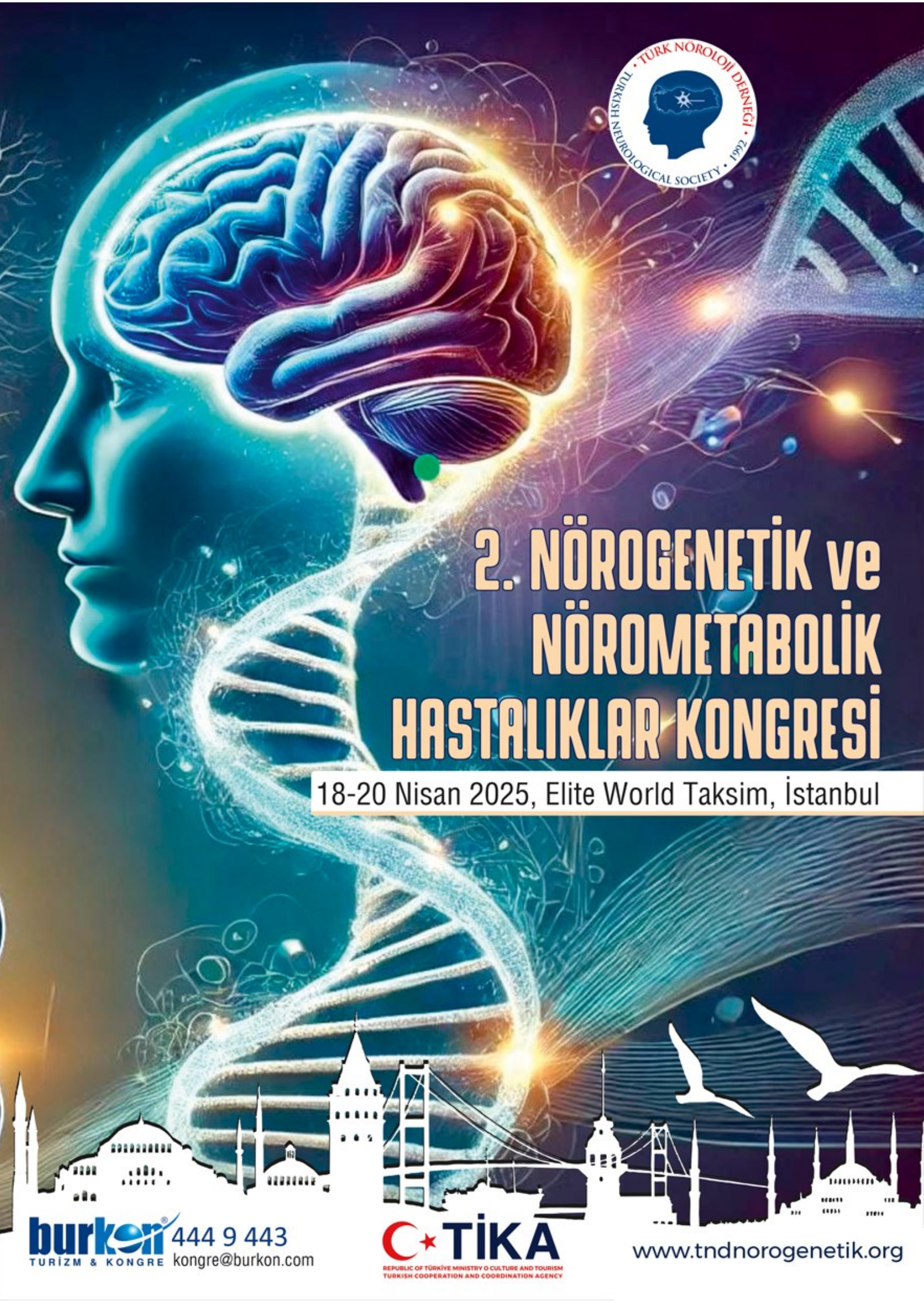

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ
TURKISH NEUROLOGICAL SOCIETY
1992
2. NÖROGENETİK ve
NÖROMETABOLİK
HASTALIKLAR KONGRESİ
18-20 Nisan 2025, Elite World Taksim, İstanbul
burkon
TURİZM & KONGRE
444 9 443
kongre@burkon.com
TİKA
REPUBLIC OF TÜRKİYE MINISTRY O CULTURE AND TOURISM
TURKISH COOPERATION AND COORDINATION AGENCY
www.tndnorogenetik.org

DİJİTAL BİLDİRİ KİTABI

ISBN: '978-625-6443-40-2'

DAVET

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Nöroloji Derneği Nörogenetik ve Nörometabolik Hastalıklar Çalışma Grubu olarak, sizleri büyük bir heyecanla bu yıl 18-20 Nisan 2025 tarihlerinde İstanbul'da düzenleyeceğimiz 2. Nörogenetik ve Nörometabolik Hastalıklar Kongresi'ne davet etmekten mutluluk duyuyoruz.

Bu yılki kongremizin ana teması, bilimsel ve klinik yaklaşımlarımıza rehberlik eden bir ilkeyi yansıtıyor: "Resmin Tamamını Görmek." Nörogenetik ve nörometabolik hastalıklar gibi karmaşık ve nadir durumları incelikleriyle işlerken, bütünsel bakış açısıyla hem klinik pratik yaklaşımları hem de güncel bilimsel gelişmeleri bir araya getirmeyi hedefliyoruz.

Kongremiz üç güne yayılan kapsamlı bir bilimsel program ve unutulmaz sosyal etkinliklerle dopdolu:

Birinci gün gerçekleşecek "Nadir Hastalıklar Kursunda" geleceğin klinisyen ve araştırmacılarına rehberlik edecek temel bilgiler ve vizyonlarını geliştirecek ileri düzey yeni uygulamalar yer alacak. Multidisipliner yaklaşımın vurgulandığı kongremizin ikinci ve üçüncü günlerinde, nöroloji, tıbbi genetik, erişkin ve çocuk metabolizma uzmanı, yerli ve yabancı konuşmacılarımızdan genotipten fenotipe, patozfizyolojiden tedaviye nörogenetik ve nörometabolik hastalıkları dinleyeceğiz.

Kongremizin bilimsel yoğunluğunu dengeleyen, keyifli bir mola vermeyi de ihmal etmiyoruz! Gala gecemizde, 70'ler Kostüm Gecesi düzenleyerek hep birlikte geçmişe eğlenceli bir yolculuk yapacağız.

Alanında uzman konuşmacıların rehberliğinde, bilgilerinizi derinleştirirken, nadir hastalıklar alanında çalışan meslektaşlarınızla bir araya gelip deneyimlerinizi paylaşma olanağını bulacağınız, hem bilimsel hem de sosyal etkinlikleriyle size keyifli anılar bırakacak bir kongre deneyimi için 18-20 Nisan'da İstanbul baharında buluşuyoruz.

Katılımınızı heyecanla bekliyor, saygılarımızı sunuyoruz.

Türk Nöroloji Derneği
Nörogenetik ve Nörometabolik Hastalıklar Çalışma Grubu Adına
Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe

İÇİNDEKİLER

DAVET 3
KURULLAR 5
BİLİMSEL PROGRAM 6
KONUŞMACI ÖZETLERİ 14
SÖZEL BİLDİRİLER 32
POSTER BİLDİRİLER 58

KURULLAR

Kongre Başkanı

Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe

Düzenleme Kurulu

Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe

Prof. Dr. Nerses Bebek

Prof. Dr. Filiz Koç

Doç. Dr. Birgül Baştan Tüzün

Yrd. Doç. Dr. Fatma Nazlı Durmaz Çelik

Dr. Sara Khan

Dr. Pranvera Bytyqi

Dr. Mehdi Şehu

Dr. Ilaha Elxan Hajiyeva

Dr. Peter Balicza

Dr. Hamza Jatic

Dr. Jovana Knezevic

BİLİMSEL PROGRAM

18 Nisan 2025, Cuma			
	A Salonu		**B Salonu**
08:15-08:30	**Açılış** Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe		
	NADİR HASTALIKLAR VE NÖROGENETİK KURSU		
	KLİNİSYENLER İÇİN TEMEL GENETİK KAVRAMLAR **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Oya Uyguner		
08:30-09:00	**Nörologlar İçin Temel Genetik Kavramlar** Prof. Dr. Oya Uyguner		
	NADİR HASTALIKLARDA TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ-1 **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Gülden Gökçay		
09:00-09:20	**Nadir Hastalıklarda Kırmızı Bayraklar, Modifiye Edici Etkenler** Prof. Dr. Serdar Ceylaner		
09:20-09:50	**Nadir Hastalıklara Yaklaşım: Üç Yeni Hastalık, Üç Hikaye** Prof. Dr. Ali Dursun		
09:50-10:10	**Genişletilmiş Tarama Testleri** Prof. Dr. Gülden Gökçay		
10:10-10:30	**Kahve Arası**		
	BİYOBELİRTEÇLER VE HASSAS TIP **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Murat Terzi		
10:30-10:50	**Nörogenetik Hastalıklarda Yenilikçi Yaklaşımlar: Metabolomik ve Lipidomik** Prof. Dr. Asuman Gedikbaşı		
10:50-11:10	**Nörodejenerasyonda Biyobelirteçler ve Prion RT-QuIC** Prof. Dr. Erdinç Dursun		
11:10-11:30	**Klinik Tanının Geleceği: Hassas Tıp İçin Yapay Zeka ve Genomik Verinin Kullanımı** Prof. Dr. Murat Terzi		
	NADİR HASTALIKLARDA TEDAVİ VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ-2 **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Piraye Oflazer		
11:30-11:40	**Herediter Metabolik Hastalıklarda Replasman Tedavileri** Prof. Dr. Piraye Oflazer		
11:40-12:00	**Herediter Metabolik Hastalıklarda ERT ve Nukleosid Replasman Tedavileri** Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe		

12:00-12:20	**Herediter Metabolik Hastalıklarda Gen Tedavisi** Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü		
12:20-12:30	**Soru ve Tartışmalar**		
12:30-13:30	**Öğle Yemeği**		
13:30-14:00	**KONFERANS** **Pediatrik Nöromüsküler Hastalıklara Yaklaşım** Prof. Dr. Haluk Topaloğlu		
	UYDU SEMPOZYUM-1 / HUMANİS **Tanıdan Tedaviye Cerebrotendinous Xanthomatosis** **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Gülden Gökçay		
14:00-14:20	**Patofizyolojiden Tedaviye CTX** Doç. Dr. Tanyel Zübarioğlu		
14:20-14:40	**CTX Klinik Spektrumu** Prof. Dr. Haşmet Hanağası		
14:40-15:00	**Kahve Arası**		
15:00-16:00	**Göbekli Tepe Kültürü Döneminde Uygarlığın Doğuşu ve Avrupaya Göçü** Nezih Başgelen		
16:00-18:30	**WORKSHOP** **ÇEVRE ÜLKELERDE NÖROGENETİK** **Pakistan'da Nörogenetik** Dr. Sara Khan **Kosova'da Nörogenetik** Dr. Mehdi Şehu – Dr. Pranvera Bytyqi **Azerbaycan'da Nörogenetik** Dr. Ilaha Elxan Hajiyeva **Macaristan'da Nörogenetik** Dr. Peter Balicza **Bosna ve Hersek'te Nörogenetik** Dr. Hamza Jatic **Karadağ'da Nörogenetik** Dr. Jovana Knezevic		**Sözel Bildiri Oturumu – 1** **Oturum Başkanı:** Dr. Birgül Baştan
		16:00-16:10	**SB3 Parkinson Hastalığının Genetik Açıdan Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi** Zeliha Yücel, Emine Berrin Yüksel
		16:10-16:20	**SB9 Erken Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı'nda Terapötik Aday miRNA Tespiti** Sude Danışman, Deniz Yozlu, Simay Bozkurt, Ömer Faruk Düzenli, Emrah Yucesan
		16:20-16:30	**SB10 Çocukluk Çağı Mitokondriyal Hastalıklar; Tek Merkez Deneyimi** Gökçen Öz Tuncer, Özlem Sezer, Seren Aydın, Gülbahar Kurt Bayır, Büşranur Çavdarlı, Ayşe Aksoy
		16:30-16:40	**SB11 Nörodejenerasyon Genetiğine Sağlıklı Yaşlı Popülasyon Çözümü** Fatih Tepgeç, Mehmet Yuruyen, Özlem Yılmaz, Eren Vurgun, Asuman Gedikbaşı, Adil Mardinoğlu, Zehra Oya Uyguner
		16:40-16:50	**SB13 Alzheimer ve Obezite Ortak Moleküler Yolaklarının Biyoinformatik Yöntemlerle İncelenmesi** Hande Fatma Yılmaz, Gamze Güven

		16:50-17:00	**SB14 Konjenital Miyastenik Sendrom: Klinik ve Genetik Deneyimlerimiz** Çağla Tomris, Selcan Öztürk, Ayşe Çağlar Sarılar, Hüseyin Per
		17:00-17:10	**SB16 Otozomal Dominant Serebellar Ataksi Tip 7: Klinik Belirsizlikten Genetik Tanıya** Furkan Akkoç, Sena Destan Bünül, Aybala Neslihan Alagöz, Hüsnü Efendi
		17:10-17:20	**SB17 Ataksinin Nadir Bir Nedeni: Charlevoix-Saguenay Spastik Ataksisi (ARSACS)** Aykan Oflazoğlu, Pınar Bekdik, İpek Güngör Doğan, Feyzullah Yadi
		17:20-17:30	**SB18 Nadir Görülen Dismiyelizan Hastalık: Kalsifikasyon Ve Kistlerle Seyreden Lökoensefalopati Ve Serebroretinal Mikroanjiyopati** Sena Akgül, Rasim Tunçel, Ayça Aykut, Asude Durmaz
		17:30-17:40	**SB19 Progresif Serebellar Sendromlu İki Kardeş: Gordon Holmes** Feride İrem Şimşek, Uğur Uygunoğlu
		17:40-17:50	**SB22 Nöbetlerle Seyreden Yeni Bir FBXO11 Mutasyonu Olgusu** Feyzullah Yadi, Esra Nur Sancar, Çağla Çınar Balcıoğlu, Özdem Ertürk Çetin
		17:50-18:00	**SB24 SPG82 (Spastik Parapleji 82): PCYT2 Mutasyonu ile İlişkili Nadir Bir Olgu Sunumu** Ezgi Nazlı, Kemal Tutkavul, Zeynep Baştuğ, Sevgi Başer
		18:00-18:10	**SB27 Progresif Miyoklonik Epilepsi: Tanıda Genetik Varyantların Rolü** Lamiya Mardan Hacızade, Ece Keskin, Müge Ayanoğlu, Zehra Manav Yiğit
		17:10-17:20	**SB28 Ailevi Multipl Skleroz ve Otozomal Dominant Herediter Nöropati Birlikteliği: PMP22 Duplikasyonu Olan Bir Aile** Şeyma Benli, Mehmet Fatih Yetkin, Zakhiriddin Khojakulov, Ayşe Nazlı Başak
		18:20-18:30	**SB1 Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör Reseptör Beta (PDGFRβ) ve Alzheimer Hastalığı İlişkisi: Olgu Sunumu Temelinde Gözden Geçirme** Nazire Çelem, Özlem Totuk, Serkan Demir, Özdem Ertürk Çetin, Şevki Şahin
19 Nisan 2025, Cumartesi			
	A Salonu		**B Salonu**
08:30-09:00	**RESMİN TAMAMINI GÖRMEK: OTOİMMUNİTE VE NÖROGENETİK**		**Sözel Bildiri Oturumu – 2** **Oturum Başkanı:** Dr. Ayşe Çağlar Sarılar

	Oturum Başkanı: Prof. Dr. Filiz Koç **Nöroimmunogenetiğe Genel Bakış** Prof. Dr. Serdar Ceylaner	08:00-08:10	**SB31 Konjenital Miyastenik Sendrom: İnfantil Dönemden Erişkinliğe Uzanan Prognoz ve 10 Yeni Varyant** Ayşe Nur Özdağ Acarlı, Ayfer Arduç Akçay, Gulshan Yunisova, Şahin Avcı, Hülya Kayserili, Piraye Oflazer
		08:10-08:20	**SB32 Nadirin Nadiri: Alt Ekstremite Baskın Spinal Müsküler Atrofi Tip 1 (Sma-Led1) Vaka Serisi** Ayşe Nur Özdağ Acarlı, Ayfer Arduç Akçay, Gulshan Yunisova, Şahin Avcı, Hülya Kayserili, Piraye Oflazer
		08:20-08:30	**SB33 Miyopatiyi Taklit Eden Nadir Bir Hastalık: Geç Başlangıçlı Glutarik Asidemi Tip II** Bahadır Hosver, Ayşe Rumeysa Erdek, Ahmet Yıldırım, Temel Tombul
		08:30-08:40	**SB34 Andersen Tawil Sendromu ve Bidirectional Ventriküler Taşikardi, Nörogenetik Bir Hastalıkta Malign Ventriküler Aritminin Bir Olgu Eşliğinde Yönetimi** Mete Han Kızılkaya, Sharif Abbas, Gulshan Yunisova, Ayşe Nur Özdağ Acarlı, Ender Ödemiş Umut Altunoğlu, Piraye Oflazer
		08:40-08:50	**SB36 Kifoskolyoz ve Boyunda Kontraktürlü Lopd Olgusu** Dilcan Kotan, Hüseyin Onay, Levent Avcı, Bengü Arslan, Kübra Ateş
		08:50-09:00	**SB37 Sarkoglikanopatili Olgularda Fenotipik, Genotipik Bulgular ve Yeni Bir Varyant** Levent Avcı, Kübra Ateş,Hüseyin Onay Dilcan Kotan
	UYDU SEMPOZYUM-2 / CENTURION **GBS ve Genetik Taklitçileri** **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Filiz Koç		
09:00-09:20	**Guillian Barre Sendromu** Prof. Dr. Filiz Koç		
09:20-09:40	**GBS'nin Genetik Taklitçileri** Doç.Dr.Ayşe Çağlar Sarılar		
09:40-09:45	**Soru ve Tartışmalar**		
09:45-10:00	**Kahve Arası**		
	UYDU SEMPOZYUM-3 / DEM İLAÇ **CİDP ve Genetik Taklitçileri** **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Ersin Tan		

10:00-10:20	**Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan PNP ve Tedavisi** Prof. Dr. Ersin Tan		
10:20-10:40	**CİDP' nin Genetik Taklitçileri** Prof. Dr. Can Ebru Kurt (Online)		
10:40-11:00	**MMN ve Genetik Taklitçileri** Prof. Dr. İhsan Şengün		
11:00-11:10	**Soru ve Tartışmalar**		
	UYDU SEMPOZYUM-4 / ALEXION **Myasthenia Gravis ve Genetik Taklitçileri** **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Yeşim Parman		
11:10-11:30	**MG Patofizyolojisi ve Kompleman Tedavisi** Prof. Dr. Yeşim Parman		
11:30-11:50	**MG Ayırıcı Tanısında Konjenital Miyastenik Sendromlar** Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe		
11:50-12:00	**Sorular ve Tartışma**		
12:00-12:20	**Nörolojik Otoimmün Hastalıklarda RNA CAR-T Tedavisi** Metin Kurtoğlu *Chief Technology Officer, Cartesian Therapeutics*		
12:20-12:30	**Sorular ve Tartışma**		
12:30-13:30	**Öğle Yemeği**		
	MSS'NİN OTOİMMUN HASTALIKLARI VE GENETİK TEMELLERİ **Oturum Başkanları:** Prof. Dr. Ahmet Gül, Prof. Dr. Aksel Siva		
13:30-14:00	**Behçetin Genetik Temelleri** Prof. Dr. Ahmet Gül		
14:00-14:20	**Nörobehçetin Tanı ve Tedavisi** Prof. Dr. Aksel Siva		
14:20-14:40	**MS' in Genetik Temelleri** Prof. Dr. Eda Tahir Turanlı		
14:40-15:00	**MS ve Genetik Taklitçileri** Prof. Dr. Serkan Demir		
15:00-15:20	**Kahve Arası**		
	RESMİN BÜTÜNÜNÜ GÖRMEK: NÖRODEJENERASYON: GENETİK VE METABOLİK TEMELLERİ **Oturum Başkanları:** Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer, Prof. Dr. Demet Özbabalık		

15:20-15:40	**Parkinson Hastalığının Genetik Temelleri** Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer		
15:40-16:00	**Frontotemporal Demansın Genetik Temelleri** Prof. Dr. Demet Özbabalık		
16:00-16:20	**Nörometabolik Hastalıklarda Hareket Bozuklukları** Prof. Dr. Gencer Genç		
16:20-16:40	**Biyotin-Tiamin Duyarlı Bazal Ganglion Hastalığı** Prof. Dr. Edibe Pembegül Yıldız		
16:40-17:00	**Beyinde Demir Birikimi ile Giden Nörodejeneratif Hastalıklar** Prof. Dr. Zuhal Yapıcı		
17:00-17:20	**Sorular ve Tartışma**		
20:30-22:30	**Karaoke Partisi**		
20 Nisan 2024, Pazar			
	A Salonu		**B Salonu**
	Sözel Bildiri Oturumu – 3 **Oturum Başkanları:** Dr. Sibel Uğur İşeri, Dr. Dilcan Kotan		
08:00-08:08	**SB45 Nadir Bir Nörogenetik Hastalık Kore-Akantositozda Globus Pallidus İnterna Dbs (Gpi-Dbs) Yanıtı Değerlendirilmesi** Reyyan Toklu Çetinkaya, Veli Furkan Yılmaz, Nazlı Durmaz Çelik, Ebru Erzurumluoğlu Serhat Özkan		
08:08-08:16	**SB46 Herediter Ataksilerde Klinik, Nörofizyolojik ve Genetik Bulgular: On Vakalık Bir Seri** Tuğba Eyigürbüz, Ebru Meriç, Ömer Faruk Bütün, Rabia Karabıyık, Nilüfer Kale		
08:16-08:24	**SB47 Dyt 11 Tanılı Tek Yumurta İkizlerinde Derin Beyin Stimülasyonu Tedavisinin Etkinliği** Nur Banu Okur, Ayça Demirkol, Nazlı Durmaz Çelik, Ebru Erzurumluoğlu Gökalp Murat Vural, Serhat Özkan		
08:24-08:32	**SB48 Ani Başlangıçlı Oftalmoparezi Ayırıcı Tanısında Atipik Miller Fisher: Nöroimmünolojik ve Klinik Yaklaşım** Elif Doğa Ulugöl, Hazal Buluş, Demet İlhan Algın, Fatma Nazlı Durmaz Çelik		
08:32-08:40	**SB49 Ano5 Varyantlarının Klinik Yansımaları: Tek Merkez Deneyimi** Kübra Ateş, Levent Avcı, Hüseyin Onay, Dilcan Kotan		
08:40-08:48	**SB50 Herediter Basınca Duyarlılık Nöropatisi Tanılı Olguların İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi** Kübra Ateş, Levent Avcı, Dilcan Kotan		

08:48-08:56	**SB51 Aklımıza Ne Zaman Konjenital Miyastenik Sendrom Gelmelidir?** Özlem Kesim Şahin, Sezin Canbek, Kemal Tutkavul		
08:56-09:04	**SB29 Alzheımer Hastalığında Aday Biyobelirteçlerin Entegre Diferansiyel Gen İfade Analizi İle Belirlenmesi** Zeynep İlkay, Seda Eren Keskin		
09:04-09:12	**SB39 Otozomal Resesif Spinoserebellar Ataksi 27 (Scar27): Oldukça Nadir Bir Olgu** Elif Ercan Taşkın, Bilge Koçer, Hanife Saat		
09:12-09:20	**SB41 Sod1 Mutasyonlu Als Hastasında Bilateral Görme Kaybı** Çisel Akpınar, Heydar Gurbanov, Nurdan Göçgün, Birgül Baştan, Fatma Belgin Petek Balcı		
09:20-09:28	**SB43 Çölyak Hastalığının Şaşırtıcı Yüzü: Beyin ve Karaciğeri Etkileyen Nörolojik ve Hepatik Bulgular – Bir Olgu Sunumu** Tuğba Eyigürbüzi, Rabia Karabıyık, Arzu Selamioğlu, Nilüfer Kale		
	GENETİK VE NÖRONLAR **Oturum Başkanları:** Prof. Dr. Nerses Bebek, Prof. Dr. Sibel Uğur İşeri		
09:30-09:50	**Epileptik Ensefalopatiler** Prof. Dr. Nerses Bebek		
09:50-10:10	**Epilepsinin Genetik Kökenlerine Genel Bakış** Prof. Dr. Siber Uğur İşeri		
10:10-10:30	**Uykunun Genetik Temelleri** Prof. Dr. Füsun Mayda Domaç		
10:30-10:50	**SMA Tedavilerinde Gerçek Yaşam Verileri** Prof. Dr. Olcay Ünver		
10:50-11:10	**Kahve Arası**		
	TIBBI GENETİK DERNEĞİ OTURUMU **Oturum Başkanları:** Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe, Prof. Dr. Taha Bahsi		
11:10-11:30	**Nörogenetik Hastalıklarda Kopya Sayısı Değişimlerinin (CNV) Önemi** Doç. Dr. Ahmet Cevdet Ceylan		
11:30-11:50	**Hücre İçi Trafik Bozuklukları ile İlişkili Nörometabolik ve Nörogenetik Hastalıklar** Dr. Öğr. Üyesi Ayça Dilruba Aslanger		
11:50-12:10	**Serebrovasküler Hastalıklarda Etkili Genetik Faktörler** Dr. Öğr. Üyesi Erhan Parıltay		
12:10-12:30	**Sorular ve Tartışma**		
12:30-13:30	**Öğle Yemeği**		

	FENOTİPTEN GENOTİPE TRİNÜKLEOTİD TEKRAR HASTALIKLARI **Oturum Başkanı:** Prof. Dr. Dilcan Kotan		
13:30:- 13:50	**Tekrar Sayısı Hastalıklarının Genetik Temelleri** Doç. Dr. Ebru Erzurumluoğlu		
13:50- 14:10	**FRDA ve Tedavisi** Prof. Dr. Banu Özen Barut		
14:10- 14:30	**Huntington ve Tekrar Artışı ile Giden Ataksiler** Doç. Dr. Nazlı Durmaz Çelik		
14:30- 14:50	**Kennedy Hastalığı** Doç. Dr. Arman Çakar		
14:50- 15:10	**Miyotonik Distrofi** Prof. Dr. Dilcan Kotan		
15:10- 15:30	**Kahve Arası**		
15:30- 15:40	**Akılcı İlaç Kullanımı: Genetik Tedavilerin Akılcı Kullanımı** Doç. Dr. Birgül Baştan Tüzün		
15:40- 16:10	**Bildiri Ödül Töreni, Dilekler, Görüşler ve Kapanış** Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe		

KONUŞMACI ÖZETLERİ

NÖROLOGLAR İÇİN TEMEL GENETİK KAVRAMLAR

Prof. Dr. Zehra Oya Uyguner

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, istanbul Tıp Fakültesii İstanbul Üniversitesi

Özet: Günümüzde, Nöroloji dahil tüm klinik branşlarda genetik okuryazarlığı ve genetik terminolojiye hakimiyet, birçok açıdan büyük önem taşımaktadır. Genetik terminolojinin detaylarına vakıf olmak, öncelikle hastaların genetik test sonuçlarını doğru bir şekilde yorumlamayı ve nörolojik hastalıkların genetik temellerini anlamayı mümkün kılar. Bu bilgi, doğru tanı koyma ve etkili tedavi planlarının geliştirilmesi açısından kritik rol oynamaktadır. Teknik terimleri iyi bilen bir uzman, genetik bilgiyi karmaşık olsa dahi, daha basit ifadelerle hasta ve ailelerine anlaşılır bir biçimde aktarabilir. Ayrıca, genetik bilgi birikimi, multidisipliner işbirliğinin önünü açarak bilimsel gelişmelerin takip edilmesini ve bu gelişmelerin nörolojik hastalıklar üzerindeki etkilerinin izlenmesini sağlar. Bunun yanı sıra, hasta ve ailelerinin hastalık riski konusunda tahminler yapılmasına olanak tanır. Bu bilgi, uzmanların araştırma ve klinik çalışmalara katılımını güçlendirir. Bu sunumda, önemli genetik terimlerin açıklamaları yapılacaktır.

