



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Dahili Tıp Bilimleri/ Tıbbi Genetik

**MARFANOİD HABİTUSA SAHİP OLGULARDA YENİ NESİL
DİZİLEME MULTİGEN PANELİNİN TANI SÜRECİNDEKİ
ÖNEMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÖZTÜRK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İbrahim TEKEDERELİ

Malatya-2022



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Dahili Tıp Bilimleri/ Tıbbi Genetik

**MARFANOİD HABİTUSA SAHİP OLGULARDA YENİ NESİL
DİZİLEME MULTİGEN PANELİNİN TANI SÜRECİNDEKİ
ÖNEMİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÖZTÜRK

ORCID ID: 0000-0002-3308-2511

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İbrahim TEKEDERELİ

Malatya-2022

Canım eşim, ikizlerim, sevgili annem ve babama;



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	Viii
ABSTRACT	X
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	Xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XV
TABLolar DİZİNİ	XX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Marfanoid Habitus Nedir	3
2.1.1. Yüksek ve Dar Damak	3
2.1.2. Araknodaktili.....	4
2.1.3. Göğüs Kafesi Deformitesi (Pektus Ekskavatum/Karinatum).....	6
2.1.4. Skolyoz.....	8
2.1.5. Kulaç/Boy Oranı	9
2.1.6. El Uzunluğu/Boy Oranı.....	9
2.1.7. Ayak Uzunluğu/Boy Oranı.....	9
2.2. Yeni Nesil Dizileme	51
2.3. Amaç	51
3.GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. Çalışma Grubu ve Yöntemler.....	53
3.1.1. Klinik Muayene.....	53
3.1.2. TED tabanlı Marfanoid Habitus Çoklu Gen Paneli (70 Gen / Ekzom Tabanlı Protokol, QIASEQ Human Ekzom Protokolü).....	53
4.BULGULAR	78
4.1.1. MH-1	86

4.2.1. MH-2	89
4.3.1. MH-3	91
4.4.1. MH-4	94
4.5.1. MH-5	96
4.6.1. MH-6	99
4.7.1. MH-7	101
4.8.1. MH-8	103
4.9.1. MH-9	105
4.10.1. MH-10	107
4.11.1. MH-11	110
4.12.1. MH-12	112
4.13.1. MH-13	115
4.14.1. MH-14	118
4.15.1. MH-15	120
4.16.1. MH-16	124
4.17.1. MH-17	126
4.18.1. MH-18	130
4.19.1. MH-19	133
4.20.1. MH-20	135
4.21.1. MH-21	139
4.25.1. MH-25	141
4.26.1. MH-26	145
4.27.1. MH-27	150
4.28.1. MH-28	155
4.29.1. MH-29	157
4.30.1. MH-30	161

4.31.1. MH-31	166
4.32.1. MH-32	171
4.33.1. MH-33	174
4.34.1. MH-34	177
4.35.1. MH-35	180
4.37.1. MH-37	182
4.38.1. MH-38	185
4.39.1. MH-39	187
4.40.1. MH-40	190
4.41.1. MH-41	192
4.42.1. MH-42	195
4.44.1. MH-44	199
4.45.1. MH-45	201
4.47.1. MH-47	203
4.49.1. MH-49	207
4.50.1. MH-50	209
4.52.1. MH-52	211
4.53.1. MH-53	215
4.54.1. MH-54	217
4.56.1. MH-56	222
4.57.1. MH-57	225
4.58.1. MH-58	226
4.2 Varyant tespit edilen olgular ile tespit edilemeyen olguların MFS sistemik skorları arasındaki ilişki	237
4.3 <i>FBNI</i> geninde varyant tespit edilen olgular ile panelde yer alan diğer genlerde varyant tespit edilen olguların MFS sistemik skorları arasındaki ilişki	237
5. TARTIŞMA	239

6.SONUÇ VE ÖNERİLER	265
KAYNAKÇA	266



TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin zor günler geçirdiği bu dönemlerde eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimi ile bana her türlü desteği veren bunların yanında insanlığı ile de bize her daim örnek teşkil edecek olan kıymetli hocam Prof. Dr. İbrahim Tekedereli'ye

Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Elif Yeşilada'ya, bilgi, deneyim ve tecrübelerini bizimle paylaşan Prof. Dr. Ahmet Koç'a, öğrenim süresi boyunca bizlerden desteğini hiç esirgemeyen, yarı hocam, ablam Dr. Zeynep Esener'e, kıymetli çalışma arkadaşlarım Dr. Kübra Ateş'e, Dr. Hatice Saraç'a, Dr. Özden Öztürk'e, Dr. Kübra Baysal'a, Dr. Büşra Yeninarıcılar'a, Dr. Alperen Fettahlıoğlu'na, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi ekibine,

Klinik genetik ve dismorfoloji alanında bilgi, tecrübe kazanma anlamında kendilerinden eğitim alma ve gözlemlene fırsatını bana tanıyan, bu konuda her türlü desteği ve imkanı bana sağlayan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalı özelinde Prof. Dr. Seher Başaran'a, Prof. Dr. Birsen Karaman'a, Prof. Dr. Zehra Oya Uyguner'e, Doç. Dr. Gözde Yeşil Sayın'a, Dr. Ayça Dilruba Aslanger'e, Dr. Tuğba Kalaycı'ya, orada bulunduğum süre zarfı boyunca beraber çalıştığım Dr. Durmuş Durmaz'a, Dr. Sinan Akbaş'a, Dr. Esmâ Nur Konur'a, Dr. Behiye Tuğçe Yıldırım'a, Dr. Özge Hacer Demirebilek'e ve diğer ismini sayamadığım tüm Tıbbi Genetik poliklinik ve laboratuvar çalışanlarına,

Sevgisi ile hayatıma neşe ve anlam katan, gülüşü ile beni her daim motive eden, ikizlerimin, canlarımın annesi, kıymetlim, hayat arkadaşım, canım eşim Dilek Öztürk'e,

Her daim desteklerini ve sevgilerini yanımda hissettiğim, koşulsuz sevgiyi ve saygıyı bana öğreten canım aileme,

En içten teşekkürlerimle.

Dr. Murat Öztürk, 2022.

ÖZET

Marfanoid habitusa sahip olgularda YND çoklu gen panelinin tanı sürecindeki öneminin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Amaç: Marfanoid habitus karakteristik olarak Marfan sendromunda izlenir. Ancak farklı derecelerde (tamamen veya kısmen) eşlik ettiği sendromlar da vardır. Loeys- Dietz sendromu, Homosistinüri, Ehlers-Danlos sendromu klasik tip, klasik benzeri tip, artrokalazyza tip, vasküler tip, kifoskolyotik tip, spondilodisplastik tip, periodontal tip gibi bazı fenotipleri, *COL1A1* ve *CO1A2* geni ilişkili sendromlar, bazı Kutis laksa sendromu alt tipleri, Stickler sendromu, Weill-Marchesani sendromu, Arteriel tortuosite sendromu, Konjenital kontraktürel araknodaktili (Beals sendromu), Lujan-Fryns sendromu, Camurati-Engelmann hastalığı, Multiple Endokrin Neoplazi tip 2b (MEN 2B), Cold induced sweating sendromu, Shprintzen-Goldberg sendromu, X'e bağlı mental retardasyon sendromları, Ailesel torasik aort anevrizma sendromları gibi birden çok sendrom da marfanoid özellikleri çeşitli derecelerde fenotipik olarak gösterirler. Marfan sendromu ile ayırıcı tanıya girmektedirler. Marfanoid habitus paylaşılan OMIM veritabanı ilişkili sendromlardan genotipi bilinenlerden dizayn ettiğimiz yeni nesil dizileme (YND) çoklu gen panelinin 62 vakalık olgu serimizde sonuçları ve başarı oranı retrospektif olarak değerlendirildi ve benzer çalışmalarla karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem: 2016-2022 yılları arasında Tıbbi Genetik polikliniğine marfanoid görünüm nedeniyle yönlendirilen 62 vakalık olgu serimizin marfanoid habitus YND çoklu gen paneli sonuçları, laboratuvar sonuçları, demografik verileri ve fotoğrafları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: YND gen paneli sonuçlarında panele alınan 51 olgunun 4'ünde *FBN1* geninde olmak üzere toplamda 16 olguda klinik olarak kesin tanı, 2 olguda yüksek olasılıkla klinik tanı ve 10 olguda klinik şüpheli olmak üzere 28 olgumuzda varyant tespit edilmiştir. Panelin başarı oranı klinik olarak kesin, yüksek olasılıklı ve şüpheli varyantlar özelinde değerlendirildiğinde yaklaşık olarak %54.9 olarak saptandı. Klinik değerlendirme ve moleküler analiz sonuçlarına göre kesin tanı olan olgular özelinde değerlendirildiğinde ise panel başarı oranı %31.3'dür. Panel testi sonucunda varyant saptanmayan olgulara çalışılan Tüm ekzom dizi analizi (TED) analizinde sadece 6 farklı gende 7 farklı varyant saptanmıştır.

Sonuçlar: Marfanoid habitusa sahip olgularda çalışmamız da belirttiğimiz şekilde tanı süreci bazen uzayabilmektedir ve olguların tanısı eksik kalabilmektedir. İlgili sendrom grubu açısından olguların morbidite ve mortalitesinin azaltılabilmesi, etyolojinin ortaya konulması ile uygun genetik danışmanlık alabilmesi, ailelerin üzerinde yanlış n tanının oluşturduğu kaygının ortadan kaldırabilmesi, risk altındaki aile üyelerinin değerlendirilmesi, sonraki kuşaklar için tekrar riskinin değerlendirilmesi gibi hususlarda genotipik değişikliğin aydınlatılabilmesi çok önemlidir. Çalışmamızdaki başarı oranı ile birlikte değerlendirildiğinde marfanoid habitus YND gen panelimiz oldukça başarılı görünmektedir ve benzer sendrom gruplarında YND analizi tanıda oldukça önemli bir yere sahiptir. İlgili fenotipi gösteren olgularda kardiyovasküler ve oküler sistem bulguları ağır seyredebileceği için klinisyenlere zaman ve maliyet tasarrufu sağlayabilecek tanı testi sunulması amaçlandı.

Anahtar kelimeler: marfanoid habitus, YND, oklu gen paneli

ABSTRACT

Retrospective evaluation of the importance of NGS multigene panel in the diagnosis process in patients with Marfanoid habitus

Aim: Marfanoid habitus is characteristically observed in Marfan syndrome. However, there are also syndromes with varying degrees (completely or partially). Multiple syndromes such as Loeys-Dietz syndrome, Homocystinuria, Ehlers-Danlos syndrome classical type, classical-like type, arthrochalasia type, vascular type, kyphoscoliotic type, spondylodisplastic type, periodontal type, *COL1A1* and *COL1A2* gene related syndromes, some Kutis laxa syndrome subtypes, Stickler syndrome, Weill-Marchesani syndrome, Arterial tortuosity syndrome, Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome), Lujan-Fryns syndrome, Camurati-Engelmann disease, Multiple Endocrine Neoplasia type 2b (MEN 2B), Cold induced sweating syndrome, Shprintzen-Goldberg syndrome, X-linked mental retardation syndromes, Familial thoracic aortic aneurysm syndromes also display marfanoid features phenotypically to varying degrees. They are included in the differential diagnosis with Marfan syndrome. The results and success rate of the NGS multigene panel, which we designed from OMIM database-related syndromes sharing a Marfanoid habitus with known genotypes, in our 62 case series were evaluated retrospectively and compared with similar studies.

Materials and Methods: Marfanoid habitus NGS multigene panel results, laboratory results, demographic data and photographs of our 62 case series, who were referred to the Medical Genetics outpatient clinic between 2016-2022 due to marfanoid appearance, were retrospectively analyzed.

Results: In the results of the YND gene panel, variants were detected in 28 of our 51 cases, 4 of which were in the *FBN1* gene, a clinically definite diagnosis in 16 cases, a clinical diagnosis with a high probability in 2 cases, and a clinical suspicion in 10 cases. The success rate of the panel was found to be approximately 54.9% when evaluated in terms of clinically certain, high probability and suspicious variants. The panel success rate is 31.3% when evaluated specifically for cases with a definite diagnosis according to the results of clinical evaluation and molecular analysis. In the whole exome sequence analysis (TED) analysis, 7 different variants were detected in only 6 different genes.

Conclusions: As we mentioned in our study in cases with marfanoid habitus, the diagnosis process can sometimes be prolonged and the diagnosis of the cases may be incomplete. In terms of the related syndrome group, it is very important to clarify the genotypic change in issues such as reducing the morbidity and mortality of the cases, revealing the etiology, obtaining appropriate genetic counseling, eliminating the anxiety caused by the wrong prediagnosis on the families, evaluating the family members at risk, and evaluating the risk of recurrence for the next generations. When evaluated together with the success rate in our study, our marfanoid habitus NGS gene panel seems quite successful and NGS analysis has a very important place in the diagnosis in similar syndrome groups. It was aimed to present a diagnostic test that can save time and cost in cases with the related phenotype, where cardiovascular and ocular system findings may be severe.

Keywords: marfanoid habitus, NGS, multigene panel

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC	: Akciğer
AD	: Aort dilatasyonu
AS	: Ankilozan spondilit
AS	: Aort stenozu
ASD	: Atrial septal defekt
AV	: Atrioventriküler
AY	: Aort yetmezliği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
C/S	: Sezaryen
cm	: santimetre
D	: Diyoptri
DEHAB	: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DİF	: Distal interfalangeal
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DTR	: Derin tendon refleksi
EEG	: Elektroensefalografi
EKO	: Ekokardiyografi
EL	: Ektopia lentis
EMG	: Elektromiyografi
FTR	: Fizik tedavi ve rehabilitasyon
GH	: Gebelik haftası
GHT	: Gestasyonel hipertansiyon
GİS	: Gastrointestinal sistem
GKD	: Gelişimsel kalça displazisi
HT	: Hipertansiyon
IR	: Işık refleksi
İAS	: İnteratriyal septum
İUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
Kb	: Kilobaz
KBY	: kronik böbrek yetmezliği

KC	: Karaciğer
Kg	: kilogram
KKA	: Konjenital kontraktürel araknodaktili
LDS	: Loeys-Dietz sendromu
Mb	: Megabaz
MFS	: Marfan sendromu
MI	: Miyokard infarktüsü
MKF	: Metakarpofalangeal
MLPA	: Multiplaks ligand prob amplifikasyon
mm	: Milimetre
mM	: milimolar
mmHg	: Milimetre civa
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
MVP	: Mitral kapak prolapsusu
MY	: Mitral yetmezlik
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
p	: Persentil
PA	: Posterior-anterior
PDA	: Patent duktus arteriosus
PFO	: Patent foramen ovale
PİF	: Proksimal interfalangeal
PS	: Pulmoner stenoz
SD	: Standart deviasyon
SEK	: Sosyal endikasyonlu küretaj
std	: Standart
TED	: Tüm ekzom dizileme
TEE	: Transözefagial ekokardiyografi
TGD	: Tüm genom dizileme
TY	: Triküspit yetmezlik
USG	: Ultrasonografi
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VSD : Ventriküler septal defekt
VÜR : Veziköüreteral reflü
YND : Yeni nesil dizileme



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Yüksek-dar damak.	4
Şekil 2.1. El bileği işareti bulgusu.....	5
Şekil 2.2. Baş parmak işareti bulgusu	5
Şekil 2.3. Pektus karinatum.....	7
Şekil 2.4. Pektus ekskavatum.....	7
Şekil 2.5. Skolyoz.....	9
Şekil 3.1. DNA pico-1 ölçümünde DNA standardı hazırlanmasının şematik görüntüsü.....	54
Şekil 3.2. Pico_2 kütüphane ölçümünde standart hazırlanmasının şematik görüntüsü	60
Şekil 3.3. Örnek dağılımları	68
Şekil 3.4. Kartuşlar.....	71
Şekil 3.5. Illumina Online Pooling Calculator, S2 flowcell.....	73
Şekil 3.6. Illumina Online Pooling Calculator, S2 flowcell.....	74
Şekil 4.1. ACMG sınıflamasına göre moleküler analizsonucunda tespit edilen varyantların değerlendirilmesi.	78
Şekil 4.2. MH-1, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	88
Şekil 4.3. MH-1, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	89
Şekil 4.4. MH-2, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	90
Şekil 4.5. MH-2, olgumuzun fotoğrafları.....	91
Şekil 4.6.MH-2, olgumuzun aile ağacı.....	91
Şekil 4.7. MH-3, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	93
Şekil 4.8. MH-3, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	94
Şekil 4.9. MH-4, olgumuzun fotoğrafları	95
Şekil 4.10. MH-5, olgumuzun fotoğrafları.....	97
Şekil 4.11. MH-4 ve MH-5 olgularımızın aile ağacı	97
Şekil 4.12. MH-4, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	98
Şekil 4.13. MH-5, olgumuzun olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	98
Şekil 4.14. MH-6, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı	100
Şekil 4.15. MH-6, olgumuzun moleküler analiz sonucu	100
Şekil 4.16. MH-7, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	102
Şekil 4.17. MH-7, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	103
Şekil 4.18. MH-8, olgumuzun fotoğrafları.....	104

