) adrenal yetmezlik düşünüldü ve 10 mg/m2 hidrokortizon tedavisi başlandı. Kırmızı saç ve santral adrenal yetmezlik nedeni ile proopiomelanokortin eksikliği düşünüldü ve yapılan genetik analizde POMC geninde homozigot mutasyon [c.206delC (p.P69Lfs*2)] saptandı. Hidrokortizon tedavisi ile hipoglisemileri tekrar etmeyen olgunun izlemlerinde hızlı kilo alımı gözlemlendi. Üç yaş 10 aylıkken yapılan son kontrolünde vücut ağırlığı 23,2 kg (3,07 SDS), boyu 101,2 cm (0,31 SDS), vücut kitle indeksi 22,7 kg/m2 (3,58 SDS) saptandı ve tedavisine 6,8 mg/m2/gün hidrokortizon ile devam edilmektedir.

Santral adrenal yetmezlik, kırmızı saç ve erken başlangıçlı obezite saptanan olgularda proopiomelanokortin eksikliğinden şüphelenilmeli ve moleküler genetik doğrulama için POMC analizi yapılmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: ADRENAL YETMEZLİK, POMC, OBEZİTE, KIRMIZI SAÇ

**P-24 - ANDROJEN DUYARSIZLIK SENDROMLU OLGU, YENİ TANIMLANAN
MUTASYON**

Poster Bildiri

AYŞEGÜL YÜKSEL¹, MÜGE ATAR¹,

¹AĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, DERİNCE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ,

ŞİKAYETİ:16 yaş 3 aylık kız hasta adet kanaması olmaması nedeni ile başvurdu.
ÖZGEÇMİŞİ: Hasta 4 yaşın da bilateral inguinal herni ameliyatı olmuştu.

FİZİK MUAYENE:Tartı:51,7 kg (-0,85 sds); boy:172 cm (1,59 sds).Sistem muayenesinde özellik yok. Puberte muayenesin de axillar tüylenme (3), pubik tüylenme (3) , meme evresi:5/5 olarak değerlendirildi. Hastanın dış genital muayenesinde klitorisi yoktu ve dışarıdan bakıyla vajen açıklığı yoktu

LABORATUVAR:FSH:2mIU/ml ; LH:11,7 mIU/ml ; E2:36,4 pg/ml; Testesteron:3,2 ng/ml olarak ölçüldü. **GÖRÜNTÜLEME:** USG'de uterus görüntülenmedi, overler yaşına uygun boyutlarda intraabdominal görüntülendi. **GENETİK DEĞERLENDİRMESİ:** Karyogram 46 XY. SRY pozitif olarak geldi. AR (EKZON 1-8)(NM_000044)mutasyon taramasında hemizigot c.1625_1629dup(p.R544LfsX20) mutasyonu saptandı.Saptanan değişiklik daha önce veri tabanlarında tanımlanmamıştır. MutationTaster modelleme programi ile yapılan analizler ile bulunan değişikliğin hastalığa neden olabileceği öngörülmektedir.Hastada foksiyon analizi yapılması planlandı.

Hastada bu bulgularla androjen reseptör geninde yeni tanımlanmış mutasyona bağlı olarak androjen duyarsızlık sendromu düşünüldü. Malignite riski açısından gonadektomi yapılması planlandı.

ANAHTAR KELİMELEER: ANDROJEN RESEPTÖR MUTASYONU

P-25 - ERKEN BAŞLANGIÇLI MONOGENİK OBEZİTE: LEPR GENİNDE HOMOZİGOT MUTASYON SAPTANAN İKİ OLGU

Poster Bildiri

Özlem NALBANTOĞLU¹, Sezer ACAR¹, Özge KÖPRÜLÜ¹, Gülçin ARSLAN¹, Beyhan ÖZKAYA¹, Filiz HAZAN¹, Semra GÜRİSOY¹, Behzat ÖZKAN¹,

¹SBÜ İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EAH,

Obezite, çoğunlukla multifaktöriyel etiyolojiye sahip olmasına rağmen, nadir görülen monogenik obezite formları da mevcuttur. Erken başlangıçlı monogenik obeziteye yol açan çeşitli genetik bozukluklar tanımlanmıştır. Leptin (LEP), leptin reseptörü (LEPR), melanokortin 4 reseptörü (MC4R), proprotein dönüştürücü protein subtilisin / kexin-tip 1 (PCSK1) ve proopiomelanocortin (POMC) genetik mutasyonları görece en sık bildirilenleridir. Bu çalışmada, iki farklı aileden hiperfaji ve erken başlangıçlı morbid obeziteyle başvuran ve LEPR’de saptanan biri homozigot missense, diğeri homozigot frameshift mutasyon saptadığımız iki olguyu sunmayı amaçladık.

Olgu 1 Altı aylık kız hasta polikliniğimize kilo fazlalığı şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede; boyu 71 cm (+1,61 SDS), vücut ağırlığı 13,1 kg (+4,76 SDS), Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 25,9 (+4,4 SDS) idi. Anne ve babası arasında birinci derece kuzen evliliği olan olgumuzun doğum ağırlığı 3600 g olup 3 aylık iken hiperfajisi ve hızlı kilo alımı fark edilmişti. Kızıl saç yoktu. **Olgu 2** Doğum ağırlığı 3250 gr olan kız olgu 8 aylık iken hiperfaji ve aşırı kilo alma şikayeti ile başvurdu. Anne babası arasında akrabalık (birinci derece kuzen evliliği) olan olgunun boyu 73 cm (+1,21 SDS), vücut ağırlığı 19,8 kg (+7,94 SDS), VKİ: 37,1 (+6,9 SDS) idi.