Giriş: Genetik alanındaki gelişmeler, 20. yüzyılda olağanüstü bir hızla ilerlemiştir. 1900'lerde Mendel'in ilkeleri yeniden keşfedilmeyi beklerken, kromozomlar neredeyse görünmez durumdaydı ve moleküler genetik bilimi henüz var olmamıştı. Günümüzde, insan genomunun tamamının dizilimi ve gelişmiş mikrodizi teknikleri sayesinde kromozomlar hızlı bir şekilde analiz edilebilmektedir. Genetik testler ve gen keşfi, klinik pratikte devrim yaratacak boyutlara ulaşmıştır. Artık 5500'ün üzerinde fenotipin moleküler temeli bilinirken, 3400'den fazla gen, hastalıkların neden olduğu varyantlarla ilişkilendirilmiştir [1].
Genetik, neredeyse tüm tıbbi disiplinler için önemli ve ilgili bir alan haline gelmiştir. Yapılan son keşifler yalnızca nadir genetik hastalıklar ve sendromlarla sınırlı kalmayıp, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve kanser gibi yaygın hastalıkların genetik varyasyonlarla nasıl ilişkilendirilebileceğini de ortaya koymaktadır. Genetik okuryazarlık tıbbi eğitim müfredatının temel bir parçası olmalıdır [2].

Materyal ve Metod: Bu çalışma, temel genetik kitaplarında yer alan önemli genetik terminolojilerin ve çeşitli güncel genetik yayınlardan anahtar kelimelerin araştırılmasıyla gerçekleştirildi.

Bulgular: Genetik hastalıklar dört ayrı başlık altında incelenir. Bu başlıklar, esasen hastalıkların genetik temellerini anlamaya yönelik uygulanan genetik teknolojilerle de yakından ilişkilidir. Özet olarak hastalıklar aşağıdaki biçimde sınıflandırılmaktadır:

1. Tek gen hastalıkları (Otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı kalıtım gibi)
    a. Mendel kalıtım
    b. Non-Mendel kalıtım
        Mozaisim
        Genomik imprinting
        Dinamik mutasyonlar
        Mitokondriyal kalıtım

Monogenik
Blend fenotipler (digenik, poligenik; kümülatif etki) [3]
Kompozit fenotip (bağımsız patolojik süreçler

2. Kromozomal hastalıklar
3. Kazanılan somatik mozaik hastalıklar
4. Multifaktöriyal hastalıklar

Genetik kliniğinin en önemli çalışmalarından biri aile ağacı çizimidir. Bu çizim sırasında, akrabalık ilişkileri gösterilerek 3-4 nesil boyunca ailedeki genetik hastalık öyküsü, erken yaşta ölümler, tekrarlayan düşükler, doğumsal anomalili bebekler, kanser öyküsü gibi önemli medikal bilgiler belirtilir. Ayrıca, ilgili tarihleriyle kişilerdeki laboratuvar ve grafik tetkik sonuçları da kaydedilir. Aile ağacı, **indeks** vaka ile başlar. İndeks vaka, **proband** olarak adlandırılabilir; erkek birey için ***propositus***, kadın birey için ise ***proposita*** terimi kullanılabilir. Ailedeki diğer bireylerin sağlık durumu ise doğrudan sorularla öğrenilir ve cinsiyet, hastalık durumu, düşükler, bireylerin diğer kişilerle olan ilişkileri gibi detaylar dikkatlice kaydedilir. Özellikle biyolojik akrabalık ilişkileri net bir şekilde gösterilir; akraba olmasalar da atasal bağları aynı yerleşim biriminden geliyorsa bu bilgiler de not edilir.

Tıbbi olarak tüm branşlarda önemli olan terimler şunlardır: **İnsidans**, yeni vakaların ortaya çıkma hızını; **Prevalans**, belirli bir zamanda bir popülasyonda hastalıktan etkilenen bireylerin oranını; **Frekans**, toplumdaki bir varyantın sıklığını; **Konjenital**, doğumda mevcut olma durumunu ifade eder. Tüm genetik hastalıkların doğumda ortaya çıkmadığını ve tüm konjenital anomalilerin de genetik kökenli olmayabileceğini unutmamak gerekir.

Ekspresyon değişkenliği, aynı genotipe sahip bireylerde veya hücrelerde gen ifadesi düzeylerinde gözlenen farklılıkları ve aynı hastalığın aile bireylerinde farklı özelliklerle fenotipe yansıyabileceği durumunu tanımlamak için kullanılır. Öte yandan, **penetrans eksikliği**, hastalıkla ilişkili varyantı taşıyan bazı aile bireylerinin hastalık belirtisi göstermeyebileceğini ifade eder. Bu niteliklerin temelinde bireyin genetik yükü, modifiye ediciler, epigenetik düzenlemeler, çevresel etkileşimler ve rastgele gerçekleşen moleküler etkiler rol oynayabilir.

Pleiotropi, tek bir genin, görünüşte birbirleriyle ilgisiz birden fazla fenotipik özelliği tetiklemesi durumunu ifade eder. Bir örnek olarak Miyotonik Distrofiyi ele alabiliriz. **Miyotonik Distrofi** (DMPK genindeki 3' UTR bölgesindeki –CTG dizisi artışları) farklı sistemlerde çeşitli etkiler gösterir:

Nörolojik:

- Miyotoni
- Kas güçsüzlüğü
- Bilişsel gerileme, uyku bozuklukları
- Santral uyku apnesi

Diğer Sistemler:

- **Kardiyak:** Aritmiler
- **Endokrin:** İnsülin direnci, hipogonadizm
- **Gastrointestinal:** Yutma güçlüğü, safra taşları
- **Oftalmolojik:** Katarakt, retina dejenerasyonu
- **İmmün:** Tekrarlayan enfeksiyonlar
- **Kraniofasiyal:** Temporal kas atrofisi (ince yüz görünümü)

Bu durumlar, genlerin birden fazla farklı alanda etkili olmasının, terapötik müdahalelerde hangi hedeflerin seçileceğini zorlaştıran konulardır.

Miyotonik Distrofisi, **antisipasyon** terimi için iyi bir örnek teşkil eder. Her kuşakta tekrar birim sayısının artmasıyla, hastalığın şiddeti yükselir ve başlangıç yaşı daha erken bir döneme kayar.

Allelik heterojenite, aynı genin farklı varyantlarının aynı hastalıktan sorumlu olmasını ifade eder. **Lokus heterojenitesi**, farklı genlerin aynı klinik tablodan sorumlu olmasını tanımlar. **Fenokopi** ise, aynı klinik tablonun bir aile bireyinde genetik, diğerinde ise non-genetik ya da farklı genetik köken veya etiyolojiye bağlı olarak ortaya çıkması durumunu anlatan bir terimdir.
DNA molekülü, hücre içinde **mitokondrilerde** ve **kromatin** yapısı olarak **nükleusta** (çekirdek) yer alır. Çekirdekte bulunan **nükleolus** (çekirdekçik) içinde ise ribozomların sentezlendiği RNA ve gerekli peptid yapıları bulunur [4] . Endozomlar, hücrenin zarla çevrili dinamik kompartımanlarıdır. Geri dönüşüm merkezleri olarak, reseptörlerin yeniden kullanımı, hasarlı proteinlerin lizozomlara gönderilerek yıkımı gibi işlevlerde rol oynarlar.
DNA çift sarmalı, küresel yapılı histon proteinleri etrafında dolanarak **nükleozomları** ve ardından daha sıkı bir sarmalla **kromatin liflerini** oluşturur. Bu lifler, histon ve non-histon proteinlerden oluşan bir iskelet üzerinde uzun halkalar şeklinde sıkıca paketlendiğinde, ışık mikroskobu altında gözlemlenebilen **kromozom** yapısı meydana gelir.
Homolog kromozomların aynı bölgelerine **lokus**, bu bölgelerde yer alan aynı genlere ise **allel** adı verilir.
İnsan genomunun yalnızca %2-3'ü protein kodlayan DNA dizilerinden oluşurken, geri kalan büyük kısmı intronlar, RNA genleri, psödogenler, sentromer ve telomer dizileri ile çeşitli transpozabl elementler gibi kodlamayan bölgelerden oluşur. Genomun yaklaşık %8-9'u ise defektif viral diziler ve bunların kalıntılarından oluşmaktadır. Bu yapılar arasında, genomda bulunan antik viral DNA sekansları olan endojen retrovirüsler ve retrotranspozonlar da yer alır. Normalde sessiz durumda bulunan bu elementlerin, yaşlanma, kanser, otoimmün ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik süreçlerde yeniden aktifleştiği ve bu durumlarla ilişkili olabileceği önerilmektedir [5].
1990'lı yıllardan sonra post-genomik çağa adım atmamızla birlikte, 'gen' kavramının tanımı da değişmiştir. Daha önce yalnızca peptid (protein) kodlayan nükleotid dizileri 'gen' olarak tanımlanırken, günümüzde bu tanım genişlemiş ve fonksiyonu olan tüm nükleotid dizileri gen olarak kabul edilmeye başlanmıştır.
Ökaryot genlerinde, ekzonlar protein kodlayan bölgeleri oluştururken, intronlar kodlamayan ve transkripsiyon sonrası çıkarılan sekanslardır. Oluşan **mRNA**'ya, 5' ucuna **CAP** (şapka yapısı) eklenir, 3' ucuna ise **poliadenilasyon kuyruğu** (poli-A kuyruğu) takılarak stabilite ve çeviri verimliliği sağlanır. Alternatif kırpılma ile aynı gen farklı şekillerde kesilip birleştirilerek farklı proteinler üretilebilir; bu süreç **transkripsiyon** (DNA'dan RNA yapımı) ve ardından gelen **translasyon** (RNA'dan protein sentezi) aşamalarıyla tamamlanır.
Translasyonun üç farklı başlama biçimi vardır:

Kanonik başlatma, mRNA'nın 5′ ucundaki şapka [6] yapısına ve 3′ ucundaki poli(A) kuyruğuna bağlanan proteinlerle başlar; ribozom kompleksi 5′-3′ yönünde ilerleyerek çeviri başlatılır.

IRES (Internal Ribosome Entry Site) yoluyla başlatma, hücresel stres, viral enfeksiyon veya apoptoz gibi durumlarda kullanılır; bu mekanizma CAP bağımsızdır ve ribozom, mRNA'nın iç bölgelerinden translasyonu başlatır.

RAN (Repeat-Associated Non-ATG) translasyonu, özellikle uzamış tekrar bölgelerinde, klasik AUG dışındaki kodonlardan çeviri başlatılmasıyla gerçekleşir ve tekrar uzunluğuna bağlıdır [7].

1962 yılında, nükleik asitlerin moleküler yapısına ilişkin keşifleri ve bunun canlı materyalindeki bilgi transferi için önemini açıklayarak Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülünü, James Watson ve Maurice Wilkins ile birlikte kazanan Francis Crick, 1958 yılında yaptığı bir konuşmada, hücrenin yaşamında DNA'nın merkezî bir işlevi olduğunu belirtmiş ve bilgi akışının DNA'dan RNA'ya ve oradan da peptidlere dönüşerek gerçekleştiğini söylemiştir. Bu açıklama, yıllarca kabul gören DNA merkezli **Santral Dogma**'yı işaret etmiştirGünümüzde ise bu doktrin, hücre merkezli bir dönüşümle yerini **Bilişsel Bilginin Akış Doktrini** (*Cognitive Flow of Information*) ve ***Infoautopoiesis*** anlayışlarına bırakmıştır. Bu yaklaşım, yaşamın bilgi üretme, işleme ve kendini yenileme süreçleriyle entegre olduğunu açıklar. Ayrıca, yaşamın hücresel formunun çevresiyle uyum içinde olması gerektiği kabul edilmeye başlanmıştır [8]. Bu yaklaşımda, **senome**, **epigenome** ve **genome** birbirleriyle iletişim halindedir. **Senome** (Fiziksel), çevre ve organizma ile etkileşimlerin genomik olmayan hafıza yoluyla nesiller boyu aktarılan kayıtlar bütünü olarak tanımlanır ve duyusal yapıların maruz kaldığı elektromanyetik, elektriksel, titreşimsel ve mekanik uyarımların biyokimyasal sinyallere dönüşüm süreçlerini içerir. **Epigenome** (Kimyasal), DNA dizisinden bağımsız olarak kalıtılan, bir dokuda kendine özgü ekspresyon düzeni kuran, hafızaya alınan ve yavru hücrelere aktarılan kimyasal özellikleri ifade eder. **Genome** ise hücrede bulunan tüm DNA bilgilerinin toplamıdır.

DNA’daki varyasyonlar, genom boyutunda (örneğin, poliploidi), büyük ölçekli kromozom boyutunda ve küçük ölçekli gen boyutunda farklılık gösterebilir. Genel olarak varyasyonlar şu şekilde sınıflandırılabilir:
1. Tek Nükleotid Varyasyonları (*Single Nucleotide Variants* - SNVs): Genomdaki tek bir baz çiftinin başka bir baz çifti ile yer değiştirmesidir. Örneğin, bir pozisyonda "C" yerine "G" bulunması.

2. Küçük İnsersiyonlar ve Delesyonlar (*Indels*): Genomda birkaç baz çifti uzunluğunda küçük eklemeler (insersiyonlar) veya silinmeler (delesyonlar) oluşmasıdır. Genellikle 1-50 baz çifti büyüklüğündedir. Çerçeve kayması (frameshift) gibi etkiler yaratabilirler.

3. Tekrar Dizi Artışları (*Repeat Expansions*): Bazı kısa DNA dizilerinin (örneğin CAG, CGG gibi trinükleotid tekrarları) anormal şekilde çoğalmasıdır. Huntington hastalığı ve Fragile X sendromu gibi hastalıklarda görülür.

4. Kopya Sayısı Varyantları (*Copy Number Variants* - CNVs): Genetik materyalin belirli bölgelerindeki kopya sayısında artış (amplifikasyon) veya azalma (silinme) şeklinde oluşan değişikliklerdir. Kilobazlar veya daha büyük büyüklüklerde olabilirler.

5. Yapısal Varyasyonlar: Genomda büyük DNA parçalarının yer değiştirmesi (translokasyon), ters dönmesi (inversiyon), büyük delesyonlar veya insersiyonlar gibi yapısal değişikliklerdir.

6. **Sayısal Kromozom Anomalileri:** Kromozomların sayısında değişiklik olmasıdır (Aneuploidiler):

7. **Genom duplikasyonları:** Poliploidileri

8. **Mitokondriyal DNA Varyasyonları:** Mitokondri genomunda meydana gelen varyasyonlardır.

Germ Hattı ve Somatik Varyasyonlar:

- **Germ Hattı Varyasyonları:** Anne ve babadan kalıtılan ya da zigot öncesi oluşan varyasyonlardır ve nesilden nesile aktarılır.
- **Somatik Varyasyonlar:** Vücut hücrelerinde, zigot sonrası oluşan varyasyonlardır. Germ hücrelerinde oluşmadığı sürece kalıtılmazlar.

DNA varyasyonlarının patojenite (hastalıkla ilişkili özellik) açısından sınıflandırılması, klinik genetik açıdan son derece önemlidir. *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) ve *Association for Molecular Pathology* (AMP) tarafından önerilen standardize sınıflandırma sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır:

1. Patojenik (*Pathogenic*)
Patojenitesi kesin olarak belirlenmiş varyantlar. Yeterli kanıt mevcuttur
2. Olası Patojenik (*Likely Pathogenic*)
Patojen olma olasılığı yüksek olan varyantlar. Patojenik varyantlara benzer özellikler göstermekle birlikte daha az kanıt mevcuttur.
3. Belirsiz Öneme Sahip Varyant (VUS - *Variant of Uncertain Significance*)
Patojenitesi hakkında yeterli kanıt bulunmayan varyantlar. Kanıtlar biriktikçe patojenik tarafa ya da benign tarafa geçebilir.
4. Olası Benign (*Likely Benign*)
5. Benign (*Benign*)
Hastalığa neden olmadığı kesin olarak belirlenmiş varyantlar.

Bu sınıflandırma sistemi, klinisyenlere genetik test sonuçlarını yorumlamada ve hasta yönetiminde yol göstermektedir. Teknoloji ilerledikçe ve daha fazla veri toplandıkça, bir varyantın sınıflandırması zaman içinde değişebilir [9].

Moleküler genetikte varyantları tespit edebilmek için teknolojik yetkinliği ve hedefleri farklı olan pek çok teknoloji mevcuttur. Bunlar PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), RT-PCR (Reverse Transkriptaz PCR), RT-qPCR (Reverse Transkriptaz Kantitatif PCR), droplet dijital PCR, Pirosekans, kantitatif floresan PZR, fragman analizi, array CGH (Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon), Sanger dizi, yeni nesil dizileme (NGS) ve optik genom haritalama olarak sayılabilir [1]

Sonuç: Günümüzde genetik teknolojilerde yaşanan hızlı ilerlemeler, tıp alanında uzmanların genetik okuryazarlık ve terminolojiye hakimiyetini her zamankinden daha kritik hale getirmiştir. Hastaların genetik test sonuçlarını doğru yorumlayabilmek, kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirebilmek ve genetik temelli hastalıkların önlenmesi ile yönetiminde etkin rol oynayabilmek için tıbbi profesyonellerin bu alandaki bilgi birikimini sürekli güncellemeleri şarttır. Genetik bilginin tıp eğitim müfredatında temel bir yer edinmesi, multidisipliner sağlık ekiplerinin daha bilinçli kararlar almasını sağlayacak ve böylece hasta bakım kalitesini artıracaktır. Bu nedenle, genetik okuryazarlığın güçlendirilmesi, modern tıbbın vazgeçilmez bir parçası olarak kabul edilmeli ve tüm sağlık çalışanlarının öncelikli öğrenme hedeflerinden biri olmalıdır.

Kaynakçalar

1. Bamshad, M.J., D.A. Nickerson, and J.X. Chong, *Mendelian Gene Discovery: Fast and Furious with No End in Sight.* Am J Hum Genet, 2019. **105**(3): p. 448-455.
2. Lu, Y.F., et al., *Personalized medicine and human genetic diversity.* Cold Spring Harb Perspect Med, 2014. **4**(9): p. a008581.

3. Theunissen, T.E.J., et al., *Rapid Resolution of Blended or Composite Multigenic Disease in Infants by Whole-Exome Sequencing.* J Pediatr, 2017. **182**: p. 371-374 e2.
4. Parlato, R. and G. Kreiner, *Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle?* J Mol Med (Berl), 2013. **91**(5): p. 541-7.
5. Gorbunova, V., et al., *The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases.* Nature, 2021. **596**(7870): p. 43-53.
6. Sassi, C., et al., *Exploring dementia and neuronal ceroid lipofuscinosis genes in 100 FTD-like patients from 6 towns and rural villages on the Adriatic Sea cost of Apulia.* Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 6353.
7. Cleary, J.D., A. Pattamatta, and L.P.W. Ranum, *Repeat-associated non-ATG (RAN) translation.* J Biol Chem, 2018. **293**(42): p. 16127-16141.
8. Crick, F.H., *On protein synthesis.* Symp Soc Exp Biol, 1958. **12**: p. 138-63.
9. Biesecker, L.G., S.M. Harrison, and G. ClinGen Sequence Variant Interpretation Working, *The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants.* Genet Med, 2018. **20**(12): p. 1687-1688.

ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN LATE-ONSET POMPE DISEASE: A COMPREHENSIVE REVIEW

Dr. Hacer Durmuş Tekçe

İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

1. Introduction

Pompe disease, also known as glycogen storage disease type II or acid maltase deficiency, is a rare autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by mutations in the GAA gene encoding acid alpha-glucosidase (GAA). This enzyme is critical for the degradation of glycogen into glucose within lysosomes. The deficiency leads to glycogen accumulation in multiple tissues, particularly skeletal and cardiac muscle. Pompe disease presents in two major forms: infantile-onset and late-onset. Late-onset Pompe disease (LOPD) typically manifests after the first year of life and is characterized by progressive skeletal muscle weakness and respiratory insufficiency without significant cardiac involvement.

Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human GAA (rhGAA) has been a pivotal development in the treatment of Pompe disease. This review focuses on the clinical efficacy, challenges, and future directions of ERT in the management of LOPD.

2. Pathophysiology of LOPD and Rationale for ERT

In LOPD, partial residual GAA activity allows survival beyond infancy but is insufficient to prevent progressive glycogen accumulation. The resulting lysosomal and cytoplasmic dysfunction leads to myofiber damage, inflammation, and fibrosis, particularly affecting axial and limb-girdle muscles, as well as the diaphragm. The rationale for ERT is to provide exogenous rhGAA that is taken up by cells via mannose-6-phosphate receptors and delivered to lysosomes to degrade accumulated glycogen.

3. Enzyme Replacement Therapy: Mechanism and Administration

ERT for Pompe disease uses alglucosidase alfa (Myozyme or Lumizyme), produced through recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. The standard dosing regimen is 20 mg/kg biweekly, administered intravenously. Clinical uptake and efficacy depend on the distribution of mannose-6-phosphate receptors and the ability of the enzyme to reach affected tissues, particularly skeletal muscle.

4. Clinical Efficacy of ERT in LOPD

Several pivotal studies, including the Late-Onset Treatment Study (LOTS), have demonstrated that ERT can stabilize or modestly improve motor and respiratory function in LOPD. Improvements in 6-minute walk test (6MWT) distances and forced vital capacity (FVC), especially in the upright position, have been documented. Patients with earlier initiation of therapy and less advanced disease tend to respond better.

ERT is associated with prolonged survival, delayed need for ventilatory support, and improved quality of life. However, the response is often incomplete and varies between individuals, with some patients experiencing continued disease progression despite treatment.

5. Limitations and Challenges of ERT

Despite its benefits, ERT has several limitations:

Limited skeletal muscle uptake: Due to low expression of mannose-6-phosphate receptors, skeletal muscle cells take up rhGAA inefficiently.
Immunogenicity: Some patients develop antibodies against rhGAA, potentially reducing efficacy or causing infusion-associated reactions.
Variable clinical response: Factors such as age at treatment initiation, disease severity, and genotype influence response.
High cost and lifelong requirement: ERT is expensive and requires regular infusions throughout the patient's life.

6. Monitoring and Outcome Measures

Monitoring of LOPD patients on ERT includes regular assessments of motor function (6MWT, muscle strength testing), respiratory function (FVC, maximal inspiratory pressure), and quality of life metrics. Creatine kinase levels and imaging studies (MRI of skeletal muscles) can provide additional insights into disease progression and treatment response.

7. Future Directions and Emerging Therapies

Research is ongoing to improve outcomes for LOPD patients. Approaches include:
Next-generation ERT: Molecules with improved muscle uptake, such as avalglucosidase alfa (Nexviazyme), show promise in increasing efficacy.
Gene therapy: Aims to introduce functional copies of GAA using viral vectors for sustained enzyme production.
Pharmacological chaperones: Small molecules that stabilize mutant GAA to enhance its activity.
Combination therapies: Strategies combining ERT with anti-inflammatory or autophagy-enhancing agents.

8. Conclusion

ERT has significantly altered the natural history of late-onset Pompe disease, offering stabilization of disease and improved survival. However, its limitations necessitate ongoing research into more effective and durable treatments. Personalized approaches, early diagnosis, and integrated multidisciplinary care remain critical to optimizing outcomes in LOPD.

CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROMES: SUMMARY AND UPDATE

Dr. Hacer Durmuş Tekçe

İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are a heterogeneous group of rare inherited neuromuscular junction disorders characterized by impaired synaptic transmission. These syndromes typically present during infancy with fluctuating muscle weakness affecting ocular, bulbar, and limb muscles, although late-onset forms have also been reported.

CMS are categorized based on the anatomical site of dysfunction—presynaptic, synaptic (basal lamina), or postsynaptic. Advances in genetic sequencing, especially whole exome sequencing, have led to the identification of more than 30 associated genes. Most CMS cases are inherited in an autosomal recessive pattern, although autosomal dominant mutations exist, especially in slow-channel syndromes.

The most common CMS subtype involves mutations in the epsilon subunit of the acetylcholine receptor (CHRNE), leading to primary AChR deficiency. Patients typically exhibit ptosis, ophthalmoparesis, and proximal limb weakness. Rapsyn and DOK7 deficiencies also contribute to postsynaptic dysfunction, while COLQ mutations cause endplate acetylcholinesterase deficiency, categorized under synaptic forms. ChAT deficiency is the prototype of presynaptic CMS, often manifesting with episodic apnea in neonates.

Diagnosis is based on clinical features, neurophysiology (repetitive nerve stimulation and single fiber EMG), and supported by genetic testing. Unlike autoimmune myasthenia gravis, autoantibodies are absent. Muscle biopsy and CK levels are typically normal, though specific findings such as tubular aggregates may be seen in glycosylation-defect syndromes.

Treatment is individualized based on the genetic subtype. Pyridostigmine is commonly used but may worsen symptoms in some subtypes such as COLQ and DOK7 mutations. Beta-2 adrenergic agonists (e.g., albuterol, salbutamol) show benefit in COLQ, DOK7, and other postsynaptic forms. 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) is used in some subtypes to enhance presynaptic acetylcholine release. Genetic testing guides therapy and avoids unnecessary immunosuppressive treatments.

Supportive care is vital and includes respiratory monitoring, nutritional support (e.g., gastrostomy in feeding difficulty), orthopedic management (e.g., scoliosis), and developmental assessments. The emergence of gene-based and antisense oligonucleotide therapies holds promise for future disease-specific interventions.

Tablo II. Konjenital Miyastenik Sendromlarda Ayırıcı Tanı

Yenidoğan, Bebeklik ve Çocukluk Dönemi	**Erişkin Dönem**
Mitokondriyal miyopati	Seropozitif ve seronegatif form otoimmün miyastenia gravis
Konjenital miyopatiler (nemalin myopati, miyotübüler miyopati, santral kor miyopati)	Mitokondriyal miyopati
Konjenital musküler distrofiler	Fasiyoskapulohumeral distrofi
'Limb-girdle' musküler distrofi	'Limb-girdle' musküler distrofi
Süt çocuğu döneminde miyotonik distrofi	Kronik yorgunluk sendromu
Spinal musküler atrofi	Miyotonik distrofi
Beyin sapı hastalıkları	
İnfantil botulizm	
Seropozitif ve seronegatif otoimmün miyastenia gravis*	

*İlk bir yaşta otoimmun miyastenia gravis beklenmez

NÖROGENETİK HASTALIKLARDA YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR: METABOLOMİK VE LİPİDOMİK

Asuman Gedikbaşı MD, PhD

İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enatitüsü, Tıbbi Genetik BD
Beslenme ve Metabolizma BD

Postgenomik Dönem ve"Omiks" Bilimi: Biyolojik bilimlerde, "–omics" ile biten çalışmalara verilen informal isim olan "omik" terimi, Latince -ome ekinden "tamlık, bütünlük" anlamında türemiştir, bu analizlerde, birkaç analit değil, incelenen matriksin tümünde pek çok analit ölçümü yapılmaktadır. Genom terimi ilk olarak, 1920'de Hans Winkler tarafından "gene" ve "om" ifadelerinin birleştirilmesi ile kullanılmış ve genomik analizlerin öncülük ettiği bu bütünsel analiz yaklaşımı, 2000'li yıllarda transkriptomik, proteomik, metabolomik, lipidomik, glikomik gibi pek çok alana yayılarak, laboratuvarlarda yüksek-çıktılı veri teknolojileri çağını başlatmıştır. DNA' daki genetik bilginin RNA'ya transferi ve posttranskripsiyonel düzenlemeler sonrası oluşan mRNA (mesenger RNA) yani transkriptlerin analizi transkriptomu, bir hücrede ifade edilen tüm proteinler kümesi ise proteomu tarif eder. Genlerin ifade profilini (ekspresyon) çıkarmak olarak bilinen transkriptomik ve proteomik çalışmalar, belirli bir dokuda, bir uyaran sonucu ve çevresel etkiler altında dinamik olarak ifade edilen her bir proteinin, yapısı ve fonksiyonunun incelenmesine olanak sağladığı gibi, gen-gen, protein-protein etkileşimlerini de ortaya koymaktadır. İnsan Genom Projesi (HGP), Ekim 1990'da başlayıp Nisan 2003' te tamamlandıktan hemen sonra, elde edilen sonuçlar, biyolojik süreçleri fonksiyonel ve yapısal olarak incelemeye odaklanan yeni bir analitik dönemi başlatmıştır. Metabolitler genom, transkriptom ve proteom aktivitesinin son ürünleridir, bu nedenle hücresel aktivitenin doğrudan imzalarını temsil eder. Metabolomun fenotipe en yakın bağlantı olarak ele alınmasının nedeni dinamik değişikliklerin doğrudan ve hassas ölçüsünü sağlamasıdır. Genomun aşağı akış çıktısı olmasının yanı sıra, aynı zamanda çevreden gelen yukarı akış girdisini de doğrudan yansıtması ve böylece genom ile çevre arasındaki etkileşimi keşfetmemize olanak tanımasıdır. Daha açık bir ifadeyle, biyolojik bağlamda, genlerdeki bilgi kalıtsaldır ve genotipler bireyin potansiyelini tanımlar ve «ne olabileceğini söyler». Metabolitler ise bize gerçekte ne olduğunu söyler yani mevcut fonksiyonel (fizyolojik veya sistemin gelişimsel) durumu söyler. Metabolit seviyeleri, iç mikrobiyom, oksidatif stres ve inflamasyon ve maruz kaldığımız dış iklim, kirleticiler, patojenler, yiyecek, ilaçlar ve sosyal etkileşimler dahil olmak üzere birçok farklı çevresel risk faktörünün sinerjik etkilerinden önemli ölçüde etkilenir. Yaşamımız boyunca maruz kaldığımız bu maruziyetler aynı zamanda fenotipimizi de tanımlar. Metabolitler biyokimyasal yolaklara aracılık etmenin yanı sıra enerji dönüşüm reaksiyonlarının substratları ve ürünleri olarak, biyolojik süreçlerde sinyal molekülleri (veya ikincil haberciler), epigenetik modifikasyonlar ve protein aktivitesi düzenlenmesinde de geniş kapsamlı biyokimyasal etkilere sahiptir.

Metabolomik, biyolojik süreçleri birbirine bağlayan metabolik yolların ürünleri olan düşük moleküler ağırlıklı (< 1500 Da) metabolitleri tanımlamayı ve ölçmeyi amaçlayan, sürekli büyüyen, veri odaklı, yüksek verimli bir alandır. İnsan Metabolom Projesi [Human Metabolome Project (HMP)]; 1. Hastalıkların tanımlanması, teşhisi ve tedavisiyle tedaviye yanıt sürecini incelemede metabolomla hastalık arasında metabolik yolaklar üzerinden ilişki kurulması 2. İlaç metabolizması ve toksikolojisinin değerlendirilmesi 3. İnsan metabolizması ve insan genomu arasında bir bağlantı oluşturulması 4. Metabolomik çalışmalar için bir yazılım geliştirilmesi amaçlarına yönelik olarak 2005 yılında yapılandırılmıştır. İnsan Metabolomu Veritabanı (HMDB), insan vücudunda bulunan küçük molekül metabolitleri hakkında ayrıntılı bilgi içeren, serbestçe erişilebilen bir elektronik veritabanıdır. Metabolomik, klinik kimya, biyobelirteç keşfi

ve genel eğitim uygulamalarında kullanılması amaçlanmıştır. Veritabanı, üç tür veriyi içerecek veya birbirine bağlayacak şekilde tasarlanmıştır: 1) kimyasal veriler, 2) klinik veriler ve 3) moleküler biyoloji/biyokimya verileri. Veritabanı, hem suda çözünen hem de lipitte çözünen metabolitler dahil olmak üzere 220.945 metabolit girişi içerir. Ek olarak, 8.610 protein dizisi (enzimler ve taşıyıcılar) bu metabolit girişlerine bağlanmıştır. Her MetaboCard girişi, bilgilerin 2/3'ünün kimyasal/klinik verilere ve diğer 1/3'ünün enzimatik veya biyokimyasal verilere ayrıldığı 130 veri alanı içerir. Birçok veri alanı diğer veritabanlarına (KEGG , PubChem , MetaCyc , ChEBI , PDB , UniProt ve GenBank) ve çeşitli yapı ve yol görüntüleme uygulamalarına hiper bağlantılıdır. HMDB veritabanı kapsamlı metin, dizi, kimyasal yapı, MS ve NMR spektral sorgu aramalarını destekler. Dört ek veritabanı, DrugBank , T3DB , SMPDB ve FooDB de HMDB veritabanı paketinin bir parçasıdır. DrugBank ~2832 ilaç ve 800 ilaç metaboliti hakkında eşdeğer bilgi içerir, T3DB ~3670 yaygın toksin ve çevre kirleticisi hakkında bilgi içerir, SMPDB ~132.335 insan metabolizması, ilaç ve hastalık yolu ile diğer organizmalar için ~60.628 yol için yol diyagramları içerirken, FooDB ~70.000 gıda bileşeni ve gıda katkı maddesi hakkında eşdeğer bilgi içerir.

Lipidomik ise hücre, doku, organ veya organizmaya ait lipidomu geniş ölçekli olarak araştıran ve lipit metabolizmasındaki yolakları açığa çıkarmak üzere gelişen bir bilim dalıdır. Günümüzde, bir hücre, doku, organ veya organizmanın yapısında yer alan tüm lipitleri ifade etmek için lipidom terimi kullanılmaktadır Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) desteğiyle, 2003 yılında, çok merkezli bir araştırma konsorsiyumu olarak kurulmuş olan Lipid Metabolites And Pathways Strategy yeni lipitlerin tanımlanması ve kantifikasyonuna önemli katkılar vermiştir. LIPID MAPS® Yapı Veritabanı (LMSD)bu gün için 49.689 lipid alt türünü tanımlamaktadır.

Yöntemsel olarak keşif tabanlı klinik metabolomik iş akışı, hedefsiz ve hedefli metabolomik yaklaşımı bir araya getirir. Kapsamlı hedefsiz profillemeden, veri işleme, istatistiksel analizler, yolak analizleri ve metabolit tanımlama ile hedefli tandem MS kantifikasyonuna kadar uzanır. Hedefsiz Metabolomik varsayımsal bir tarza sahiptir ve metabolom hakkında önceden bilgi sahibi olmadan, çıkarılan bir numunede bulunan en geniş metabolit yelpazesini ölçmeyi amaçlar. Hedefsiz deneylerde metabolit atama sorunlarıyla karşı karşıya kalındığında, büyük ölçekli hedefli metabolomiklerin ortaya çıkmasına doğru bir paradigma kayması gözlemlenmiştir. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi (HRMS), moleküllerin kütle-yük oranını (m/z) ölçmede en yüksek hassasiyeti sağlayan bir tekniği ifade eder. Yüksek hassasiyeti, seçiciliği, sağlamlığı ve verimi nedeniyle, çoklu reaksiyon izleme (MRM) modunda çalışan üçlü dört kutuplu cihazlar (QqQ), metabolomik profillemede iyi bir yaklaşım sağlar ve birden fazla ana metabolik yolda yer alan yüzlerce metabolitin eş zamanlı hedefli analizine olanak tanır. Çoklu reaksiyon izleme (MRM, Seçici Reaksiyon İzleme – SRM olarak da bilinir), matriks içindeki bileşikleri seçici bir şekilde ölçebilen spesifik ve hassas bir kütle spektrometrisi tekniğidir. Öncelikle ilgi duyulan bileşiğe karşılık gelen iyonu hedef alan ve ardından bu hedef iyonun parçalanarak bir dizi yavru iyon üreten üçlü dört kutuplu bir MS kullanır. Bu parçalanmış yavru iyonlardan biri (veya daha fazlası) kantitasyon amaçları için seçilebilir. Sadece bu iki kriteri de karşılayan bileşikler, yani ilgi duyulan molekülün kütlesine karşılık gelen spesifik ana iyon ve spesifik yavru iyonlar kütle spektrometresi içinde izole edilir. Kütle spektrometresine akan diğer tüm iyonları göz ardı ederek, deney doğruluğu korurken hassasiyet kazanır.

Diğer 'omik yaklaşımların aksine, metabolit özelliklerinin açıklaması, tanımlanması ve doğrulanması, metabolomun geniş fizikokimyasal çeşitliliği nedeniyle hala bir darboğaz olarak kabul edilir. Temel olarak, metabolitler kendi başlarına "dizilenemez" ve bu da belirli bir kimyasal yapının in-siliko tahmininde zorluklara yol açar. HMDB ve METLIN gibi veritabanı küratörlüğünde gözlemlenen mevcut ilerlemeye rağmen, hedeflenmemiş bir yaklaşımda tespit edilen tüm metabolit özelliklerinin yalnızca çok küçük bir alt kümesi (%10'un altında) kesin olarak tanımlanabilir ve tanısal güce sahip olabilir.

Nörogenetik Hastalıklarda Metabolomik-Lipidomik: İnsan beyninin, işlevini sürdürmek için toplam vücut enerjisinin %20'sine kadarını metabolik olarak kullandığı iyi bilinmektedir. Bu bilgi, insan korteksinde enerji üretiminde yer alan genlerin insan olmayan primatlara kıyasla muazzam bir şekilde arttığına dair evrimsel bulgularla desteklenmektedir. Enerji homeostazı, birbirine bağlı merkezi karbon ve sinyal yollarındaki biyokimyasal reaksiyonlara aracılık eden küçük moleküllü metabolitler tarafından korunur. Nörodejeneratif bozuklukların merkezi karbon enerji metabolizmasındaki ve türetilen oksidatif stresteki değişikliklerle ilişkili olduğu ve hatta belki de bunlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak, fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında gösterilen azaltılmış glikoz metabolizmasının ötesindeki bu metabolik değişiklikler büyük ölçüde keşfedilmemiştir. Bu bağlamda, nörogenetik hastalıkların patofizyolojik süreciyle ilişkili metabolik değişiklikleri kapsamlı bir şekilde araştırmak için metabolomiklerin kullanımı önemli ilgi görmektedir. Omik çalışmalarının çıktısı, oksidatif strese karşı nöronal hassasiyetle ilişkili hızlı yaşlanmanın hücresel özelliklerini gösterir. Metabolit ve yolak seviyesindeki değişiklikler, mitokondride bozulmuş enerji üretimini ve aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu vurgular ve bu da DNA, elektron taşıma zinciri proteinleri ve plazma membran redoks sisteminde oksidatif hasara yol açar (oksidasyon sonucu amino asitlerin, nükleik asitlerin ve lipitlerin işlev ve yapısal bütünlüğünün kaybı). Ayrıca beyinde bozulmuş besin taşınması, nörotransmisyon ve hücreden hücreye iletişimin nörodejeneratif bir kaskadını tetiklediği ve sinaps işlev bozukluğuna ve kaybına yol açtığı düşünülmektedir.

Tüm insan dokuları arasında beyin, yağ dokularından sonra en yüksek ikinci lipid içeriğine sahiptir ve kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. Kütle spektrometrisi teknolojileri, plazma HDL'nin moleküler karmaşıklığına ilişkin anlayışımızda devrim yaratmış, 250'den fazla protein ve 200'den fazla farklı lipitten oluşan partiküllerin varlığını göstermiştir. Bu proteinler ve lipitler, benzersiz moleküler imzalara sahip bileşimsel olarak farklı HDL alt türlerini oluşturmak üzere bir araya gelir. Bu alt türler çeşitli metabolik yolları etkiler. 8 Kütle spektrometrisindeki hassasiyet iyileştirmeleri artık CSF-Lps'nin benzer karakterizasyonlarına olanak tanır. Organ homeostazı, hücre oluşumu ve bakımı ve sinyal iletimi dahil olmak üzere beyin fonksiyonlarında rol oynayan başlıca lipidler fosfatidilkolinler (PC), kolesterol (Chol), fosfatidiletanolamin (PE), fosfatidilserin (PS) ve Sfingomiyelin (SM) dir. Apolipoprotein E, astrositlerde sentezlenir ve kolesterol açısından zengin apolipoprotein (APOE-Chol) oluşumu ve salgılanması yoluyla nöronlara aktarılır. Fosfolipaz A (PLA), fosfolipaz C (PLC) ve fosfolipaz D (PLD) tarafından gliserofosfolipidlerin parçalanması, ikinci habercilerin oluşumuna yol açar. Nörogelişim, seramid sentaz 2 (CerS2), seramid galaktosiltransferaz (CST), seramid galaktosiltransferaz (CGT) ve N-asetil-α-nöraminidaz 3 (Neu3) gibi lipid senteziyle ilişkili enzimlerin düzenlenmesi yoluyla ilerler.

Genom, Epigenom ve Senom Kavramı: Çevresel stresörlerin doğrudan etkisi altındaki genomun son ürünü olarak metabolom, gen ve çevrenin entegre etkisini ölçmemize olanak tanır ve bu da ekspozomun değerlendirilmesini sağlar. İlk kez 1853'te, İngiliz fizyolog Thomas

Henry Huxley, Alman hücre teorisini sert bir şekilde eleştirerek çekirdekteki bilginin değişmez olmadığını belirtmesi, günümüzde biyolojinin 'epigenetik' kavramının anahtarı olarak kabul edilebilir. Thomas Henry Huxley'in hipotezine göre, hücrelerin üç hafıza depolama ortamı temsil ettiği ileri sürülmüştür. Genom ve epigenomun yukarısında, biyoelektrik senom, plazma zarıyla yakın ilişki içinde hareket eder. Sinir bilimlerindeki son gelişmeler, duyguların, hislerin, qualia'nın ve bilincin kimya ve temel biyolojiye dayalı çok gerçek biyolojik fenomenler olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Her atomun kendi elektromanyetik alanını (EMF) ürettiği iyi anlaşılmıştır. Örneğin, Manyetik Rezonans Görüntüleme bu olguya bağlıdır. Her canlı organizma bu elektriksel duruma ve her tür maddeyi üreten atomik bağları mümkün kılan ortaya çıkan elektrostatik çekim kuvvetlerine bağımlıdır. Biyolojik zarlarda, özellikle plazma zarında, iyon kanalı ve transport aktiviteleri biyoelektrik alanlar üretir ve bunlar aynı zamanda hücre, doku ve organa özgü alanlar üretmek üzere toplanır. Özellikle belirgin biyoelektrik alanlar nöronlar tarafından üretilir ve tüm sinir ağlarını senkronize eden geri bildirim döngüleri oluşturur. Bu tür güçlü biyoelektrik alanlar beyin etrafına uzanır ve rutin olarak elektroensefalogramlarda (EEG'ler) ölçülebilen yerel alan potansiyelleri (LFP'ler) olarak yeniden düzenlenebilir. Tüm bu elektrodinamik alanlar, hatta biyofotonik olanlar bile, tüm karmaşık çok hücreli organizmalarda sperm aktivasyonu, embriyonik gelişim, hücre göçü, kök hücre farklılaşması, hücre yenilenmesi ve gen ifadesi için çok önemli olan transmembran potansiyelleri olarak işlev görür. Senom, iyon kanalları ve taşıyıcılar, veziküller ve tüm endositotik ağ ile donatılmış plazma zarını kapsar. Epigenom, Senomdan Genom'a beslenen tüm yapıları kapsar ve Senom ile Genom arasındaki dinamik geri bildirimler için akıllı bir "çevirmen" görevi görür.

Metabolomik ile üretilen veriler, genomik analiz tarafından sağlanan verilerle dikkate değer şekilde tutarlıdır. Genom çapındaki ilişkilendirme çalışmalarının (GWAS) ve metabolomik profillemenin entegrasyonu, genetik polimorfizmlerin insan metabolomunu nasıl etkilediğine dair önemli içgörüler ortaya çıkarmış ve metabolik özellikler ile biyomedikal ve farmasötik ilgi alanları arasında güçlü bir ilişki sağlamıştır. Kandaki tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile metabolit seviyeleri arasındaki ilişkilerin haritası çıkarılmış, genetik ve çevresel faktörlerin metabolit seviyesi varyansına katkısı GWAS çalışma sonuçlarına dayanarak tahmin edilmiştir. Hücresel enerji metabolizması ve nöronal fonksiyonda yer alan genlerin yüksek ifadesi, en yüksek enerji talep eden hücreler olarak, enerji homeostazındaki ve oksidatif stresteki değişikliklere karşı oldukça hassas olan belirli metabolik profillere yol açmıştır.

Sonuç ve Gelecek Perspektif: Klasik bir metabolomik çalışma için genel iş akışı; deneysel tasarım, örnek hazırlama ve depolama, profilleme, veri analizi, doğrulama ve yorumlama gibi çeşitli adımları içerir. Son birkaç on yılda, hasta örneklerinde belirli metabolik profilleri tanımlayan çalışmalarda muazzam bir ilerleme kaydedildi. Bu çalışmalar, örneğin multiple sklerozda (MS) sağlıklı deneklerden ve ayrıca diğer MS ile ilişkili hastalıklardan ayırt etmek için yeni belirteçlerin tanımlanmasına yol açtı ve ayrıca hastalığın birden fazla evresini tedavi etmek için yeni terapötiklerin keşfini ilerletti. Ancak sonuçlar ,örnek toplama ve hazırlama için kullanılan yöntemlerdeki ayrıca veri analizinde kullanılan yöntemlerdeki tutarsızlıklar nedeniyle değişkendir. Sonraki çalışmalar örnek büyüklüklerine, metabolit profili için kullanılan biyolojik matrisin doğasına ve kullanılan metabolomik yaklaşım ve platforma dayanarak, tekniğin standardizasyonuna yönelmektedir. Bu popülasyon çalışmaları, ortaya çıkarılan metabolik değişiklikleri farklı şekilde ifade edilen proteinler ve genler ve klinik meta verilerle (hastanın cinsiyeti, vücut kitle indeksi, kan-beyin bariyeri geçirgenliği, yapısal ve işlevsel nörogörüntüleme sonuçları vb) ilişkilendirmemize olanak tanıyacaktır. Metabolomik yaklaşımların gücü, hastalığı teşhis etmek için küçük molekül belirteçlerinin ötesinde, , klinik olarak iyi karakterize edilmiş hastaların ve sağlıklı yaşlı kontrollerin büyük ölçekli kohort

çalışmalarında olacaktır. Hastalığı yavaşlatmak veya önlemek için etkili terapötik stratejilerin tasarımı için *in-vivo* modellemeyi geliştirecektir.

Nörolojik araştırmaların ilerlemesi, beyin fonksiyonlarını ve tıbbi uygulamaları sistematik olarak anlamak için temel bilim, teknoloji ve klinik araştırma gibi alanları kapsayan disiplinler arası işbirlikçi bir yaklaşım gerektirir. Başlangıç noktası olarak, yapay zeka teknolojisiyle birleştirilmiş çoklu omikler kullanılarak insan beyni örneklerinin analizi, beyindeki moleküler ağları çözmek için gerekli kritik bilgileri sağlayacaktır.

NADİR HASTALIKLARDA TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ: GENİŞLETİLMİŞ TARAMA TESTLERİ

Prof. Dr. Gülden Gökçay

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Nadir hastalıklar, sayıları 8000 civarında özellikle çocukları etkileyen, yüzde 80'ini genetik geçişli hastalıklardır. Nadir hastalıklı çocukların yüzde 30'unun 5 yaşına gelmeden hayatını kaybettiği bilinmektedir. Bu durumun en temel nedeni, hastalıkların tanılarının kısa sürede konulamaması ve tedavi gecikmesidir. Nadir hastalıkların önemli bölümünü oluşturan kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH), karmaşık klinik bulgular gösterir ve tek tek nadir görülseler de birlikte toplumda görülme oranları yüksektir. KMH'ların erken dönemde saptanması ve zamanında tedavi başlanabilmesi amacıyla, tüm dünyada yenidoğan bebeklerde doğumdan hemen sonra sayıları giderek artan hastalık için taramalar yapılmaktadır. Yenidoğan taramalarının ilk örneği fenilketonüride uygulanmıştır. Guthrie tarafından kuru kan damlasında geliştirilen tarama testi ile 1963 yılında ilk tarama programı başlatılmıştır. Taranan hastalıkların sayısı, 1990'larda özellikle tek örnekten pek çok hastalığın taranmasını sağlayan ardışık kütle spektrometrisinin (MS/MS) kullanıma girmesi ile hızla artmıştır. Günümüzde 50'nin üzerinde hastalık bu yöntemle kısa sürede taranabilmektedir. Yenidoğan tarama programları, son 50 yılda halk sağlığı alanında büyük bir başarı olarak kabul edilmektedir. Birçok amino asit bozukluğunu, organik asidemiyi ve yağ asidi oksidasyon bozukluklarını içeren KMH'ların taranması için yaygın olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde Ulusal yenidoğan tarama programı, fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biyotidinaz eksikliği, kistik fibrozis, konjenital adrenal hiperplazisi ve spinal müsküler atrofi hastalıklarının tanısı için uygulanmaktadır. Bir hastalığın erken taranması ve tedavisinin başarılı bir şekilde yürütülmesi için, 1968 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün tarama programına girecek hastalıklar için yayınladığı Wilson ve Jungner kriterleri (Tablo) ve güncellemeleri halen taramada altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak pratikte ülkeler, hatta aynı ülkedeki bölgeler arasında bile taranan hastalıkların sayısında belirgin farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Avrupa Birliği ülkelerinde son dönemde bu programda öne çıkan ülke İtalya olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde eyaletlerde tarama programlarında önerilen ortak paneldeki 60'ın üzerinde hastalık taranmaktadır.