Şekil 4.19. MH-8, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	105
Şekil 4.20. MH-9, olgumuzun fotoğrafları.....	106
Şekil 4.21. MH-9, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	107
Şekil 4.22. MH-10, olgumuzun fotoğrafları.....	109
Şekil 4.23. MH-10, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	110
Şekil 4.26. MH-11, olgumuzun fotoğrafları.....	112
Şekil 4.25. MH-11, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	112
Şekil 4.26. MH-12, olgumuzun fotoğrafları.....	114
Şekil 4.27. MH-12, olgumuzun aile ağacı.....	114
Şekil 4.28. MH-12, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	115
Şekil 4.29. MH-13, olgumuzun fotoğrafları.....	117
Şekil 4.30. MH-13, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	118
Şekil 4.31. MH-14, olgumuzun fotoğrafları.....	119
Şekil 4.32. MH-14, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	120
Şekil 4.33. MH-15, olgumuzun fotoğrafları.....	122
Şekil 4.34. MH-15, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	123
Şekil 4.35. MH-15, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.....	123
Şekil 4.36. MH-15, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.....	124
Şekil 4.37. MH-16, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	125
Şekil 4.38. MH-16, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	126
Şekil 4.39. MH-17, olgumuzun fotoğrafları.....	128
Şekil 4.40. MH-17, olgumuzun aile ağacı.....	128
Şekil 4.41. MH-17, moleküler analiz sonucu.....	129
Şekil 4.42. MH-17, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.....	129
Şekil 4.43. MH-17, olgumuzda moleküler analiz sonucu.....	130
Şekil 4.44. MH-17, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.....	130
Şekil 4.45. MH-18, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	131
Şekil 4.46. MH-18, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	132
Şekil 4.47. MH-18, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.....	133
Şekil 4.48. MH-19, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	134
Şekil 4.49. MH-19, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	135
Şekil 4.50. MH-20, olgumuzun fotoğrafları.....	137
Şekil 4.51. MH-20, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	137
Şekil 4.52. MH-20, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.....	138

Şekil 4.53. MH-20, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu	138
Şekil 4.54. MH-21, olgumuzun fotoğrafları.....	140
Şekil 4.55. MH-21, olgumuzun aile ağacı.....	141
Şekil 4.56. MH-21, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	141
Şekil 4.57. MH-25, olgumuzun fotoğrafları.....	143
Şekil 4.58. MH-25 olgumuzun aile ağacı.....	143
Şekil 4.59. MH-25, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	144
Şekil 4.60. MH-25, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu	144
Şekil 4.61. MH-25, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu	145
Şekil 4.62. MH-26, olgumuzun fotoğrafları.....	147
Şekil 4.63. MH-26, olgumuzun aile ağacı.....	148
Şekil 4.64. MH-26, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	148
Şekil 4.65. MH-26, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.	149
Şekil 4.66. MH-26, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	149
Şekil 4.67. MH-26, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.	150
Şekil 4.68. MH-27, olgumuzun fotoğrafları.....	151
Şekil 4.69. MH-27, olgumuzun aile ağacı.....	152
Şekil 4.70. MH-27, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	153
Şekil 4.71. MH-27, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu	153
Şekil 4.72. MH-27, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	154
Şekil 4.73. MH-27, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu	154
Şekil 4.74. MH-28, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	156
Şekil 4.75. MH-28, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	157
Şekil 4.76. MH-29, olgumuzun fotoğrafları aile ağacı.	159
Şekil 4.77. MH-29, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	159
Şekil 4.78. MH-29, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	160
Şekil 4.79. MH-29, olgumuzun babasının babasının moleküler analiz sonucu.	160
Şekil 4.80. MH-30, olgumuzun fotoğrafları	162
Şekil 4.81. MH-30 olgumuzun aile ağacı.....	163
Şekil 4.82. MH-30, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	163
Şekil 4.83. MH-30, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu	164
Şekil 4.84. MH-30, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.	164
Şekil 4.85. MH-30, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	165
Şekil 4.86. MH-30, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu	165

Şekil 4.87. MH-30, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.	166
Şekil 4.88. MH-31, olgumuzun fotoğrafları	168
Şekil 4.89. MH-31, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	169
Şekil 4.90. MH-31, olgumuzda babasının moleküler analiz sonucu.....	170
Şekil 4.91. MH-31, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	170
Şekil 4.92. MH-32, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	172
Şekil 4.93. MH-32, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	173
Şekil 4.94. MH-32, olgumuzun annesinin ve babasının moleküler analiz sonucu.	174
Şekil 4.95. MH-33, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	175
Şekil 4.96. MH-33, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	176
Şekil 4.97. MH-33, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	177
Şekil 4.98. MH-34, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	178
Şekil 4.99. MH-34, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	179
Şekil 4.100. MH-34, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.	179
Şekil 4.101. MH-34, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	180
Şekil 4.102. MH-35, olgumuzun fotoğrafları	181
Şekil 4.103. MH-35, olgumuzun aile ağacı.....	181
Şekil 4.104. MH-35, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	182
Şekil 4.105. MH-37, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	184
Şekil 4.106. MH-37, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	184
Şekil 4.107. MH-38, olgumuzun fotoğrafları	186
Şekil 4.108. MH-38, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	187
Şekil 4.109. MH-39, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	188
Şekil 4.110. MH-39, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	189
Şekil 4.111. MH-39, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	190
Şekil 4.112. MH-40, olgumuzun fotoğrafları.....	191
Şekil 4.113. MH-41, olgumuzun fotoğrafları ve MH-40, 41 olgularımızın aile ağacı.	193
Şekil 4.114. MH-40, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	194
Şekil 4.115. MH-41, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	194
Şekil 4.116. MH-40 ve MH-41 olgularımızın annesinin moleküler analiz sonucu.	195
Şekil 4.117. MH-42, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	197
Şekil 4.118. MH-42, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	197
Şekil 4.119. MH-42, olgumuzun babasının babasının analiz sonucu.	198
Şekil 4.120. MH-42, olgumuzun fotoğrafları.....	198

Şekil 4.121. MH-44, olgumuzun fotoğrafları.....	200
Şekil 4.122. MH-44, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	201
Şekil 4.123. MH-45, olgumuzun fotoğrafları.....	203
Şekil 4.124. MH-45, olgumuzun aile ağacı.....	203
Şekil 4.125. MH-47, olgumuzun fotoğrafları	205
Şekil 4.126. MH-47, olgumuzun aile ağacı.....	206
Şekil 4.127. MH-47, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	206
Şekil 4.128. MH-47, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	207
Şekil 4.129. MH-49, olgumuzun fotoğrafları.....	208
Şekil 4.130. MH-50, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	210
Şekil 4.131. MH-50, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	211
Şekil 4.132. MH-52, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	213
Şekil 4.133. MH-52, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	213
Şekil 4.134. MH-52, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	214
Şekil 4.135. MH-52, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu	214
Şekil 4.136. MH-53, olgumuzun array-CGH analizi sonucu.....	216
Şekil 4.137. MH-53, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	217
Şekil 4.138. MH-54, olgumuzun fotoğrafları ve aile ağacı.....	219
Şekil 4.139. MH-54, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	220
Şekil 4.140. MH-54, olgumuzun annesinin moleküler analiz sonucu.	220
Şekil 4.141. MH-54, olgumuzun teyzesinin moleküler analiz sonucu.....	221
Şekil 4.142. MH-54, olgumuzun babasının moleküler analiz sonucu.	221
Şekil 4.143. MH-54, olgumuzun aile üyelerinin moleküler analiz sonucu.....	222
Şekil 4.144. MH-56, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	224
Şekil 4.145. MH-56, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	224
Şekil 4.146. MH-57, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	226
Şekil 4.147. MH-58, olgumuzun fotoğrafları	228
Şekil 4.148. MH-58, olgumuzun moleküler analiz sonucu.....	229
Şekil 4.149. Shapiro-Wilk testi normallik dağılım sonuçları ve Q-Q plot eğrisi.....	238
Şekil 4.150. İki grubumuzun Mann-Whitney testi sonuçları.	238
Şekil 5.1.Olgularımızda <i>FBNI</i> geninde saptadığımız varyantların fibrillin-1 proteinin de etkilediği alanlar.	242
Şekil 5.2. Tespit edilen varyantların klinik önemi.	262
Şekil 5.3. Marfanoid habituslu olgularda moleküler tanı stratejisi.	263

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Marfanoid Habitus İzlenen Sendromların Listesi	10
Tablo 3.1. Fragmentasyon, Uç Tamir ve A-İlave Siklus Şartları.....	56
Tablo 3.2. Ligasyon Miks Hazırlanması	57
Tablo 3.3. Amplifikasyon Miksi Hazırlanması	58
Tablo 3.4. PCR Döngüsü.....	58
Tablo 3.5. Kitaplık Havuzunu Problemler ve Bloke Edici Reaktiflerle Tamamlanır	62
Tablo 3.6. Hibridizasyon Yakalama Koşulları	64
Tablo 3.7. Postcapture Amplifikasyon İçin Reaksiyon Karışımı.....	65
Tablo 3.8. Postcapture Amplifikasyon Koşulları	66
Tablo 3.9. Standart Sulandırması, Seri Dilüsyon	67
Tablo 3.10. Kütüphane Sulandırması, Seri Dilüsyon.....	67
Tablo 3.11. PCR Miksi.....	68
Tablo 3.12. RT-PCR Döngüsü	69
Tablo 3.13. Mastermiks Hazırlanması	69
Tablo 3.14. Minimum Yazılım Gereksinimleri.....	70
Tablo 3.15. Kartuşların Erime Süreleri	71
Tablo 3.17. Taze NaOH hazırlanması.....	75
Tablo 3.18. Taze NaOH hazırlanması.....	75
Tablo 3.19. Pool denatürasyonu	75
Tablo 3.20. Tris-HCL Ekleme Miktarları	76
Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Moleküler Analiz Sonuçları	79
Tablo 4.2. Marfanoid Habitus YND Çoklu Gen Panelinde Varyant Saptanmayan Olgular ..	229
Tablo 5.1. Marfan Sendromu Sistemik Skorlaması	240
Tablo 5.2. <i>FBNI</i> Geninde Saptanan Varyantların Listesi	241
Tablo 5.3. LDS Olgularımızda Saptanan Varyantların Listesi	250
Tablo 5.4. KKA Olgularımızda Saptanan Varyantların Listesi	252
Tablo 5.5. <i>NOTCH1</i> Geninde Saptanan Varyantların Listesi	255
Tablo 5.6. <i>NOTCH1</i> Gen Varyantı Tespit Edilen Olguların Klinik Özellikleri.....	258

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Marfanoid habitus (yapı), yüksek ve dar damak, araknodaktili (ince, uzun el ve ayak parmakları), pektus ekskavatum (kunduracı göğsü) veya karinatum (güvercin göğsü), skolyoz varlığında ve kulaç uzunluğu/boy oranının 1,05'den büyük olması, alt ekstremite uzunluğunun üst ekstremite uzunluğuna oranının 0,89'dan küçük olması, el uzunluğunun boya oranının 0,11'den büyük olması ve ayak uzunluğunun boya oranının 0,15'den büyük olması durumunda tanımlanan bir özelliktir (1). Marfanoid habitus (yapı) karakteristik olarak Marfan sendromunda izlenir. Ancak farklı derecelerde (tamamen veya kısmen) eşlik ettiği sendromlar da vardır. Loey- Dietz sendromu, Homosistinüri, Ehlers-Danlos sendromu klasik tip, klasik benzeri tip, artrokalazya tip, vasküler tip, kifoskolyotik tip, spondilodisplastik tip, periodontal tip gibi bazı fenotipleri, *COL1A1* ve *COL1A2* geni ilişkili sendromlar, Otozomal resesif ve dominant kalıtmı bazı Kutis laksa sendromu alt tipleri, Stickler sendromu, Weill-Marchesani sendromu, Arteriel tortuosite sendromu, Konjenital kontraktürel araknodaktili (Beals sendromu), Lujan-Fryns sendromu, Camurati-Engelmann hastalığı, Multiple Endokrin Neoplazi tip 2b, Crisponi sendromu, Shprintzen-Goldberg sendromu, X linked mental retardasyon sendromları, Ailesel torasik aort anevrizma sendromları gibi birden çok sendrom da marfanoid özellikleri çeşitli derecelerde fenotipik olarak gösterir ve Marfan sendromu ile ayırıcı tanıya girmektedir. Marfan sendromu başta olmak üzere marfanoid habitus paylaşan sendromların tanı süreci karmaşık gibi görünmektedir. Özellikle marfanoid habitus izlenen sendromlarda eşlik edebilecek ilave bulgular açısından kardiyak, oküler, kas-iskelet sistemi, cilt ve gastrointestinal sistem muayenesine dikkat edilmelidir. Ayrıca, prenatal dönemde marfanoid habitus veya eşlik edebilecek ilgili sistem bulguları saptanan bir fetusun, klinik ve moleküler tanısını doğru alması ailelere verilecek genetik danışma açısından oldukça önemlidir. Marfanoid habitus nedeniyle özellikle de Marfan sendromu ön tanısıyla polikliniğimize konsülte edilen olgularda benzer çalışmalarda da bildirildiği üzere yanlış ön tanının oluşturduğu kaygı da hastalar üzerinde ek stres oluşturmaktadır (2).

Bu çalışmada marfanoid özelliklerin en az üç tanesini fenotipik olarak gösteren olgular çalışma kapsamına alındı. Marfanoid habitus nedeniyle Pediatri ve Dahiliye Kardiyoloji, Endokrinoloji, Göz Hastalıkları, Romatoloji, Genel Pediatri vb. polikliniklerden 2016-2022 yılları arasında tarafımıza konsülte edilen 62 olguluk bir vaka serisinin dosyaları, laboratuvar ve dermografik verileri ve dizayn ettiğimiz yeni nesil dizileme (YND) çoklu gen panel testi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Özellikle de çalışmada retrospektif olarak dosya taramamızdan sonra *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek ACMG

kriterlerine göre patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmayan olguların yeni nesil dizileme gen paneli sonuçlarının taranması hedeflendi (3). Saptadığımız sonuçların klinik ile olan ilişkileri değerlendirildi ve panel testimizin tanı sürecindeki başarı oranı benzer çalışmalarla karşılaştırılarak literatüre katkı sağlanması planlandı. Marfanoid habitusun çeşitli derecelerde fenotipik olarak izlendiği 38 farklı fenotip ve ilgili fenotiplerle ilişkili 70 farklı genin tek gen dizi analizi ile çalışılması hem vakit kaybına yol açabilmektedir hem de maliyet açısından çoklu gen panellerinden daha dezavantajlı olmaktadır. Bunun yanında bu sendrom grubunun klinik bulguları bazı durumlarda çok iç içe olduğundan ayırıcı tanıya gidebilmenin kolay olmadığı düşünüldüğünde bilinen tüm genleri ve ilişkili ekzonları içeren yeni nesil dizileme paneli dizayn edildi. Saptanan mutasyonlardan bazıları Sanger dizileme ile doğrulandı ve aile segregasyonu çalışmasına tabi tutuldu. Varyant saptanan/saptanmayan olgu veya ailelerine genetik danışmanlık verildi. Panelimizde varyant saptanmayan olgular sonrasında tüm ekzom dizileme (TED) ile de değerlendirildi. Panelimizin ilgili fenotipe sahip olgulardaki başarısının ortaya konulması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Marfanoid Habitus Nedir

Marfanoid habitus (yapı) orofarenks değerlendirmesinde yüksek ve dar damak, kas-iskelet sistemi muayenesinde araknodaktili (ince, uzun el ve ayak parmakları), pektus ekskavatum (kunduracı göğsü) veya karinatum (güvercin göğsü), vertebra değerlendirmesinde skolyoz varlığında ve bazı antropometrik ölçüm verileri (kulaç uzunluğu/boy oranının 1,05'den büyük olması, alt ekstremitte uzunluğunun üst ekstremitte uzunluğuna oranının 0,89'dan küçük olması, el uzunluğunun boya oranının 0,11'den büyük olması ve ayak uzunluğunun boya oranının 0,15'den büyük olması) belirtilen aralıkların dışında olduğunda tanımlanan bir özelliktir (1). Marfanoid habitusun özelliklerinin sıralandığı bir başka yayında eklem laksitesi ve cilt hiperelastikiyeti de yer almaktadır (4). Bu tanımda yer alan sınır değerler hasta verilerinin toplanmasıyla elde edilmiştir (5). Marfanoid habitus için belirttiğimiz klinik özellikler olgularda değişken derecelerde bulunabilir. Bir çalışmada JHS olan 574 hastanın 82'sinde özellikler tamamen bulunurken, 47 olguda bir kısmı izlenmiştir (4). Bu çalışmada aynı zamanda marfanoid habitus bulguları arasında dolikosefali, çene problemleri (dişlerde kalabalıklaşmaya ikincil) de belirtilmiştir.

2.1.1. Yüksek ve Dar Damak

Yüksek damak, kabaca damak yüksekliğinin dişlerin yüksekliğinin iki katından fazlası olarak tanımlanmaktadır. Sert ve yumuşak damak birleşim noktasının orta hattından damak uzunluk ve genişlik ölçümü için çizilen referans çizgiler arasındaki düzlemin uzunluğu ölçülür. Çıkan sonucun yaş ve cinsiyete göre belirlenen ortalamalardan 2 standart deviasyon (SD) daha yüksek olması da yüksek damağın diğer tanımı olarak kabul edilmektedir (6, 7).