Birinci olgunun moleküler analizinde; LEPR geninde homozigot missense c.1938G>T (p.W646C) varyantı ve homozigot missense c.946C>A (p.P316T) mutasyonu saptandı. Ailede anne, baba ve bir kız kardeşinin moleküler analizinde, her birinin bu gen değişimleri için heterozigot olduğu gösterildi. İkinci olgunun moleküler analizinde; LEPR geninde homozigot novel c.1220-1221insT frameshift mutasyonu saptandı. Anne ve baba moleküler analizinde; heterozigot taşıyıcılık gösterildi.

Leptin ve LEPR, vücut ağırlığı ve enerji homeostazisinde anahtar rol oynar. POMC üzerindeki LEPR aktivasyonu, MC4R’yi aktive ederek doyumluk hissi oluşturarak, Nöropeptid Y/agouti-related protein (AgRP) üzerindeki LEPR aktivasyonu oroksijenik peptid salınımını sağlar. LEPR mutasyonları, otozomal resesif kalıtılan, nadir görülen, hiperfaji ve erken başlangıçlı monogenik obeziteye yol açar. Bugüne kadar LEPR gen mutasyonu bildirilen olgu sayısı 60’dan azdır. Vaka 1’de saptanan c.946C>A (p.P316T) mutasyonun hastalıkla ilişkili olduğu, daha önce literatürde bildirilmiştir. Vaka 2’de saptanan c.1220-1221insT mutasyonu ise ilk defa hastamızda gösterilmiştir. Sonuç olarak, erken başlangıçlı ciddi obezitesi, hiperfajisi ve anne baba arasında akrabalık olan olgularda, monogenik obezitenin akılda tutulması ve genetik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: OBEZİTE, LEPR GENİ,HİPERFAJİ

**P-26 - SEGMENTAL AŞIRI BÜYÜME KLİNİĞİ OLAN OLGUDA SOMATİK
PIK3CA MUTASYONU**

Poster Bildiri

**ZEHRA YAVAŞ ABALI¹, ESRA ARSLAN ATEŞ², AYBERK TÜRKYILMAZ³,
ANDAÇ SALMAN⁴, TARIK KIRKGÖZ⁵, SARE BETÜL KAYGUSUZ⁵, MEHMET
ELTAN⁵, SERAP TURAN⁵, ABDULLAH BEREKET⁵, TULAY GÜRAN⁵**

¹MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ, ²MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, TIBBİ GENETİK, ³MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, ⁴MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, DERMATOLOJİ AD, ⁵MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE DİYABET BİLİM DALI,

Aşırı büyüme sendromları segmental veya yaygın olabilir. Etiyolojide sıklıkla PI3K/AKT/mTOR yolağı ilişkili genlerin somatik mutasyonları yer alır. Bu sendromlardan PIK3CA ilişkili aşırı büyüme spektrumu (PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS), kas, yağ, kemik, vasküler ve nöronal yapıları etkileyebilir. Hastalığın etkilediği anatomik bölgeye bağlı olarak ağrı, kanama, enfeksiyon, tromboemboli gibi komplikasyonlar ile bazı formlarda artmış kanser riski nedeniyle tanı ve tedavi önemlidir. Burada, PIK3CA ilişkili aşırı büyüme sendromu olan bir olgu sunulacaktır.

7 8/12 yaşında kız hasta, sol yanakta şişlik, boyunda leke ve genital bölgede tüylenme yakınması ile getirildi. Üç aylıkken yüzün sol yarısında büyümekte olan kitle farkedilmiş ve ultrasonografide heterojen lipomatöz özellikte olduğu saptanmış. İki yaşında, biyopside kitlenin histopatolojisi lipom olarak belirtilmiş. Özgeçmişinde antenatal izleminde sorun olmadığı, zamanında 3600 g olarak sezaryen ile doğduğu öğrenildi. Akraba evliliği yoktu. Başvuru muayenesinde ağırlığı 40.2kg (+2.7 SDS), boyu 134.6cm (+2.0 SDS) (hedef boy -0.7 SDS) ve vücut kitle indeksi +2.1 SDS idi. Sol yüz yarısında aşırı büyüme, epidermal nevüs, dil sol yarısında hipertrofi ve nodüler lezyonları ile skolyozu mevcuttu. Puberte Tanner evre 3 ile uyumlu idi. Sistemik muayenesinde ek sorun saptanmadı. Serum glukozu, tiroid fonksiyon testleri normal idi. IGF-1 değeri 254 ng/ml (N:80-233), bazal büyüme hormonu 0.11 ng/ml saptandı. GnRH uyarı testi pubertal ve kemik yaşı ileri olduğu için erken puberte olarak değerlendirildi ve GnRH analog tedavisi başlandı. Segmental aşırı büyümenin değerlendirilmesinde boyun MR'da solda yağ doku kalınlığı ve submandibuler, parotis bezlerin boyutu artmıştı. Kemik sintigrafisinde kraniyumda solda belirgin kortikal kalınlaşma ve osteoblastik aktivite artışı izlendi. Lipomatöz kitle ve epidermal nevüsü olan olguda segmental aşırı büyüme sendromu tanısı düşünüldü.