Tablo. Yenidoğan tarama programı hastalık belirleme kriterleri (Wilson& Jungner,1968)

1.Taranacak durum önemli bir sağlık sorunu olmalıdır.
2. Hastalar için kabul edilmiş tedavi olmalıdır.
3. Tanı ve tedavi olanakları olmalıdır.
4. Hatalığın tanımlanabilir latent, ya da erken bulgu veren bir evresi olmalıdır.
5. Hastalık taraması için bir test veya inceleme yöntemi bulunmalıdır.
6. Test toplum tarafından kabul görmelidir.
7. Hastalığın doğal seyri yeterince anlaşılmış olmalıdır.
8. Kimlerin tedavi edileceğine ilişkin fikir birliği olmalıdır.
9. Bir vakanın belirlenmesi için gereken harcama, aksi durumda yapılacak harcamalarla dengede olmalıdır.
10. Tarama işi tek seferlik değil, devamlı bir süreç olmalıdır.

Genişletilmiş yenidoğan taraması (GYT) test, tanı, izlem, tedavi, eğitim ve değerlendirmeyi de içeren kapsayıcı bir program olarak yapılandırılmalıdır. Program asemptomatik yenidoğanlarda erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalitede anlamlı azalma sağlamalı, düşük maliyetli, hızlı sonuç veren, kesin sonucu olan testlerle uygulanmalıdır. Programlar koordine olarak ulusal düzeyde yönetilmeli ve sürekli iyileştirme teşvik edilmelidir.

Ülkemizde MS/MS ile çok sayıda yağ asidi oksidasyon bozukluğunun, organik asidemilerin ve üre döngüsü bozukluklarının birlikte taranmasını içeren pilot çalışmalar bu hastalıkların ülkemizde sıklıklarının yüksek olduğunu desteklemektedir. Bu veriler Türkiye'de KMH'ların erken tanısı için MS/MS yöntemiyle GYT'ye geçilmesi gerekliliğini yansıtmaktadır. Tüm yenidoğanlara erken tanının sağlanabilmesi için Ankara ve İstanbul dışında da bölgesel tarama merkezleri geliştirilmelidir. Yenidoğan taramaları sağlıklı nesiller için tüm çocuklarımızın hakkıdır.

SÖZEL BİLDİRİLER

AİLEVİ MULTİPL SKLEROZ VE OTOZOMAL DOMİNANT HEREDİTER NÖROPATİ BİRLİKTELİĞİ: PMP22 DUPLİKASYONU OLAN BİR AİLE

Şeyma Benli[1], Mehmet Fatih Yetkin[2], Zakhiriddin Khojakulov[3], Ayşe Nazlı Başak[3]

[1]Afşin Devlet Hastanesi/Kahramanmaraş,

[2] Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi/Kayseri,

[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi/İstanbul

Giriş: Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1A (CMT1A) ilerleyici distal güçsüzlük, duyusal kayıp ve ayak deformiteleri ile karakterize en yaygın kalıtsal periferik nöropatidir. Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin otoimmün kaynaklı, kronik ve progresif enflamatuar demiyelinizan bir hastalığıdır. Her iki hastalık da demiyelinizasyonu içerse de literatürde eşzamanlı oluşumları son derece nadirdir. CMT1A ve MS'nin bir arada varlığı, özellikle immün yanıt ve genetik yatkınlıklar bağlamında ortak potansiyel mekanizmalar hakkında önemli soruları gündeme getirmektedir. Bu ailede bu iki bozukluğun nadir bir kombinasyonunu vurgulayarak, periferik ve merkezi sinir sistemi (MSS) demiyelinasyonu arasındaki olası etkileşim hakkında daha fazla bilgi sağlamayı amaçladık.

Olgu: MS tanılı alemtuzumab tedavisi alan 27 yaşında kadın hasta MS polikliniğine her iki ayakta çorap tarzı olan uyuşma şikâyeti üzerine başvurdu. Nörolojik Muayenesinde; alt ekstremitelerde bilateral ayak bileği fleksiyonu ve ekstansiyonunda silik parezi, alt ekstremiteler boyunca derin tendon reflekslerinde azalma, bilateral çekiç parmak ve pes cavus'u mevcuttu. Bu şikayetleri üzerine EMG yapıldı. Duyu yanıtları yaygın olarak elde edilemedi. Motor sinir ileti hızlarında yaygın uniform yavaşlama izlendi. İletim bloğu veya temporal dispersiyon izlenmedi.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GEVHER NESİBE HASTANESİ

Patient: BANU BOYA **Age:** 29 Years 3 Months
Date of Birth: 01.01.1994

Sensory NCS

Nerve / Sites	Rec. Site	Latency ms	Peak Ampl µV
L DIGITAL III			
1. BiLEK	3. PARMAK	0,00	
R DIGITAL III			
1. BiLEK	3. PARMAK	0,00	
L DIGITAL V - ULNAR			
1. BILEK	5. PARMAK	0,00	
R DIGITAL V - ULNAR			
1. BILEK	5. PARMAK	0,00	
L SURAL - Lat Malleolus			
1. Calf	Lat Malleolus	0,00	
R SURAL - Lat Malleolus			
1. Calf	Lat Malleolus	0,00	

L DIGITAL III: Yanit alinamadi

L DIGITAL V - ULNAR: Yanit alinamadi

R DIGITAL III: Yanit alinamadi

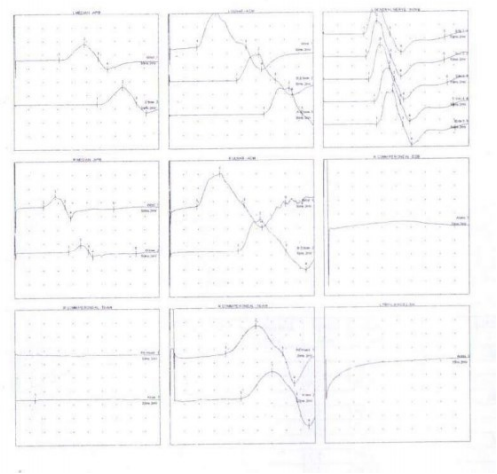
R DIGITAL V - ULNAR: Yanit alinamadi

L SURAL - Lat Malleolus: Yanit alinamadi

R SURAL - Lat Malleolus: Yanit alinamadi

Motor NCS

Nerve / Sites	Latency ms	Ampl mV	Distance cm	Velocity m/s
L MEDIAN - APB				
1. Wrist	9,35	2,3		
2. Elbow	17,20	2,6	23	29,3
R MEDIAN - APB				
1. Wrist	9,95	1,5		
2. Elbow	18,60	1,0	22	25,4
L ULNAR - ADM				
1. Wrist	5,90	5,2		
2. B.Elbow	13,95	3,8	18	22,4
3. A.Elbow	19,65	3,8	15	26,3
R ULNAR - ADM				
1. Wrist	5,75	4,8		
2. B.Elbow	14,05	4,7	23	27,7
R COMM PERONEAL - EDB				
1. Ankle	0,00			
L TIBIAL (KNEE) - AH				
1. Ankle	0,00	0,0		
L ULNAR - Inching				
1. Site 1	14,05	4,5		
2. Site 2	14,70	5,3		
3. Site 3	15,60	5,2		
4. Site 4	17,60	4,9		
5. Site 5	18,40	5,0		



Hastada kombine santral ve periferik demiyelinizasyon düşünüldü. Etyolojiler açısından literatür taraması yapıldı. Nörofascin 155, MOG VE NMO antikorları negatif saptandı.

Box 1 Differential diagnosis of CCPD

Acquired
Immune mediated:
- CIDP and its variants
- GBS and its variants (Bickerstaff's encephalitis)
- Neurosarcoidosis
- Less commonly: MS, NMO, MOGAD

Malignancy:
- Paraneoplastic disorders
- Neurolymphomatosis

Drugs and toxins:
- Toluene, N-hexane
- Immune checkpoint inhibitors
- Tacrolimus
- Anti-TNF therapy

Vitamin E deficiency: malabsorption syndromes
Infections:
- Leprosy
- HTLV-1

#Inherited:
Mitochondrial disorders:
- NARP
- Pyruvate dehydrogenase deficiency syndromes
- MNGIE

Storage diseases:
- Refsum's disease
- Sulfatide lipidosis

Neuropathies:
- CMT (GJB1 mutations)

Leukodystrophy:
- Metachromatic leukodystrophy,
- Krabbe leukodystrophy

Others:
- Abetalipoproteinaemia
- Familial amyloidosis

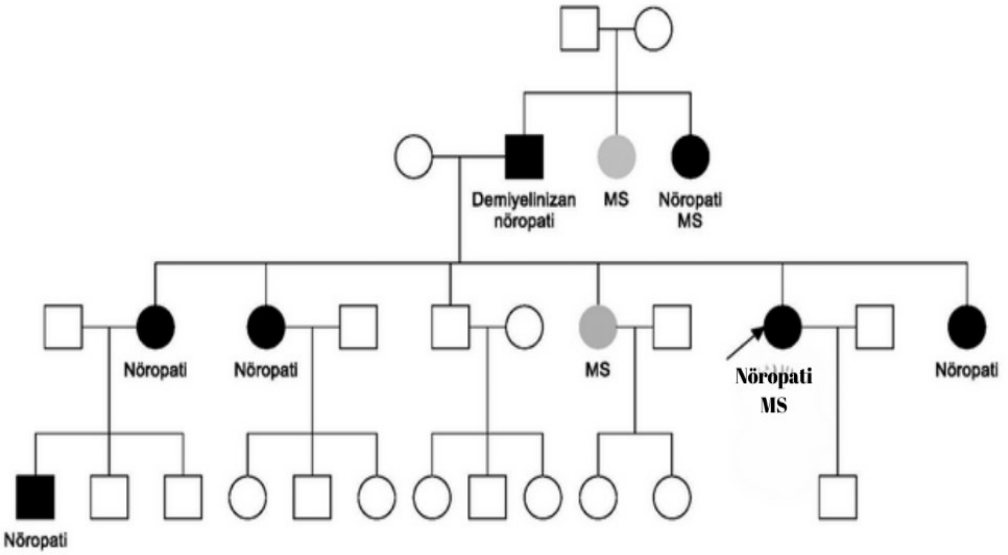
***Genetic-autoinflammatory disorders**

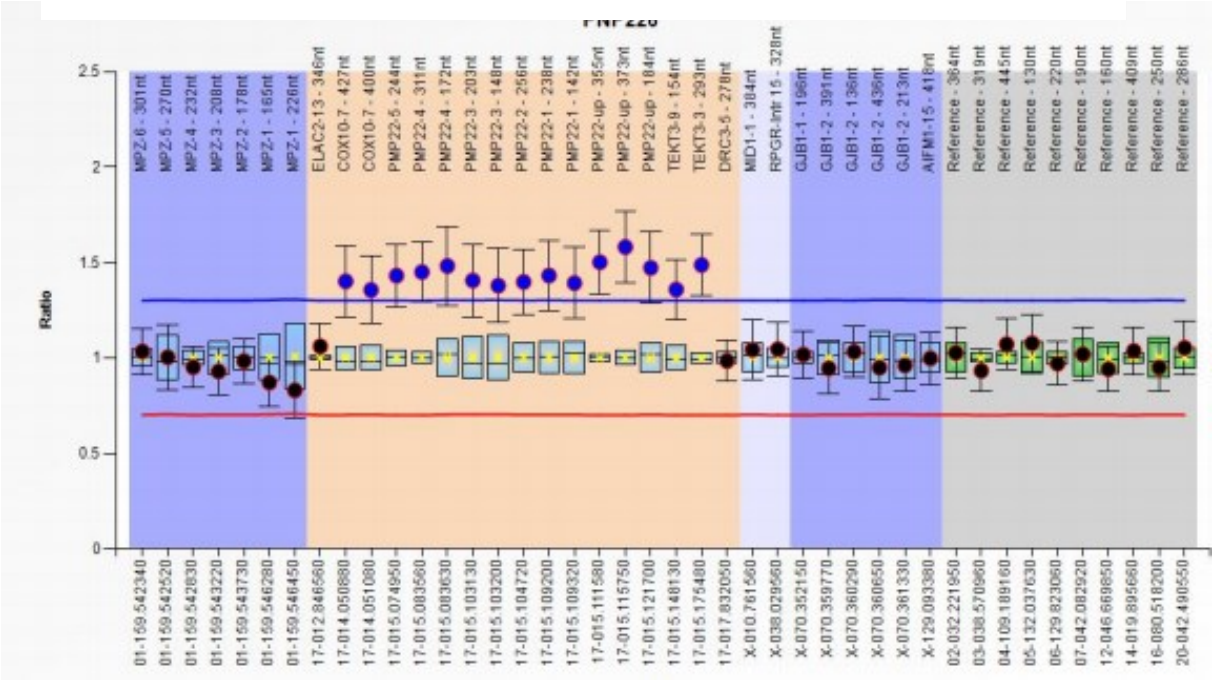
Box 2 Antibodies associated with CCPD

- Neurofascin-155
- Lactosylceremide
- GQ1B ganglioside
- Myelin-oligodendrocyte glycoprotein
- Aquaporin-4
- Collapsin-response mediator protein 5 (CV2/CRMP5)
- #Myelin-associated glycoprotein

#=rare association.

Hastanın soygeçmişinde ablası ve halasının MS tanısı ile takipte olduğu, ayrıca ailede nöropati tanısı almış bireyler de olduğu öğrenildi. İndeks olgudan PMP22'ye yönelik genetik analiz yapıldı ve PMP22 duplikasyonu saptandı.





Tartışma: PMP22 duplikasyonları Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1A (CMT1A), PMP22 delesyonları Basıya Duyarlı Herediter Nöropati (HNPP), PMP22 nokta mutasyonları ise her iki fenotipe de neden olan genetik hastalıklardır. CMT1A genellikle yürüme veya koşma zorluklarıyla ilk iki dekatta başlar. Distal simetrik kas güçsüzlüğü, kas atrofisi ve duyusal kayıp görülür, bacaklar kollardan daha sık ve daha ciddi şekilde etkilenir. HNPP, sinir üzerine uygulanan hafif basıncı takiben ağrısız, tekrarlayan motor ve duyusal nöropati ataklarına yol açar. Bir çalışmada PMP22 geninin insan merkezi sinir sistemindeki (MSS) ekspresyonu

incelenmiş ve beyin ve omuriliğin çeşitli bölümlerinde PMP22 mRNA'sı araştırılmış. PMP22 mRNA'sı, beyin ve spinal kordun çoğu bölgesinde önemli miktarlarda tespit edilmiş. Özellikle exon 1A transkripti, medulla, spinal kord ve corpus kallosum bölgelerinde bulunmuş. Bu durumun, bu transkriptin MSS'deki miyelinleşme sürecinde belirgin bir rol oynayabileceğini göstermiş. PMP22'nin MSS'deki ekspresyonunun hem nöronal hem de glial işlevlerin düzenlenmesinde önemli olabileceği ve bu genin mutasyonlarına bağlı bozuklukların sadece periferik sinir sistemi ile sınırlı olmayıp, MSS'de de belirgin etkiler oluşturabileceği ortaya konmuş. Başka bir çalışmada PMP22 mutasyonlarına sahip kişilerde MSS anormalliklerinin olup olmadığını araştırılması amaçlanmış. 15 HNPP ve 15 CMT1A hastası prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiş ve beyin MRG ile nöropsikolojik değerlendirmeleri sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış. Gri ve beyaz madde hacimleri özellikle değerlendirilmiş, spektroskopi ile metabolik değişiklikler, fraksiyonel anizotropi (FA) ölçümleri ile anormal yapılar incelenmiş. Ayrıca PMP22 gen duplikasyonu olan bir hastanın MSS'si otopsi ile değerlendirilmiş. Hastaların %70'inde beyaz madde hacminde azalma, %28'inde beyaz maddede kreatin seviyesinde düşüş ve %70'inde bilişsel bozukluk bulunmuş. Beyaz maddenin çeşitli bölgelerinde, özellikle fornix kolonlarında FA'nın önemli ölçüde değiştiği gözlemlenmiş. PMP22 gen duplikasyonu olan bir hastanın beyin incelemesinde, U liflerinin korunduğu yaygın hipomiyelinizasyon saptanmış.

Sonuç: Olgumuzda PMP22 duplikasyonu ve MS birlikteliği mevcuttur. PMP22 duplikasyonu olgumuzda miyelin hasarını artırarak MS seyrini etkilemiş olabilir. MS ve PMP22 mutasyonları ile ilgili ileri çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Referanslar

1- Moodley K, Moodley AA, Efthymiou S, Houlden H, Bill PLA, Patel VB, Rinaldi S. Combined central and peripheral demyelination in two siblings, immune mediated or genetic? Pract Neurol. 2024 Sep 13;24(5):422-427. doi: 10.1136/pn-2024-004114.

2- Ohsawa Y, Murakami T, Miyazaki Y, Shirabe T, Sunada Y. Peripheral myelin protein 22 is expressed in human central nervous system. J Neurol Sci. 2006 Aug 15;247(1):11-5. doi: 10.1016/j.jns.2006.03.004.

3- Chanson JB, Echaniz-Laguna A, Blanc F, Lacour A, Ballonzoli L, Kremer S, Namer IJ, Lannes B, Tranchant C, Vermersch P, de Seze J. Central nervous system abnormalities in patients with PMP22 gene mutations: a prospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Apr;84(4):392-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-303725.

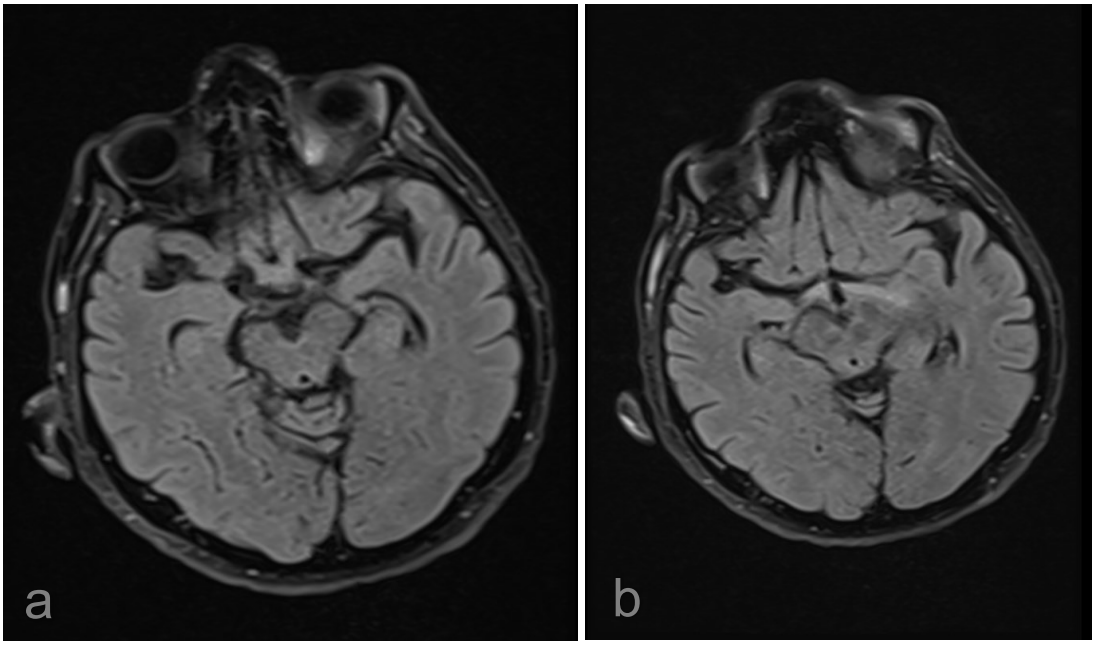
AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ OLGUSUNDA GELİŞEN KORTİKAL KÖRLÜK

[1]Çisel Akpınar [1]Heydar Gurbanov [1]Nurdan Göçgün [1]Birgül Baştan [1]Belgin Petek Balcı

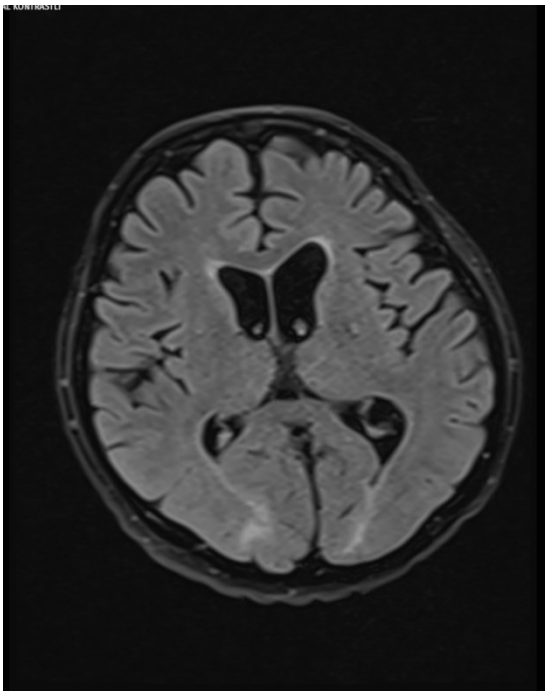
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Amaç: Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), hem üst hem de alt motor nöronların ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize, letal seyirli bir motor nöron hastalığıdır. Etiyopatogenezinde glutatamat eksitotoksisitesi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve proteostaz bozuklukları gibi çok sayıda moleküler mekanizma rol oynamaktadır. Ailesel ALS olgularının yaklaşık %5-25'inde SOD1 gen mutasyonları saptanmakta olup, bu mutasyonlar başta motor nöronlar olmak üzere yüksek metabolik aktiviteye sahip nöral dokularda artmış oksidatif hasara yol açmaktadır. Sunulan bu olguda, SOD1 mutasyonu zemininde hipoksik hasar sonrasında seçici nöronal hasara yol açarak kortikal körlük tablosuna yol açabileceği hipotezinden bahsedilecektir.

Olgu:Elli üç yaşındaki erkek hasta, beş yıldır ALS tanısı ile evde bakım hastası olarak takip ediliyorken bası yarasına ikincil enfeksiyon tedavisi amacı ile palyatif bakım servisine yatırılıyor. Bazalinde tam bağımlı olup, yalnızca oküler motor yanıtlarla iletişim kurabilen biri. Ev tipi mekanik ventilatörle solunumu sağlanmakta, perkütan endoskopik gastrostomy (PEG) tüpü ile beslenmektedir. Harici sistemik komorbiditeleri bulunmamaktadır. Aile öyküsünde ALS mevcuttur. Yatışı sırasında parmak ucu oksijen satürasyonu ile hipoksi saptanınca arter kan gazı ile takip edilerek ventilator ayarları optimize ediliyor. Bu hadise ile zamansal uyumlu olacak şekilde hastanın bulanık görme şikayeti başlıyor
Nörooftalmolojik değerlendirmede pupiller bilateral fiks dilate ve ışık refleksi alınamıyor. Fundoskopide optik disk sınırları silik izleniyor. Kraniyal MRG'de, FLAIR sekansında bilateral optik traktuslar ve optik kiyazma düzeyinde T2 hiperintensitesi saptandı.



Resim 1) Aksiyel FLAIR sekanslı kesitlerde a. Optik kiazmada hiperintensite
b. optik radyasyonda hiperintensite



Resim 2) Bilateral oksipital subkortekste hiperintensite

Kranial MRG'si kontrastlı olarak tekrarlandığında kontast tutulumunun eşlik etmediği bilateral optik traktusların sinir kılıfı boyunca, bilateral oksipital korteksin kortikosubkortikal alanlarında ve sağ frontal singulat ile parietal bölgelerde diffüz hiperintensite ile seyreden T2 hiperintensiteleri görüldü. Görsel yollarla sınırlı kalmayan bu tutulum, metabolik/toksik ensefalopati lehine değerlendirildi. Hastanın metabolik tablosu detaylı olarak tekrar gözden geçirildiğinde hastanın şikayeti ile eş zamanlı olacak şekilde hiperkarbi ve hipoksik değişiklikler olduğu görüldü. Bilateral görme kaybını açıklayacak olası etyolojiler açısından yapılan Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normal olarak değerlendirildi. Tedavi olarak beş gün süreyle pulse steroid tedavisi uygulandı ancak klinik olarak düzelme gözlenmedi.

Tartışma: ALS hastalarında santral görme yollarının tutulumu nadir görülmekle birlikte, SOD1 mutasyonu zemininde gelişen oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, hipoksik duyarlılığı artırarak kortikal düzeyde özgül hasara neden olabiliceği düşünülmüştür. Sunulan olguda, oksipital korteks ve optik traktuslarda belirgin hiperintensiteler, bilateral tutulum ve kontrastlanma olmaksızın ilerleyen lezyonlar, klasik iskemik süreçlerden çok, metabolik/hipoksik ensefalopatiyi düşündürmektedir.
Frontal ve parietal lobların da etkilenmesi, daha yaygın bir santral nörotoksik etkileşimi akla getirmektedir. Literatürde, özellikle SOD1 mutasyonuna sahip ALS olgularında, artmış oksidatif yük nedeniyle görsel korteks ve yüksek metabolik aktiviteli nöronal ağların selektif olarak etkilenebileceği bildirilmiştir.