Damak genişliği sağ ve sol birinci daimi molar dişler arasına çekilecek hayali hattın özel ölçüm cihazlarıyla ölçülmesi ile belirlenir. Ortalamadan 2 SD azalmış olması dar damak olarak tanımlanmaktadır (7). Şekil 2.1.'de yüksek ve dar damak izlenen olgumuzun fotoğrafı gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Yüksek-dar damak.

2.1.2. Araknodaktili

Uzun ve ince parmak yapısını ifade etmektedir. Araknodaktiliyi çoğu zaman muayenede sübjektif olarak değerlendirilmektedir. Ancak muayenede araknodaktiliyi objektif olarak değerlendirmek adına metakarpal indeks, Walker-Murdorch ve Steinberg bulguları kullanılmıştır. Metakarpal indeks iyonize radyasyon gerektiren bir yöntemdir. Baş parmak hariç diğer parmakların metakarpalarının uzunlukları ölçülür. Sonrasında metakarpaların orta noktaları işaretlenir. Orta noktadan metakarpaların genişliği ölçülür. Her bir parmak için uzunluk/genişlik oranı hesaplanır. Sonra 4 parmağın ortalaması alınır ve metakarpal indeks olarak tanımlanır. 8.6'nın üzerindeki değerler araknodaktili olarak ifade edilir (4). Günümüzde metakarpal indeks yerine Walker-Murdorch (8) ve Steinberg (9) testleri pratik olması ve radyasyon gerektirmemesi nedeniyle daha sık tercih edilmektedir.

- Wrist sign (El bileği işareti bulgusu) (Walker-Murdorch): Baş parmak ve 5. parmak el bileği etrafında birleştirilir. İki parmağın tırnakları birbirinin üzerini örtebiliyorsa

pozitif olarak değerlendirilir (8). Şekil 2.2.'de el bileği işaret bulgusu pozitif olan olgumuzun fotoğrafı gösterilmektedir.



Şekil 2.1. El bileği işaret bulgusu

- **Thumb sign (Baş parmak işaret bulgusu) (Steinberg):** Addükte pozisyondaki baş parmağın distal falanksının elin ulnar kenarından dışarıya çıkabilmesi bize bulgunun pozitif olduğunu gösterir (9). Şekil 2.3.'de baş parmak işaret bulgusu pozitifliği gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Baş parmak işaret bulgusu

2.1.3. Göğüs Kafesi Deformitesi (Pektus Ekskavatum/Karinatum)

Pektus ekskavatum, 100’de 0.1 ile 0.8 arasında insidans oranıyla en sık izlenen göğüs kafesi anomalisidir (10, 11). Otopsi serileri üzerine yapılan başka bir çalışmada 300-1000 canlı doğumda 1 olarak bildirilmiştir (12). Sternal kavitenin içe doğru çökük olması olarak tanımlanmaktadır (13). Erkeklerde yaklaşık 4-6 katlık bir oranla kadınlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14). İzole non-sendromik olarak göğüs kafesi deformiteleri görülebilir, bu durumda izole anomali olarak kabul edilerek ileri genetik araştırmalara ihtiyaç olmadığı ifade edilmiştir (10). Ancak ailesel izole vakalar bildirilmiş olmakla birlikte genetik etioloji hala ortaya konulamamıştır. Ailesel göğüs kafesi deformitelerinin multifaktöriyel kalıtıldığına dair görüşler de mevcuttur (10). Pektus ekskavatum/karinatum etiyojisi belirsizliğini korumaktadır, ancak kabul görülen ana hipotez ise sternokostal kıkırdaklardan kaynaklandığı yönündedir (15). Kozmetik endişeler pektus ekskavatum cerrahisi açısından en sık başvuru nedenidir (13). Bunun yanında kardiyak ve pulmoner semptomlara yol açtığı da gösterilmiştir. Pektus ekskavatum cerrahi yaklaşımında minimal invaziv (Nuss) (16) ve invaziv yaklaşımlar, prosedürler (Ravitch (17), modifiye Ravitch (18)) yer almaktadır. Şekil 2.5.’de pektus ekskavatum mevcut olan olgumuzun fotoğrafı gösterilmektedir.

Pektus karinatum, tanım olarak pektus ekskavatum tersine sternal kavite ve kostaların öne doğru çıkıntısıdır (15). Hassasiyet, nefes darlığı ve takipne semptomatik olarak izlenebilmektedir (19, 20). Pektus karinatum insidansı 1/1000’dir. Canlı doğumların %0.06’sında görüldüğü bildirilmiştir (21). Pektus ekskavatum benzer şekilde erkeklerde daha sık görülmektedir (19). Pektus karinatum etkilediği bölgeye göre kondrogladiolar ve kondromanibrual varyant olarak iki alt kategoriye ayrılmıştır. Kondrogladiolar varyant gladiol veya sternum gövdesinin öne doğru yer değiştirmesi olarak tanımlanırken, kondromanubrial varyant adından da geçtiği üzere sternum üst bölgesi veya manubriumun öne doğru yer değiştirmesi olarak belirtilmiştir (15). Pektus karinatum için günümüzde en çok kullanılan tedavi ise korse kullanımıdır (22). Bunun yanında aşırı sert göğüs mevcudiyetinde ve sıkıştırmak için gereken basıncın 10 psi’den fazla olduğu durumlarda ise tedavi yaklaşımı olarak Ambrason veya modifiye Ravitch teknikleri bildirilmiştir (23). Şekil 2.4.’de pektus karinatum izlenen olgumuzun fotoğrafı gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Pektus karinatum



Şekil 2.4. Pektus ekskavatum

2.1.4. Skolyoz

Omurgaların laterale deviasyonudur (24). En yaygın izlenen konjenital omurga deformitesidir. Embriyolojik açıdan değerlendirildiğinde gelişimin ilk 6 haftasındaki omurgaların oluşum, segmentasyon veya kombinasyonlarındaki hataların veya bozuklukların sonucunda oluşmaktadır (25). Prevalansı yaklaşık olarak adolesan yaş grubunda %0.47-5.2'dir (24). Başka bir çalışmada ise her 1000 canlı doğumun 0.5-1'inde izlenebildiği öngörülmüştür (26). Kadınlar 2 kat oranla daha sık etkilenmektedir (27). Klinik olarak kozmetik endişelerin yanında bölgesi, malformasyonun doğası ve hasta yaşıyla değişmekle birlikte ağrı, solunumsal problemler, kardiyak, nörolojik ve genitoüriner problemler bildirilmiştir (28-31). Skolyoz klinik muayenede fark edildikten sonra skolyometre ile öncelikle değerlendirilmelidir. Gövde rotasyonu 5 ile 7 derece arası ölçüldüğü takdirde radyografik olarak (X-ray veya BT) değerlendirilme tavsiye edilir (32). Cobb açısı skolyozu değerlendirirken kullanılmaktadır. Üst vertebranın yukarı uç plağı ile alt vertebranın alt son plağı arasındaki açının ölçülmesi ile hesaplanır (33). Birçok araştırmacı skolyoz açısından en az 10 derecelik eğilme gerektiği konusunda hemfikirdir (34). 40-50 derecenin üzerinde açılanma mevcut ise, sabit ilerleme gösteriyorsa ve tek taraflı segmente olmamış çubuklar içeriyorsa cerrahi tedavi önerilmektedir (31, 35). 25-45 derece arası orta ve 10-25 arası ise hafif derecede skolyoz olarak nitelendirilmektedir. Hafif ve orta dereceli skolyoz grubunda korse ve skolyoz spesifik egzersizlerle ilerleyişi ve cerrahiye gidişi önlemek amacıyla kullanılmaktadır (35). Başka bir çalışmada ise 10-19 derece arası skolyozu olanlarda 6 ayda bir radyografik olarak izlem, 20-29 arası olanlarda her 6 ayda bir radyografik olarak Risser evrelemesi (36) ile takip, 30-39 arası olanlarda korse ve skolyoz spesifik egzersiz tedavileri, 40 derecenin üstünde ise cerrahi tedaviye yönlendirilmesi bildirilmiştir (32). Nörolojik muayenede anomali saptanmasa bile spinal anomalileri aydınlatabilmek adına manyetik rezonans grafi (MRG) olgulara önerilmektedir (37). >20 derece skolyoz Marfan sendromu için anlamlıdır (38). Torakolomber skolyoz izlenen olgumuzun fotoğrafı Şekil 2.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Skolyoz

2.1.5. Kulaç/Boy Oranı

Düz bir zemin ya da duvara yaslanmış şekilde kollar yanlara doğru yere paralel olacak şekilde açılır. Her iki el 3. parmakların uç kısımları arasındaki mesafe (kulaç uzunluğu) ölçülür. Boy uzunluğuna oranlanır. Marfanoid habitus için >1.03 olarak tanımlanmıştır (5). Marfan sendromu için revize Ghent nosoloji tanı kriterlerine göre >1.05 olarak bildirilmiştir (38).

2.1.6. El Uzunluğu/Boy Oranı

El bileği kırışıklığı ile 3. parmak uç kısmı arasındaki mesafe ölçülür (el uzunluğu). Boy uzunluğuna oranlanır. 0.11 'den büyük olması marfanoid habitus açısından anlamlı olarak kabul edilmektedir (5).

2.1.7. Ayak Uzunluğu/Boy Oranı

Ayak topuk arka kısmından ayak baş parmağı uç kısmı arasındaki uzunluk ölçülür. Boy uzunluğuna oranlanır. 0.15 'den büyük olması marfanoid habitus açısından anlamlı olarak kabul edilmektedir (5).

OMIM veritabanında 'marfanoid habitus', 'marfanoid özellikler', 'marfanoid' kelimeleri ile tarama yaptığımızda ve bazı klinik özelliklere göre filtrelemeden geçirdiğimizde ulaştığımız 38 fenotipin belirgin klinik özellikleri ve sorumlu genleri Tablo 2.1.'de listelenmiştir. Aynı zamanda bu listede yer alan genler bizim marfanoid habitus yeni nesil dizileme gen panelimizi oluşturmaktadır.

Tablo 2.1. Marfanoid Habitus İzlenen Sendromların Listesi

Sendromlar	Sorumlu gen(ler)/ Kalıtım paterni	Belirgin özellikler
Aort kapak hastalığı 1 (MIM 109730)	<i>NOTCH1</i> Otozomal dominant (OD) kalıtım paterni gösterir (39).	<ul style="list-style-type: none">• Aort kapak anomalisi ve ciddi kapak kalsifikasyonları• Biküspit aorta• Aort anevrizması, aort kökü dilatasyonu• Fallot tetralojisi• Trunkus arteriosus• Hipoplastik sol kalp sendromu• Miyoklonik epilepsi, öğrenme güçlüğü, yüksek derecede miyopi nadir de olsa <i>NOTCH1</i> gen varyantı taşıyan olgularda da bildirilmiştir (40-47).• <i>NOTCH1</i> gen varyantı taşıyan olgularda eksik penetrans da bildirilmiştir (48).
Aort kapak hastalığı 2 (MIM 614823)	<i>SMAD6</i> OD kalıtım paterni gösterir (49).	<ul style="list-style-type: none">• Biküspit aorta• Torasik aort anevrizması• Kapakçık ve aortada kalsifikasyon• Aort koarktasyonu• Koroner arter stenozu• Pulmoner kapaklarda darlık (49-55)
Arteriyel Tortuosite sendromu (MIM 208050)	<i>SLC2A10</i> Otozomal resesif (OR) kalıtım paterni gösterir (56).	<ul style="list-style-type: none">• Kardiyak anomaliler (pulmoner arter stenozu, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, sekundum tip atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), mitral kapak prolapsusu (MVP), mitral yetmezlik (MY), Fallot tetralojisi, aort kökü dilatasyonu)• Büyük arterlerde kıvrımlılık, uzama, darlık ve anevrizmalar• İntrakranial kanamalar, iskemik inme• İskelet ve eklem malformasyonları (klinodaktili, tapering fingers, fetal parmak yastıkçıkları, uzun ve ince parmaklar, eklem laksitesi, üç falankslı baş parmak, kamptodaktili, ellerde nodül,

		<p>metatarsofalangeal eklemlerde kronik kalınlaşma ve tenosinovit, üst üste binen parmak yapısı, düz tabanlık, arka ayak deformitesi, kontraktür, proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerinde kalınlaşma ve üzerini örten cildin renginde koyulaşma, doğuştan femoral anteversiyon, plagiosefali, tortikollis, ön fontanelin erken kapanması, pektus ekskavatum, skolyoz)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cilt bulguları (kadifemsi yapıda hamur kıvamında cilt, derinin aşırı esneyebilirliği veya gevşekliği, kutis laksa) • Keratokonus, keratoglobus, korneal incelme, korneal opasite, pellucid kornea, astigmatizm, miyopi • Hipertrofik pilor stenozu • Pulmoner amfizem, kronik obstrüktif akciğer (AC) hastalığı • İnguinal herni, kayan herni • Konjenital diyafram hernisi • Gastrointestinal kanalda uzama, gastrik perforasyon • Hipotoni • Gebelerde doğum sonrasında pelvik organ prolapsusu • Neonatal hipertansiyon • Migren • Makrosefali, küçük ve geride yerleşimli çene, uzamış yüz, hipertelorizm, aşağı çekik palpebral fissürler, epikantus, yüksek damak, kalabalık dişler, konveks, gaga burun, büyük kulaklar (57-72)
Bainbridge-Ropers sendromu (MIM 615485)	<p><i>ASXL3</i></p> <p>OD kalıtım paterni gösterir.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • İntrauterin gelişme geriliği • Oligohidramnios • Kardiyak anomaliler • Entelektüel gerilik, öğrenme güçlüğü • Nöromotor gelişim basamaklarında gecikme • Hipotoni • Otizm spektrum bozukluğu • Beslenme güçlükleri ve gelişim geriliği • Davranış problemleri (el çırpma ve sallanma, kafa sallama ve kendine zarar verme, diş gıcırdatma, nedensiz gülmeler vb.) • Konuşma ve dil gelişiminde gecikme • Hipotoni, ekstremitelerde artmış tonus

		<ul style="list-style-type: none"> • Mikrosefali • İskelet anomalileri skolyoz, pektus deformitesi, araknodaktili, düz tabanlık ve uzun boyla birlikte marfanoid vücut yapısı, eklemlerin aşırı hareketli olması, sindaktili, klinodaktili, kontraktürler, uca doğru incelen parmaklar, pes ekinovarus, ayak 2. ve 3. parmaklarının üst üste yerleşmesiyle parmak pozisyon anomalisi) • İleti tipi işitme kaybı • Beslenme güçlüğü • Kısa boy • Gastrointestinal problemler (Gastroözefagial reflü, bulantı, kusma, kabızlık vb.) • Davranış problemleri • Uyku problemleri, obstrüktif uyku apnesi • Nöbet (Tonik-klonik veya absans tarzda nöbetler bildirilmiştir) • Şaşılık ve/veya kırıcılık hataları • Tortikollis • Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü • Fasiyal dismorfizm (belirgin alın, kemerli kaşlar, olguların çoğunda aşağı çekik palpebral fissürler ancak yukarı çekik palpebral fissür de tariflenmiştir, hipertelorizm, sinofiri, derin yerleşimli gözler, belirgin burun kökü, tübüler, aşağı yerleşimli kolumella ve geniş burun ucu, uzun burun, küçük çene, yüksek ve dar damak, yarı damak) • Karmaşık ve çarpık diş yapısı • Beyin MRG veya BT görüntülemesi hastaların çoğunda normal olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastaların bir kısmında subaraknoid aralıkta genişleme, korpus kallozumda incelme, serebellar vermis hipoplazisi ve sulkuslarda genişleme gösterilmiştir (73-79).
Kırılğan kornea sendromu (MIM 229200)	ZNF469 OR kalıtım paterni gösterir (80).	<ul style="list-style-type: none"> • Mavi sklera • Hafif bir travma ile kornea rüptürü, keratokonus veya keratoglobus • Astigmatizm, miyopi • Konjenital glokom

		<ul style="list-style-type: none"> • Retina dekolmanı • Kifoskolyoz • Gelişimsel kalça displazisi • Pektus deformitesi • Kemiklerde kırılabilirlik artışı • İşitme kaybı • Uzun ve dar yüz görünümü, uzun boy, astenik vücut yapısı, araknodaktili, düz tabanlılık, diş anomalileri • Cilt hiperelastikiyeti, ince cilt ve kolay morarma • Eklemlerin aşırı hareketliliği • Eklem kontraktürleri • Periferik kas hipotonisi • Kardiyovasküler anomaliler (mitral ve TY veya aort kapak yetmezliği, MVP, biküspit aort kapağı, inkomplet sağ dal bloğu ve supraventriküler taşikardi) • Skrotal herni (80-89)
Camurati-Engelmann hastalığı (MIM 131300)	<i>TGFB1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik başlangıç genellikle erken çocukluk döneminde bacaklarda kemik ağrısı ve güçsüzlük (alt ekstremitte proksimalinde) olarak kendini göstermektedir. • Diyafiz displazisidir, ilerleyicidir, ancak metafizlerin etkilendiği de bildirilmiştir. Nadiren de olsa klasik tanımda yer almamasına rağmen epifizlerin etkilendiği de gösterilmiştir. • Tutulum genelde simetrik, ancak asimetrik tutulum da olabilir. Camurati-Engelmann hastalığında intramembranöz kemikleşme etkilenir ve bu yüzden uzun kemiklerin diyafizi ve kafatası, kafa tabanı kemikleşmesi bozulur. Kafatası ve kafatabanında osteosklerozaya yol açar. Klinik olarak da karşımıza şu bulgularla çıkabilir: işitme kaybı, baş ağrısı, ekzoftalmus, kranial sinir felçleri, retina dekolmanı. • Diğer bildirilen bulgular arasında eklem kontraktürleri, radius başı dislokasyonu, kifoskolyoz, koksartritis, genu valgum, pes planus, anemi, lökopeni, hepatosplenomegali, gecikmiş puberte ve hipogonadizm yer almaktadır (90-93).