Epidermal nevüsten alınan doku örneğinden yapılan DNA izolasyonu sonrası PI3K-AKT sinyal yolağındaki genlerde mutasyonel hotspotlar yeni nesil dizileme yöntemiyle tarandı. PIK3CA geninde daha önce CLOVE Sendromu (OMIM #612918) ile ilişkilendirilmiş olan c.1258T>C (p.Cys420Arg) mutasyonu %26 alel frekansı ile saptandı. Bu durum mozaiklik lehine

değerlendirilmekle birlikte başka dokularda (normal deri, periferik kan lenfositleri) mutasyonun araştırılması planlandı.

Segmental aşırı büyüme sendromlarından olan PROS, klinik özellikleri hafıftan ağıra değişkenlik gösterebilir. PIK3CA yolağının inhibisyonu ile hastalığa özgül tedavi olanakları son yıllarda geliştirilmektedir. Riskli bireylerde tanının kesinleştirilmesi yeni geliştirilen PIK3CA inhibitörü BYL719 (alpelisib) tedavisine yönlendirmede önem taşır.

ANAHTAR KELİMELEER: PIK3CA, SEGMENTAL AŞIRI BÜYÜME

P-28 - THRB MUTASYONLU OLGUDA TİROİD HORMON RESEPTÖR DİRENCİ

Poster Bildiri

ŞÜKRAN DARCAN¹, ANIL KALYONCU², HÜSEYİN ONAY², DAMLA GÖKŞEN¹,
FERDA ÖZKINAY³,

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir,

Tiroid hormon direnci, TSHB geninde otozomal dominant mutasyonlar sonucu gelişen, kanda serbest tiroid hormonlarının yüksekliği ve TSH'nın baskılanmaması ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu olgu asemptomatiktir. Bazı olgular hipertiroidi ve hipotiroidi klinik bulguları ile de karşımıza çıkabilmektedir. Klinikte diğer tiroid hastalıkları ile karışabilen bu hastalığın tanısı ve tedavisi önem arz etmektedir.

3 yaşında kız olgu, kilo alamama yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde geçirilmiş üst idrar yolu enfeksiyonu öyküsü dışında bir özellik saptanmadı. Soy geçmişinde annenin guatra bağlı tiroid hormon tedavisi aldığı belirtildi, anne baba arasında akrabalık tanımlanmadı.

Fizik muayenesinde boyu 94cm Boy SDS -0.8 , ağırlık 14.6kg ağırlık SDS 0.64, VKİ 18 VKİ SDS 1.73 , Nabız 80/dk sistem bulguları normal bulundu. Tiroid fonksiyon testlerinde FT3: 6.67,FT4: 2.43 TSH: 2.88 saptandı. Boyun ultrasonu incelemesinde tiroid parankimi homojen doğal yapıda sağ lob 10x9x20mm volum 0.9 cc, sol lob 9x8x20mm volum 0.7 cc volum SDS 0.09 bulundu. Greulich Pyle ye göre takvim yaşı 3 yaş 1 ay iken , kemik yaşı ise 2 yaş ile uyumlu idi Tiroid hormon direnci düşünülerek gerçekleştirilen TSHB gen analizinde heterozigot p.P453A (c.1357C>G) mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyonun hastalık ile ilişkili olduğu bilinen patojenik varyant olduğu saptandı.

Tiroid hormon reseptör direnci farklı klinik ve biyokimyasal durumlarla seyrebillen bir hastalıktır. TSH seviyeleri yüksek olan ve buna serbest tiroid hormonu yüksekliğinin de eşlik ettiği hastalarda tiroid hormon reseptörü direncinden şüphelenilmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: THRB, TSH, TİROİD HORMON RESEPTÖRÜ DİRENCİ

P-29 - FAMILİYAL HİPOMAGNEZEMİ-HİPERKALSİÜRİ-NEFROKALSİNOZİS: BİR OLGU SUNUMU

Poster Bildiri

Ayşe ÖZDEN¹, Hakan DÖNERAY²,

¹BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Familiyal hipomagnezemi-hiperkalsiüri-nefrokalzinozis (FHHN), Ca ve Mg'nin idrarla kaybı, bilateral nefrokalzinozis ve kronik böbrek yetersizliği ile karakterize nadir bir renal tübüler bir bozukluktur. Hastalık Henle kulpunda Ca ve Mg geri emiliminden sorumlu proteinleri kodlayan CLDN-16 ve CLDN-19 adlı genlerdeki bozukluktan kaynaklanır. Otozomal resesif olarak kalıtılmasına rağmen, bir allelden kaynaklanan fonksiyon kaybının daha hafif bir klinik tablo ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu posterde CLDN-16 geninde heterozigot mutasyon saptanan FHHN tanılı bir olgu sunulmaktadır.

Altı aylık iken bir dış merkezde epilepsi tanısı alan ve Na-valproat tedavisi gören 11 yaş üç aylık kız hasta hipomagnezemi nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Polidipsi dışında parestezi ve tetanik kasılmaları içeren herhangi bir yakınması yoktu.