Sonuç: Bu olgu, SOD1 mutasyonu taşıyan ALS hastalarında hipoksik hasarın kortikal görme kaybının gelişebileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir. Bu hipotezimiz ancak deneysel modellerde değerlendirildiğinde kanıtlanabilir.
Kaynaklar: Ilieva, H., Polymenidou, M., & Cleveland, D. W. (2009). Non–cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. The Journal of Cell Biology, 187(6), 761-772.
Vucic, S., & Kiernan, M. C. (2009). Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease. Brain, 129(9), 2436–2446.

Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., ... & Brown, R. H. Jr. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature, 362(6415), 59-62.
Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., ... & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. Nature Reviews Disease Primers, 3(1), 17085.van Es, M. A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R. J., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet, 390(10107), 2084-2098.

KİFOSKOLYOZ VE BOYUNDA KONTRAKTÜRLÜ LOPD OLGUSU

Levent Avcı

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hasatanesi

Giriş: Otozomal resesif kalıtılan glikojen depo hastalıklarından geç başlangıçlı Pompe hastalığı (LOPD), asit alfa-glukozidaz (GAA) eksikliğinden kaynaklanan, dünyada nadir gözlenen ve çoğu zaman tanısal açıdan zorluklara neden olan bir hastalıktır (1). PH iki ana formda sınıflandırılır; infantil form ve geç başlangıçlı form. LOPD, genellikle yaşamın birinci yılından sonra belirti vermeye başlar, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve solunum kaslarının tutulumu gibi çeşitli klinik bulgularla yavaş seyirli bir tablo olarak karşımıza çıkabilir(2). LOPD'de diyafram ve diğer solunum kaslarının tutulumu ile ortaya çıkan solunum yetmezliği en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır(3). Burada kifoskolyoz ve boyunda kontraktür gibi klinik bulguları ile dikkat çeken ve solunum güçlüğün gelişmesi ile tanı alan ender görülen LOPD olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu: 41 yaşındaki erkek hasta, boynunu tutmada güçlük, omurgada eğrilik, oturduğu yerden kalkamama ve son 6 aydır eklenen yatarken nefes darlığı ve boğulma hissiyle sık uyanma şikâyetleriyle nöromusküler polikliniğe başvurdu. Antesedanından yirmili yaşlarda boyunda ağrı ve ilerleyici omurga eğriliği olduğu ve otuzlu yaşlarda merdiven çıkmada zorlanma olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde; sigara kullanımı dışında özellik yoktu. Aile öyküsünde 2. dereceden anne-baba akrabalığı ve ailede oğlunda, kız kardeş ve teyze kızında benzer hastalık öyküsü mevcuttu. Nörolojik muayenesinde; kubbe damak, üst ve alt ekstremite proksimal kasları 4/5, üst ve alt ekstremite distal kasları 4+/5 kas gücünde, abdominal kaslarda kas güçleri 0-2/5; yürüyüş hiperlordotik; belirgin kifoskolyoz; kol kasları hafif atrofik ve boyun kontraktüre idi. Kreatin kinaz (CK) düzeyi 1198 U/L (0-170 U/L) idi. Servikal ve lomber MRG'da patoloji izlenmedi. EMG incelemesi; proksimal kasları etkileyen hafif miyopatik bulgular ile uyumluydu. Kan gazında karbondioksit retansiyonu izlendi ve göğüs hastalıkları tarafından geceleri non invaziv mekanik ventilasyon önerildi. İki ayrı laboratuvarda çift kontrol lizozomal α1,4 glukozidaz enzim düzeyi 0.0 μmol/L/h (>3.3) idi (Multigen ve Düzen Lab.). Genetik incelemede ise heterozigot c271GAdelAinsCAG ve heterozigot c-32-13T>G varyantları saptandı. CRIM testi pozitif idi ve LOPD tanısıyla metotreksat ile kombine enzim replasman tedavisine başlandı.

Tartişma: LOPD' da rezidüel GAA aktivitesi nedeniyle yetişkinlikte ortaya çıkmaktadır ve yürümede zorluk ve solunum güçlüğü ile karakterize olmaktadır (4). Bizim olgumuzda şikâyetlerin, boyunu tutmada güçlük ve omurgada eğrilik ile başlaması dikkat çekiciydi. Çin'de 2021 yılında 14 LOPD hastası ile yapılan bir çalışma incelendiğinde sekiz hastada başlangıç şikâyeti olarak proksimal kaslarda güçsüzlük varken altı hastada solunum güçlüğü ve skolyoz bildirilmiştir(5). LOPD'da öncelikle diyafram ve diğer solunum kaslarında zayıflık görülmekte ve skolyozun da katkıda bulunduğu solunum yetmezliği zamanla hastalığın seyrini olumsuz yönde etkilemektedir (6). Krogh ve ark., yaptıkları bir çalışmada solunum yetmezliği ile acil servise başvurup entübe olarak takip edilen bir hastada LOPD tanısı koyduklarını bildirmişlerdir (7). Bizim olgumuzda, özellikle nefes darlığı ve hiperkapni gelişimi solunum kaslarında zayıflık ve kifoskolyoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda olgumuzda, erken dönemde non invaziv mekanik ventilasyonun başlanması, hastalığın seyri açısından kritik öneme sahip olmuştur. Jiao ve ark., Çin'de yaptığı çalışmada, LOPD'de tanıya kadar geçen sürenin ortalama 5 yıl olduğu ve aynı çalışmada ortalama CK yüksekliğinin beş

kat kadar yükselebildiğini bildirmişlerdir (8). Bizim olgumuzda semptomların başlangıcından yaklaşık yaklaşık 20 yıl sonra LOPD tanısı almış ve CK değeri ortalama yedi kat yüksek idi. LOPD gibi ender bir hastalıkta başlangıç şikayetlerinin değişkenliği ve skolyoz gibi çok da spesifik olmayan bir bulgu ile hastalığın başlamasının tanı aşamasında gecikmeye neden olabileceğini düşündürmektedir. Bizim olgumuzda solunum güçlüğünün belirgin hale gelmesi tanıya yönlendirmede önemli bir rol oynamıştır. Literatüre göre, LOPD tedavisinde rekombinant DNA teknolojisiyle geliştirilen insan alfa-glukozidaz enzimi ile uygulanan enzim replasman tedavisinin (ERT), uzun vadede solunum ve motor fonksiyonlarda iyileşme ve hastalık seyrinde stabilizasyon sağladığı bildirilmektedir (9). LOPD'de erken tanı koymak ve tedaviye başlamak, litaretürde bildirildiği gibi hastaların yaşam kalitesinde önemli iyileşmeyle sonuçlanmaktadır.

Sonuç: Olgumuz, belirgin kifoskolyoz ve boyunda kontraktür ön planda fenotiple LOPD için nadir klinik özellikleri göstermiştir. Abdominal kaslarda belirgin etkilenim ve solunum zorluğu ile tanıdan şüphelenilmesi ile LOPD tanısının kinik ipuçlarının önemine dikkat çekmek için sunulmuştur.

Kaynakça

1. Rustamov J, Rustamov Z, Mohamad MS, Zaki N, Al Tenaiji A, Al Harbi M, et al. An expert rule-based approach for identifying infantile-onset Pompe disease patients using retrospective electronic health records. *Sci Rep*. 2024;14(1):21523.
2. Tarallo A, Parenti G, Brunetti-Pierri N. Precision medicine in action for Pompe disease. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2024;35(3).
3. Gómez-Cebrián N, Gras-Colomer E, Poveda Andrés JL, Pineda-Lucena A, Puchades-Carrasco L. Omics-based approaches for the characterization of Pompe disease metabolic phenotypes. *Biology (Basel)*. 2023;12(9):1159.
4. Chawla T, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, Vengalil S, Bardhan M, Puri R, et al. Late onset Pompe disease with novel mutations and atypical phenotypes. *J Neuromuscul Dis*. 2022;9(2):261–73.
5. Zhao HH, Ma Z, Ying ZX, Niu FN, Luo MT, Wang Z, et al. Clinical manifestations and acid alpha-glucosidase mutation characterisation of a cohort of patients with late-onset Pompe disease in eastern China. *Ann Transl Med*. 2021;9(24):1803.
6. Al Shehri A, Al-Asmi A, Al Salti AM, Almadani A, Hassan A, Bamaga AK, et al. A multidisciplinary perspective addressing the diagnostic challenges of late-onset Pompe disease in the Arabian Peninsula region developed from an expert group meeting. *J Neuromuscul Dis*. 2022;9(5):661–73.
7. Krogh CL, Lauritsen AØ, Hägi-Pedersen D. Late onset of Pompe's disease: a rare cause of respiratory failure. *BMJ Case Rep CP*. 2024;17(12):e263005.
8. Jiao K, Dong J, Luo S, Yu L, Ke Q, Wang Z, et al. High-risk screening of late-onset Pompe disease: a different early portrait in China. *Front Neurol*. 2022;13:965207.
9. Theunissen M, van Kooten H, Harlaar L, Ismailova G, van den Hout J, Rizopoulos D, et al. P368 Long-term enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in children and adults with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2023;33(Suppl):S150.

ÇÖLYAK HASTALIĞININ ŞAŞIRTICI YÜZÜ:BEYİN VE KARACİĞERİ ETKİLEYEN NÖROLOJİK VE HEPATİK BULGULAR-VAKA SUNUMU

[1]Tuğba Eyigürbüz, [1]Rabia Karabıyık, [1]Arzu Selamioğlu, [1]Nilüfer Kale

[1]SBÜ Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

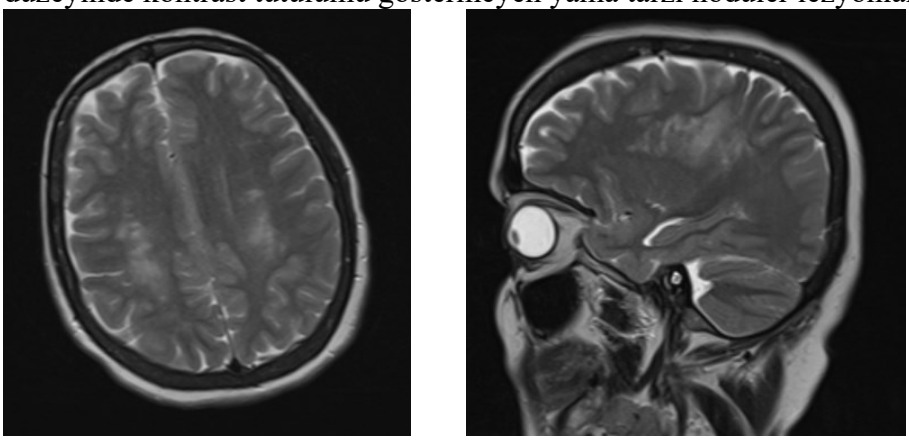
GİRİŞ: Çölyak hastalığı, gluten içeren besinlerin tüketimiyle tetiklenen ve başta proksimal ince bağırsak olmak üzere otoimmün enteropati ile karakterize bir hastalıktır (1). Genellikle gastrointestinal semptomlarla ilişkilendirilse de atipik seyirle nörolojik bulgular ön planda olabilir. Ensefalopati ise karaciğer-böbrek yetmezliği, metabolik bozukluklar gibi çeşitli faktörlere bağlı gelişen, beyin işlevlerinde yaygın bozulmayı tanımlayan bir klinik tablodur (2). Bu olguda, nörolojik semptomlarla başvuran ve çölyak hastalığına bağlı ensefalopati ile portal hipertansiyon bulguları saptanan bir hasta sunularak hastalığın multisistemik etkilerine dikkat çekmek amaçlanmaktadır.

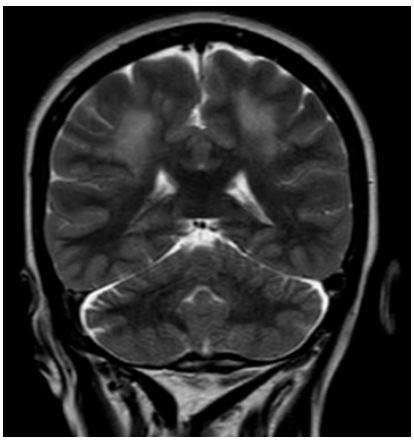
OLGU: 47 yaşında, kronik hastalık öyküsü olmayan kadın hasta, 4 aydır devam eden bilinç bulanıklığı, uyku sorunları ve episodik bilinç değişiklikleri şikayetleriyle başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın nörolojik muayenesinde; hafif konfüzyon, uzamış reaksiyon süresi, apati, üst ekstremitelerde bilateral postural tremor ve aralıklı negatif miyoklonus kaydedildi.

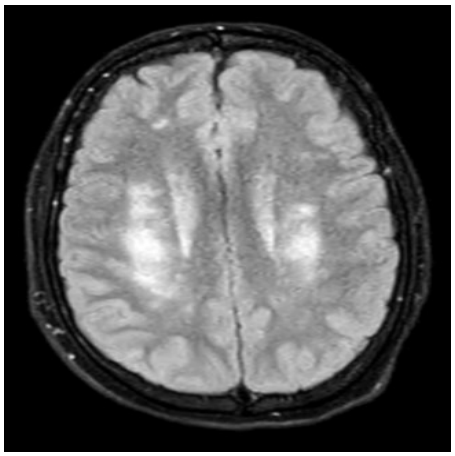
Biyokimyasal ve mikrobiyolojik incelemelerde karaciğer fonksiyon testlerinde minimal yükseklik dışında anormallik saptanmadı. Ensefalopati ayırıcı tanısında bakılan amonyak düzeyi yüksek (312 µg/dL), bakır düzeyleri normal sınırlardaydı. Serolojik tetkiklerde Anti-gliadin IgG: 18,63 (pozitif), Doku transglutaminaz: 13,24 (pozitif), Anti-dsDNA: 31,94 (pozitif) olarak belirlendi.

Kranial MR incelemesinde bilateral bazal ganglionlar, periventriküler derin beyaz cevher ve sentrum semiovale düzeyinde kontrast tutulumu göstermeyen yama tarzı nodüler lezyonlar mevcuttu (şekil 1). Elektroensefalografide (EEG) 3-4 saniye süreli 6-7 Hz yavaş dalga aktiviteleri kaydedildi. Minimental test skoru 27 olan hastanın nöropsikiyatrik değerlendirmesi hafif kognitif bozukluk ile uyumlu bulundu.

Şekil 1: bilateral bazal ganglionlar, periventriküler derin beyaz cevher ve sentrum semiovale düzeyinde kontrast tutulumu göstermeyen yama tarzı nodüler lezyonlar.







Metabolik ensefalopati ve Wilson hastalığı ekarte edilmesi amacıyla yapılan hepatobiliyer ultrasonografide karaciğer kontürlerinde hafif lobülasyon, portal ve splenik ven çaplarında artış gözlendi. Endoskopik incelemede anlamlı patoloji saptanmadı. Tetkikler sonucunda çölyak hastalığına bağlı nörolojik tutulum (çölyak ensefalopatisi) ve portal hipertansiyon ön tanısı değerlendirildi.

TARTIŞMA: Çölyak hastalığının nörolojik tutulumla ilişkisi giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Çölyak hastalarının %72'sinde nörolojik semptomlar bildirilmiştir (3). Gluten ataksili olgularda serebellar atrofi (4), beyaz cevherde yaygın veya fokal lezyonlar (5) ve frontal/bazal ganglion tutulumu (6) gibi radyolojik bulgular tanımlanmıştır. Bu lezyonların otoimmün mekanizmalarla ilişkili olduğu ve glutensiz diyetle progresyonun önlenebileceği düşünülmektedir.

SONUÇ: Çölyak hastalığı, gastrointestinal sınırları aşarak nörolojik ve hepatik sistemleri etkileyebilen kompleks bir tabloya yol açabilir. Nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli, erken tanı ve multidisipliner yaklaşımla komplikasyonlar önlenmelidir. Bu olgu, atipik

REFERANSLAR: (1) Hadjivassiliou, Sanders, Grunewald et al,Gluten sensitivity Lancet Neurol, 2010. 318-30.
(2) Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. Drugs 2019; 79(Suppl 1): 5-9.
(3)Hadvivassilou M..'Is cryptic glutensensitivity an important cause ofneurological illness?'. 1996.)(Wills AJ.‟The neuropathology of coeliac disease.‟ Neuropathol Appl Neurobiology. 2000.
(4) Bürk K. Bösch. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity.Brain.2001.). (Hadjivasssilou,.Grünewald, Chattopad,et al.Characteristics of celiac.‟ The Lancet 1998
(5) Hadjivassilou M, H., Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. 2001
(6)Fischl, B., Salat, D. H.,Busa, E.,Albert, M.,Dieterich, M.,Haselgrove, C.,van der Kouwe, A., et al.,' Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain.' Neuron, 2002. 33(3)

HEREDİTER ATAKSİLERDE KLİNİK, NÖROFİZYOLOJİK VE GENETİK BULGULAR: ON VAKALIK BİR SERİ

[1]Tuğba Eyigürbüz, [1]Ebru Meriç, [1]Ömer Faruk Bütün, [1]Rabia Karabıyık, [1]Nilüfer Kale

[1]Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ: Herediter ataksiler, progresif serebellar disfonksiyon ile karakterize nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalık grubu, klinik prezentasyon ve genetik açıdan oldukça heterojen olup, Klockgether ve arkadaşlarının (2019) sınıflandırmasına göre otozomal dominant (SCA'lar), otozomal resesif (örneğin Friedreich ataksisi), X'e bağlı ve mitokondriyal formlar şeklinde kategorize edilmektedir. Otozomal dominant formların (SCA'lar) günümüzde 40'tan fazla alt tipi tanımlanmıştır.
Herediter ataksilerin küresel prevalansı 1-10/100.000 arasında değişmektedir. Özdemir ve arkadaşlarının (2021) çalışmasına göre Türkiye'de SCA dağılımı incelendiğinde, SCA2 (%16,7) ve SCA3 (%8,3) en yaygın tipler olarak belirlenmiştir. SCA1, SCA6, SCA7 ve diğer tipler ise daha nadir görülmektedir. Serebrotendinöz ksantomatozis (CTX) gibi tedavi edilebilir ataksi formlarının prevalansı yaklaşık 1/50.000 olarak rapor edilmiştir (Arslan ve ark., 2022).
Ataksi hastalarında ortalama tanı süresi beş yıldan fazladır. Klinik ve genetik heterojenite, bu hastalarda tanı gecikmelerine neden olmaktadır. Son yıllarda yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerinin kullanıma girmesiyle tanı oranları artmış olsa da, CTX gibi tedavi edilebilir formların erken tanısı halen önemli bir klinik hedeftir. Coutelier ve arkadaşları (2018), ekzom dizileme teknolojilerinin ataksi tanısında etkinliğini göstermiş, özellikle bilinen ataksi genlerindeki mutasyonların saptanmasında yüksek başarı oranları bildirmişlerdir.
Bu çalışmanın amacı, genetik tanısı doğrulanmış 10 herediter ataksi olgusunun klinik, nörofizyolojik ve genetik özelliklerini inceleyerek, tanı yaklaşımlarına katkı sağlamak ve tedavi edilebilir formların tanınmasına yardımcı olmaktır.

METOD: Bu çalışma, genetik tanısı doğrulanmış 10 herediter ataksi hastasının yer aldığı retrospektif bir vaka serisidir. Tüm hastaların detaylı nörolojik muayeneleri yapılmış, ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) ve SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) ölçekleri kullanılarak standardize ataksi değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir.
Tanısal incelemelerde, tüm hastalara 1.5 Tesla MR cihazı ile kranial MRG tetkiki yapılmıştır. Nörofizyolojik incelemeler kapsamında duyusal ve motor sinir iletim çalışmalarını içeren elektromiyografi (EMG) uygulanmıştır.
Genetik analizlerde, tekrar ekspansiyon analizi, gen dizi analizi ve seçilmiş vakalarda tüm ekzom dizileme yöntemleri kullanılmıştır. Özellikle SCA2, SCA3 ve FRDA için ilgili genlerdeki tekrar sayıları belirlenmiştir. CYP27A1, MTPAP, SPTAN1 ve PCLO genlerindeki mutasyonlar ise dizi analizi veya tüm ekzom dizileme ile tespit edilmiştir.

BULGULAR: Demografik ve Klinik Özellikler
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş aralığı 19-68 olup, ortalama yaş 41,7±14,5 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyet dağılımı 6 kadın (%60) ve 4 erkek (%40) şeklindedir. Hastaların ortalama tanı gecikmesi 4,2 yıl olarak saptanmıştır. Yedi hastada (%70) ailede benzer hastalık öyküsü mevcuttur.
Başvuru semptomları incelendiğinde, tüm hastalarda (%100) ataksi/dengesizlik, %60'ında dizartri ve %30'unda okulomotor anormallikler tespit edilmiştir. Hastalık başlangıcı açısından, FRDA en erken başlangıç gösteren form olup (19 yaş), SCA2 olgularında ortalama başlangıç

yaşı 35 olarak saptanmıştır. CTX hastaları ise juvenil katarakt ve erken tendon ksantomları ile karakterize klinik tablo sergilemişlerdir.

Genetik Bulgular: Tanı dağılımına göre hastalar şu şekilde gruplandırılmıştır:
Otozomal Dominant Formlar:
- SCA2 (ATXN2 geninde 37-42 CAG tekrarı): 3 hasta
- SCA3 (MJD1 geninde 71 CAG tekrarı): 1 hasta
- SCA19: 1 hasta

Otozomal Resesif Formlar:
- Serebrotendinöz ksantomatozis (CYP27A1 homozigot mutasyonları - c.1183C>T ve c.1184+1G>A): 2 hasta
- Friedreich ataksisi (FXN geninde GAA ekspansiyonu >200): 1 hasta

Nadir Varyantlar:
- SPTAN1/PCLO mutasyonu: 1 hasta
- MTPAP gen mutasyonu (c.1107G>A): 1 hasta (Sarıca ve ark., 2023)

Genotip-fenotip korelasyonları incelendiğinde, SCA2 hastalarında CAG tekrar sayısı ile hastalık başlangıç yaşı arasında ters korelasyon saptanmıştır. Bu hastalarda belirgin yavaş sakkadlar (%100) ve sensorimotor aksonal nöropati (%67) dikkat çekici bulgulardır (Özdemir ve ark., 2021).
CTX tanılı hastalarda (Öğlakçı-Ilhan ve ark., 2023) iki kardeşte erken jüvenil katarakt, Aşil tendonunda belirgin ksantomlar, orta düzeyde kognitif bozukluk ve serum kolestanol düzeylerinde belirgin yükselme (>3.5x normal) saptanmıştır.
MTPAP mutasyonu taşıyan hastada (Sarıca ve ark., 2023) ise progresif ataksi, dizartri ve alt ekstremite distal kas güçsüzlüğü ile karakterize klinik tablo ve sensorimotor aksonal nöropati bulunmuştur. Bu hastada tespit edilen c.1107G>A varyantı daha önce literatürde bildirilmemiştir.

Nörofizyolojik ve Radyolojik Bulgular: Kranial MRG incelemelerinde 4 hastada serebellar atrofi tespit edilmiştir. SCA2 hastalarında olivopontoserebellar atrofi paterni gözlenmiştir (Klockgether ve ark., 2019). CTX hastalarında (Öğlakçı-Ilhan ve ark., 2023) periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri ve serebellar dentate nükleuslarda hiperintensite saptanmıştır. MTPAP mutasyonu olan hastada kranial MRG normal olmakla birlikte, hafif spinal kord atrofisi belirlenmiştir.
EMG bulgularında 4 hastada (%40) polinöropati saptanmıştır. SCA2 hastalarının tümünde sensorimotor aksonal nöropati, FRDA hastasında sensorimotor demiyelinizan nöropati ve MTPAP mutasyonu olan hastada sensorimotor aksonal polinöropati tespit edilmiştir (Sarıca ve ark., 2023).

Terapötik Yaklaşımlar: Serebrotendinöz ksantomatozis tanılı hastalarda hastalık modifiye edici tedavi olarak kenodeoksikolik asit (CDCA) 750 mg/gün başlanmıştır (Arslan ve ark., 2022). Tedaviye başlama yaşının prognozu belirleyen en önemli faktör olduğu ve erken tedavi ile nörolojik progresyonun önlenebileceği vurgulanmıştır.
Semptomatik tedavi kapsamında (Zesiewicz ve ark., 2021) miyoklonus için pirasetam, spastisite için baklofen ve tremor için propranolol gibi farmakolojik müdahaleler uygulanmıştır. Rehabilitasyon yaklaşımlarında (Marsden ve Harris, 2022) bireyselleştirilmiş fizik tedavi programları, denge ve koordinasyon egzersizleri ile günlük yaşam aktivitelerini destekleyici yardımcı cihazlar önerilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Bu vaka serisinde, herediter ataksilerde önemli genetik ve fenotipik heterojenite olduğu gösterilmiştir. Türk popülasyonunda SCA2 ve SCA3 sıklığı, literatürle

uyumlu bulunmuştur (Özdemir ve ark., 2021). Çalışmamızda iki vakada saptanan CTX, juvenil katarakt, tendon ksantomları ve ataksi triadı ile karakterize, tedavi edilebilir bir ataksi formudur. Bulgularımız, bu klinik özelliklerin varlığında CYP27A1 gen analizinin tanısal algoritmalarda erken aşamada yer alması gerektiğini desteklemektedir.

MTPAP gen mutasyonu, ataksi ve nöropati birlikteliğinde akılda tutulması gereken nadir bir genetik etiyoloji olarak karşımıza çıkmaktadır. Sarıca ve arkadaşları (2023) tarafından bildirilen ve vakalarımızdan birinde saptanan c.1107G>A varyantı, literatürde ilk kez tanımlanması açısından önem taşımaktadır.