<p>CATSHL sendromu (MIM 610474)</p>	<p><i>FGFR3</i></p> <p>OD, OR kalıtım paterni gösterir (94, 95).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kamptodaktili • Uzun boy • İşitme kaybı • Mikrosefali • Wormian kemikleri • Yüksek damak • Pektus ekskavatum • Vertebral anomaliler (kifoskolyoz, düzensiz sınırlara sahip uzun vertebra gövdeleri, vertebra fraktürleri) • Osteokondrom • Entelektüel gerilik • Gelişimsel gecikme • İskelet anomalileri (araknodaktili, genu valgum, genu rekurvatum, genişlemiş femoral epifizler, uzun kemiklerin laterale eğriliği, patellanın laterale yer değiştirmesi, fleksiyon kontraktürleri) • Osteoporoz (95-98).
<p>CK sendromu (MIM 300831)</p>	<p><i>NSDHL</i></p> <p>X'e bağlı resesif kalıtım paterni gösterir. (99)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Azalmış fetal hareketler • Bilişsel bozukluk • Nöbetler • Mikrosefali • Serebral kortikal malformasyonları • Hipotoni • Entelektüel gerilik • Gelişimsel gecikme • Davranış problemleri (saldırganlık, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, agresivite) • Spastisite, kontraktürü • Sensoriyal nöropati • Strabismus, optik atrofi • Sol ventrikül hipertrofisi • Fasiyal dismorfizm (uzun ve dar yüz görünümü, badem şeklinde gözler, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, belirgin burun köprüsü, malar hipoplazi, küçük çene, yüksek damak, dişlerde kalabalıklaşma) • Astenik vücut yapısı, uzun el ve ayak parmakları, vertebral anomaliler bildirilmiştir (99-103).

<p>Soğuk ile indüklenen terleme sendromu (MIM 272430)</p>	<p><i>CRLF1</i></p>	<ul style="list-style-type: none">• İntrauterin gelişme geriliği (İUGG)• Oligohidramnios, hipoplastik umbilikal kord• Yenidoğan döneminde zayıf emme refleksi, yutma güçlüğü, NG ile beslenme gereksinimi• Kamptodaktili, eklem kontraktürleri• Kifoskolyoz, pektus ekskavatum• Soğuk ile indüklenen terleme• Doküsal uyarılar sonrasında veya ağlama sırasında aşırı tükürük salgısı• Hipertermi, nöbet• Yüz ve orofaringeal bölge kaslarının anormal paroksizmal kasılması, dudaklarda büzüşme, trismus• Periferik hipertonsite• Solunum güçlükleri• Nöromotor gerilik• Cilt bulguları (palmoplantar keratoderma, hiperkeratoz, eritemli döküntüler, hipopigmente maküler lezyonlar, café au lait lekesi, kutis marmoratus)• Ağrı ve sıcaklık duyu algılanmasında bozulma• Noktürnal lagofthalmus• Kranial MR bulguları (subkortikal ve periventriküler beyaz cevher tutulumu (nodüler heterotopi), iyi huylu hidrosefali, yenidoğan döneminde intrakranial kanama)• Kriptorşidizm, vulvar atrezi• Ayak anomalileri (pes ekinovarus, halluks valgus, pes valgus)• Uzun ve uca doğru incelen parmaklar• Addükte pozisyonda baş parmak• Yüksek damak• Yüz dismorfizmi (büyük yüz, nazone konuşma, basık burun köprüsü, geniş burun, bebeklik döneminde uzun filtrum yaş ilerledikçe malar hipoplazi ve kısa filtrum, dolgun yanaklar, küçük ve geride yerleşimli çene, küçük ağız, diş çürükleri)• Periferik pulmoner stenoz (PS)• Marfanoid habitus• Dismorfizm ve ek muayene bulguları (yuvarlak yüz görünümü, kısa boyun, dolgun yanaklar, geniş burun ve
---	---------------------	--

		belirgin burun köprüsü, zigomatik arkta belirginleşme, yüksek damak, küçük çene) bildirilmiştir (104-111).
Kutis laksa	<p><i>EFEMP2</i></p> <p><i>FBLN5</i></p> <p><i>ATP6VIA</i></p> <p><i>ATP6VIE1</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>EFEMP2</i>: Otozomal resesif kutis laksa tip 1b (Kardiyak tutulumun ön planda olduğu cilt bulgularının ikinci planda olduğu kutis laksa tipi) (112) <ul style="list-style-type: none"> ○ Oligohidramnios, fetal aşırı büyüme ○ Mikrosefali ○ Amfizem ○ Kardiyopulmoner yetmezlik, arteriyel tortuosite, anevrizmalar ve stenoz, aort dilatasyonu (AD), pulmoner dilatasyon, sol ventrikül hipertrofisi ○ Portal hipertansiyon, portal venlerin flebosklerozu ○ Fraktürler (doğumda) ○ Araknodaktili ○ Pektus deformitesi ○ Skolyoz, spina bifida ○ Pnömotoraks ○ Diyafram hernisi veya hipoplazisi, hiatal herni ○ Eklem laksitesi ○ Hipotoni ○ Kutis laksa ○ Ayak anomalileri, pes ekinovarus ○ Wormian kemikleri ○ Uzun kemiklerin eğilmesi, kosta fraktürleri, kemik demineralizasyonu, kafatası ossifikasyon defekti, yumuşak yer değiştirebilen kafatası ○ Kan damarlarının frajilitesi ○ Keratoglobus ○ Dismorfizm (geniş alın, orta yüz retraksiyonu, hipertelorizm, küçük palpebral fissürler, bilateral pitozis, displastik kulaklar, geniş kulaklar, sarkık yanaklar, uzun filtrum, küçük ve geride yerleşimli çene, küçük ağız, yüksek damak) (113-119) • <i>FBLN5</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Oligohidramnios, fetal dönemde aşırı büyüme

		<ul style="list-style-type: none">○ Mikrosefali○ Pulmoner amfizem, bronşektazi, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları○ Periferik pulmoner arter stenozu, supravavüler aort stenozu, tortuosite, aort anevrizması, kalınlaşmış aort kapağı, MVP, MY, triküspit kapak prolapsusu, VSD, kor pulmonale, izole sağ ventrikül non-kompaksiyonu○ İnguinal herni, umblikal herni, diyafram hernisi○ Kutis laksa, erken yaşlanmış görünümü, cilt katlantıları○ Gastrointestinal (pilor stenozu, asit, abdominal distansiyon) ve veziko üriner sistem divertikülleri (mesane divertikülü, üreterohidronefroz)○ Vezikoüreteral reflü○ Rektal prolapsus atakları○ Skolyoz○ Kısa boy○ Geniş kaşlar, büyük ve belirgin kulaklar, sarkık yanaklar, büyük gözler, aşağı çekik palpebral fissürler, periorbital ödem, gaga burun, uzun filtrum, belirgin nazolabial oluk, aşağı dönmüş ağız köşeleri, kırışık cilt○ Saç anomalisi (hipoplastik saç folikülleri, alopesi)○ Konjonktivaşalazis○ Korneal opasifikasyon○ Nazolakrimal kanal tıkanıklığı○ Eklem kontraktürü○ Eklem laksitesi○ Spontan fraktürler○ Araknodaktili○ Pektus ekskavatum○ Kas hipotonisi○ Motor gelişimde gecikme (120-129)
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • <i>ATP6V1A, ATP6V1E1:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fetal hareketlerde azalma ○ Doğum sonrası büyüme yetersizliği ○ Subkutan yağ dokusunda seyreklik ○ Progeroid yüz görünümü ○ Genel cilt kırışıklığı, kutis laksa, cilt katlantıları, entropion ○ Gelişimsel kalça displazisi ○ Eklem kontraktürleri ○ Kifoskolyoz ○ Marfanoid habitus ○ Pektus deformitesi ○ Skolyoz ○ Pnömotoraks ○ Korneal bulutlanma, katarakt ○ İnguinal herni ○ Kriptorşidizm ○ Ürogenital anomaliler ○ Serum glikozilasyon defektleri ○ Kas enzimlerinde yükseklik, miyopati ○ Kardiyovasküler bulgular, AD, hipertrofik kardiyomiyopati, sağ ventrikül dilatasyonu, diyastolik kompliyansın azalması, kalp yetmezliği, sağ hipoplastik sol kalp sendromu, septal defektler ○ Nörolojik tutulum, şiddetli hipotoni, nöbet, gelişimsel gecikme, entelektüel gerilik ○ Beyin MRG bulguları (beyaz madde tutulumu, periventriküler gliosis, kortikal atrofi, ventriküler dilatasyon, polimikrogiri, ince korpus kallozum) ○ Dismorfizm (hafif progeroid yüz görünümü, maskeyi andıran yüz ifadesi, üçgen yüz, kısa aln, hipertelorizm, entropion, pitozis, düşük yerleşimli kulaklar, anormal katlanmış heliks, gaga burun, kısa ve sivri çene) (130-132) 	
Çoklu dislokasyonları,	eklem boy	<i>B3GAT3</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kısa boy (orantısız) • Hipotoni

<p>kısalığı, kraniyofasiyal dismorfizm, konjenital kalp kusuru olan veya olmayan (MIM 245600)</p>		<ul style="list-style-type: none">• İskelet sistemi anomalileri (Kraniosinostoz, atlantoaksial ve atlantookspital eklemlerde instabilite, kifoskolyoz, pektus deformitesi, uzun kemiklerde kısalma ve eğilme gibi deformiteler, spatula şeklinde distal falanks, araknodaktili, radioulnar sinostoz, dislokasyonlar, kamptodaktili, araknodaktili, dirsek, diz ve kalça eklemlerinde kontraktürler, çoklu kırıklar, ayak deformiteleri (pes ekinovarus, pes planovalgus, sandal gap, pes planus, halluks valgus), eklem aşırı hareketliliği, kemik kondromları)• Düşük kemik mineral yoğunluğu, kemik kırılabilirliği• Fasiyal dismorfizm (brakisefali, dolikosefali, frontal bossing, hipertelorizm, belirgin gözler, aşağı çekik palpebral fissürler, orta yüz hipoplazisi, basık burun köprüsü, antevort burun delikleri, küçük kalkık burun, küçük ağız, küçük çene, kısa/yele boyun, mavi sklera, yüksek damak, yarık damak, düşük yerleşimli ve displastik kulaklar, bifid uvula)• Kardiyak anomaliler (aort kökü dilatasyonu, VSD, biküspit aort, mitral, TY ve aort kapak yetmezliği, patent foramen ovale (PFO), ASD, çıkan AD, patent duktus arteriosus (PDA), PS)• Cilt bulguları (aşırı esneyebilen cilt, kutis laksa, kolay morarma, atrofik skar, avuç içi çizgilerinde aşırı kırışıklık)• Oküler bulgular (glokom, ezotropeya, strabismus, kırıcılık hataları, ambliyopi, sklerokornea, korneal bulutlanma)• Entelektüel gerilik• Gelişim basamaklarında gecikme• İşitme kaybı• Diğer (frontotemporal sulkuslar ve sisternada genişleme, hidrocefali, ön ektoptik anüs, büyüme hormonu eksikliği, parsiyel boş sella, ön hipofizde küçüklük, hipoglisemi, karın duvarı hernileri doğuştan diafragma hernisi, diş problemleri, duodenal malrotasyon) (133-138)
---	--	---

<p>Çoklu endokrin neoplazi IIB (MIM 162300)</p>	<p><i>RET</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medüller tiroid karsinomu • Feokromositoma • Mukozal nöromalar, ganglionöromatozis • Kalınlaşmış kornea sinirleri, gözlerde kuruluk • Makroglossi, dil fibroidleri • Café au lait, keloid skar • Proksimal miyopati, demiyelinizan polinöropati • Flushing atakları • Megakolon, kolonik divertikül, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal sistem (GİS) bulguları • Nöbet • Öğrenme güçlüğü • Şizensefali • Dismorfolojik muayenesinde ise dolgun dudaklar, kalınlaşmış göz kapakları, yüksek kemerli damak ve marfanoid habitus (yüksek damak, pektus ekskavatum, bilateral pes kavus, skolyoz, MVP) gibi karakteristik fiziksel özellikler bildirilmiştir (139-143).
<p>Diş anomalileri ve kısa boy sendromu (MIM 601216)</p>	<p><i>LTBP3</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brakiyolmi (gövdenin kısa olması) • Platispondili, düzensiz ve azalmış ventriküller arası boşlukları, vertebraların dış kenarlarında belirginleşme, kısa pediküller, vertebral disklerin herniasyonu, posteriora taraklaşma • Kısa boy (orantısız) • Diş anomalileri (hipodonti, oligodonti, amelogenesis imperfekta, dişlerde normal olmayan renk değişiklikleri, mine hipoplazisi veya yokluğu, daimi dişlerin sürümünde gecikme, taurodontizm, erken çürüme) • Kardiyak problemler (MVP, yetmezliği, triküspit yetmezliği (TY), pulmoner arter dilatasyonu, aort kökü dilatasyonu ve torasik aort anevrizması, periferik arter anevrizmaları hipertrofik kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon) • Korneal opasite, katarakt, miyopi • Skolyoz, sırt ağrısı • Kafatası tabanında skleroz

		<ul style="list-style-type: none"> • Osteokondrom • Akantozis nigrikans, hipertrikoz, stria • Osteoporoz • Osteoartrit • İnguinal herni, divertikülozis • Hafif öğrenme güçlüğü, konuşmada gecikme • Geniş alın, kalın kaşlar, badem şeklinde gözler, • Brakidaktili, araknodaktili, parmaklarda kuğu boynu deformitesi (144-151)
Ehlers-Danlos sendromu	<p><i>COL1A1</i></p> <p><i>COL1A2</i></p> <p><i>COL3A1</i></p> <p><i>COL5A1</i></p> <p><i>COL5A2</i></p> <p><i>PLOD1</i></p> <p><i>B4GALT7</i></p> <p><i>SLC39A13</i></p> <p><i>TNXB</i></p> <p><i>C1R, C1S</i></p>	<p><i>COL1A1/COL1A2</i> (152-158):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonatal hipotoni • Aşırı uzayabilir, pürüzsüz ve kadifemsi cilt • Kusurlu yara iyileşmesi • Anormal yara izleri • Molluskoid psödötümörler • Cilt altı sferoidler • Kapiller frajilite • Kolay morarma • Eklem laksitesi • Cilt laksitesi • Ciltte hemosiderin birikmesi • Arteriyel diseksiyon, rüptür • İliak ve femoral arter diseksiyonu • Aort kökü dilatasyonu, MVP, MY, ASD, sağ ventrikül dilatasyonu • Aort/arteriyel tortuosite • Variköz damarlar • Hiatal herni • Anal prolapsus, servikal yetmezlik, rektal ve uterus prolapsusu • Ameliyat sonrası fitiklar • Tekrarlayan eklem dislokasyonları • Gelişimsel kalça displazisi • Pes planovalgus • Hindfoot deformitesi • Halluks valgus • Kas hipotonisitesi