Fizik muayenesinde boyu 149,5 cm (50 .P.) ve vücut ağırlığı 47 kg (75-90 .P.) ölçüldü. Sistem muayeneleri normal olan hastanın puberte evresi Tanner 2 ile uyumluydu. Laboratuvarında tam kan ve tam idrar incelemeleri normaldi. Kan biyokimyasında glukoz 78 mg/dl, BUN 12,6 mg/dl, kreatinin 0,4 mg/dl, Na 138 mmol/l, K 4,2 mmol/l, Ca 9,4 mg/dl, P 3,7 mg/dl, Mg 1,4mg/dl, ALP 217 U/l, AST 37 U/l, ALT 17 U/l, ürik asit 4,7 mg/dl, 25-OH-D vitamini 11,1ng/ml, parathormon 47,1pg/ml bulundu. Kan gazında pH 7,35, PCO2 48,5 mmHg ve HCO3 26,3mmol/l idi. Spot idrarda Ca/Kr oranı 0,04 ve tübüler Mg reabsorbsiyonu %97,4 bulundu. Üriner ultrasonografi ile sol böbrek orta zonda birkaç adet milimetrik Ca kristali saptandı. CLDN-16 geninin analizinde c.165-166delinsC (p.R55Sfs*17 (p.Arg55Serfs*17) çerçeve kaymasına yol açan heterozigot bir mutasyon bulundu. 50 mg/kg/gün dozunda oral Mg tedavisi ile serum Mg düzeyi normale döndü. Hastanın anne ve babasının serum Mg düzeyleri normaldi.

Hipomagnezemi saptanan olgularda idrarla Ca atılımı ve böbrekte Ca birikimi denetlenmelidir. CLDN-16 genindeki heterozigot mutasyonların daha hafif bir klinik tablo ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: HİPOMAGNEZEMİ, HİPERKALSİÜRİ

**P-30 - HETEROZİGOT I2 SPLİCE VE P453S MUTASYONU SAPTANAN
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ OLGUSU**

Poster Bildiri

Burcu ALMACAN¹, Nilüfer ÖZDEMİR KUTBAY², Hüseyin ONAY³, Zeliha HEKİMSOY²,

¹CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, MANİSA, ²CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BÖLÜMÜ, MANİSA, ³EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK BÖLÜMÜ, İZMİR,

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kolesterolden kortizol biyosentezinde görev alan enzimlerin konjenital eksikliği sonucu görülen otozomal resesif kalıtımla geçen bir hastalıktır. Bu makalede 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH'li bir allelde I2 splice nokta mutasyonu, diğer allelde P453S mutasyonu saptanan ve ileri incelemede annesinde P453S mutasyonu, babasında I2 splice mutasyonu tespit edilen 29 yaşında kadın olguyu sunmayı amaçladık.

KAH tanısıyla izlenen 29 yaşında kadın hasta tarafımıza gebelik istemi ile başvurdu. Öyküsünde; 15 yıl hidrokortizon ve son 12 yıldır da deksametazon 0.5 mg kullandığı öğrenilmiştir. Fizik muayenede boy:151 cm, kilo 59 kg, vücut kitle indeksi 25.8 kg/m², bel çevresi 83 cm, kol çevresi 30 cm saptandı. Tanner evrelemesine göre; meme gelişimi evre 3, pubik kıllanma evre 3 ile uyumluydu.

Hastanın laboratuvarında; glukoz:79 mg/dl (70-100 mg/dl), kreatinin 0.6 (0.5-0.95 mg/dl), Sodyum 138 mEq/l (135-145 mEq/l), Potasyum 4.4 mEq/l (3.5-5.1 mEq/l), Kortizol 0.05 µg/dL, ACTH <5.00 pg/mL (0-46 pg/mL), 17-OH progesteron 7.67 ng/ml (0-3 ng/ml), FSH 9.62 mIU/mL (1.27-19.26 mIU/mL), LH 8.63 mIU/mL (1.24-8.62 mIU/mL), Estradiol 123.91 pg/mL (20-534), DHEA-S <15.0 ug/dl (35-430 ug/dL), 1,4-Delta Androstenedion 0.57 ng/mL (0.3-3.3 ng/mL) olarak saptandı. Kromozom analizi 46 XX ile uyumluydu. Klinik öyküsü ve laboratuvarı konjenital adrenal hiperplazi ile uyumlu olan hastadan CYP21A2 geni mutasyon analizi istendi. Revers dot blot yöntemiyle yapılan taramada hastamızda bir allelde I2 splice mutasyonu diğer allelde P453S mutasyonu saptandı.