Synofzik ve Németh (2022), resesif ataksilerin tanısında sistematik bir yaklaşımın önemini vurgulamış, özellikle tedavi edilebilir formların erken tanısı için kademeli genetik test stratejilerinin geliştirilmesini önermişlerdir. Schüle ve arkadaşları (2021) da benzer şekilde, herediter spastik parapleji hastalarında klinikogenetik korelasyonların önemi üzerinde durmuşlardır.

Çalışmamızın bulguları ışığında, herediter ataksi şüphesi olan hastalarda detaylı aile öyküsü alınması ve ekstra-serebellar özelliklere dikkat edilmesi, kapsamlı nörogörüntüleme ve nörofizyolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Genetik testlere kademeli yaklaşım (Coutelier ve ark., 2018) benimsenmeli, öncelikle yaygın tekrar ekspansiyonları araştırılmalı, CTX klinik özellikleri varsa CYP27A1 analizi yapılmalı, sonuç alınamazsa ataksi paneli veya ekzom dizileme gibi daha kapsamlı testlere başvurulmalıdır.

Sonuç olarak, herediter ataksiler klinik ve genetik açıdan heterojen bir hastalık grubudur. Erken ve doğru tanı, özellikle CTX gibi tedavi edilebilir formların saptanması için sistematik bir değerlendirme yaklaşımı gerekmektedir. Gelecekte, yeni genetik nedenlerin tanımlanması ve hedefli tedavilerin geliştirilmesi ile bu hastalarda prognozun iyileştirilmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKÇA

1. Arslan EA, Öztürk GT, Devecioğlu E, ve ark. Cerebrotendinous xanthomatosis: a clinical and molecular genetic study of six Turkish families. Turk J Med Sci. 2022;52(1):123-134.
2. Coutelier M, Hammer MB, Stevanin G, ve ark. Efficacy of exome-targeted capture sequencing to detect mutations in known cerebellar ataxia genes. JAMA Neurol. 2018;75(5):591-599.
3. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):24.
4. Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: pathophysiology and rehabilitation. Clin Rehabil. 2022;25(3):195-216.
5. Öğlakçı-Ilhan A, Benbir-Şenel G, Gürer A, ve ark. A case with cerebrotendinous xanthomatosis presenting with progressive ataxia and distinctive magnetic resonance findings. Turk J Neurol. 2023;28(2):115-118.
6. Özdemir O, Uyguner O, Barış I, ve ark. The distribution of spinocerebellar ataxia (SCA) mutations in the Turkish population. Neuromolecular Med. 2021;23(2):151-158.
7. Sarıca C, Orhan G, Topaloğlu H, ve ark. A novel mutation in MTPAP associated with ataxia and peripheral neuropathy. Parkinsonism Relat Disord. 2023;114:108984.
8. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, ve ark. Comprehensive systematic review summary: treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia. Neurology. 2021;96(6):268-279.
9. Synofzik M, Németh AH. Recessive ataxias. Handb Clin Neurol. 2022;155:73-89.
10. Schüle R, Wiethoff S, Martus P, ve ark. Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. Ann Neurol. 2021;79(4):646-658.

NADİR GÖRÜLEN DİSMİYELİZAN HASTALIK: KALSİFİKASYON VE KİSTLERLE SEYREDEN SEREBRORETİNAL MİKROANJİYOPATİ

[1]Sena Akgül, Rasim Tunçel[1], Ahmet Acarer[1], Ayça Aykut[2], Asude Durmaz[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı İzmir

GİRİŞ: CTC1 geni 17p13.1 lokasyonunda bulunur ve otozomal resesif kalıtılmaktadır, DNA replikasyonunda rol oynayan DNA-primaz enziminin koenzimi olan alfa aksesuar faktörün subunitidir. Aynı zamanda telomerler üzerinde koruyucu etki gösteren bir gendir. Bu mutasyon sonucunda DNA replikasyonu bozulur ve erken yaşlanmayla sonuçlanır. Hastalar serebral kalsifikasyonlar ve serebroretinal mikroanjiyopatiler gibi nörolojik özellikleri dışında, kardiyovasküler, gastrointestinal sistem, iskelet sistemi, cilt patolojileri ve etyolojisi açıklanamayan anemi ile başvurabilmektedir. Bu olgu literatürde Türkiye'den bildirilen hasta olmaması nedeni ile literatüre katkı sağlaması amacı ile ele alınmıştır.

OLGU: 34 yaş erkek hasta birkaç yıldır progresyon gösteren yürüme ve konuşma bozukluğu, kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Özgeçmişi sorgulandığında hayvancılıkla uğraştığı ve düzenli ilaç kullanımı bulunmamaktaydı. Tarafımıza başvuru öncesinde Göğüs Hastalıkları tarafından tip 2 solunum yetmezliği nedeni ile araştırılmıştı. Bu araştırma sırasında kas güçsüzlüğü saptanması sonucu tarafımıza danışılan hastaya bunun yanında dismorfik yüz görünümü nedeni ile de klinik ekzom paneli çalışılmıştı. Soygeçmişinde ise anne babanın ikinci derece akraba evliliği, 2 kadın 7 erkek olmak üzere toplamda 9 kardeş olduğu bilgisi edinildi. Kendisinde var olan şikayetlerin bir kız kardeşinde daha olduğu öğrenildi. Başvuru sırasında fizik bakısında hastanın kaşektik görünümde olması, gri renkte ve seyrek saçlı olması, cilt pigmentasyonunun artmış olduğu dikkat çekmekteydi. Hastanın ölçümlerinde boy 165cm vücut ağırlığı 41 kg olarak ölçüldü.

Nörolojik muayenesinde hastanın bilinci açık oryante koopere olarak değerlendirildi. Kranial sinir bakısı normal, konuşma hızı yavaşlamış ve ılımlı dizartrik, üst ve alt ekstremite proksimallerinde kas gücü 3/5 distallerde kas gücü 5/5 Bilateral klonus pozitif olarak saptandı. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde canlı olarak alındı.

Hastanın tarafımıza başvurusunda dış merkezde olan Kontrastsız kranial Manyetik Rezonans görüntülemelernde T1 ağırlıklı kesitlerde sağda bazal gangliyon düzeyinde, sol pons yarımında ve serebellar vermiste hipointens lezyonlar dikkat çekmekteydi (Şekil 1). Hastanın başvurusunda tarafımızca yapılan Elektromiyelografi'de sinir iletim çalışmalarında elektrofizyolojik bulgular normal olarak değerlendirildi, iğne EMG'de non-irritatif miyojenik tutuluş görüldü. Hastanın tetkikleri sırasında göğüs hastalıkları servisi yatışı sırasında çalışılan klinik ekzom panelinde SETX geninde homozigot önemi anlaşılmamış varyant saptanmış olup bu gen OMIM veritabanında otozomal resesif kalıtılan spinoserebellar ataksi ile ilişkilendirilmişti. Ek olarak MED12 geninde hemizigot önemi anlaşılmamış varyant olarak sonuçlanmış olup gen OMIM veritabanında X'e bağlı resesif kalıtılan Lujan-Fryns Sendromu ile ilişkilendirildiği görüldü. Hasta bu gen mutasyonlarına bağlı sendromlar açısından ileri tetkik edilmek üzere kliniğimize interne edildi.

Hastanın biyokimyasal incelemelerinde hemoglobin değerinin 8,7 olması dışında kanlarında patoloji saptanmadı. Hemoglobin düşüklüğü nedeni ile periferik yayma çalışıldı periferik yayma sonucu normal olarak sonuçlandı. Hemoglobin düşüklüğünün nedeni araştırılmak üzere İç Hastalıkları tarafından hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu niteliksiz aspirasyon olarak değerlendirildi. Mikroskopisinde ise mevcut doku ileri derecede hiposelüler görünümlü olup her üç hematopoetik seri hücrelerinde azalma izlendi. İleri

inceleme amacı ile hastaya endoskopi ve kolonoskopi yapıldı. Endoskopi sonucunda antrum belirgin hiperemik ve ödemli olarak görünmekte olup antral gastrit ile ilişkilendirildi. Kolonoskopi sonucunda ise herhangi bir patoloji saptanmadı.

Sistemik tutuluş açısından abdomen BT anjiografide abdomen aorta ve superior mezenterik arter arasında duodenum yer yer basıya uğradığı görüldü bu bulgular Wilkie Sendromu açısından anlamlı olabileceği yönünde değerlendirildi. Kilo kaybı bununla ilişkilendirildi. Yine abdomen BT'de karaciğer sol lob hipertrofik olarak görüldü ve kemik yapılarda osteoporotik değişiklikler saptandı. Hastanın ekokardiyografisinde anlamlı patoloji saptanmadı. Göz bakısında ise sağda superior arkta mikroanevrizma ve flame hemoraji alanları, solda ise yaygın dot blot hemoraji ve superior arkta hemoraji ile uyumlu alanlar görüldü. Hastanın kas MR sonucunda bilateral kalça addüktör kas gruplarında yağlı atrofik değişiklikler ve dejeneratif değişiklikler saptandı.

Hastaya kontrastlı kraniyal MR görüntülemesi yapıldı FLAIR sekansta sağda bazal gangliyon düzeyinde, sol pons yarımında ve serebellar vermiste santralinin hipointens çevresinin hiperintens olduğu lezyonlar görülmekteydi. Lezyonlar kontrast tutmamaktaydı. SWI sekansta aynı lokalizasyondaki lezyonların hipointens görünmesi kanama açısından kuşkulu bulundu, görüntülemelere eklenen PHASE sekanslarda ise bu lezyonların kalsifikasyon ile uyumlu olduğu izlendi (Şekil 2). Hastaya kontrastsız kr BT görüntülemesi yapıldı görüntülemelerde lezyonların kalsifiye görünmesi ile birlikte MR görüntülemeleri ile korelasyon sağladığı anlaşıldı (Şekil 3).

Genetik sonuçları doğrulamak açısından segregasyon analizi yapıldı. Benzer klinik özellikler gösteren kız kardeşte CTC1 geninde çift heterozigot mutasyon saptandı. Aynı zaman da bu kız kardeşte SETX geni homozigot mutasyon olarak sonuçlandı. Sağlıklı olan bir erkek kardeşte ise SETX homozigot, MED12 hemizigot mutasyonu saptanmış olup tüm bu segregasyon değerlendirilerek SETX ve MED12 gen mutasyonlarının klinik bulgularla ilişkisiz olduğu düşünüldü (Şekil 4 soyağacı). Klinik özellikler kranial görüntülemeler ve genetik test sonuçlarında hastaya CTC1 gen mutasyonuna bağlı olan kalsifikasyon ve kistlerle seyreden serebroretinal mikroanjiyopati tanısı konuldu.

TARTIŞMA: Bu hastalık mikroanjiopati nedenli multisistemik tutuluş gösteren nadir bir sendromdur. MR görüntülerinde asimetrik, diffüz, bilateral lökoensefalopati, kitle etkisi yaratan kalsifikasyonlar ve kistik değişiklikler gözlemlenir. Bu hastalıkta her zaman kistler görülmeyebilir, hastalığın ilerleyen seyrinde kistlerin görülme sıklığı artmaktadır. Kalsifikasyonlar genelde büyük olma eğilimindedir ve beynin herhangi bir yerinde, ancak çoğunlukla bazal gangliyonlarda gözlenebilir. Bazen gadolinyum kontrast tutulumu görülebilir. Nörolojik olarak distoni, ataksi, spastisite, dizartri, hemipleji, kognitif etkilenme, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular görülebilmektedir. Küçük damar mikroanjiyopati, damar telenjektazileri, intestinal kanamalar, osteopeni/osteoporoz litik lezyonlar, retina anormallikler, karaciğer hastalıkları, artmış cilt pigmentasyonu, tırnak patolojileri, etyolojisi bilinmeyen anemiler, gibi bir çok şekilde semptom verebilmektedir. Yine kalsifikasyon ve kistlerle seyreden lökoensefalopati tablosu ile karşımıza çıkabilen bir diğer gen mutasyonu ise SNORD118 genidir. Bu gen de yine 17p13.1 lokasyonunda bulunan otozomal resesif kalıtılan bir gen olup CTC1 ile aslında aynı kromozom sekansında bulunmaktadır. SNORD118 geni small nukleolar RNA olup direkt yolla olmasa da indirekt yollar ile protein sentezi üzerinde rol oynamaktadır. İki gen mutasyonunda benzer olarak kranial görüntülemelerde kalsifikasyon ve kistler karşımıza çıkmaktadır. CTC1 gen mutasyonunun SNORD118 gen mutasyonundan farklı olarak multisistemik tutuluş göstermekte olup SNORD118 geni ise multisistemik tutuluş göstermemektedir. Bu iki gen mutasyonunun birbirinden ayırılması önem taşımaktadır (1,2,3).

SONUÇ: CTC1 gen mutasyonuna bağlı bu hastalık ultra-nadir bir hastalıktır. Hastalığın bilinilirliğinin artırılması ve literatüre katkısı olması için sunulmuştur. Hastada daha önceki hastalarda bildirilmemiş olan süperior mesenterik arter anomalisini ve miyopati saptanmış olup sendromla ilişkisinin rastlantısal olup olmadığı anlaşılamamıştır. Sonraki hasta bildirimlerinin bu konulara da açıklık getirmesi beklenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ayrignac X, Nicolas G, Carra-Dallie`re C, Hannequin D, Labauge P. Brain calcifications in adult-onset genetic leukoencephalopathies: a review. JAMA Neurol 2017;74(8):1000–1008.
2. Livingston JH, Mayer J, Jenkinson E, et al. Leukoencephalopathy with calcications and cysts: a purely neurological disorder distinct from Coats plus. Neuropediatrics 2014;45(3):175–182.
3. Jenkinson EM, Rodero MP, Kasher PR, et al. Mutations in SNORD118 cause the cerebral microangiopathy leukoencephalopathy with calcifications and cysts. Nat Genet 2016;48(10):1185–1192 [Published correction appears in Nat Genet 2017;49(2):317.

MIYOPATIYI TAKLIT EDEN NADIR BIR HASTALIK: GEÇ BAŞLANGIÇLI GLUTARIK ASIDEMI TIP II

[1]Bahadır Hosver, [1]Ayşe Rumeysa Erdek , [1]Ahmet Yıldırım, [1]Temel Tombul

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Giriş: Glutarik Asidüri Tip II (GA II), mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozuklukları arasında yer alan, otozomal resesif geçişli nadir bir metabolik hastalıktır. Hastalık, elektron transfer flavoprotein (ETF) veya ETF dehidrogenaz (ETFDH) enzim eksikliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu enzimlerin bozulması, yağ asitlerinin mitokondride etkili şekilde parçalanamamasına ve toksik metabolitlerin birikimine neden olur. Klinik spektrum oldukça geniştir ve yenidoğan döneminde ölümcül metabolik krizlerle seyreden ağır formlardan, erişkin dönemde ortaya çıkan hafif seyirli formlara kadar değişebilir. Geç başlangıçlı formlarda, özellikle kas tutulumuyla kendini gösteren miyopati benzeri bulgular sık görülür. CK yüksekliği, tekrarlayan bulantı-kusma atakları ve egzersiz intoleransı klinik tabloyu şekillendirir. Bu semptomlar, sıklıkla inflamatuar miyopatilerle karıştırılarak yanlış tanı ve tedavilere neden olabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda GA II gibi tedavi edilebilir metabolik hastalıkların akılda tutulması son derece önemlidir.

Olgu Sunumları:

Olgu 1: 42 yaşında kadın hasta Temmuz 2024'te başvurdu. İlk kez 2017 yılında mide bulantısı, kusma ve bacaklarda güçsüzlük şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Kliniğimizde nörolojik muayenede aşikar kas güçsüzlüğü saptanmadı. CK: 508 idi. EMG'de proksimal kaslarda ılımlı miyojenik tutulum gözlendi. Daha önce dış merkezde miyopati ön tanısı ile kas biyopsisi yapılmış, IVMP tedavisi başlanmış. Kas biyopsisi polimiyozit ile uyumlu değerlendirilmiş. Hasta başvuru sırasında prednol 16 mg kullanmaktaydı.

Olgu 2: 45 yaşında kadın hasta, 1 yıl önce mide bulantısı, kusma, kol ve bacaklarda güçsüzlük yaşamış. Kliniğimizde nörolojik muayenede üst ve alt ekstremite proksimallerinde -5/5 kas gücü mevcuttu. EMG bulguları normaldi. CK: 341 idi.

Olgu 3: 54 yaşında erkek hasta, 12 yıl önce mide bulantısı, kusma ve bacak ağrısı şikayetleriyle acile başvurmuş. CK yüksekliği saptanmış ve nöroloji servisine yatırılmış. Kas biyopsisinde "lipid artışı izlenen miyopati bulguları" raporlanmış. O dönemde alt ekstremite proksimallerde 4/5 kas gücü saptanmış.

Genetik Bulgular ve Tedavi

3 olgumuzda yapılan klinik ekzom diziliminde ETFDH geninde c.863C>T (p.Pro288Leu) homozigot mutasyon saptandı. Glutarik Asidüri Tip 2 tanısı konularak Riboflavin 100 mg 3x1 tedavisine başlandı. Riboflavin, ETFDH enzim aktivitesini artırarak semptomların kontrolüne yardımcı olur.

Tartışma: Geç başlangıçlı Glutarik Asidüri Tip II, klinik bulguları nedeniyle sıklıkla inflamatuar miyopatiler, metabolik kas hastalıkları veya mitokondriyal miyopatilerle karıştırılabilir. Özellikle CK yüksekliği, miyojenik EMG bulguları ve kas biyopsisinde nonspesifik değişiklikler, yanlış tanıların konulmasına yol açabilir. Olgularımızda da başlangıçta polimiyozit ön tanısı ile immunosupresif tedavi uygulanmıştır. Ancak uzun dönem

izlemde kas güçsüzlüğünün tam olarak gerilememesi ve atakların tekrarlaması üzerine yapılan genetik inceleme tanıyı netleştirmiştir.

GA II, riboflavine duyarlı formlarda tedaviye oldukça iyi yanıt verebilen bir hastalıktır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi, hastalığın ilerleyici seyrini durdurabilir ve yaşam kalitesini artırabilir. Aile öyküsü pozitif olan hastalarda benzer semptomlarla başvuran bireylerin taranması da tanı açısından önem taşımaktadır.

Sonuç: Glutarik Asidüri Tip II, erişkin yaşta ortaya çıkabilen, miyopatiyi taklit eden, nadir ancak tedavi edilebilir bir metabolik hastalıktır. Aile öyküsü, CK yüksekliği ve ataklarla seyreden klinik tabloda akla gelmeli, genetik testlerle tanı doğrulanmalıdır. Erken tanı ve uygun tedavi, hastalığın seyrini değiştirebilir ve sekel gelişimini önleyebilir.

NÖRODEJENERASYON GENETİĞİNE SAĞLIKLI YAŞLI POPÜLASYON ÇÖZÜMÜ

[1]Fatih Tepgeç, [2]Mehmet Yuruyen, [3]Özlem Yılmaz, [4]Eren Vurgun, [5]Asuman Gedıkbası, [6]Adil Mardınoglu, [7]Zehra Oya Uyguner

1Altınbaş Üniversitesi SHMYO, İSTANBUL
2İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
3İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
4Biyokimya Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, İstanbul
5Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul
6Yaşam Bilimleri Laboratuvarı, KTH-İsveç Kraliyet Teknoloji Enstitüsü, İsveç
7Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

ÖZET

Giriş: Genetik varyasyon, insan çeşitliliğinin temelini oluşturur, ancak varyantların hastalıklar üzerindeki etkilerini belirlemek zordur. 2015'ten itibaren varyantlar sınıflandırılmaya başlanmış olsa da, patojenik (P), muhtemelen patojenik (LP) ve önemi bilinmeyen değişimler (VUS) gibi varyantların yorumlanması, geç başlangıçlı hastalıklar ve penetrans değişkenliği gibi faktörler nedeniyle hâlâ zorluklar içermektedir. Üst kuşak bireylerin hayatta olmaması ve segregasyon yapılamaması, bu varyantların değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle, benzer coğrafi bölgelerde yaşayan ve hastalık taşımayan yaşlı bireylerin genetik verileri, varyant yorumlamasında önemli katkılar sunabilir.

Gereç-Yöntem: Türkiye Sağlıklı Yaşlı Genom Projesi kapsamında, 60 yaş ve üzeri, kronik hastalığı bulunmayan 34 bireyin tüm genom (WGS), transkriptom, metabolom ve lipidom analizleri yapıldı. Nörodejenerasyonla ilişkili 460 gendeki varyantlar literatür taramasıyla filtrelenerek Franklin üzerinden sınıflandırıldı. P, LP ve VUS ve novel varyantlar incelendi.

Bulgular: On sekiz farklı gende 22 yeni varyantın VUS sınıfında olduğu, bunlardan birinin regülatör, birinin kırpılma, birinin yakın intron bölgesinde, ikisinin başlangıç kodonunu bozucu, altısının sessiz ve 11'inin yanlış anlamlı olduğu belirlendi. Tüm varyantların heterozigot formda olduğu ve kohortumuzda nörodejenerasyon patogenezinde "zararsız" olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Ayrıca, kohortumuzdaki 62, 73 ve 79 yaşlarındaki bireylerde tespit edilen ABCA7 (P), SOD1 (LP) ve GBA1 (P) varyantlarının literatürde Alzheimer, Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Parkinson hastalıklarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.
Sonuç: Genetik varyantların penetrans ve ekspresivite gibi faktörlerle nasıl şekillendiği tam olarak bilinmese de, sağlıklı bireylerde bulunmaları, hastalık ilişkilerinin yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir.

Tartışma: Genetik çalışmalar büyük veri setleri üretse de, bunların klinik bağlamda doğru yorumlanması kritik bir sorudur. Sağlıklı yaşlı bireylerle yapılacak geniş kohort çalışmaları, varyantların popülasyon frekansını anlamamıza, nadir varyantların hastalık ilişkilerini değerlendirmemize ve yanlış pozitifleri azaltmamıza yardımcı olabilir. Bu tür analizler, özellikle ileri yaş başlangıçlı nörodejeneratif hastalıkların genetik temellerini aydınlatmak için önemli katkılar sağlayabilir.

ANO5 VARYANTLARININ KLİNİK YANSIMALARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

[1]Kübra Ateş, [2]Levent Avcı, [3]Hüseyin Onay, [4]Dilcan Kotan

[1]SB Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Sakarya
[2]SB Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Sakarya
[3]İzmir Multigen Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, İzmir
[4]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya

GİRİŞ: Limb-girdle musküler distrofisi (LGMD), nöromusküler hastalıklar içerisinde önemli bir yere sahiptir. LGMD, çoğunlukla kalça ve omuz kasları gibi proksimal kasları tutan daha sonra diğer uzuv kaslarını da etkileyen, kas yapısında ve fonksiyonunda kayba yol açan kas distrofileridir (1). LGMD'den sorumlu olan ve otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtıma sahip otuzdan fazla gen tanımlanmıştır. LGMD başlangıç yaşı erken çocukluktan geç yetişkinliğe kadar değişebilmektedir. Bu hastalık grubunda esas olarak iskelet kaslarında tutulum görülmekte olup özellikle proksimal kaslarda güçsüzlük, simetrik tutulum, yüksek serum kreatin kinaz (CK) seviyeleri, kas görüntülemesinde dejeneratif değişiklikler ve kas histolojisinde distrofik değişiklikler izlenmektedir (2). LGMD2L/ LGMDR12, 0,2-2:100.000 prevalansa sahip otozomal resesif bir hastalıktır ve en yaygın 5 LGMD arasındadır (3,4). LGMDR12, Anoktamin 5 (ANO5) veya Transmembran16E (TMEM16E) proteinini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır. Kendi içinde de proksimal kas tutulumu ile ortaya çıkan alt tip LGMDR12, baldır kaslarında atrofi ve asimetrik güçsüzlük ile ortaya çıkan MMD3, psödometabolik myopati ve asemptomatik CK yüksekliği alt gruplarına ayrılmaktadır (1). Bu çalışmada Sakarya ilimizde LGMD ön tanısı nedeniyle yeni nesil dizi analizi yöntemiyle (NGS) çalışılan kapsamlı kas hastalıkları panelinde *ANO5* geninde varyant tespit edilen olguların klinik ve genetik bulgularının sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: SB Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöromusküler Poliklinikte 2000-2024 yılları arasında yakınmaları başlayan, 195 LGMD fenotipindeki bireyden genetik incelemeler sonucunda *ANO5* (NM_213599.3) geninde varyant saptanan olgular retrospektif olarak, cinsiyet, başlangıç yaşı, başlangıç bulguları, pedigri, kreatin kinaz (CK) düzeyleri, EMG bulguları, kas biyopsileri ve genetik yönleriyle incelenmiştir. Yeni nesil dizileme (NGS) yöntemiyle çalışılan kapsamlı kas hastalıkları panelindeki mutasyonlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırılarak patojenik, muhtemel patojenik ve klinik bulgularla ilişkili olduğu düşünülen klinik önemi belirsiz (VUS) varyantlar değerlendirilmiştir (2).