		<ul style="list-style-type: none">• Eklem ağrısı• Piezojenik papüller• Dolikokolon, kabızlık• Dolikostenomeli• İki ve/veya daha fazla kas, tendon, bağ dokusu zedelenmesi• Kemik kırılabilirliği, uzun kemik kırıkları, osteopenia• Vertebral fraktür• Uzun kemiklerin hafif eğilmesi• Küçük toraks• Geniş ön ve arka fontanel, wormian kemikleri• Bacak uzunluk farkı• Dentinogenezis İmperfekta, dişlerde kalabalıklaşma, maloklüzyon, kronik periodontit, dişlerde ciddi gelişimsel bozukluk, diş sürümünde gecikme, dişlerin sertliğinde ve elastikiyetinde azalma, kemik benzeri diş yapısı• Plajiyosefali, frontal bossing, hipertelorizm, mavi sklera ve düşük kulaklar• Epikantus• Mavi sklera• Kısa boy• Brakidaktili (kısa falankslar ve özellikle distal falankslarda diyafizer incelme)• Araknodaktili• Skolyoz• Pektus deformitesi• Nöroblastom• İşitme kaybı• İntrakranial kanama• Nöromotor gelişim basamaklarında hafif gecikme• Nöbet <p><i>COL3A1</i> (159-166):</p> <ul style="list-style-type: none">• Arter diseksiyonları (iliak, renal, karotid), anevrizmaları veya rüptürleri, AD, sol ventrikül dilatasyonu
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Torasik aort, abdominal aort anevrizması veya diseksiyonu• Diğer arterlerin anevrizmaları veya diseksiyonları (common hepatic arter, splenik arter, çölyak, superior mezenterik, hepatik vb.)• Arteriyel frajilite• GİS perforasyonları (özellikle sigmoid kolon, ince bağırsak ve mide), özefagus rüptürü, rektal perforasyon• Uterus, servikal, vajinal rüptürleri• İnce ve yarı saydam cilt• Erken başlangıçlı variköz damarlar• Spontan/kolay morarma• Dismorfizm (uzun yüz, göz kapaklarında telenjektazi, yukarı çekik palpebral fissürler, belirgin gözler, hafif hipoplastik burun kanatları, belirgin elmacık kemiklerinin yanında çökük yanaklar, düz bir filtrum, ince dudaklar, küçük ve geride yerleşimli çene, dişlerde kalabalıklaşma)• Akrogeria• Keratokonus• Karotid kavernöz fistül• Cigarette paper skar• Atrofik skar• Hematom oluşumuna yatkınlık• Eklem dislokasyonları• Tendon ve kas rüptürleri• Tekrarlayan pnömotoraks• İntrapulmoner kaviter lezyonlar• Amfizem• Marfanoid özellikler• Skolyoz• Pektus ekskavatum• Araknodaktili• El bileği ve başparmak işareti bulgusu• İnguinal herni, hiatal herni, umbilikal herni• Stria• Pes planus• Gelişimsel kalça displazisi
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Diş eti çekilmeleri ve frajilitesi• Pes ekinovarus• İnme, intrakraniyal kanama• Absans epilepsi• Gelişimsel gecikme• Beynin MRG'de yaygın kortikal displazi, küçük girisi pakimikropoligiri ve ventrikül dilatasyonu• PS• Hidroset <p><i>COL5A1/COL5A2 (167-177):</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Frajil, aşırı uzayabilen cilt• Eklem laksitesi• Arteriyel rüptür, diseksiyon, anevrizmal dilatasyon• Common iliak arter, çölyak arter, inferior ve superior mezenterik arter, iliak arter, renal arter subklavian arter rüptürü, subaraknoid kanama, intrakranial anevrizma• Variköz damarlar• Atrofik skar• Cigarette paper skar• Molluskoid psödötümörler• Kolay morarma, yarı saydam, pürüzsüz ve kadifemsi yapıda cilt, cilt frajilitesi• Piezojenik papül• Stria• Pes planus, pes valgus ve cavus deformitesi, halluks valgus• Cilt altı sferoidler• Elastosis perforans serpigiosa• MVP, aort yetmezliği, TY ve PY, AV blok, taşikardi, aritmi, sağ pulmoner arter hipoplazisi, posterior serebral arter hipoplazisi, sol ventrikül duvar kalınlığında artış, aort kökü genişlemesi, vertebral arter Tortuosite• Postural taşikardi sendromu• Anal prolapsus, servikal yetmezlik, rektal ve uterin prolapsus• Ameliyat sonrası fitiklar
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Anal fissürler• Kas hipotonisi• Gelişimsel kalça displazisi• Kısa boy• Araknodaktili• Eklem laksitesi• Eklem dislokasyonları, temporomandibular eklem disfonksiyonu• Karpal tünel sendromu• Osteoartrit• Kronik eklem ağrısı, entesopati, tendinopati• Artroz• Alt ekstremitte asimetrisi• İnguinal herni, umbilikal herni, hiatal herni• Renal stenoz• Gastroözefagial reflü (GER)• Hipertansiyon• Tendon rüptürü• Vertebra fraktürü• Pektus ekskavatum, kanat skapula• Kifoskolyoz, spondilolistezis, sakroileit• Atlantoaksiyel instabilite• Osteoporoz• Mavi sklera• Diş eti iltihabı, periodontit• Gelişim basamaklarında gecikme• Nöbet• Küçük ve geride yerleşimli çene, hafif prognatizm, hipertelorizm, epikantus, göz kapaklarında fazla cilt, erken yaşlanmış görünümü, düşük yerleşimli kulaklar, yukarı dönük burun delikleri, ince dudaklar, yüksek damak, hipoplastik uvula, lingual frenulum yokluğu, dental maloklüzyon, avuç içi kırışıklıkları• Dental anomaliler (dişlerde kalabalıklaşma, dentin yapısal düzensizlikleri, pulpa kalsifikasyonları, konjenital diş yokluğu)• Miyopi, hipermetropi, astigmatizm, strabismus, katarakt, anizokori, ön kamara uzunluğunda azalma
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Kronik yorgunluk sendromu• Postural hipotansiyon• Kronik sinüzit, atopi, Hashimoto tiroiditi, kronik baş ağrısı• Derin ven trombozu• Onikodistrofi• İshal, kabızlık <p><i>PLODI (178-183):</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Oligohidramnios• Şiddetli neonatal kas hipotonisi (gevşek, emmede güçlük ve zayıf ağlama)• İlerleyici kifoskolyoz, vertebra hipoplazisi• Belirgin cilt hiperelastikiyeti• Şiddetli eklem laksitesi• Eklem dislokasyonları• Marfanoid habitus• Mikrokornea, strabismus, miyopi, hipermetropi, ambliyopi, keratokonus, retina dekolmanı, glökom, arteriyoreksis• Anormal skar, kötü yara iyileşmesi• Kolay morarma• Cilt frajilitesi• Orta büyüklükteki arterlerin rüptürü ve anevrizması• Aort kökü dilatasyonu, diseksiyonu• Orbita, skleral frajilite• Mavi sklera• Osteopenia (ancak kırık oluşumuna yatkınlık yok)• Gelişimsel gecikme• Derin tendon refleksi (DTR) hipoaktif• Hidrosefali• Elektroensefalografi (EEG) anomalileri (artan trase kesilmeleri ve patlamalar arası intervallerde uzama)• PDA, PFO, mitral ve triküspit kapak prolapsusu• Ayak deformiteleri• Umbilikal herni, inguinal herni• Marfanoid habitus• Uzun ve ince parmaklar
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Pektus ekskavatum• Pes planus, pes planovalgus, pes ekinovarus deformitesi• Gelişimsel kalça displazisi• Dirençli lökositoz ve trombositoz• Trigonosefali, attached pinna, yüksek-dar damak, yüksek alın, epikantus, aşağı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, basık burun köprüsü, düşük yerleşimli ve belirgin kulaklar, minimal prognatizm, kısa filtrum• Yenidoğan dönemi Beyin MRG (periventriküler lökomalazi, subdural ve intraparakimal kanama) <p><i>B4GALT7 (184-189):</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Progeroid görünüm• Kısa boy• Önkol kemikleri ve dirsek gelişimsel anomalileri• Ekstremitelerin eğriliği, radioulnar sinostoz, geniş ve kısa klavikula• Eklem laksitesi• Cilt hiperelastikiyeti, yumuşak, pürüzsüz ve kadifemsi cilt• Kötü yara iyileşmesi, atrofik skar• Eklem dislokasyonları, laksitesi, patellar subluksasyon• Kalça displazisi• Kemik mineral yoğunluğunda azalma• Vertebral kompresyon fraktürü• Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu• GER• Pitozis, astigmatizm, hipermetropi, ekzotropya, kornea bulanıklığı, katarakt, glokom• Hafif öğrenme güçlüğü• Gelişimsel gecikme• Hipotoni• Azalmış DTR• Ses tonunda azalma• Dolikosefali, brakisefali, frontal bossing, kıvrıkcık ince saçlar, kaşlarda ve kirpiklerde seyreklik, üçgen yüz, dar ve kısa yüz, proptozis, hafif mavi sklera, dar ağız, malar
--	--	---

		<p>hipoplazi, sivri çene, kısa kulak, düşük yerleşimli ve arkaya dönük kulaklar, düz filtrum, yarık damak, geniş parmak ucu, yele boyun, tek transvers palmar çizgi, ayırık meme uçları)</p> <ul style="list-style-type: none">• Eklem kontraktürleri, kamptodaktili• Pektus karinatum, çan şeklinde göğüs kafesi, 11 adet kosta• Skolyoz• Tekrarlayan pnömotoraks• İnmemiş testis• Uzun ayak parmakları, 3-4, 2-3 parsiyel sindaktili, üst üste gelmiş parmaklar, ayak parmak 2 ve 3'ün çaprazlaması• Pes planus, alt bacakta varus deformitesi, pes ekinovarus• El parmak distal falanksların uç kısmında şişkinlik• Baş parmak yokluğu• Kardiyovasküler anomaliler (aort kökü dilatasyonu, anevrizmalar, aort ve PS)• Servikal omurga instabilitesi• Nevüsler• Diş anomalileri (çoklu çürükler), periodontit• Hipotiroidi• Asimetrik ventrikülomegali, kistik higroma• Pulmoner hipoplazi• Renal hipoplazi• At nalı adrenal bez <p><i>TNXB</i> (190-193):</p> <ul style="list-style-type: none">• Eklem ağrısı• Kronik kas güçsüzlüğü, kas atrofisi• Raynaud fenomeni• Eklem laksitesi• Cilt elastikiyeti, yumuşak, kadifemsi cilt, sarkmış cilt• Cilt frajilitesi• Cilt altı sferoid, molluskoid psödötümör• Akrogeria, avuç içi kırışıklıklarında artış• Yara iyileşmesinde gecikme
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Kifoskolyoz, gibbus deformitesi, dejeneratif vertebra değişiklikleri• Eklem instabilitesi, dislokasyonları, genu rekurvatum• Eklem kontraktürleri, tetik parmak, kuğu boynu deformitesi• PİF eklemlerinde subkutan nodül• Piezojenik papül• Variköz damarlar• Stria• Brakidaktili, klinodaktili• Artroz• Kolay morarma• Arteriyel hipotansiyon• GIS bulguları (asemptomatik divertikülozis, divertikülit, ileit, ince bağırsak spontan perforasyonları, trakea veya özefagus rüptürü, koprostat, kronik kabızlık, rektal prolapsus)• Abdominal, gluteal ve pelvik taban kaslarında yağlı dejenerasyon• Aftöz stomatit ve daktilit atakları• Miyopi, nistagmus, strabismus• Pitozis, öriblofaron• Frontal kellik• Tekrarlayan subkonjonktival kanamalar• Yüksek-dar damak• Dişlerde kalabalıklaşma• Kalça displazisi• İnguinal, umblikal herni• Ayak anomalileri (geniş/kısa ayaklar, brakidaktili, pes planus, halluks valgus)• Ayak bileği ödemi• Polinöropati• MVP, MY• Aort kökü dilatasyonu, anevrizması• Brakial ven spontan rüptürü• Halsizlik, kronik yorgunluk• Oksipital baş ağrısı, migren• Mavi sklera
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none">• Lingual frenulum yokluğu• Elektromiyografi (EMG) (oftalmopleji, miyopatik patern, miyotoni)• C4-C5, C5-C6 nöral foraminal stenoz• Serebellar vermis atrofisi <p><i>SLC39A13</i> (194-196):</p> <ul style="list-style-type: none">• Cilt elastikiyeti, pürüzsüz, kadifemsi ve yarı saydam cilt• Kolay morarma• Cigarette paper skar• Eklem laksitesi• Eklem kontraktürleri• Addükte başparmak, el parmak 2-3, 3-4 parsiyel sindaktili, avuç içi kırıksıklıklarında artış, tenar kasların atrofisi, uzun ve uca doğru incelen parmaklar• Mavi sklera• Belirgin gözler, aşağı çekik palpebral fissürler, hipertelorizm, maksiller hipoplazi, küçük ağız• Kısa boy• Osteopeni• Metafizler genişleme• Platispondili, düzensiz vertebra uç plakları• Pes planus• Yüksek damak, bifid uvula• Dengesiz yürüme• Diş sürümünde gecikme, hipodonti, oligodonti, maloklüzyon• Femur başı epifizlerinde düzleşme, kısa ve geniş femur boynu• Uzun kemiklerde kısalık, eğilme• Kısa, geniş ileum• Wormian kemikleri• Umblikal herni• Mikrosefali• İUGG, fetal hareketlerde azlık• Kas hipotonisi
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none">• Miyopati• Motor gelişimde gecikme• Alt ekstremite kaslarında lipomatöz atrofi• Variköz damarlar• İntrakraniyal kanama• Miyopi, keratokonus <p><i>CIR/CIS (197-201):</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Erken diş kaybı• Periodontit, diş eti iltihabı, ince gingiva veya gingival yapışıklığın olmaması, diş eti eksikliği, alveolar kemik kaybı• Eklem laksitesi, dislokasyonlar• Cilt bulguları, frajilitesi• Diş eti frajilitesi• Kolay morarma• Vasküler frajilite• Arteriyel rüptür, anevrizmalar• Venöz yetmezlik• GIS rüptürü• Uterin rüptür• Pretibial hiperpigmentasyon• Eklem ağrısı• Atrofik skar• Pes planus• Skolyoz• Pektus ekskavatum• Osteoartrit• Tekrarlayan enfeksiyonlar• Marfanoid fasiyal yüz özellikleri• İnguinal, umbilikal, hiatal, abdominal, ameliyat sonrası herni• Kanser• Otoimmün bozukluklar (Crohn hastalığı, Sjögren sendromu)• Hipotiroidi• Böbrek taşı• Ses kısıklığı
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Yüzde flushing, ince ve kırılğan tırnaklar, ince saçlar • Yara iyileşmesinde gecikme • Beyin MRG’de frontal, parietal ve temporal beyaz cevher lezyonları, mikroanjiopati (küçük damar hastalığına ikincil olabilecek, genişlemiş lateral ventriküller, hafif jeneralize serebral atrofi) • Tekrarlayan baş ağrıları, depresyon, dispraksi, saldırganlık, senkop • Hafif entelektüel gerilik • Tremor, ataksi • Anoreksiya nervoza • Kronik asteni
Ektopia lentis et pupilla (MIM 225200)	<i>ADAMTSL4</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lenslerin ve pupillaların ters yönlerde yer değiştirmesi temel klinik bulgudur • Kırıcılık kusurları • Erken katarakt gelişimi • Retina dekolmanı • Glokom • Kornea çapında genişleme • Kalıcı pupiller membran • İris transillüminasyon (202, 203)
Entelektüel gelişimsel bozukluk 62 (MIM 618793)	<i>DLG4</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus • Entelektüel gerilik • Gelişim basamaklarında gecikme • Konuşma problemleri • Epilepsi • Hipotoni, distoni • Dispraksi • Tremor • Stereotipik hareketler, sallanma hareketleri • Ataksi • Aşırı arkadaş canlısı • Agresivite, anksiyete • Kendine zarar verme davranışı • Serebral görme bozukluğu, nistagmus, strabismus, kırıcılık hataları • Otizm spektrum bozukluğu

		<ul style="list-style-type: none"> • Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu • Şizofreni, katatoni, bipolar bozukluk, obsesyonlar • Nöbet • Uzun yüz, uzun ve ince parmaklar, skolyoz, pektus deformitesi, eklem laksitesi gibi marfanoid özellikler (204-207)
Glutatyoni (MIM 231950)	<i>GGT1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Entelektüel gerilik • İdrarda belirgin glutatyon atılımı • Gamaglutamil transferaz enzim aktivitesinde düşüklük • Nöbet • Davranış problemleri • Konjenital hipotoni • Astım, egzama • Hipotelorizm, düşük kulak, strabismus • Nörolojik bulguları (yürüyüş ataksisi, intansiyonel tremor, disdiadokinezi, hiperrefleksi) • Beyin MRG bulguları (korpus kallozum agenezisi, çoklu kortikal heterotopi) • Marfanoid özellikler • Aort yetmezliği • Periferel nöropati • İdrar kaçırma (208, 209)
Hiperkinetik hareketler ve nöbetler olan veya olmayan nörogelişimsel bozukluk, otozomal dominant (MIM 614254)	<i>GRIN1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fetal hareketlerde azalma • Gelişimsel gecikme • Davranış problemleri (stereotipik hareketler, kollarda ve bacaklarda atipik hareketler, hiperaktivite, kendine zarar verme davranışı) • Hipotoni • Nöbet • Ataksi • Afazi atakları • Senkop • Okülojirik kriz, strabismus • Spontan pnömotoraks • Marfanoid habitus • Skolyoz • Hiperlaksite

		<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek damak • Dismorfizm (makrosefali, dolikosefali, uzun ve dar yüz, kalın kaşlar, derin yerleşimli gözler) bildirilen klinik bulgular arasındadır (210-213).
Homosistinüri (MIM 236200)	CBS	<ul style="list-style-type: none"> • Oküler tutulum (miyopi, ektopia lentis, iridodenezis, fakodenezis, retinal dejenerasyon ve ayrılma, retina dekolmanı, santral retinal arter oklüzyonu, vitreus prolapsusu, optik atrofi, sekonder glokom, stromal opasifikasyon, büllöz keratopati, iris atrofi, skleral kalınlaşma, konjenital katarakt, blefarit) • Entelektüel gerilik, öğrenme güçlüğü • Nöbet • Gelişim basamaklarında gecikme • Psikiyatrik problemler (anksiyete, depresyon, agresivite, hiperaktivite, intihar düşünceleri, halüsinasyonlar, paranoya, OKB, davranış bozuklukları, kişilik bozuklukları) • Kardiyovasküler bulgular (tromboemboli, kardiyomegali, pulmoner arteriyel hipertansiyon) • Renal trombotik mikroanjiyopati ve glomerülopati • Akut ensefalopati (nöbet, apne veya hidrosefali) • Ataksi • Ekstrapiramidal bulgular • Nöral tüp defekti • Marfanoid özellikler (uzun boy, araknodaktili, pektus ekskavatum, skolyoz) • Cilt ve saç rengi değişikliği • Kısa boy • Osteoporoz • Artmış kırık riski • Pnömotoraks • Trombosit anomalileri, anemi, pansitopeni • Hemolitik üremik sendrom • İnfantil tremor sendromu (anemi, tremor, cilt pigmentasyonunda azalma ve gelişimsel gecikme (214-221)