KAH vakaların %90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzim eksikliği sorumludur. KAH olguları; enzim eksikliğinin şiddetine bağlı olarak klasik tuz kaybettiren tip, basit virilizan tip ve geç başlangıçlı (non-klasik) tip olarak üç farklı klinik formda karşımıza çıkabilir. Olgumuzda saptanan I2 splice mutasyonu daha çok tuz kaybettiren form KAH ile presente olmasına rağmen, saptanan diğer mutasyonunun P453S olması, olgumuzdaki nispeten iyi olan klinik seyri açıklayabileceği düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELELER: KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ, HETEROZİGOT I2 SPLİCE MUTASYONU, P453S MUTASYONU

**P-31 - TURNER FENOTİPİ İLE BAŞVURAN OLGUDA, X KROMOZOMUNDA
NADİR GÖRÜLEN YENİDEN DÜZENLENME**

Poster Bildiri

Deniz ÖZALP KIZILAY¹, Özgür KIRBIYIK²,

¹Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, ²Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi,

Turner sendromu(TS) X kromozomlarından birinde kısmi veya tam kayıp, yapısal bozukluk veya mozaizm sonucu oluşan genetik bir hastalıktır. Kısa boy, seksüel infantilizm ve fenotipik özellikleri ile dikkat çeken sendrom, zaman içerisinde kromozom incelemelerindeki tekniklerin artması ile ayrı bir nitelik kazanmıştır. Olgu, karyotip analizi ile yapısal kromozom anomalisi saptanması halinde daha detaylı tanımlama ve daha doğru klinik yönetim için moleküler karyotiplemenin gerekli olduğunu göstermesi açısından sunulmuştur.

9 yaş 2 aylık kız hasta boy kısalığı şikayeti ile pediatrik endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede boyu: 119,4 cm (0,76 persentil, -2,43 SDS), ağırlığı 27,4 kg (32 persentil, -0,46 SDS) idi. Hafif yele boyun dışında patolojik bulgusu yoktu. Puberte bakısı Tanner evre I ile uyumluydu. Kemik yaşı: 7 yaş 10 ay olarak değerlendirildi. Pelvik ultrasonda overler 0,1 ve 0,2 cc, uterus 0,5 cc saptandı. Hormanal değerlendirmesi FSH 17,1 mIU/mL, LH 1,7 mIU/mL, östradiol <5 pg/mL olarak saptandı.

Turner Sendromu düşünülerek istenen karyotip analizi sonucunda 46,X,del(X)(q25) saptanan olgunun ebeveyn karyotip analizleri normal olarak değerlendirildi. Kırık bölgesinin daha net belirlenmesi için yapılan mikroarray analizinde Xq23q28 bölgesinde 40 Mbp büyüklüğünde 218 OMIM geni içeren patojenik bir kayıp saptandı (arr[hg19] Xq23q28(115,028,557-155,233,731)x1). Bu delesyona ek olarak Xq22.3q23 bölgesinde 10Mbp büyüklüğünde 32 OMIM geni içeren patojenik bir kazanım saptandı (arr[hg19] Xq22.3q23(104,375,252-114,453,340)x3). Yapılan ebeveyn mikroarray analizleri de normal olarak değerlendirildi.

Olguda de novo olarak tespit edilen rekombinasyon (yeniden düzenlenme) Turner Sendromu benzeri klinik ile başvuran olgularda oldukça nadir görülen yapısal kromozom anomalisidir. Tanı için moleküler karyotipleme gereklidir.

ANAHTAR KELİMELEER: TURNER SENDROMU, X KROMOZOMU, YENİDEN DÜZENLENME (REKOMBİNASYON)

P-33 - BİLEŞİK HETEROZİGOT GALNS MUTASYONU İLE TANI ALAN KLASİK OLMAYAN MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİP IVA

Poster Bildiri

SAYGIN ABALI¹, KANAY YARARBAŞ², MELİKE ERSOY OLBAK³, NİLSUN KARABIYIK⁴, İPEKNAZ İÇTEN⁴, ALİ RIZA CENK ÇELEBİ⁵, ŞULE ARSLAN⁶, YASEMİN ALANAY¹,

¹ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI AD, ²ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ GENETİK AD, ³BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ÇOCUK METABOLİZMA HASTALIKLARI, ⁴ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ⁵ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, GÖZ HASTALIKLARI AD, ⁶ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON AD ,

Mukopolisakkaridoz tip IVA (Morquio A sendromu), keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat yıkımında rol alan N-asetilgalaktozamin-6 sülfatazın eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Hastalığın klasik formu, yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkar ve ağır boy kısalığı, iskelet bulguları başta olmak üzere göz sorunları, işitme kaybı, respiratuvar ve kardiyak tutulum ile karakterizedir. Burada, hastalığın hafif seyirli ve geç başlangıçlı klasik olmayan formunu taşıyan üç kardeş sunulacaktır.

15 yaşında kız hasta; yürüme bozukluğu nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Öyküsünde; 18 aylıkken skolyoz tanısı aldığı, sekiz yaşında ördekvari yürüyüş farkedildiği, özellikle merdiven inerken ve yokuş çıkarken zorlandığı öğrenildi. Kas hastalığı veya nöropati saptanmadığı, direkt grafilerde kalça eklemde epifizer patoloji saptanması üzerine Perthes tanısı aldığı belirtildi. Kardeşlerinde de benzer bir yürüme bozukluğu ortaya çıkmasıyla çocuk genetik polikliniğine yönlendirilmişti. Anne ve baba arasında akraba evliliği yoktu. Fizik muayenede her üç kardeşte iki tarafa yalpalayarak Trendelenburg yürüyüş dikkat çekmekteydi. Antropometrik değerlendirmede boylarının standart sapma skorları sırasıyla +0.7, +2.6 ve +1.8 idi. Oturma yüksekliği/boy oranları normaldi. Dismorfik bulguları olmayan kardeşlerin sistem muayenesinde özellik saptanmadı.