BULGULAR: Çalışmaya 4 erkek (%80) ve 1 (%20) kadın olmak üzere 5 indeks olgu dâhil edilmiştir. Olguların yaş aralığı 30 ve 67 arasında değişmekte olup ortalaması 54,4 (15,8) idi. Olguların şikayet başlangıç yaş aralığı 28 ve 50 arasında değişmekte olup ortalaması 39,2 (9,7), şikayetleri için poliklinik başvurusu yaş aralığı 28 ve 59 arasında değişmekte ve ortalaması 45,4 (11,3) olarak saptanmıştır. Olguların eşlik eden komorbid durumları incelendiğinde 2 olguda benign prostat hiperplazisi (%40), 1 olguda (%20) hashimato tiroiditi, 1 olguda infertilite (%20), 1 olguda (%20) koroner arter hastalığı (KAH), 1 olguda (%20) epilepsi tanıları mevcuttu. Olguların başlangıç şikayetleri incelendiğinde 1 olguda (%20) yürüme bozukluğu, merdiven çıkma güçlüğü, 1 olguda (%20) bacaklarda üşüme, uyuşma, 1 olguda (%20) bacaklarda ve sırt bölgesinde ağrı, 1 olguda (%20) kollarda ağrı ve 1 olguda (%20) egzersiz sonrası ortaya çıkan ve devam eden CK yüksekliği gözlendi. Olguların klinik değerlendirmesinde 1 olguda (%20) tüm ekstremitelerde, 1 olguda (%20) alt ekstremitelerde güç kaybı varken, diğer 3 olguda (%60) belirgin güç kaybı izlenmedi. Olgular anoktaminopati alt sınıfı bakımından gruplandırıldığında 3 olgu (%60) psödometabolik miyopati, 1 olgu (%20)

LGMDR12, 1 olgu (%20) Miyoshi distal kas distrofisi tip 3 (MMD3) olarak değerlendirildi. LGMDR12 olarak değerlendirilen bir hasta (%20) ambulasyon yeteneğini kaybetmiş ve tekerlekli sandayeye bağımlıyken 4 hasta (%80) ambule idi. İki olgunun (%40) ebeveynleri arasında birinci derece kuzen akrabalığı mevcutken, diğer üç olgunun (%60) ebeveynleri ise aynı küçük yerleşim birimindendi. Olguların aileleri değerlendirildiğinde toplam 3 olgunun (%60) 5 aile üyesinde benzer şikâyet öyküsü mevcuttu. CK değerleri incelendiğinde 2 ve 6 kat arasında yükseklikte olup değerleri 426-2428 U/L arasında değişmekteydi ve ortalaması 1322 U/L (N: 0-171 U/L) olarak tespit edilmiştir. 3 olguya (%60) EMG yapılmış olup 2 olguda (%40) miyojenik tutulum mevcutken 1 olguda (%14,2) EMG normal izlendi. Yapılan kardiyak değerlendirmede 4 olguya (%80) ekokardiyografi (EKO) yapılmış olup 1 olguda (%20) hafif kapak yetmezliği bulguları ve 1 olguda (%20) KAH gözlendi. Olguların kas manyetik rezonans görüntüleri (MRG) incelendiğinde 3 olguya (%60) MRG incelemesi yapılmış olup 1 olgunun (%20) uyluk MRG'ında kas hacminde azalma ve yağ dokusunda artış izlendi.

Tablo-1: Anoktaminopati tanılı olguların demografik verileri.

Cinsiyet	4E/1K
Yaş	54,4 (15,8)
Başlangıç yaşı	39,2 (9,7)
Akraba evliliği	% 100
Ortalama Kreatin kinaz	1322 U/L

Olgular genetik açıdan değerlendirildiğinde 1 olguda yapılan segregasyon analizi ile birlikte varyantın birleşik heterozigot olduğu tespit edilmiş, diğer olgularda varyantlar homozigot izlenmiştir (Tablo 2). Homozigot mutasyon tespit edilen olguların üçünde ACMG kriterlerine göre 'klinik önemi belirsiz' olarak sınıflandırılmış ancak klinikle korele bulguların izlendiği c.2141C>G varyantı iken, diğer olguda ACMG kriterlerine göre 'patojenik', çerçeve kaymasına neden olan (frameshift) c.1627dup varyantı saptanmıştır. c.2141C>G ve c.1627dup varyantlarına sahip olgu 5'te bu iki varyant birleşik heterozigot olarak izlenmiştir.

Tablo-2: Anoktaminopati tanılı olgularda *ANO*5 (NM_213599.3) geninde tespit edilen varyantlar.

No	Cinsiyet	Yaş	Zigosite	Nükleotit ve Peptid Değişimi	Patojenite*	Mutasyon Tipi
1	E	62	Homozigot	c.2141C>G; p.(Thr714Ser)	VUS	missense
2	E	66	Homozigot	c.1627dup; p.(Met543Asnfs*11)	patojenik	frameshift
3	E	67	Homozigot	c.2141C>G; p.(Thr714Ser)	VUS	missense
4	K	30	Homozigot	c.2141C>G; p.(Thr714Ser)	VUS	missense
5	E	47	Heterozigot Heterozigot	c.2141C>G; p.(Thr714Ser) c.1627dup; p.(Met543Asnfs*11)	VUS patojenik	missense frameshift

*ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (2).

Ayrıca LGMD kliniğine sahip 4 (%57,1) erkek ve 3 (%42,8) kadın olmak üzere 7 olguda *ANO5* geninde heterozigot varyant saptanmıştır. Taşıyıcılık saptanan olgular klinik açıdan değerlendirildiğinde; 6 olguda (%85,7) güç kaybı ve kas ağrıları şikayetleri, 1 olguda (%14,2) asemptomatik CK yüksekliği gözlendi. 3 olguda (%42,8) hem proksimal hem distal kaslarda, 1 olguda (%14,2) alt ekstremite proksimal kaslarda güç kaybı mevcuttu. Bir olgu, ambulasyon

yeteneğini kaybetmiş ve tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geldikten sonra, 70 yaşında solunum arresti nedeniyle eksitus olmuştu (%14,2). 3 olguda CK değerlerinde ılımlı yükseklik (%42,8) saptandı. EMG yapılmış olan 5 olgu incelendiğinde iki olguda miyopati ile uyumlu (%40), 1 olguda miyotonik tutulum (%20) ve 2 olguda normal (%40) bulgular tespit edilmiştir. Yapılan kardiyak değerlendirmelerde patoloji saptanmamıştır. Bu olgularda saptanan heterozigot *ANO5* varyantları klinik bulguları açıklamamakla birlikte farklı miyopati tipleri açısından ileri araştırma planlanmıştır.

Tablo-3: Taşıyıcılık saptanan olgulardaki *AN*O5 (NM_213599.3) varyantları

No	Cinsiyet	Yaş	Zigosite	Nükleotit ve Peptid Değişimi	Patojenite*
1	K	74	Heterozigot	c.2141C>G; p.(Thr714Ser)	VUS
2	E	37	Heterozigot	c.1733T>C; p.(Phe578Ser)	patojenik
3	E	51	Heterozigot	c.2051C>T;p.(Thr684Ile)	VUS
4	E	38	Heterozigot	c.1534A>G;p.(Ile512Val)	VUS
5	E	45	Heterozigot	c.416T>C; p.(Val139Ala)	VUS
6	K	65	Heterozigot	c.2141C>G; p.(Thr714Ser)	VUS
7	K	33	Heterozigot	c.1747G>A; p.(Val583Ile)	VUS

TARTIŞMA: Bu çalışmada *ANO5* geninde mutasyon saptanan 5 anoktaminopati tanılı olgunun klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik özellikleri değerlendirilmiştir. *ANO5* mutasyonları LGMDR12, MMD3, psödometabolik miyopati ve asemptomatik CK yüksekliği alt tipleri ile ilişkilendirilmekte olup anoktaminopati tanılı olgular bu klinik çeşitlilik açısından incelenmiştir. Ayrıca 7 olguda *ANO5* geninde taşıyıcılık saptanmış olup tespit edilen varyantlar literatüre katkı sağlamak amacıyla sunulmuştur. Heterozigot *ANO5* varyantları bu olgulardaki klinik şikayetleri açıklamamakla birlikte miyopati bulgularının panel kapsamında olmayan genlerdeki patojenik değişikliklerden kaynaklanan farklı miyopati tipleriyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Alexander de Bruyn ve ark., 11 Avrupa ülkesinde 15 merkezde 234 hasta ile yaptıkları bir kohortta anoktaminopati alt gruplarının sıklığını LGMDR12 %52,6, psödometabolik miyopati %20,5, asemptomatik CK yüksekliği %13,7 ve MMD3 %13,2 olarak bildirmişlerdir (3). Bu çalışmada anoktaminopati tanılı olgularda psödometabolik miyopati oranının daha yüksek olması (%60), literatürle karşılaştırıldığında dikkat çekicidir. Bu durum, çalışmamızdaki hasta sayısının görece az olmasından veya toplumsal genetik özelliklerden kaynaklanıyor olabilir.

Vazquez ve ark.nın, yaptıkları bir çalışmada *ANO* mutasyonu olan 5 hasta incelenmiş ve CK düzeylerinin 897 ile 5000 U/L arasında değiştiği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda anoktaminopati tanılı olgularda CK yüksekliği literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Olgular kardiyak açıdan değerlendirildiğinde kapak yetmezliği bulgusu ve KAH öyküsü bulunması dikkat çekicidir. John Vissing ve ark., yaptıkları bir çalışmada *ANO5* mutasyonu tespit edilen 16 hastayı EKO ve holter ile kardiyak açıdan incelemişler ve EKO'da dikkat çekici bulgu olmadığı ancak holter ile erken ventriküler kasılmalarda 2.5 kat artış olduğunu ve

kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını bildirmişlerdir (5). Literatürde göz önüne alınarak bu olguların kardiyak açıdan takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki anoktaminopati tanılı iki olgunun ebeveynlerinin birinci derece kuzen ve üç olgunun ebeveynlerinin ise aynı küçük yerleşim biriminden olduğu bilinmektedir. Otozomal resesif olarak kalıtılan anoktaminopatilerde akrabalık ciddi önem taşımakla birlikte 2 farklı varyantın farklı allellerde heterozigot olarak saptandığı birleşik heterozigotluk durumunda da olgu 5'te olduğu gibi klinik ortaya çıkmaktadır.

Daha önce Kuzey Avrupa ve Hollanda gibi bazı popülasyonlarda sık görülen ve kurucu (*founder*) varyant olarak bildirilen bazı varyantlar vardır (6,7). Olgu 1, 3, 4'te homozigot ve olgu 5'te heterozigot olarak aynı varyant saptanmış olup akraba olmadıkları bilinen ancak Karadeniz kökenli olgularda saptanmış olması bu durumun olası kurucu etki (*founder effect*) nedeniyle olabileceğini düşündürmekle birlikte daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca benzer şekilde olgu 2'de homozigot ve olgu 5'te heterozigot olarak aynı varyant tespit edilmiştir. Bu iki varyant da daha önce anoktaminopati tanılı bireylerde bildirilmiş varyantlardır (8,9). c.2141C>G varyantı ACMG kriterlerine göre 'klinik önemi belirsiz' olarak sınıflandırılmasına rağmen klinik olarak anoktaminopati ile uyumlu ve segregasyon analizi ile desteklendiğinden anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇ: Çalışmamızda musküler distrofi kliniği gösteren olgulardan yeni nesil dizi analizi yöntemiyle anoktaminopati tanısı alan olgular sunulmuştur. Olgular literatürle kıyaslanarak klinik çeşitlilik, genotipik özellikleri, akrabalık durumu ve segregasyon çalışmalarının önemi vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKÇA:

1- Soontrapa, P., & Liewluck, T. Anoctamin 5 (Ano5) muscle disorders: A narrative review. *Genes*, (2022). *13*(10), 1736.

2- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., ... & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*, *17*(5), 405-423.

3- Penttilä, S., Palmio, J., Suominen, T., Raheem, O., Evilä, A., Muelas Gomez, N., ... & Udd, B. (2012). Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology*, *78*(12), 897-903.

4- Hicks, D., Sarkozy, A., Muelas, N., Köehler, K., Huebner, A., Hudson, G., ... & Bushby, K. (2011). A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain*, *134*(1), 171-182.

5- de Bruyn, A., Montagnese, F., Holm-Yildiz, S., Scharff Poulsen, N., Stojkovic, T., Behin, A., ... & Claeys, K. G. Anoctamin-5 related muscle disease: clinical and genetic findings in a large European cohort. *Brain*, (2023). *146*(9), 3800-3815.

6- Vázquez, J., Lefeuvre, C., Escobar, R. E., Luna Angulo, A. B., Miranda Duarte, A., Delia Hernandez, A., ... & Malfatti, E. (2020). Phenotypic spectrum of myopathies with recessive Anoctamin-5 mutations. *Journal of neuromuscular diseases*, (2020). *7*(4), 443-451.

7- Vissing, J., Witting, N., Lauritsen, H., & Duno, M. (2012). Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2L (Anoctamin 5 Deficiency): Cardiac Involvement and Characterization of the Skeletal Muscle Phenotype (S15. 006).

8- Hicks, D., Sarkozy, A., Muelas, N., Köehler, K., Huebner, A., Hudson, G., ... & Bushby, K. (2011). A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain*, *134*(1), 171-182.

9- Nallamilli, B. R. R., Chakravorty, S., Kesari, A., Tanner, A., Ankala, A., Schneider, T., ... & Hegde, M. (2018). Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. *Annals of clinical and translational neurology*, *5*(12), 1574-1587.
10- Mahajan, S., Dhall, A., Jassal, B., Saluja, A., Faruq, M., Suri, V., ... & Sharma, M. C. Anoctamin-5 Muscular Dystrophy: Report of Two Cases with Different Phenotypes and Genotypes from the Indian Subcontinent. *Neurology India*, (2022). *70*(5), 2169-2173.
11- Magri, F., Del Bo, R., D'Angelo, M. G., Sciacco, M., Gandossini, S., Govoni, A., ... & Comi, G. P. Frequency and characterisation of anoctamin 5 mutations in a cohort of Italian limb-girdle muscular dystrophy patients. *Neuromuscular Disorders*, (2012). *22*(11), 934-943.

SAKARYA İLİ HEREDİTER BASINCA DUYARLILIK NÖROPATİSİ OLGULARININ FENOTİPİK VE GENOTİPİK ÖZELLİKLERİ

[1]Kübra Ateş, [2]Levent Avcı, [3]Dilcan Kotan

[1]SB Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği, Sakarya
[2]SB Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Sakarya
[3]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya

GİRİŞ: Herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNPP), ergenlik veya genç erişkinlik çağında başlayan, en sık görülen semptomu akut başlangıçlı ağrısız fokal duyusal ve motor mononöropati olan nadir görülen otozomal dominant kalıtılan nörolojik bir hastalıktır (1,2). Prevalansı yaklaşık 16:100000 olarak tahmin edilmektedir. Ancak diğer periferik nöropati türlerine benzerliği nedeniyle olduğundan daha az tanı almış olgunun bulunabileceği düşünülmektedir (3). Olguların yaklaşık %80'inde, periferal miyelin protein 22 (PMP22) genini içeren 17p11.2-p12 bölgesinde yer alan 1,5 Mb'lık tekrarlayan delesyonlar ya da benzer şekilde PMP22'yi kapsayan yeni delesyonlar saptanmaktadır. Geriye kalan yaklaşık %20'sinde ise PMP22 geninde patojenik nokta mutasyonları tespit edilmektedir (4). Klinik olarak tuzak bölgelerinde ya da basınca duyarlı noktalarda tekrarlayan fokal nöropatiler gözlenmekte, sinir iletim çalışmalarında bu bölgelerde fokal iletim anomalileri tespit edilmektedir (5). Bu çalışmada tek merkez deneyimi olarak ilimizdeki HNPP hastalarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: SB Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2000-2025 yılları arasında HNPP kliniği bulunan olgularda kopya sayısı değişikliklerini saptamak için *PMP22* genini içeren bölgeye yönelik MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) çalışması yapılmış ve sonucunda delesyon saptanan olgular retrospektif olarak, cinsiyet, başlangıç yaşı, başlangıç bulguları, soy ağacı, aile öyküsü, elektromiyografi (EMG) bulguları yönleriyle incelenmiştir. Bu çalışma için hastalardan alınan periferik kandan izole edilen DNA örnekleri sırasıyla, denatürasyon, prob hibridizasyonu, ligasyon, PCR reaksiyonu ve amplifikasyon, amplifiye ürünlerin elektroforez ile ayrıştırılması aşamalarından geçirilmiştir. Çalışmada SALSA MLPA Probemix CMT1 P033 kiti kullanılmıştır. Elde edilen veriler Coffalyser programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmaya MLPA çalışması normal sonuçlanan olgular dahil edilmemiştir.

BULGULAR: Çalışmamıza 2 erkek (% 25) ve 6 kadın (% 75) olmak üzere toplam 8 olgu dâhil edilmiştir. Olguların polikliniğe başvuru yaş aralığı erkek ve kadınlar için sırasıyla 16 ile 30 ve 25 ile 65 arasında değişmekte olup ortalamaları 23 (9,8) ve 42 (13,6) olarak belirlenmiştir. Altı olgu (% 75) semptomların başlamasından birkaç gün sonra polikliniğimize başvururken, iki olgunun (% 25) ise semptomların başlangıcından 1-3 ay sonra başvurusu mevcuttu. Olgular klinik açıdan değerlendirildiğinde 3 hastada üst ve alt ekstremitelerde parestezi (% 37,5), 1 hastada yalnızca üst ekstremitede parestezi (% 12,5), 1 hastada üst ekstremitede hipoestezi (% 12,5), 1 hastada üst ekstremitede hipoestezi ve parezi (% 12,5), 2 hastada ise hem üst hem de alt ekstremitelerde parestezi ve parezi olduğu görüldü (% 25). 4 olgunun (% 50) ailesinde toplam 6 bireyde benzer hastalık öyküsü izlendi. Olguların ebeveynleri akrabalık ilişkisi yönünden incelendiğinde 2 olgunun (% 25) ebeveynlerinin aynı küçük yerleşim biriminden olduğu tespit edildi. Elektrofizyolojik incelemelerde, bir olguda median sinirin bilateral olarak karpal tünel seviyesinde, ulnar sinirin ise kubital tünel seviyesinde iletim blokları ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Motor ve duysal ileti hızlarında belirgin yavaşlama izlenmiş olup, bulgular karpal tünel sendromu ve kubital tünel sendromu ile uyumludur (% 12,5). Bir olguda,

median sinirin bilek seviyesinde tuzaklanmasına bağlı duysal-motor ileti bozukluğu, ulnar sinirin dirsek seviyesinde motor ileti kaybı ve buna eşlik eden duyusal lifleri etkileyen aksonal polinöropati tespit edilmiştir (% 12,5). Bir diğer olguda, bilateral peroneal sinirlerin parsiyel aksonal hasarı saptanmıştır. Aynı olguda, median sinirin bilek seviyesinde sıkışmasına bağlı bilateral duysal-motor ileti bozukluğu izlenmiştir (% 12,5). Başka bir olguda, motor ve duyusal lifleri yaygın olarak etkileyen demiyelinizan polinöropati bulguları tespit edilmiştir (% 12,5). Bir olguda bilateral median ve ulnar sinirlerde belirgin ileti yavaşlaması, peroneal sinirin sağ fibula başı ve sol ayak bileği seviyesinde ileti hızında düşme ve motor latans uzaması, sural sinirde duyu yanıtında azalma ve ileti hızında belirgin yavaşlama izlenmiştir. Üst ve alt ekstremitedeki multifokal iletim yavaşlamaları ile birlikte demiyelinizan polinöropati olarak değerlendirilmiştir (% 12,5). Diğer bir olguda ise, alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere, motor ve duysal lifleri etkileyen, kronik demiyelinizan özellikte, asimetrik dağılım gösteren yaygın polinöropati bulguları saptanmıştır. EMG incelemesinde, median sinir motor iletisinde uzamış latans, düşük amplitüd ve parsiyel ileti bloğu, ulnar sinirde ise bilateral iletim yavaşlaması izlenmiştir. Tibial ve peroneal sinirlerde belirgin dispersiyon, ileti blokları ve amplitüd düşüklükleri ile birlikte F yanıtlarının alınamaması dikkat çekmiş; sural sinir yanıtları bilateral olarak izlenememiştir. İğne EMG'de alt ekstremitelerde distal kaslarda daha belirgin olan kronik nörojenik tutulum ile uyumlu denervasyon bulguları gözlenmiştir (%12,5). Klinik şikayetler ve EMG bulguları göz önünde bulundurularak HNPP ön tanısıyla değerlendirilen olgular için *PMP22* genini içeren 17p12 delesyon/duplikasyon bölgesine spesifik MLPA çalışması yapılmış olup 8 olguda ilgili bölgede heterozigot delesyon tespit edilmiştir. Bu olgularda klinik ve genetik değerlendirmeler esas alınarak HNPP tanısı desteklenmiştir.

TARTIŞMA: HNPP, genellikle küçük travma veya kompresyonla tetiklenen çeşitli yerlerdeki periferik sinirlerin motor ve duyusal kayıplarına neden olan otozomal dominant nöropatilerdir (6). Çalışmamızda polikliniğimize akut ve kronik süreçlerde parestezi, hipoestezi ve parezi şikâyetleri ile başvurup elektrofizyolojik ve genetik incelemeler sonucunda HNPP tanısı alan olgular değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde şikâyetlerin başlangıcının genellikle akut olduğu rapor edilmiştir (6,7). Hastalar genellikle günler veya haftalar içinde iyileşir, ancak relaps sıktır ve ilerleyici güçsüzlük meydana gelebilmektedir (8). Çalışmamızda olguların % 75 gibi büyük bir çoğunluğunda literatür ile uyumlu olarak akut ve % 25'inde subakut sürede poliklinik başvurusu olduğu görülmüştür. Bu durum, hastaların semptomlarının şiddeti ve hayat kalitesine olan etkisi ile başvuru zamanlaması arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Subakut süreçte başvuran olgularda bu durumun sebebi olarak kıyasla tolere edilebilir semptomların varlığı olduğu düşünülmektedir. Olguların poliklinik başvuru yaş ortalamaları incelendiğinde erkeklerde kadınlara göre daha genç yaşlarda etkilenim dikkat çekmektedir (sırayla 23 ve 42 yaşlar). Erkeklerde klinik olarak daha şiddetli etkilenmenin görüldüğü sinir palsileri ve elektrofizyolojik çalışmalar mevcuttur (4,9). Ayrıca Chen ve arkadaşları 124 HNPP vakasını dâhil ettikleri bir çalışmada ortalama tanı yaşını erkekler için 26,5 ± 18, kadınlar için 32,7 ± 18,9 olarak bildirmişlerdir (3). Çalışmamız, literatür ile uyumlu olarak, erkek olguların kadınlara kıyasla daha genç yaşta başvurduğunu ve bu grupta klinik etkilenmenin daha şiddetli seyredebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, semptomların erkek olgularda günlük yaşam aktivitelerini daha fazla kısıtladığı ve travma gibi risk faktörlerinin bu grupta daha yaygın olabileceği izlenimi edinilmiştir. Elektrofizyolojik bulgularımız değerlendirildiğinde, olguların çoğunda periferik sinirlerin tuzaklanmasına bağlı iletim blokları ve demiyelinizan polinöropati özellikleri görülmüştür. Bu bulgu literatürde HNPP ile ilişkili en sık rastlanan nörofizyolojik paternlerle uyumludur. Li ve arkadaşları HNPP tanılı 12 hasta ile yaptıkları bir çalışmada tüm hastalarda median ve peroneal motor sinirlerde uzamış distal motor latanslar bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda altı olgunun EMG incelemesine bakıldığında olguların % 83,3'ünde median sinirde, % 66,6'sında ulnar sinirde, % 50 olguda peroneal sinirlerde etkilenim

izlenmiştir. Üç olguda demiyelinizan polinöropati ve bir olguda da duyusal lifleri etkileyen aksonal polinöropati raporlanmıştır. Çalışmamızda özellikle median ve ulnar sinirlerin sıklıkla etkilendiği göz önüne alındığında, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde özellikle ellerini kullanmasını gerektiren işlerde belirgin kısıtlılık yaşayabileceği düşünülmektedir.
HNPP'de, klinik ve elektrofizyolojik bulguların heterojenliği nedeniyle eksik veya yanlış tanı söz konusu olabilmektedir (2). Bu sebeple kompresyon nöropatisi olgularında HNPP mutlaka akla getirilmeli, klinik şikayetler ve bulgular dikkatle ele alınmalıdır. Ayrıca *PMP22* genini içeren MLPA çalışmalarında delesyon saptanmayan ancak klinik şüphenin devam ettiği olgularda mutlaka *PMP22* geni dizi analizi çalışması yapılmalıdır. Olgularımızın tamamında *PMP22* genini içeren bölgede delesyon saptanmış olmasına rağmen takiplerde HNPP lehine klinik şüphe uyandıran olgular mutlaka *PMP22* geni dizi analizi ile değerlendirilmelidir.

SONUÇ: Bu çalışmada, Sakarya ilindeki HNPP olgularının fenotipik ve genotipik özellikleri değerlendirilmiştir. Bulgularımız, HNPP'nin genellikle genç yaşlarda ortaya çıktığını ve klinik spektrumun geniş olduğunu göstermektedir. Erkek olguların daha genç yaşta polikliniğe başvurmaları, semptomların günlük yaşam aktivitelerinde daha belirgin kısıtlılığa yol açması ya da travma gibi risk faktörlerinin erkeklerde daha sık görülmesi ile ilişkili olabilir. Elektrofizyolojik incelemelerde, özellikle median ve ulnar sinirlerde belirgin iletim blokları ve demiyelinizan polinöropati bulguları saptanmıştır. Kompresyon nöropatisi olgularında bu antite akılda tutulmalı ve EMG'de çoklu tuzak nöropatileri saptanan olgular HNPP yönünden incelenmelidir. İlerleyen çalışmalarda, daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çok merkezli araştırmalarla HNPP'nin klinik, elektrofizyolojik ve genetik özellikleri daha iyi aydınlatılmalı; ayrıca heterojen bulgular sergileyen olgular açısından bilgi birikimi artırılmalıdır.