<p>Kalıtsal torasik aort hastalığı</p>	<p><i>LOX</i></p> <p><i>ACTA2</i></p> <p><i>MYH11</i></p> <p><i>FOXE3</i></p> <p><i>MAT2A</i></p> <p><i>MFAP5</i></p> <p><i>MYLK</i></p> <p><i>PRKG1</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Torasik aort anevrizması veya diseksiyonu ilgili gen varyantlarına ortak izlenen bulgudur (349). İlave olarak fenotipik bulgular bildirilmiş gen varyantlarının klinik bulguları özetlenmiştir. <p><i>LOX</i> (222-226):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AD • MVP, MY, AY, pulmoner arter dal stenozu • Sol ve sağ ventrikül hipertrofisi • Biküspid aort kapağı • Koroner arter diseksiyonu • Arteriyel tortuosite • Dolikstenomeli • Uzun boy • Araknodaktili • Artmış kulaç uzunluğu • Skolyoz • Pektus ekskavatum • Yüksek damak • Eklem laksitesi • Eklem dislokasyonları • Stria • Dural ektazi • Spontan pnömotoraks • Pes planus • İnguinal herni • Diyafram hernisi • Cilt hiperelastikiyeti • Egzema • Spontan dalak rüptürü • Erken başlangıçlı variköz damarlar • Ciddi konjenital kutis laksa, hamur kıvamında buruşuk cilt • Fraktürler • Solunum yetmezliği • Pulmoner amfizem • Yüz dismorfizmi (dışbükey burun sırtı ve gevşek ve aşırı katlanmış kulak heliksi)
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Keratokonus <p><i>ACTA2 (227-229):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Koroner arter hastalığı • İnme • Moyamoya hastalığı • Torasik aort anevrizması ve diseksiyonu • PDA • Biküspid aort • Livedo retikularis <p><i>MFAP5 (350):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • AD • MVP • Atrial fibrilasyon • Arteriyel tortuosite • Araknodaktili • Pektus ekskavatum/karinatum • Yüksek damak • Migren • Dural ektazi • Raynaud fenomeni
Konjenital kalp defektleri ve iskelet malformasyonları sendromu (MIM 617602)	<i>ABLI</i>	<ul style="list-style-type: none"> • İUGG, oligohidramnios • Aort kökü dilatasyonu ile birlikte atriyal ve VSD, Fallot tetralojisi, MVP, MY • İskelet anomalileri (pektus ekskavatum, skolyoz ve parmak kontraktürleri, bazı hastalarda eklem gevşekliği, hindfoot deformitesi, pes planus, pes planovalgus, ayak parmaklarının üst üste binmesi, üç falankslı baş parmak) • Gelişme geriliği, beslenme güçlüğü • Velofarengeal yetmezlik, östaki disfonksiyonu, iki taraflı nazolakrimal kanal tıkanıklığı • Hipotoni • Nöromotor gerilik • Mikrosefali

		<ul style="list-style-type: none"> • GİS anomalileri (GER, Morgagni hernisi, umbilikal herni, kusma, kabızlık, intestinal malrotasyon, anüsün önde yerleşimi, anal stenoz) • Diş anomalileri • İşitme kaybı • Erkek hastalarda genital anomali • Lipodistrofi benzeri yağ dağılımı • Hipoplastik böbrek • Vezikoüreteral reflü • Göz anomalileri (iris kolobomu, katarakt, retinal ayrılma) • Pnömotoraks • Uyku bozukluğu • Uzun ve ince parmaklar, klinodaktili, PİF eklemlerinde kalınlaşma ve üzerini örten derini koyu renk alması • Tortikolis • Ön fontanelin erken kapanması • Kutis marmoratus, kadifemsi cilt • Beyin MRG (ince korpus kallozum, Dandy-Walker malformasyonu, serebellar vermis hipoplazisi) • Yüz dismorfizmi (üçgen yüz, uzun ve dar yüz, geniş ve belirgin alın, frontal bossing, derin yerleşimli gözler, kısa veya yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, blefarofimozis, dar maksilla, küçük burun, geniş burun kökü ve köprüsü, aşağı yerleşimli kolumella, uzun burun, sivri veya küçük çene, küçük ağız, ağız köşelerinin aşağı dönük olması, yüksek damak bildirilmiştir (230, 231).
Konjenital Kontraktürel araknodaktili, Beals sendromu (MIM 121050)	<i>FBN2</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fetal hareketlerde azlık, sıkılmış yumruklar, eklem kontraktürleri, polihidramnios gibi doğum öncesi ultrasonografi (USG) bulguları • Konjenital eklem kontraktürleri, kamptodaktili • Araknodaktili, addükte başparmak • Kifoskolyoz • Buruşuk kulak yapısı, dış kulak anomalileri • Uzun boy ve uzun ekstremiteler • Pektus deformitesi

		<ul style="list-style-type: none"> • Belirgin alın, yüksek damak, küçük ve geride yerleşimli çene, dişlerde kalabalıklaşma, mavi sklera, yüksek alın, uzun yüz, derin yerleşimli gözler, malar hipoplazi, kısa filtrum, belirgin ve üçgen çene) • Kas hipoplazisi • Aort kökü dilatasyonu, ASD, VSD, PDA, MVP ve/veya MY, PY veya TY, kesintiye uğramış aortik ark, biküspit aort kapağı, tek umblikal arter, pulmoner hipoplazi, geçici kardiyomiyopati, mezokardi, kor triatriatum, PFO, patent sol alt vena kava, büyük arter transpozisyonu) • Keratokonus ve miyopi, ambliyopi, heterotopi, mavi sklera, lens kolobomu, lens dislokasyonu, katarakt, glokom, anormal siliyer cisim • Stria • Eklem dislokasyonları • Kas hipoplazisi (gastroknemius, omuz ve pektoral kas grubunda) • Pes ekinovarus deformitesi • Uzun kemiklerde eğilme • Skafosefali, dolikosefali, brakisefali • Osteoporoz • GİS anomalileri (duodenal atrezi, özefagus atrezisi, intestinal malrotasyon) • Piyeloüreteral darlık • Konjenital diyafram hernisi • Beyin MRG bulguları (belirgin ekstraaksiyel boşluk ve pakigiri) • Nöbet (232-240).
Lamb-Shaffer sendromu (MIM 616803)	SOX5	<ul style="list-style-type: none"> • İUGG • Mikrosefali • Brakisefali • Gelişim basamaklarında gecikme • Entelektüel gerilik • Konuşma problemleri • Davranış anomalileri (stereotipi, agresivite, kendine zarar verme davranışı, hiperaktivite) • Nöbet

		<ul style="list-style-type: none"> • Hipotoni • Dengesiz yürüme, ataksi, dismetri • Disfaji, kas zayıflığı • Tourette sendromu • Anksiyete • Oküler bulgular (strabismus, ambliyopi, optik atrofi, miyopi, hipermetropi, kortikal görme bozukluğu) • VSD, PS, MY, MVP • Vezikoüreteral reflü (VÜR) • GER • Obstrüktif uyku apnesi • Hipotiroidi • Dismorfizm (frontal bossing, üçgen yüz, geniş alın, geniş veya tam burun ucu, bifid burun ucu, yukarıya dönük burun delikleri, ince üst dudak ve/veya dolgun alt dudak, küçük çene, belirgin çene veya geride yerleşimli çene, belirgin filtrum, belirgin üst santral kesici dişler, dişlerde kalabalıklaşma, epikantus, aşağı çekik palpebral fissürler, pitozis, sinofri, mikroti, belirgin kulaklar, aurikula anomalisi, düşük ve arkaya doğru dönmüş kulaklar, dil orta hat oluşu) • Piramidal bulgular • Sindaktili, klinodaktili • Skolyoz, pektus deformitesi • Dar toraks • Kaynaşmış vertebra • Uzun el ve ayak parmakları • Marfanoid habitus • Kısa boy • Rizomeli, kısa parmaklar ve metakarplar • Eklem laksitesi • Kriptorşidizm • Konstipasyon • Ekstra meme başı • İskelet anomalileri (241-245)
Lizil hidroksilaz 3 eksikliği (MIM 612394)	<i>PLOD3</i>	<ul style="list-style-type: none"> • İUGG • Düşük doğum ağırlığı • Büyüme geriliği

		<ul style="list-style-type: none"> • Gelişimsel gecikme • Dismorfizm (sığ orbita, küçük ve yukarı dönük burun, ağız köşelerinin aşağı dönük olması, düşük yerleşimli kulak, düz yüz profili, belirgin kulaklar ve pinna, basit kulak yapısı • Diyafram evantrasyonu • Pes ekinovarus, PİF ve dirsek eklemlerinde fleksiyon kontraktürü • Skolyoz, platispondili, L2 vertebra altının gagaşması, küçük femur başı epifizi, J şeklinde sella tursika, küçük odontoid • Osteopeni • Kırıklar • İşitme kaybı • Miyopi, sığ ön kamara, düz retina, katarakt • Deri ve tırnak anomalileri • Ciltte kabarma • Vasküler anomaliler (arterlerde anevrizmal dilatasyon ve rüptür, spontan vasküler rüptür, spontan serebral arter kanamaları ve kolay morarma) bildirilen klinik bulgular arasındadır (246).
Loey-Dietz sendromu	<p><i>TGFBR1</i></p> <p><i>TGFBR2</i></p> <p><i>SMAD2</i></p> <p><i>SMAD3</i></p> <p><i>TGFB2</i></p> <p><i>TGFB3</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aort anevrizması, diseksiyonları, aort kökü dilatasyonu • Torasik aort anevrizması ve diseksiyonu • Yaygın anevrizmalar (baş, boyun, abdominal aorta, alt ekstremitte (iliak, popliteal arter vb.)) • İntrakraniyal Berry anevrizması • Arteriyel tortuosite • Biküspid aort kapağı, ASD, PDA, MVP, MY, aritmi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, biküspid pulmoner kapak, PS • Atrial fibrilasyon, sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, aort yetmezliği • Hipertelorizm, bifid veya geniş uvula, yarı damak, yüz asimetrisi, malar hipoplazi, geride yerleşimli çene • İntrakranial kanama • Pektus deformitesi • Skolyoz, spondilolistezis • Pes planus, pes ekinovarus deformitesi

		<ul style="list-style-type: none">• Araknodaktili• Dolikostenomeli• Eklem laksitesi, dislokasyonları• Eklem kontraktürleri• Kalça displazisi• Osteonekroz, artrit, protrüzyo asetabuli• Yenidoğan döneminde hipotonisite• Servikal omurga instabilitesi, dislokasyonları• Dural ektazi, rüptür• Osteoartrit• Disk dejenerasyonu, menisküs lezyonları, osteokondrit dissekans• Kemik mineral yoğunluğunda azalma• Kırık riskinde artış• Astım, gıda alerjisi, atopik dermatit, alerjik rinit• Eozinofilik özofajit, eozinofilik gastrit ve/veya eozinofilik kolit• Gelişme geriliği• Kabızlık• İnflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı riskinde artış• Kraniosinostoz• Dental maloklüzyon, diş mine tabakasında azalma• Kolay morarma• Kadifemsi,ince, yarı saydam cilt• Variköz damarlar• Atrofik skar• Yara iyileşmesinde gecikme• Stria• GİS rüptürü• Uterus, mesane prolapsusu• Herni• Öğrenme güçlüğü• Hidrosefali, Chiari malformasyonu• Baş ağrısı• Gri-mavi sklera• Retinal dekolmanı, katarakt, miyopi, strabismus, ambliyopi, ekzotropya
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Pnömotoraks • Restriktif AC hastalığı • Obstrüktif uyku apnesi • Gelişimsel gecikme • Postaksiyel polidaktili • Ekzotropik Duane sendromu • Ekstraoküler kaslarda atrofi • Artrogripozis multipleks konjenita • Charcot-Marie-Tooth benzeri nöropati • Osteosarkom (221, 247-255)
Lujan-Fryns sendromu (MIM 309520)	<i>MED12</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Entelektüel gerilik • Marfanoid habitus • Konjenital hipotoni • Nöbet • Kardiyak anomaliler (VSD, aort kökü dilatasyonu) • Dismorfizm (belirgin alın, uzun ve dar yüz, maksiller hipoplazi, uzun burun, yüksek ve dar burun köprüsü, kısa ve derin filtrum, küçük mandibula, ince üst dudak, yüksek damak, dişlerde kalabalıklaşma) • Eklem laksitesi, kontraktür • Pektus ekskavatum • Hipernazal konuşma • Korpus kallozum agenezisi • Davranış problemleri (otizm, hiperaktivite, saldırganlık, aşırı utangaçlık), psikotik bulgular (halüsinasyon ve sanrılar), şizofreni, OKB (256-262)
Meester-Loeys sendromu (MIM 300989)	<i>BGN</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Torasik aort anevrizması ve diseksiyonu, aort kökü dilatasyonu, mitral ve aort kapağı tutulumu • Marfanoid özellikler (araknodaktili, pektus deformitesi, stria, eklem aşırı hareketliliği vb.) • Dismorfizm (rölatif makrosefali, <i>frontal bossing</i>, dolikosefali, malar hipoplazi, aşağı çekik palpebral fissürler, hipertelorizm, proptozis) • Gelişimsel kalça displazisi (GKD) • Eklem kontraktürleri • Uzun parmaklar veya kısa, geniş parmak yapısı • Umblikal herni

		<ul style="list-style-type: none"> • Hafif öğrenme güçlüğü • İskelet displazisi bulguları (platispondili, epifiz,metafiz ve diafizler bulgular, falanks anomalileri) • Cilt bulguları (stria, hipertrikoz, yara iyileşmesinde gecikme ve kolay morarma) • Nörolojik bulgular (santral sinir sistemi anevrizması, Beyin MRG’de ventriküler dilatasyon) • Uzun, normal veya kısa boy farklı olgularda bildirilmiştir (263, 264).
Malan sendromu	<i>NFIX</i>	<ul style="list-style-type: none"> • İleri kemik yaşı • Makrosefali • Aşırı büyüme • Skolyoz • Yüz dismorfizmi (uzun ve dar yüz, yüksek alın, aşağı çekik palpebral fissürler, alt dudağın ters çevrilmiş olması, açık ağız, prognatizm, kulak kepçesi anomalisi) • Gelişme geriliği • Osteopeni • Skolyoz • Astenik vücut yapısı • Düşük vücut kitle indeksi • Araknodaktili • Eklem laksitesi • Entelektüel gerilik • Gelişim basamaklarında gecikme • Hipotoni • Nöbet • Otizm • Davranış problemleri, anksiyete, agresivite ve kendine zarar verme davranışı görülebilmek ile birlikte mizacı genelde neşeli görünmektedir. • Oküler anomaliler (kırıcılık kusurları, nistagmus, strabismus) • Dişlerin erken sürümü • Tırnak anomalisi • Kolay morarma, yara iyileşmesinde gecikme • Beyin MRG bulguları (ventriküler dilatasyon, korpus kallozum hipoplazisi) (265, 266)

Marfan sendromu (MFS)	<i>FBNI</i>	<ul style="list-style-type: none">• Aort kökü dilatasyonu (yaş ve cinsiyete göre belirlenen Z skoru ≥ 2.0)• Ektopia lentis• Dolikosefali, aşağı çekik palpebral fissürler, enoftalmus, malar hipoplazi, geride yerleşimli çene gibi dismorfizm bulguları• Araknodaktili, el bileği ve başparmak işaret bulgusu• Pektus deformitesi• Skolyoz, kifoz artışı• Hindfoot deformitesi• Dural ektazi• Protrüzyo asetabuli• Pnömotoraks• Pes planus• Dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık• Kulaç/boy uzunluğunun 1,05'den büyük olması veya alt ekstremit/üst ekstremit oranının 0,85'den büyük olması• Stria• Miyopi• MVP• Yüksek damak• Dental maloklüzyon• Herni• MY, pulmoner arterlerde dilatasyon, mitral kapak anulusunda kalsifikasyon, ventriküler aritmi, kalp yetmezliği, abdominal aort anevrizması• Düz kornea ve iris, siliyer kas hipoplazisi, katarakt, retina dekolmanı, glokom, strabismus, kolobom, astigmatizm• Eklem laksitesi• Tekrarlayan eklem dislokasyonları• Gelişimsel kalça displazisi• Kemik mineral yoğunluğunda azalma• Uzun boy, dolikostenomeli• MASS fenotipi (miyopi, aort kökü dilatasyonu, cilt bulguları ve iskelet bulguları)
-----------------------	-------------	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Neonatal MFS yaşamın ilk günlerinde klinik olarak kendini gösterir. Klinik bulguları arasında buruşuk kulaklar, fleksiyon kontraktürleri, pulmoner amfizem ve gevşek cilt yer almaktadır (38, 267-275).
Shprintzen-Goldberg sendromu (MIM 182212)	<p><i>SKI</i></p> <p><i>FBNI (276)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kraniosinostoz • Entelektüel gerilik, öğrenme güçlüğü • Marfanoid habitus (dolikostenomeli, araknodaktili, pektus ekskavatum/karinatum, eklem laksitesi, hindfoot deformitesi, pes planus, yüksek-dar damak, skolyoz, dural ektazi) • Eklem kontraktürleri, kamptodaktili, eklem dislokasyonları • Hipotoni • Gelişimsel gecikme • Nöbet • Mikrosefali • Kardiyovasküler problemler (torasik aort anevrizması, AD, MVP, MY, TY, dilate kardiyomiyopati) • Cilt bulguları • Göz bulguları (miyopi, strabismus, lens dislokasyonu, retina dekolmanı, proliferatif vitreoretinopati, katarakt) • Büllöz AC hastalığı • Genitoüriner anomali • Hirschsprung hastalığı • İşitme kaybı (iletim tipi) • Dismorfizm (dolikosefali, hipertelorizm, aşağı çekik palpebral fissürler, proptozis, pitozis, malar hipoplazi, yüksek kemerli damak, yarı damak, bifid uvula, küçük geride yerleşimli çene ve düşük yerleşimli arkaya dönük kulaklar) • Tibiada eğilme, kare şeklinde vertebra ve servikal vertebra füzyonu, meningomiyelosele • İnguinal veya umbilikal herni, tekrarlayan veya insizyonel herni • Beyin MRG bulguları (hidrosefali, ventriküler dilatasyon, Chiari I malformasyonu (277-282))