İndeks vakanın tüm genom dizileme analizinde GALNS geninde c.1037G>A (p.Gly346Asp) ve c.1463C>T (p.Ala488Val) olmak üzere iki varyant saptandı. c.1037G>A daha önce patojenik olarak tanımlanmış bir varyant iken c.1463C>T daha önce tanımlanmamıştı ve in silico analizde muhtemel benign olarak belirtiliyordu. Segregasyon analizinde annenin ve asemptomatik erkek kardeşin c.1037G>A mutasyonunu, babanın c.1463C>T mutasyonunu heterozigot taşıdığı görüldü. Bileşik heterozigot olan üç kardeşin de N-asetilgalaktozamin-6-sülfat sülfataz lökosit enzim düzeyi düşük saptanırken (sırasıyla 20.5, 27.1 ve 16.7 nmol/mg.17saat; N>68), taşıyıcılarda normaldi, idrarda glukozaminoglikan atılımı saptanmadı.

Kardeşlerde korneal bulanıklık ve eklem hareket kısıtlılığı mevcuttu. Klasik olmayan MPSIVA tanısı alan hastalara enzim replasman tedavisi planlandı.

Yeni jenerasyon dizileme ile iyi bilinen otozomal resesif hastalıkların klasik olmayan hafif formlarının görülebileceği bilinmektedir. Bu aile ile, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıkta heterozigot patojenik varyanta diğer alelde benign olduğu tahmin edilen bir varyantın eşlik etmesi halinde de hastalık kliniğinin ortaya çıkabildiği görülmüştür. Perthes-benzeri epifizyel displazi vakalarında geç başlangıçlı non-klasik MPSIVA düşünülmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİP IVA, GALNS

P-34 - X'E BAĞLI DOMİNANT FOSFOPENİK RİKETS'DE YENİ BİR MUTASYON

Poster Bildiri

Betül TURAN¹, Recep ERÖZ¹, Hüseyin YÜCE¹,

¹DÜZCE ÜNİVERSİTESİ,

Fosfopenik rickets renal Na-P taşıyıcı proteinde defekte bağlı fosfatın tubuler reabsorbsiyonunda azalma ve 25(OH)D'nin 1.25(OH)₂ D'ye dönüşümündeki defekte bağlı kalsitriol düzeyi düşüklüğü sonucu kemik mineralizasyonunun bozulması ile karakterizedir. Genellikle boy kısalığı, kemik ağrıları, kemik deformiteleri ve yapısal diş bozuklukları ile seyreder. Doğumsal formları arasında en sık görüleni X'e bağlı tipidir. Tedavide nötral fosfor solüsyonu ve kalsitrol birlikte uygulanır. X'e bağlı fosfopenik rikets'li bir olgunun PHEX geninde saptadığımız erken terminasyon etkisi olan yeni bir mutasyonun klinikte gözlediğimiz patojenik etkisini literatüre katkıda bulunmak amacıyla sunduk.

Belinde-ayaklarında ağrı ve dizlerinde krepitasyon şikayetleri olan 23 yaşında kadın hasta kliniğimize yönlendirildi. Çocukluk döneminde bacaklarda şekil bozukluğu nedeniyle kalsiyum tedavisi alan ve 5 adet çürük diş çekimi öyküsü olan hasta mevcut şikayetler nedeniyle uzun mesafe yol yürümekte, diz üstü oturmakta ve merdiven çıkmakta zorlanmaktaydı. Soygeçmişinde iki kardeşinin infantil dönemde öldüğü, dayısında çarpık yürüme şikayeti olduğu öğrenildi. 5 yaşındaki oğlu dental apseler ve yürümeye başladıktan sonra farkedilen O bacak görünümü nedeniyle 1 yaşından beri raşitizm tanısı ile takip edilmekteydi. Fizik muayenede boy kısalığı (142 cm), eksik dişler, genu varum ve pes planus vardı. Laboratuvar incelemelerinde Ca: 8.94 mg/dl, P: 2.19 mg/dl (5-8 mg/dl), PTH: 167.1 pg/ml (12- 72 pg/ml), Mg: 1.64 mg/dl (1.6-2.6 mg/dl), 1,25(OH)₂ vitamin D : 5 ng/ml olarak belirlendi. İdrar Ca/cre düzeyi normaldi. Radyografide tibia metafizlerinde çanaklaşma ve femurda lateral eğrilik görüldü. BMD değerinde kayıp olmakla birlikte normal aralıktaydı. Pedigrisi X'e bağlı kalıtım ile uyumlu olan hastada PHEX geni (X kromozomu üzerindeki fosfat düzenleyici gen) dizi analizi yapıldı. 21. ekzonda yeni bir mutasyon (c.2104C>T/p.Arg702Ter) saptandı. Hastanın oğlu için de moleküler çalışma planlandı.

Hastamızda belirgin P düşüklüğüne rağmen aktif vitamin D yapımını baskılayan patolojilerden, aile öyküsü nedeniyle XLH ön planda düşünüldü. XLH'de kalsipenik (nutrisyonel) ve kalıtsal vitamin D bağımlı rikets olgularından farklı olarak raşitik rosary ve Harrison oluğu görülmez, bacaklar daha fazla etkilenir. Laboratuvarda fosfatüri, serum P düzeyinde belirgin azalma vardır, uzun süre tedavisiz kalmadığı sürece sekonder hiperparatiroidizm beklenmez. Bizim olgumuzda PTH'daki yükseklik aktif D vitamini eksikliğinin ileri evresi ile uyumluydu ve bacaklarda iskelet deformiteleri gelişmişti.