KAYNAKÇA:
1- Chrestian, N., McMillan, H., Poulin, C., Campbell, C., & Vajsar, J. (2015). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: case series and literature update. *Neuromuscular Disorders*, *25*(9), 693-698.
2- Attarian, S., Fatehi, F., Rajabally, Y. A., & Pareyson, D. (2020). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Journal of Neurology*, *267*(8), 2198-2206.
3- Chen, L., Zhang, H., Li, C., Yang, N., Wang, J., & Liang, J. (2025). Literature review of clinical analysis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Journal of Neurology*, *272*(1), 1-9.
4- Chrestian, N. (2020). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.
5- Verhagen, W. I. M., Gabreels-Festen, A. A. W. M., Van Wensen, P. J. M., Joosten, E. M. G., Vingerhoets, H. M., Gabreëls, F. J. M., & De Graaf, R. (1993). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical, electroneurophysiological and morphological study. *Journal of the neurological sciences* 116.2 (1993): 176-184.
6- Dubourg, O., Mouton, P., Brice, A., LeGuern, E., & Bouche, P. (2000). Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscular Disorders*, *10*(3), 206-208.
7- Meretoja, P., Silander, K., Kalimo, H., Aula, P., Meretoja, A., & Savontaus, M. L. (1997). Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscular Disorders*, *7*(8), 529-532.
8- Laudanski, K., Elmadhoun, O., Mathew, A., Kahn-Pascual, Y., Kerfeld, M. J., Chen, J., ... & Gomez, F. (2024, April). Anesthetic Considerations for Patients with Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies: A Narrative Review. In *Healthcare* (Vol. 12, No. 8, p. 858). Mdpi.

9- Manganelli, F., Pisciotta, C., Dubbioso, R., Maruotti, V., Iodice, R., Notturno, F., ... & Santoro, L. (2013). Electrophysiological comparison between males and females in HNPP. *Neurological sciences*, *34*, 1429-1432.
10- Li, J., Krajewski, K., Shy, M. E., & Lewis, R. A. (2002). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: the electrophysiology fits the name. *Neurology*, *58*(12), 1769-1773.

POSTER BİLDİRİLER

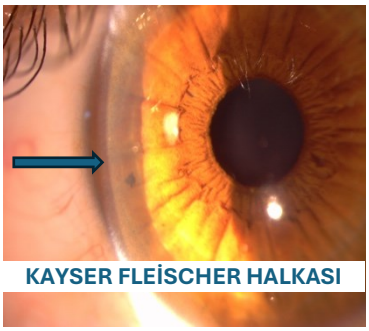
KONUŞMA BOZUKLUĞU İLE ACİLE BAŞVURAN VE TANI ALAN BİR WİLSON OLGUSU

Asya Kösereisoğlu[1], Nilay Padir Şensöz[1], Ayşegül Çağlar[1], Banu Özen Barut[1]

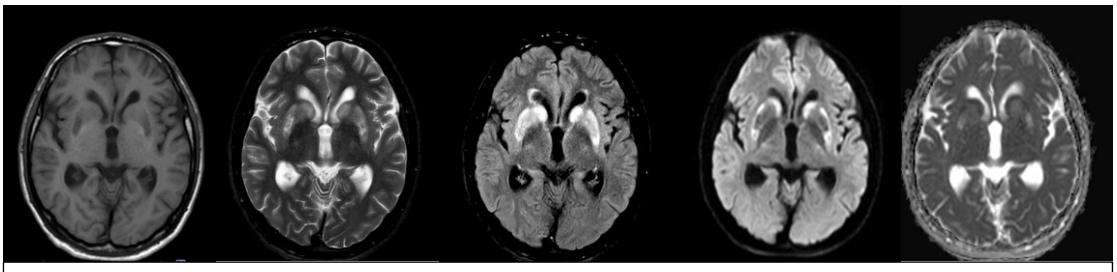
[1]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Giriş: Wilson hastalığı ATP7B'nin işlevinin bozulmasına yol açan otozomal resesif kalıtılan bakır metabolizması bozukluğudur. Bakırın safra yoluyla atılımının azalması karaciğer, beyin, kornea başta olmak üzere birçok organda bakır birikimine sebep olur. Hastalık nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla ortaya çıkabilir. Hastalık klinik, radyolojik, bakır metabolizması ölçümlerini ve genetik testi içeren tanı algoritmaları kullanılarak teşhis edilir. Tedavide diyet, şelatörler, çinko kullanılmakla birlikte karaciğer transplantasyonun da yeri vardır.

Olgu: 19 yaşında erkek hasta hastanemiz acil servisine 10 gündür olan konuşma bozukluğu şikâyeti ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde bilateral horizontal, vertikal diplopi, konuşması tutuktu, bradimimi, solda belirgin intansiyonel tremor, sağda hafif bradikinezi ve rijiditesi vardı. BL Kayser Fleischer halkası görüldü.


KAYSER FLEİSCHER HALKASI

Manyetik rezonans görüntülemede BL caudat ve lentiform nükleusların T2, FLAIR'DA hiperinstens, T1 hipointens olduğu, difüzyon ağırlıklı görüntülemede bu bölgelerin difüzyon kısıtlaması yaptığı izlendi. Serumda seruloplazmin 0.029 g/L (0.22-0.58), 24 saatlik idrar bakırı 495 ug/24sa olarak saptandı. Abdomen ultrasonografi karaciğerde kronik parankimal hastalık olarak raporlandı. Endoskopide portal hipertansiyon izlenmedi. Eksik Hepatit A aşısı yapıldı. Trientin ve çinko başlandı. Diyet önerildi. Genetik test ATP7B geninde Missense varyant homozigot pozitif olarak sonuçlandı. Anne baba akrabalığı nedeni ile kardeşleri taramaya alındı. Takiplerinde kliniğine agresyon, tedaviye uyumsuzluk, respiratuar tik eklenen hastaya sertralin ve sülpirid başlandı.6 ayın sonunda şelasyona rağmen parkinsonizm bulguları arttığı ve disfaji geliştiği için tedavisine Levodopa eklendi.



Tartışma ve Sonuç: Wilson Hastalığı tedavi edilebilir bir metabolik hastalık olup erken teşhis ve tedavi ile prognozu iyidir. Bazen hastalık semptomları subakut başlangıçlı olabilir. Özellikle genç hastalarda açıklanamayan nörolojik semptomlar görüldüğünde ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanıda Kayser-Fleischer halkalarının saptanması, karakteristik MRG bulguları ve düşük seruloplazmin ve artmış idrarla bakır atılımı önemlidir. Genetik testle ATP7B mutasyonu saptanması tanıyı kesinleştirmiştir. Ülkemizde akraba evlilikleri sık görülebilmekte olup tanı alan hastalarda aile taraması yapmak akılda tutulmalıdır. Tedaviye erken başlamak hayatı öneme sahip olup takiplerde yeni gelişen bulgular için semptomatik tedavi planlanması da yapılmalıdır.

MME GEN MUTASYONU İLE İLİŞKİLİ GEÇ BAŞLANGIÇLI OTOZOMAL RESESİF CHARCOT-MARİE-TOOTH HASTALIĞI

***Burcu Nur Pala*[1], *Ahmet Yıldırım*[1], *Melike Değirmenci*[1], *Merve Erdoğan*[1], *Temel Tombul*[1]**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul[1]

Amaç: Membran metalloendopeptidaz (MME) (neprelizin/NEP) eksikliği, nadir görülen otozomal resesif bir mutasyon olup geç başlangıçlı Charcot-Marie-Tooth tip 2T (CMT2T) ile ilişkilidir. MME eksikliği, periferik sinirlerde aksonal dejenerasyona neden olarak ilerleyici sensörimotor polinöropati gelişimine yol açar. Tipik olarak 40 yaş sonrasında başlayan, kas güçsüzlüğü ve duyu kaybı ile karakterizedir.

Olgu Sunumu: 40 yaşında erkek hasta, son iki yıldır ayaklarında – sağda daha belirgin – uyuşma, yürümede zorluk ve son üç aydır sağ elinde güçsüzlük şikayetleri ile başvurdu. Aile öyküsünde birinci dereceden akraba evliliği mevcuttu. Nörolojik muayenede bilateral yaygın lipomlar gözlendi. Kas gücü üst ekstremite distallerde 4/5, alt ekstremite distallerde 3/5 olup, proksimal kas gruplarında tamdı. Derin tendon refleksleri alınamadı. Pes cavus ve stepaj yürüyüşü dikkat çekiciydi.

Yapılan elektromiyografide sensörimotor aksonal polinöropati saptandı. Kan tahlillerinde tümör belirteçleri normaldi. Lomber ponksiyon sonrası beyin omurilik sıvısı (BOS) sonuçları da normal sınırlarda geldi. Genetik analizde MME geninde c.531del p.(Lys177Asnfs*15) çerçeve kayması oluşturan homozigot mutasyon saptandı. Bu bulgularla hastaya MME mutasyonu ile ilişkili CMT2T tanısı kondu.



Resim 1,2. Ekstremitede yaygın lipomlar

Sonuç: Bu olgu, MME gen mutasyonlarının ileri yaşta başlayan, yavaş seyirli nöropatilere neden olabileceğini ve tanı konulmadan uzun süre gözden kaçabileceğini göstermektedir. Bu tip vakalar, edinilmiş nöropatilerle karıştırılabileceğinden, genetik testlerin erken dönemde yapılması tanı sürecinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca olgumuzda gözlenen yaygın lipom varlığı, MME mutasyonlarının yalnızca periferik sinir sistemi ile sınırlı kalmayabileceğini, olası sistemik etkilerin de araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Klinik farkındalığın artırılması ve genetik testlerin rutin pratiğe entegrasyonu, geç başlangıçlı nöropatilerin tanı ve yönetimine önemli katkılar sağlayacaktır.

ERKEN BAŞLANGIÇLI AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA NADİR BİR GENETİK VARYANT: NEK1

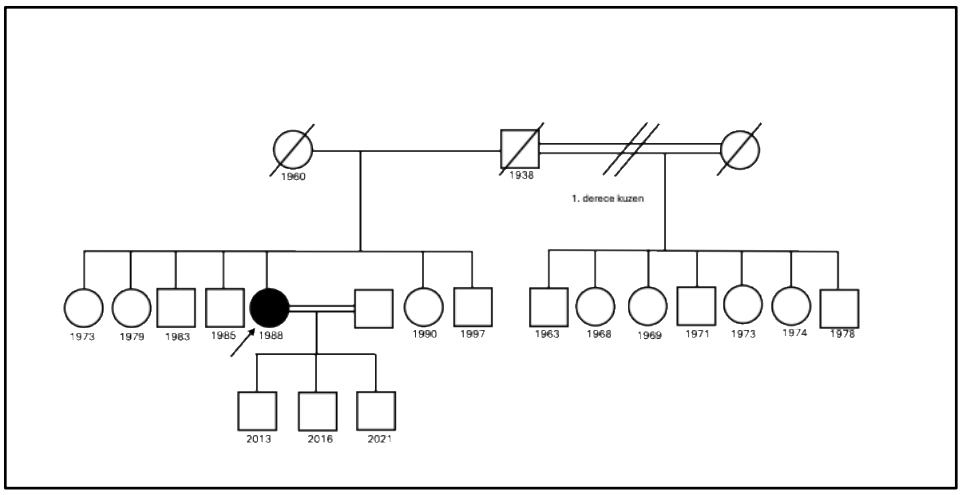
Feride İrem Şimşek[1], Didem Tezen[1], Ceren Tunca[2], Ayşe Nazlı Başak[2], Ayşegül Gündüz[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Suna ve İnan Kıraç Vakfı Nörodejenerasyon Araştırma Laboratuvarı, NDAL-KUTTAM, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Amaç: Amyotrofik lateral skleroz (ALS) motor nöronların progresif dejenerasyonu ile seyreden fatal bir hastalıktır. Genellikle 6. dekatta ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1.5 kat fazla görülmektedir. Sporadik veya ailesel olarak görülebilmektedir. Etiyolojide TDP-43, FUS, SOD1 başta olmak üzere 20'den fazla gen suçlanmıştır. NEK-1 (NIMA [never in mitosis a]-ilişkili kinaz 1) genindeki fonksiyon kaybı ile ilişkili ve missense mutasyonlar yapılan çalışmalarda ALS ile ilişkili bulunmuştur. NEK-1 mutasyonu taşıyıcı hastaların şikayetlerinin genelde üst ekstremitelerde başladığı ve yaşam süresinin birkaç yıl daha kısa olduğu gözlemlenmiştir. NEK-1 geni, hücre siklusu kontrolü, siliogenez ve nöronal-aksonal gelişimde rol oynayan bir serin-treonin kinazdır. Burada, nadir görülen NEK1 mutasyonu saptanan erken başlangıçlı bir ALS olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu: 34 yaş kadın hasta, bir yıldır progresif sol el. 2. parmakta başlayan güç kaybı şikâyeti ile tarafımıza başvurdu. Hasta bu süreçte sol elinde incelme, sol bacağında güçsüzlük ve vücudunun farklı yerlerinde kas seğirmeleri fark etmişti. Hastanın ailesinde benzer şikâyet ve anne-baba arasında akrabalık öyküsü yoktu.

1- Soy Ağacı



Nörolojik muayenede sol üst ekstremitede uygulanan kuvvete karşı koyamıyor, distalde ancak yer çekimini yenebiliyordu. Sol el tenar-hipotenar, interdijital atrofi mevcuttu. Derin tendon refleksleri solda belirgin olmak üzere hiperaktifti. Dilde ve vücutta fasikülasyon görülüyordu. Hoffman ve Babinski bulguları bilateral pozitifti.
Elektromiyografi yaygın subakut dönemde, denervasyon ve rejenerasyon faaliyetinin olduğu ön kök/ön boynuz etkilenimi ile uyumlu görüldü. Polisomnografi tetkiki normal sınırlardaydı.
Erken başlangıçlı olması sebebiyle yapılan genetik tetkikte C9ORF72 gen dizisindeki expansiyon ekarte edildikten sonra yapılan tüm ekzom dizileme analizi NEK1 geninde heterozigot ENST00000507142.1:c.3583+6T>C varyantı saptandı. Aile bireyleri segregasyon analizi (validation) için beklenmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Özellikle erken yaşta başlayan ilerleyici motor nöron bulguları olan hastalara, ALS tanısı konulduğunda aile öyküsü sorgulanmalı ve genetik inceleme önerilmelidir. Tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi, genetik incelemede altın standart olmasına rağmen olguların yaklaşık yarısını açıklayabilmektedir. Bu sebeple yalnızca hastalar değil, aile üyelerinin de genetik tetkik yaptırılması teşvik edilmelidir. Genetik mutasyonların hastalığın yönetimi ve tedavisini etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis. [Updated 2024 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {604588}: {02.20.2024}: NIMA-RELATED KINASE 1; NEK1. World Wide Web URL: https://omim.org/entry/604588#
3. Yao L, He X, Cui B, Zhao F, Zhou C. NEK1 mutations and the risk of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis. Neurol Sci. 2021;42(4):1277-1285. doi:10.1007/s10072-020-05037-6
4. Jiang Q, Lin J, Wei Q, et al. Genetic and clinical characteristics of ALS patients with NEK1 gene variants. Neurobiol Aging. 2023;123:191-199. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2022.11.001

HINT1 MUTASYONU İLE İLİŞKİLİ AKSONAL MOTOR POLİNÖROPATİ VE NÖROMİYOTONİ: NADİR BİR OLGU SUNUMU

***İnan Ablak*[1], *Tuğçe Şule Kaygısız*[1], *Ahmet Yıldırım*[1], *Temel Tombul*[1]**

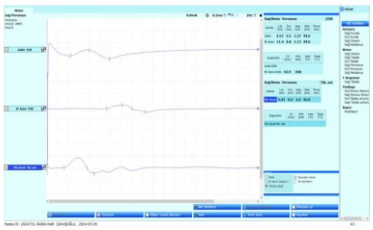
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Giriş: Nöromiyotoni, periferik sinirlerin hipereksitabilitesi ile karakterize, nadir görülen bir nöromüsküler bozukluktur. HINT1 gen mutasyonu, otozomal resesif geçişli nöromiyotoni ve aksonal nöropati ile ilişkilidir. Bu olgu sunumunda, çocukluk çağında başlayan HINT1 mutasyonu ile ilişkili nöromiyotoni tanısı alan bir hasta tartışılmaktadır.

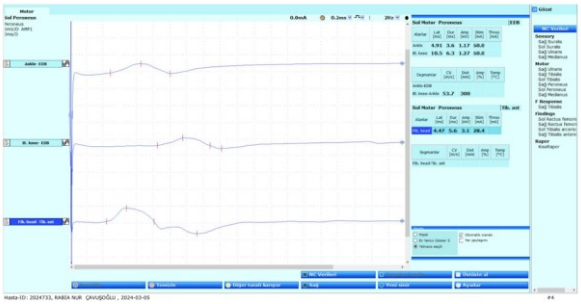
Olgu Sunumu:10 yaşında kız hasta, birinci derece akraba evliliği öyküsü ile başvurmuştur. Mart 2024'te, son bir yıldır sol ayakta yürürken oraklama, sol elde tutukluk ve kasılma şikayetleriyle nöroloji polikliniğine başvurmuştur. Nörolojik muayenesinde kognisyon yaşına uygun, kranial sinirleri intakt bulunmuştur. Alt ekstremite distal kaslarında kas gücü 4/5 olup, derin tendon refleksleri hipoaktif izlenmiştir. Sol elde daha belirgin olmak üzere bilateral ellerde kontraktür gelişimi saptanmıştır. Elektromiyografide alt ekstremitelerde motor liflerin etkilendiği, nöromiyotonik boşalımların eşlik ettiği aksonal tipte polinöropati bulguları gözlenmiştir. Genetik analizde HINT1 geninde c.266G>T (p.His89Val) homozigot missense mutasyonu saptanmıştır. Nöromiyotonik semptomların kontrolü amacıyla karbamazepin 200 mg 2x1 başlanmış, kontraktürlerin ilerlemesini önlemek için fizik tedavi ve rehabilitasyon programı önerilmiştir.
EMG Bulguları



Resim - 1: Sural sinir iletimi



Resim - 2: Sağ peroneal sinir motor iletimi



Resim - 3: Sol peroneal sinir motor iletimi

Sonuç: HINT1 mutasyonu, nadir görülen ancak klinik açıdan önemli sonuçları olan bir genetik bozukluktur. Bu olgu, çocukluk çağında başlayan progresif nöropatik semptomların erken tanısında genetik analizlerin önemini vurgulamaktadır. Semptomlara yönelik medikal tedavi ve fizik tedavi yaklaşımları, hastanın yaşam kalitesini artırmada faydalıdır. Gelecekte HINT1 mutasyonuna yönelik gen tedavisi ve moleküler hedefli tedaviler üzerine yapılan çalışmalar umut vericidir. Bu bağlamda erken tanı ve multidisipliner yaklaşım, hastalığın prognozunu olumlu yönde etkileyebilir.

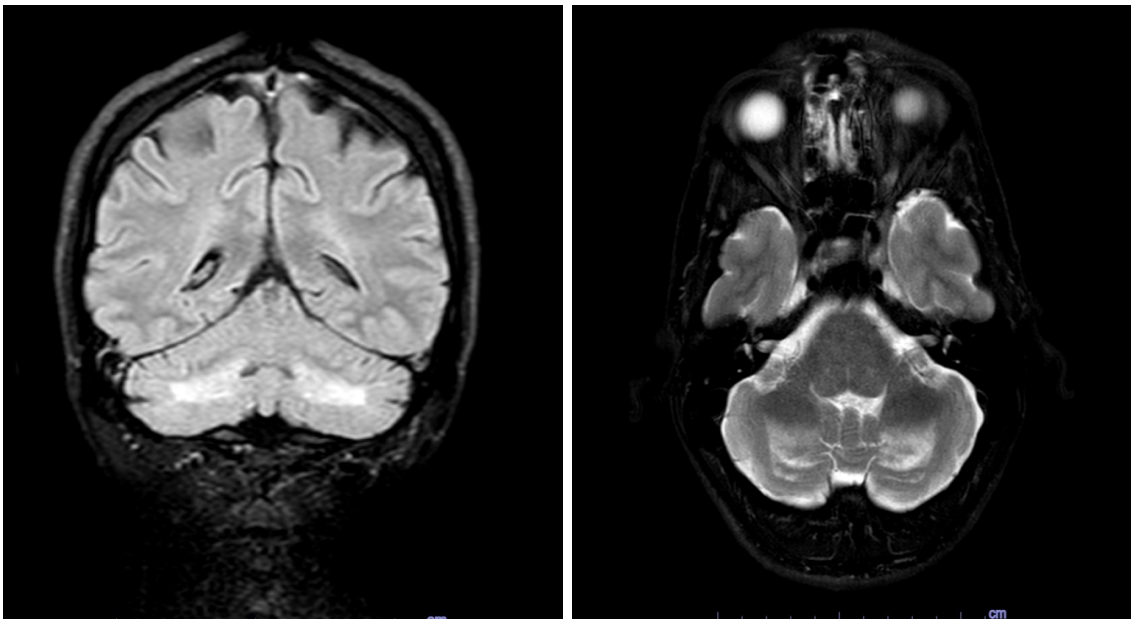
TEDAVİ EDİLEBİLİR NADİR BİR ATAKSİ NEDENİ: SEREBROTENDİNÖZ KSANTOMATOZİS

Nilay Padir Şensöz[1], Banu Özen Barut[1]

Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi[1]

AMAÇ: Serebrotendinöz Ksantomatozis (CTX) nadir görülen, CYP27A1 geninde bialleik otozomal resesif mutasyonla meydana gelen lipid depo hastalığıdır. Safra asit sentezinde görevli, mitokondri iç membranında lokalize sterol 27-hidroksilaz enziminde oluşan defektle başta merkezi ve periferik sinir sistemi, lens, tendonlar olmak üzere birçok organda kolestanol birikir. Sıklığı izole toplumlarda daha da artmakla birlikte dünya genelinde 400'den fazla tanımlanmış vaka bulunmaktadır. İnfantil dönemde dirençli kronik diyare, psikomotor retardasyon, erken başlangıçlı bilateral katarakt, prematür ateroskleroz, progresif ataksi, epilepsi, parkinsonizm, piramidal tutulum, distoni, palatal miyoklonus, davranışsal değişiklikler, nörokognitif tutulum gibi ilerleyici nörolojik defisitlerle karşımıza gelebilir. Plazma kolestanol seviyeleri normalin 5-10 katı yükselebilir. Plazma kolesterol seviyeleri normal veya hafif düşük bulunabilir. MRG'de serebellar atrofi ve bilateral dentat nukleuslarda sinyal artışı görülür. Kesin tanı genetik testle konur. Tedavisinde başta kenodeoksikolik asit olmak üzere safra asitleri ile replasman yapılmaktadır. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile kombine edilebilir.

OLGU: 34 yaş lise mezunu erkek hasta polikliniğimize davranış problemleri nedeniyle getirildi. Düzenli bir işte kalamaması, algılama güçlüğü ve sinirlilik tariflendi. Sorgulandığında ergenlik döneminden beri dengesizliği olduğu, hep gözlük kullandığı, çocuklukta sürekli ishali olduğu, okul başarısının düşük olduğu, anne baba 4. Kuşak akrabalığı olduğu ve ailede amcasında ve oğlunda sakatlık olduğu belirtildi. Ayrıca kalbinde üfürüm olduğu ve sürekli öksürüğü olduğu öğrenildi. Muayenede sol elde postüral tremoru, bilateral kalça fleksörlerinde 5-/5 defisiti, alt ekstremite DTR canlılığı, tandem walk beceriksizliği, ayak tabanlarında 1. metatars altında plantar fasya komşuluğunda, dizde ön yüzde şişlikler tespit edildi. Bu bölgelerden USG istendi. Beyin MRG'sinde bilateral serebellar hemisferlerde dentat nukleus ve çevresindeki parankimde T2 hiperintens sinyal artışları mevcuttu. Kent EGY ve Porteus labirentleri testlerine göre hafif mental retardasyon tespit edildi. EEG normaldi. EMG'de PNP veya miyopati lehine bulgu tespit edilmedi. Toraks BT'de üst lob anterior segmentte lineer plevroparankimal sekel değişiklikler raporlandı. Gözde katarakt tespit edilmedi. Bilateral miyopi ve sağda arka vitre dekolmanı olduğu belirtildi. EKO'da fibrotik mitral kapak dışında özellik tespit edilmedi. Tandem MS paneli normal geldi. Yollanan genetik testte CYP27A1 homozigot pozitif geldi. 39 yaşında abisi olduğu öğrenildi. Onun özgeçmişinde özellik yoktu. Aktif yakınması yoktu. Nörolojik muayenesi tamamen normaldi. Sağlıklı 2 çocuk sahibiydi. Taşıyıcılık açısından genetiğe yönlendirildi.



TARTIŞMA: CTX'in akraba evliliklerinin sık görülebildiği ülkemizde, tedavi edilebilir ataksi ayırıcı tanısında aklımıza gelmesi önem taşımaktadır. İnfantil diyare, sarılık, katarakt öyküsü, tendom ksantomları, davranışsal ve zeka problemleri klinik olarak ipucu sağlayabilir. Klinik, laboratuar bulguları, radyoloji ve genetik tanıda önemli bir yere sahiptir. Semptomları adolesan dönemde belirginleşmekle birlikte ortalama tanı alma yaşının 32 olduğu düşünüldüğünde, tanıdaki gecikmeler, önlenebilecek multiple organ tutulumlarına mal olmaktadır. Ayrıca tanı alan vakaların kardeşlerinin ve çocuklarının taranması ve genetik danışmanlık aldırılması sonraki nesiller için önem taşımaktadır.