Stickler sendromu	<p><i>COL11A1</i></p> <p><i>COL11A2</i></p> <p><i>COL9A1</i></p> <p><i>COL9A2</i></p> <p><i>COL9A3</i></p> <p><i>COL2A1</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Göz problemleri (yüksek miyopi, astigmatizm, vitreus anomalileri (membranöz vitreus tip 1 Stickler sendromunda (<i>COL2A1</i>) tipik iken, boncuklu vitreus tip 2 Stickler sendromu için tipik olarak kabul edilmektedir), retinal dejenerasyon, retina dekolmanı, konjenital megaloftalmus, katarakt ve glokom, körlük) • İskelet ve eklem bulguları (hafif spondiloepifizyal displazi, erken başlangıçlı osteoartrit, hafif dejeneratif osteoartropati, kifoskolyoz, platispondili, uç plak anomalileri, spina bifida okülta, mermi şeklinde vertebra, femur başı yetmezliği, kronik sırt ağrısı, eklem laksitesi, osteokondral defekt, fibröz kortikal defekt, tibial varus deformitesi, çoklu Harris çizgisi, Legg-Calve-Perthes hastalığı, epifizyal parçalanma, tibial ve femoral eğilme, pes planus) • Yüz bulguları (yarık damak veya bifid uvula, Pierre Robin sekansı, küçük çene, malar hipoplazi, hipertelorizm, sığ orbita, belirgin gözler, basık ve düz burun köprüsü, kısa burun, yukarı dönük burun delikleri) • İşitme kaybı • Kısa boy • Otoimmün hipotiroidi • Entelektüel gerilik • MVP (283-287)
Wagner sendromu 1 (MIM 143200)	<i>VCAN</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Optik olarak boş vitreus • Avasküler vitreus iplikler ve örtü • Yüksek dereceli miyopi • Erken başlangıçlı katarakt • İlerleyici korioretinal atrofi • Gece körlüğü • Retinal ayrılma • Görme keskinliğinde azalma • Üveit • Sferofaki • Posterior vitreus ayrılma • Ektopik fovea • Phthisis bulbi

		<ul style="list-style-type: none"> • Optik atrofi • Glokom • <i>Synchysis scintillans</i> (288)
Weill-Marchesani Sendromu	<p><i>FBNI</i> (289, 290)</p> <p><i>LTBP2</i></p> <p><i>ADAMTS17</i></p> <p><i>ADAMTS10</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Orantılı boy kısalığı (orantısız da bildirilmiştir) • Brakidaktili • Eklem sertliği, hareketlerinde kısıtlılık • Mikrosferofaki, lens ektopisi, megalokornea, şiddetli miyopi, astigmatizm, retina dekolmanı, retinitis pigmentosa, katarakt, sığ ön kamara, periferik iris sineşisi ve sekonder glokom, juvenil açık açılı glokom, kolobom, görme kaybı dahil göz problemleri • Kalp kusurları (pulmoner kapak ve/veya aort kapak stenozu, MVP, PDA, VSD, ritim bozuklukları, uzamış QT zamanı) • Pektus ekskavatum • Skolyoz, lomber lordoz • Hipermuskularite • Kalınlaşmış cilt • Klinodaktili, ayak 2 ve 3. parmak üst üste binmesi • Dismorfizm (dar palpebral fissür, uzun kirpikler, yüz hipertrikozu, geniş basık burun köprüsü ve ince üst dudaklar, malar hipoplazi, kısıtlı ağız açıklığı) • İktiyoz • Entelektüel gerilik (291-298)
X'e bağlı, entelektüel gerilik Raymond tipi	<i>ZDHHC9</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid özellikler (uzun boy, artmış kulaç uzunluğu, pektus karinatum, araknodaktili, pes planus) • Nöbet • Göreceli makrosefali • Dismorfizm (<i>frontal bossing</i>, <i>frontal upsweep</i>, yüksek ön saç çizgisi, derin yerleşimli gözler, uzun burun, antevort burun, belirgin kulaklar) • Hipotoni (santral) • Davranış sorunları (agresivite, saldırganlık, sosyal fobi, anksiyete) • Psikiyatrik bulgular (şizofreni) • Otizm • Dikkat eksikliği

		<ul style="list-style-type: none"> • Eklem laksitesi • Eklem kontraktürleri • Kutanöz sindaktili • Gelişimsel gecikme • Dengesiz yürüyüş • Entelektüel gerilik • Miyopi, strabismus • Nazone konuşma • Uyku problemleri • Dilde fasikülasyon • Beyin MRG bulguları (korpus kallozum hipoplazisi, talamus ve strial hacimde, kortikal kalınlıkta, beyaz madde hacminde azalma) (299-302)
X'e bağlı kardiyak valvüler displazi (MIM 314400)	FLNA	<ul style="list-style-type: none"> • Çoklu valvüler displazi ve yetersizlik • Aşırı esneyebilen deri • Eklem aşırı hareketliliği • Eklem kontraktürleri • Eklem sertliği, dirsekte supinasyon kısıtlılığı • Ayak 5. parmağın dışa doğru dönmesi ve proksimalde yerleşimli olması • PDA, AY, MVP, MY, TY, PY • Biküspid aort • Ebstein anomalisi • Kısa boy • Yumuşak ve hamur kıvamında, esneyebilen cilt • Ventral herni • Diyafram evantrasyonu • Motor gelişimsel gecikme • Yüz dismorfizmi (bilateral pitoz, proptozis, hipertelorizm, belirgin kolumella, uzun filtrum ve kalın alt dudak, belirgin supraorbital sırtlar) • Skolyoz • Pes planus • Keloid skar • Azalmış kas kütlesi (351-358)

<p>X'e bağlı sendromik entelektüel gelişimsel bozukluk14</p>	<p><i>UPF3B</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oligohidramnios • İUGG • Hipotoni • Entelektüel gerilik, öğrenme güçlüğü • Motor becerilerde gecikme • Konuşma problemleri • Otizm spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, obsesyon gibi psikiyatrik problemler • El çırpma ve yüksek sesle bağırma gibi davranış anomalileri • Marfanoid özellikler • Uzun boy • Pektus deformitesi • Eklem laksitesi • Renal displazi • Dismorfizm (belirgin ve geniş alın ve çene, derin yerleşimli gözler, uzun ve dar yüz, uzun ve dar burun, belirgin burun köprüsü, yüz asimetrisi, santral kesici dişler arası boşluk, yüksek damak) • Azalmış kas tonusu • Hepatosplenomegali • Kabızlık • Beyin MRG bulguları (Virchow-Robin boşluğunda genişleme, korpus kallozum anomalileri, epifiz kisti, belirgin subaraknoid mesafe (303-307))
<p>X'e bağlı, sendromik entelektüel gelişimsel bozukluk Hackman-Di Donato tipi</p>	<p><i>NKAP</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid özellikler (uzun boy, araknodaktili, pektus deformitesi, skolyoz) • Entelektüel gerilik • Gelişim basamaklarında gecikme • Eklem kontraktürleri, kamptodaktili • Davranış problemleri (hiperaktivite, agresivite) • Dismorfizm (uzun yüz, ağız açık görünümü, belirgin veya büyük kulaklar, malar hipoplazi, kısa filtrum) • Hipotoni • MY, MVP, ASD, VSD, PDA, AD • Genitoüriner anomaliler • Santral obezite

		<ul style="list-style-type: none"> • Kriptorşidizm • Pes ekinovarus deformitesi (308, 309)
X'e bağlı, sendromik entelektüel gelişimsel bozukluk Synder-Robinson tipi	SMS	<ul style="list-style-type: none"> • İUGG • Mikrosefali • Makrosefali, megalensefali • Nöromotor gerilik • Entelektüel gerilik • Hipotoni • Nöbet • Dengesiz yürüyüş, geniş açılı yürüme • Marfanoid habitus • Dismorfizm (ince ve asimetrik yüz, kaba yüz, ekzotropya, belirgin alt dudak, yarık damak, bifid uvula, hipertelorizm, küçük ağız, küçük çene, prognatizm, düşük yerleşimli kulaklar, belirgin <i>cupped</i> kulaklar, dişlerde kalabalıklaşma, yele boyun) • Uzun el ve ayak parmakları • Eklem laksitesi • Nazal, dizartrik konuşma ve konuşmanın olmaması • Renal anomaliler (Ektopik böbrek, multistikistik displastik böbrek) • Genital anomali (kriptorşidizm, testiküler hacimde azalma, hipospadias, mikroorşidizm, Leydig hücre eksikliği, hidrosel) • Konjenital kalp hastalığı (ASD, PS) • İnguinal, umbilikal herni • Hiperinsülinemik hipoglisemi • Hipotiroidi • Trombositopeni • İşitme kaybı • Laringomalazi, koanal atrezi • Kas kütlelerinde azalma • Osteoporoz • Fraktürler • Kontraktür • Kifoskolyoz, • Kısa boy, uzun boy • Pektus deformitesi

		<ul style="list-style-type: none">• Miyopi, görme bozukluğu• Beyin MRG bulguları (periventriküler beyaz madde değişiklikleri, korpus kallozum hipoplazisi, hipokampal anomali, artmış beyin hacmi, anormal vermis ve serebellar vermis kisti, santral herniasyon) izlenebilen klinik bulgular arasında yer alır (310-313)
--	--	--

2.2. Yeni Nesil Dizileme

YND milyonlarca gen veya gen bölgesinin, deoksiribonükleik asit (DNA) parçasınının eş zamanlı ve büyük ölçüde paralel analizine olanak sağlayan bir dizileme yöntemidir (380). Öncelikle ilgili doku veya kan örneğinden DNA ekstraksiyonu ve miktar tayini (Qubit veya Picogreen) gerekmektedir. Sonraki aşamalar sırasıyla kitaplık/kütüphane hazırlanması (DNA fragmentasyonu, adaptör bağlanması), hedef zenginleştirme (hibridizasyon veya PCR) ve dizilemedir (380, 381). YND'nin klinik genetik, onkoloji, moleküler biyoloji, mikrobiyoloji, endokrinoloji, hematoloji, kardiyoloji, nöroloji, HLA tiplmesi vb. gibi günümüzde farklı bölümlerde kullanımı mevcuttur. YND analizinin bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk bahsedilmesi gereken kapsam ve doğruluk %100'ün altında olduğunda bazı varyantlar atlanabilmekte veya yanlış pozitif varyantlar izlenebilmektedir (382). Bunun yanında derin intronik varyantlar gözden kaçabilmektedir (367). GC zengin bölgeler, tekrar bölgeleri, homolog bölgeler ve psödogenler şu anki kullanılan YND platformları ile güvenli bir şekilde değerlendirilememektedir (380). TED/hedefli gen panellerinde epigenetik değişimler, kodlamayan RNA'lar, transkripsiyon bağlanma bölgeleri gibi düzenleyici bölge değişimleri tespit edilememektedir ancak tüm genom dizilemede (TGD) bu belirtilen bölge mutasyonları başarılı bir şekilde değerlendirebilmektedir (382). Kapsama alanı, dizileme derinliği, doğruluğu ve varyant çağırabilme yeteceği yeterince yüksek olan YND analizinde mozaiklik ve CNV tespit edebilme imkanı bulunmaktadır (383-385). Düşük kapsama, tekrarlayan dizi bölgeleri, psödogenler, homopolimer tekrarları ve büyük delesyon/duplikasyonları değerlendirmede Sanger dizileme YND ile birlikte kullanılmaktadır (386).

2.3. Amaç

Marfanoid habitus (yapı) Tablo 2.1.'de özetlediğimiz üzere çok farklı sendromda izlenebilmektedir. Bu fenotiplerin klinik bulgusu çoğu noktada birbirlerine benzemektedir ve bu yüzden ayırıcı tanıya gidebilmek fenotipik olarak örtüşme olan olgularda zorlaşabilmektedir.

Multipleks ligand probe amplifikasyon (MLPA) analizinin ilgili fenotiplerden bazılarında tanı sürecinde yeri olduğu bildirilse de çoğunun moleküler tanısı dizi analizi ile konulabilmektedir. Yeni nesil dizi analizinin giderek yaygınlaştığı günümüzde seri tek gen dizi analizi klinik olarak ön tanı oluşturabildiğimiz olgularda ilk seçenek olarak düşünülmektedir. Ancak seri tek gen dizi analizinin maliyet ve zaman kaybına yol açabileceği ve ön tanı oluşturabilmenin bu sendrom grubunda zor olduğu göz önüne alındığında çoklu gen panelleri günümüzde giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çalışmamızda marfanoid habitus bulgularından en az üç tanesini fenotipik olarak gösteren olgularımızda dizayn ettiğimiz 70 gen içeren TED tabanlı marfanoid habitus yeni nesil dizileme gen panelimizin ilgili fenotipe sahip olgulardaki başarısının ve tanısal değerinin ortaya konulması amaçlandı.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Yöntemler

Çalışma grubumuzu, 2016-2022 yılları arasında Tıbbi Genetik Anabilim Dalı polikliniğine genetik konsültasyon amacıyla Pediatri ve Dahiliye Kardiyoloji, Endokrinoloji, Göz Hastalıkları, Romatoloji, Genel Pediatri polikliniklerinden yönlendirilen ve marfanoid habitus fenotipik özellikleri olan 60 aileden 62 etkilenmiş olgu oluşturdu. Bu grupta yer alan 10 olgu daha öncesinde *FBNI* geni dizi analizi ile tanı aldı. 32 olguda *FBNI* geni dizi analizi çalışıldı, ancak klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. Sonrasında *FBNI* geni dizi analizinde varyant saptanmayan 32 olgu dahil olmak üzere toplamda 51 olgu dizayn ettiğimiz TED tabanlı yeni nesil dizileme gen paneline alındı. Panelimizde varyant saptanmayan olgular sonrasında TED analizi ile değerlendirildi.

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (08.03.2022 tarih ve 2022/3181 sayı, ek-1). Çalışmaya katılan ailelerden aydınlatılmış onam alındı.

3.1.1. Klinik Muayene

Olguların öykü ve muayene bulguları ekte (ek-2) gösterilen fizik muayene formu üzerinden değerlendirildi. Aile ağaçları detaylı bir şekilde çizildi. Etkilenmiş bireylerin muayene, antropometrik ölçümleri, fotoğrafları ve radyolojik görüntülerine (skolyoz tetkiki, kemik survey, spinal MRG vd.), laboratuvar (homosistein düzeyleri vd.) bulgularına ait veriler retrospektif olarak tarandı. Dosya taramalarında ulaşamadığımız veya ailelerin ifade etmediği veriler çalışma kapsamına alınamadı.

3.1.2. TED tabanlı Marfanoid Habitüs Çoklu Gen Paneli (70 Gen / Ekzom Tabanlı Protokol, QIASEQ Human Ekzom Protokolü)

DNA eldesi

DNA ekstraksiyonu, kit üreticisinin talimatları izlenerek QIAcube HT sisteminde (QIAGEN, Hilden, Almanya) QIAmp kiti (QIAGEN, Hilden, Almanya) kullanılarak yapıldı.