Bu olgu nedeniyle X'e bağlı fosfopenik riketsi erken tanımanın önemini vurgulamak ve genotipine dikkat çekmek istedik.

ANAHTAR KELİMELEER: RİCKETS, PHEX, FOSFAT, MUTASYON, DOMİNANT

P-35 - ÇOCUKLUK ÇAĞINDA İNTRAKRANİYAL KALSİFİKASYONLA GİDEN İKİ PSÖDOHİPOPAPARATİROİDİZM OLGUSU

Poster Bildiri

Derya BULUŞ¹, Serdar CEYLANER²,

¹Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji, ²İntMerkeziergen Genetik ,

Psödohipoparatiroidizm (PHP) parathormona doku yanıtı zıhına bağı hipokalsemi, hiperfosfatemi ile karakterize heterojen bir hastalık gru-budur. Gs protein aktivitesinde düşüklük bulunan Tip la PHP'de Gs proteinin aracılık ettiğı diğ er hormonlarada direnç ortaya çıkabilmektedir.Halsizlik, ellerde kasılma nedeniyle başvuran 12yaş ında kız hasta ile hastanın kontrollerinde ki muayenesi sırasında fenotipik özellikleri fark edilerek PHPtanısı alan 2hastayı tartışacağız.

Olgu 1: 12 yaş ında kız hasta acil servisimize ellerde kasılma ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan ilk tetkiklerinde Ca:6,3mg/dl saptanarak hipokalsemi tanısı ile servise yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde VA:36,2(10-25 p),Boy:150,8(25-50 p), belirgin yuvarlak yüzü dikkat çeken hastanın Chvostek ve trousseau bulguları pozitifdi, 4.Metakarp kısalığı mevcuttu.Laboratuvar tetkiklerinde ; kalsiyum: 6,3 mg/dl , fosfor: 6,4 mg/dl,albumin:4,5 gr/dl parathormon: 870 pg/ml,D vitamini: 54 µg/L,TSH: 8,8 uIU/mL, serbest T4: 1,2.Psödohipoparatiroidizm ön tanısı ile hastamız servise yatırılarak i.v kalsiyum ve kalsitriol tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde aktif D vitamini ve kalsiyum tedavisi ile hastanın şikayetleri geriledi ve laboratuvar bulgularında düzelme gözlendi.Kalsiyum,aktif D vitamini veLT4 ile taburcu edildi. Beyin CT: yaygın kalsifikasyon odakları gözlendi. Hastanın okul başarısı iyidi.

Olgu 2: Olgu 1'in rutin kontrolü sırasında beraberinde gelen ve olgu 1'e benzer şekilde yuvarlak yüzü olması nedeniyle dikkati çeken 8 yaş 9 aylık kız hasta poliklinikte değ erlendirildi. Bu olgu ilk olgunun 1. derece kuzeni idi. Aktif şikayeti yoktu. Özgeçmişinde daha önce bilinen kronik bir hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü yoktu Soygeçmişinde anne baba arasında 2. Derece kuzen evliliğı vardı. Fizik muayenede; boyu 124 cm(10-25 p;HSDS;-1,02)VA;23,7 kg(25-50 p;VASDS;-0,54),VKI: 16,3 kg/m² idi. Yuvarlak yüz, frontal bombelik dikkat çekmekteydi.Chowastek ve Trousseau bulguları pozitifdi.Laboratuvar tetkiklerinde; kalsiyum: 7,9 mg/dl,P:6,8 mg/dl,albumin:4,8 gr/dl parathormon:688 pg/ml,D vitamini: 38 µg/L,TSH:10,2 uIU/mL,serbest T4: 0,9.Hastaya oral kalsiyum, aktif D vitaminive LT4 tedavisi başlandı. Beyin CT: yaygın kalsifikasyon odakları gözlendi. Hastaya oral kalsiyum, kalsitriol ve LT4 başlandı. Hastanın tedavi sürecinde nefrokalsinozis gelişmedi.Genetik analiz:Her iki hastada IVS7-42G>A heterozigot mutasyon saptanmıştır

Psödohipoparatiroidizmde, mekanizması halen günümüzde tam olarak açıklanamamakla birlikte, kronik hipokalsemi ve hiperfosfatemiye bağı olarak sıklıkla beyin, subkutan doku ve kalpte olmak üzere birçok dokuda kalsifikasyon gözlenebilmektedir. Bu iki olgu akraba olmaları, erken yaş ta tanı alıp intrakranial kalsifikasyona sahip olmaları ve genetik mutasyonun her ikisinde de saptanması nedeniyle tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: HİPOKALSEMİ;PSÖDOHİPOPAPARATİROİDİ;
KALSİFİKASYON

P-36 - BÜYÜME GERİLİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN İKİ OLGUDA SİLVER RUSSEL SENDROMU

Poster Bildiri

**H.Hakan BEKİR¹, Ferda EVİN GÜRKAN², Esra IŞIK³, Eren ER², Aysun ATA², Tahir
ATİK⁴, Samim ÖZEN², Damla GÖKŞEN², Şükran DARCAN²,**

¹Ege Üniversitesi , ²Ege Üniversitesi Çocuk Endokrin Ve Diyabet Bilim Dalı, ³Ege
Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı, ⁴ Ege Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı,

Silver Russel Sendromu (SRS); prenatal ve postnatal büyüme geriliği ile ilişkili, klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır. SRS’da temel fenotipik bulgular; düşük doğum ağırlığı, kısa boy, açık alın, üçgen yüz, küçük çene, gövde asimetrisi ve klinodaktilidir. Olguların %60’ında moleküler tanı konabilmekte ve bunların %30-60’ını 11p15’te kromozomal metilasyon kaybı, %5-10’unu 7. kromozomun maternal uniparental disomisi ve daha nadir bir kısmını submikroskopik kromozomal aberasyonlar oluşturmaktadır.

Olgu 1: 17 aylık olgu yetersiz ağırlık artışı ve büyüme geriliği yakınmaları ile getirildi. Bu yakınmalar ile 6 aylıktan sonra ile çocuk gastroenterolojisi tarafından izlendiği ve enteral beslenme solüsyonu desteği aldığı buna karşın büyüme yetersizliğinin devam ettiği öğrenildi. Özgeçmişinde 34 hafta 1080 gr (SDS=-3,41) ve 40 cm (SDS=-2,46) sezeryan ile doğum öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde özellik belirtilmedi. Fizik bakıda ağırlık: 4800 gr (SDS: - 5,96 SD), boy: 64,5 cm (SDS: -5,38 SD), baş çevresi 47 cm (-SDS: 0,05 SD), üçgen yüz, küçük çene, geniş ve çıkıntılı alın, göreceli makrosefali ve sol ekstremitte kısalığı (0,3cm) saptandı. Kemik grafileri normal ve takvim yaşı 17 ay iken kemik yaşı 0-3 ay ile uyumlu idi. Laboratuvar incelemelerinde, hemogram, tam idrar bakısı, karaciğer, böbrek fonksiyon tiroid fonksiyon testleri normal, IGF-1 ve IGF BP3 değerleri azalmış, karyotipi 46 XX bulundu. Genetik analizinde 7. kromozomda uniparental maternal disomi saptandı. SRS tanısı konan olgunun yıllık büyüme hızının 2cm/yıl olması, IGF-1 düzeylerinin düşük saptanması, kemik yaşının geri ve prenatal dönemden beri süregelen boy kısalığı olması nedeni ile olguya 0,035 mg/kg/gün dozunda BH tedavisi başlandı ve olgu pediatrik endokrinoloji bölümünde 3 ay aralıklarla izleme alındı. Tedavinin birinci yılında yıllık büyüme hızı 12cm/yıl ve boy -4,5 SDS olarak değerlendirildi. Olgu 2: 1 yaşında erkek olgu doğumundan itibaren tartı alımının yetersiz ve büyüme yetersizliği nedeni ile başvurdu. Başka merkezde enteral beslenme solüsyonu başlanarak takip edilen olgunun özgeçmişinde 36 haftalık iken sezeryan ile 1620 gr (SDS:-3,02) doğduğu öğrenildi. Soy geçmişinde özellik belirtilmedi. Ondokuz aylık iken fizik bakısında ağırlık: 6,7kg (SDS: - 4,66 SD), boy: 71 cm (SDS: -3,56 SD), baş çevresi:47 cm (SDS: +0,13 SD), üçgen yüz, küçük çene, geniş ve çıkıntılı alın, göreceli makrosefali ve sol ekstremitte kısalığı (0,5cm) mevcuttu. Diğer sistem bakıları olağan saptandı. Hemogram, elektrolit, üre, kreatinin değerleri normal sınırlarda bulunan olgunun kemik grafileri normal ve kemik yaşı 0-3 ay ile uyumlu idi. Fenotipik özellikleri SRS ile uyumlu olan olgunun genetik analizinde 7. kromozomda uniparental maternal disomi saptandı. SRS tanısı konan olgunun ağır boy kısalığı yanında yıllık büyüme hızının 4,2cm/yıl (SDS=-2,53) olması nedeni ile 0,030 mg/kg/gün dozunda BH tedavisi başlandı. İzlemde büyüme hormonu tedavisi ile yıllık büyüme hızı 9-

11cm/yıl seyretti .Tedavinin beşinci yılında yıllık büyüme hızı 9cm/yıl ve boy -0,82 SDS olarak değerlendirildi.

Prenatal ve postnatal büyüme geriliği ve tipik fenotipik bulguları olan hastalarda, SRS düşünülerek erken dönemde başlanan BH tedavisi başlanması önerilmektedir. Tedavisiz olgularda erişkin boyu -3 SDS'nin altında kalmaktadır. Özellikle 7. kromozomun unparental disomisi olan olgularda büyüme hormon (BH) tedavisine yanıt oldukça iyidir. BH tedavisi ile bu olgularda vücut kompozisyonu iyileştirilir, psikomotor gelişim ve iştah arttırılır, hipoglisemi riski azalır ve büyüme optimize edilir.

ANAHTAR KELİMELELER: SGA, SİLVER-RUSSEL SENDROMU, BOY KISALIĞI