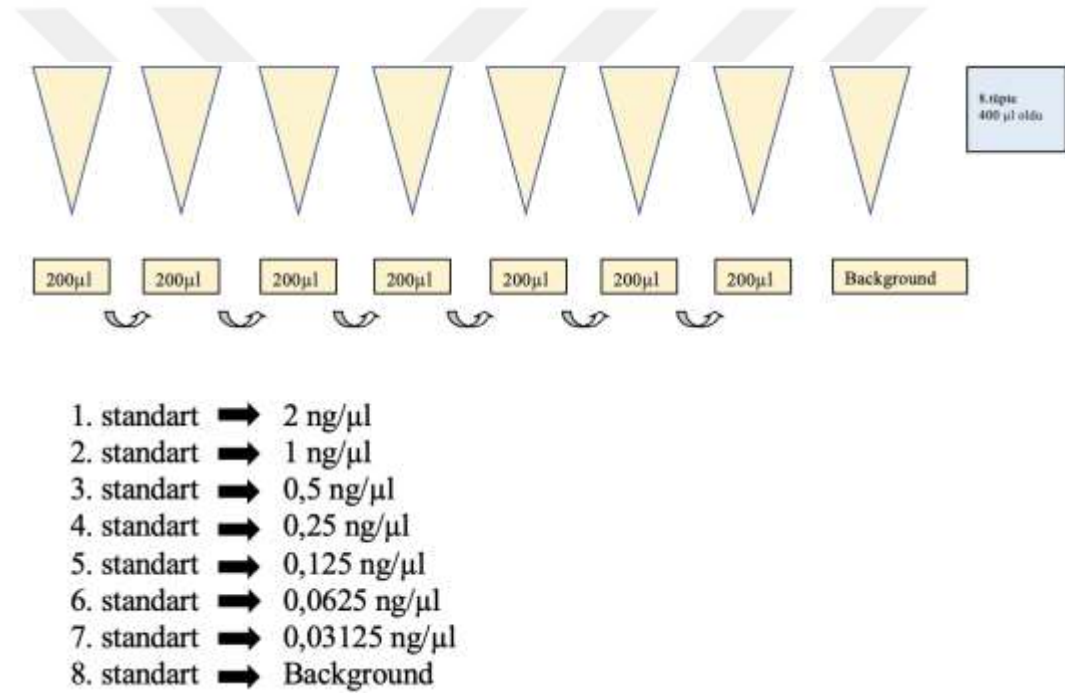
DNA ölçümü ve seyreltme

QIASymphony cihazından alınan EMTR plate içindeki örneklerin pico1 ölçümü yapılır. Bunun için önce standart (std) DNA hazırlanır. Ardından genomik DNA'ların (gDNA) 1:200 dilüsyonları yapılır.

DNA pico-1 ölçümünde DNA standardı hazırlama

Pico kit içinden çıkan DNA standart; $100 \mu\text{g/ml} = 100 \text{ ng}/\mu\text{l}$ (ana stok standart DNA).

50 ng DNA ölçümü için $2 \text{ ng} / \mu\text{l}$ ye seyreltilir. 8 μl DNA ana standart DNA'nın üzerine 392 μl 1X TE eklendiğinde $2 \text{ ng}/\mu\text{l}$ konsantrasyonda 1. standart tüpü (total hacim 400 μl) elde edilir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. DNA pico-1 ölçümünde DNA standardı hazırlanmasının şematik görüntüsü

gDNA örneklerinin Dilüsyon hazırlığı ve Ölçümü

- Örneklerin 1:200 TE dilüsyonları PCR plate' e yapılmalıdır (şeffaf plate)
- Pico_1 için 199 μl 1X TE üzerine 1 μl DNA eklenir.
- Pico çözeltisi hazırlanır (120 örnek için).
- Victor plate'e (siyah) 1:200 dilüe DNA'dan 20 μl ve hazırlanan picogreen çözeltisinden 20 μl eklenerek pipetaj yapılır.

- Victor plate'e 20 µl hazırlanan standart DNA'lar üçer tekrarlı olmak üzere eklenir ve hazırlanan picogreen çözeltisinden 20 µl eklenerek pipetaj yapılır.
- Victor platelerin üzerine seal kapatılır, santrifüj edilir, 5dk karanlık ortam/ oda ısısında inkübasyona bırakılır ve Victor nivo cihazında okutulur.

Victor Nivo Cihazında Ölçümün Başlatılması

Okuma birkaç saniye içinde tamamlanır. Ve istenilen formatta “*Export*” edilir. Export edilen data Victor nivo için hazırlanmış hesaplama exceline aktarılır, hesaplama yapılır.

DNA Fragmentasyonu

Bu protokol, tek tüp fragmentasyonu, end-repair (uç onarım) ve A-addition için FX reaksiyonunu açıklar.

Başlamadan önce önemli noktalar şu şekildedir:

- Reaksiyonu kurmadan önce, input (giriş) DNA'sının miktarını doğru bir şekilde belirlemek çok önemlidir.
- Input DNA'sı su, 10 milimolar (mM) Tris, QIAGEN'in Tampon EB veya düşük TE (0,1x TE, 0,1 mM EDTA) içinde olmalıdır.
- Hibridizasyon yakalama için kullanılacak dizine alınmış (indekslenmiş) tüm genom kütüphanelerinin hazırlanması için, 50 ng input DNA'sının kullanılmasını önerilmektedir.

Başlamadan önce yapılması gerekenler şu şekildedir:

- Taze %80 etanol hazırlanır.
- Reaktifler buz üzerinde çözündürülür. Reaktifler çözüldükten sonra, lokalize konsantrasyonlardan kaçınmak için tamponları hızlı vorteks ile iyice karıştırılır. Kullanmadan önce vortekslenmiş reaktifleri kısaca döndürülür.
- Termocycler'lar programlanır. Artan hız ve rahatlık için protokolün tüm inkübasyon adımları önceden programlanabilir ve kaydedilebilir.

Hazırlık

- FX Buffer (-20) buz üzerinde eritilir.
- FX Enzim mix (-20) buz üzerinde eritilir.

Prosedür

- 35 µl norm edilmiş DNA üzerine + 5 µl Fx Buffer eklenir.

- Üzerine 10 µl FX enzim mix eklenir.
- Total hacim 50 µl olmalıdır.
- PCR cihazı sol arka açma/kapama düğmesinden açılır.
- Cihaz iç kapak hareket sesi bitip ana ekran açılana kadar beklenir.
- Cihaz ana ekrana gelince kapak açılır, strip tüpler dengeli bir biçimde blok üzerine dizilir.
- Kapak kapatılır.
- Menü kısmından “Run”, “Start”, “New Qiaseq”, “Frag_PCR1” programı seçilip başlangıç verilir (Tablo 3.1.).

Not: Kapak sıcaklığı 70 derece olmalıdır.

Tablo 3.1. Fragmentasyon, Uç Tamir ve A-İlave Siklus Şartları

Adım	İnkübasyon sıcaklığı	İnkübasyon süresi
1	4 °C	1 dk
2	32 °C	22 dk
3	65 °C	30 dk
4	4 °C	Hold

Adaptör Ligasyonu

Hazırlık

- AmpureBeads oda ısısına getirilir.
- %80 EtOH hazırlanır.
- Adaptör plate oda ısısına getirilir, vorteks/spin yapılır.

Prosedür

- Frag_PCR1 programı tamamlandığında “Stop now” seçilir.
- PCR cihazından çıkarılan ürünler spin atılıp soğuk bloğa alınır.

Tablo 3.2. Ligasyon Miks Hazırlanması

İçerik	Hacim (µl)
DNA Ligase Buffer, 5x	20*100
DNA Ligase	10*100
Nuclease-free water	15*100
Total	45*100

- Tablo 3.2.'de görüldüğü gibi ligasyon miks hazırlanır.
- 50ul PCR ürünü üzerine 45 µl ligasyon miks ve 5 µl adaptör eklenir, kapaklar kapatılır.
- Total hacim 100 µl olmalıdır. Vorteks/spin yapılır.
- Strip tüpler dengeli bir biçimde PCR cihazına yerleştirilir. Kapak kapatılır.
- Menü kısmından “Run”, “Start”, “New Qiaseq”, “LIG_PCR2” programı seçilip başlangıç verilir.

Not: LIG_PCR2 programı 20 °C’de 15 dakikadır (kapak sıcaklığı yok). Süre bitiminde ana ekranda “Run Completed” yazısı görünür görünmez kapak açılır, ligasyon ürünleri cihazdan çıkartılır.

Ligasyon Sonrası Yıkama

- PCR programından alınan tüpler spin yapılır. Yeni bir şeffaf plate’e multipipetle aktarılır.
- Üzerine 0.8x (80 µl) AmpureBeads eklenir. Vorteks/kısa spin yapılır.
- 5 dk oda ısısında inkübasyon edilir.
- Magnet platte 10 dk bekletilir (beadler temizlenene kadar). Süpernatant atılır.
- %80’lik 200 µl EtOH eklenir, 30 sn bekletilir, süpernatant atılır. Bu işlem bir defa daha tekrarlanır.
- 5-10 dk iyice kurutulur (beadlerin çatlamamasına özen gösterilir).
- 52 µl EB eklenir. Plate vortekste beadlerin çözülmesi sağlanır. Kısa plate spin yapılır.
- Manyetik platede 10 dk beadler temizlenene kadar bekletilir.
- 50 µl ürün yeni bir PCR plate’e aktarılır.
- Üzerine 1.0x (50 µl) AmpureBead eklenir. Vorteks/kısa spin yapılır.
- 5 dk oda ısısında inkübasyon edilir.
- Magnet platede 5 dk bekletilir (beadler temizlenene kadar). Süpernatant atılır.

- %80'lik 200ul EtOH eklenir, 30sn bekletilir, süpernatant atılır. Bu işlem bir defa daha tekrarlanır.
- 5-10 dk iyice kurutulur (beadlerin çatlamamasına özen gösterilir).
- 26 µl EB eklenir. Beadlerin çözündürülmesi sağlanır.
- Magnet platte 5 dk bekletilir (beadler temizlenene kadar)
- 23.5 µl ürün yeni PCR tüplerine toplanır.

Güvenli Durma Noktası: -20 derecede 30 gün tutulabilir.

Kütüphane Amplifikasyonu

Tablo 3.3. Amplifikasyon Miksi Hazırlanması

İçerik	Hacim (µl)
Hifi PCR Master Mix, 2x	25*100=2500
Primer Mix Illumina Library Amplification (her biri 10 µM)	1,5*100=1500
Library DNA	23,5
Total reaksiyon hacmi	50

- Tablo 3.3.'e göre Amplifikasyon miksi hazırlanır.
- Bir önceki basamakta 23.5 µl toplanan ürün üzerine 26.5 µl miksi eklenir. Vorteks/spin yapılır.
- Strip tüpler dengeli bir biçimde PCR cihazına yerleştirilir. Kapak kapatılır.
- Menü kısmından “Run”, “Start”, “New Qiaseq”, “AMP_PCR3” programı seçilip başlangıç verilir. Tablo 5’de belirtildiği gibi PCR döngüsü kurulur.

Not: Kapak sıcaklığı 98 derece olmalıdır.

Tablo 3.4. PCR Döngüsü

Süre	Sıcaklık	Cycle (döngü) sayısı
2 dk	98 °C	1
20 sn	98 °C	6 (100 ng input DNA)
30 sn	60 °C	7 (50 ng input DNA)
30 sn	72 °C	8 (20 ng input DNA)
1 dk	72 °C	1
∞	4 °C	Hold

Kütüphane Amplifikasyonu Sonrası Yıkama

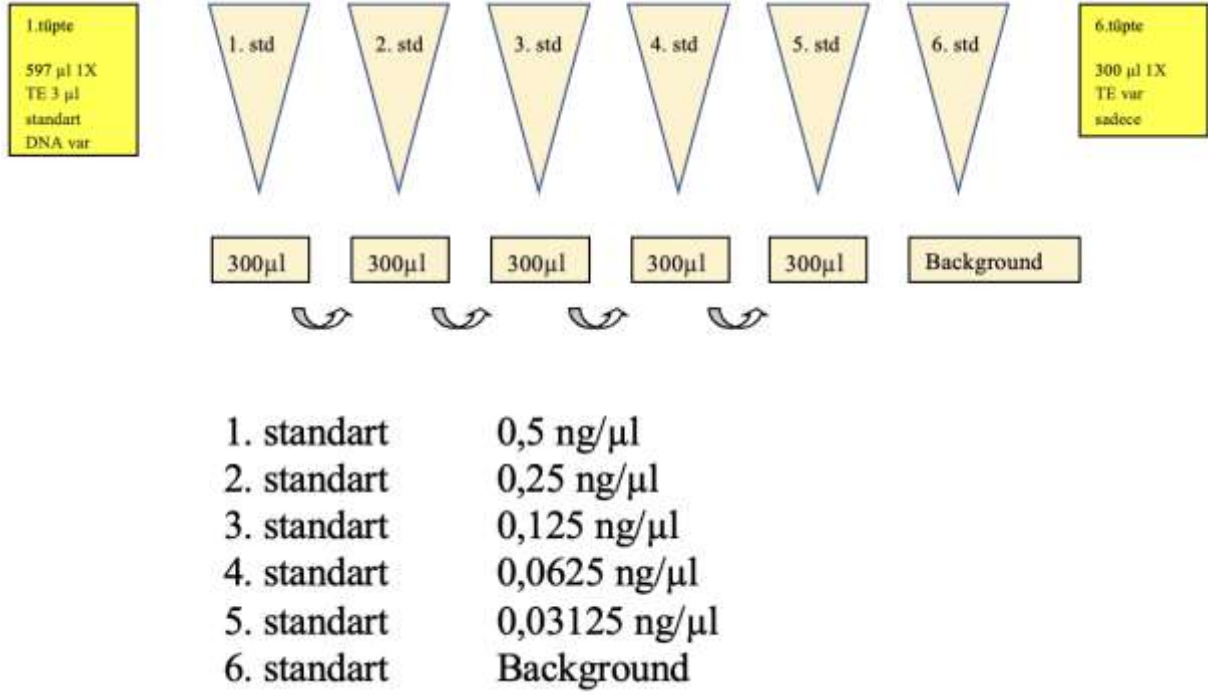
- AMP_PCR3 programı tamamlandığında “Stop now” seçilir.
 - PCR programından alınan tüpler spin yapılır. Yeni bir şeffaf plate'e multipipetle aktarılır.
 - Üzerine 1X (50 µl) AmpureBeads eklenir. Vorteks/kısa spin yapılır.
 - 5dk oda ısısında inkübasyon edilir.
 - Magnet platede 5-7 dk bekletilir (beadler temizlenene kadar). Süpernatant atılır.
 - %80'lik 200 ul EtOH eklenir, 30 sn bekletilir, süpernatant atılır. Bu işlem bir defa daha tekrarlanır.
 - 5-10 dk iyice kurutulur (beadlerin çatlamamasına özen gösterilir).
 - 25 µl EB eklenir. Beadlerin çözülmesi sağlanır.
 - Manyetik platede 5 dk beadler temizlenene kadar bekletilir.
 - 23 µl ürün yeni birer PCR tüpüne aktarılır.
- Güvenli durma noktası: -20 derecede 30 gün tutulabilir.

Hazırlanan Kütüphanelerin Kalite Kontrolü

- Her bir kütüphanenin PICO_2 ölçümü yapılır. Bunun için önce standart DNA hazırlanır. Ardından kütüphanelerin 1:200 dilüsyonları yapılır.
- Her bir kütüphanenin QIAXCEL yürütmesi yapılır.

Pico_2 Kütüphane Ölçümünde Standart Hazırlama

- Pico kit içinden çıkan ana stok standart DNA; 100 µg/ml = 100 ng/µl.
- 400ng DNA ölçümü için 0,5 ng / µl'ye seyreltilir.
- 3 µl DNA ana standart DNA üzerine 597 µl 1X TE eklenmesiyle, 0,5 ng/µl konsantrasyonda 1. standart tüpü (total hacim 600 µl) elde edilir (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Pico_2 kütüphane ölçümünde standart hazırlanmasının şematik görüntüsü

Kütüphanelerin Dilüsyon hazırlığı ve Ölçümü

- Örneklerin 1:200 TE dilüsyonları PCR plate'e yapılmalıdır (şeffaf plate)
- PICO2 için 199 µl 1X TE üzerine 1 µl kütüphane eklenir.
- PICO çözeltisi hazırlanır (120 örnek için).
- Victor plate'e (siyah) 1:200 dilüe kütüphanelerden 20 µl ve hazırlanan picogreen çözeltisinden 20 µl eklenerek pipetaj yapılır. Victor plate'e 20 µl hazırlanan std. DNA'lar üçer tekrarlı olmak üzere eklenir ve hazırlanan picogreen çözeltisinden 20 µl eklenerek pipetaj yapılır.
- Victor platelerin üzerine seal kapatılır, santrifüj edilir, 5 dk karanlık ortam/ oda ısısında inkübasyona bırakılır ve Victor nivo cihazında okutulur.

Victor Nivo Cihazında Ölçümün Başlatılması:

- Okuma birkaç saniye içinde tamamlanır. Ve istenilen formatta "Export" edilir. Export edilen data Victor nivo için hazırlanmış hesaplama exceline aktarılır, hesaplama yapılır.

Qiaxcel Çalışma Öncesi Yapılacaklar

- Qiaxcel jel kartuşu çalışmaya başlamadan 30 dk önce oda ısısına çıkarılmalı ve her zaman dik pozisyonda olmalıdır. Kartuşun arkasındaki seal, jelin kurumaması için takılı olmalıdır.
- QX dilüsyon buffer kullanılarak örnekler striplere 1:2 oranında dilüe edilmelidir (3 µl örnek, 6 µl QX dilüsyon Buffer olacak şekilde).

Qiaxcel Bufferlarının Hazırlanması

- Buffer tablasında en arkadaki 2 kanal yıkama kanalıdır. Arka sıradan başlayarak WP ve WI buffer pozisyonlarına Wash Buffer'dan 8 ml, mineral oil'den 2 ml eklenir. 3. kanal Separation Buffer kanalıdır. Bu bölüme 18 ml separation buffer, 3 ml mineral oil eklenir.
- Her yeni kit açıldığında kalibrasyon yapılır. Cihaz kalibrasyonu için kalibrasyon buffer kullanılır. Mavi striplere 15 µl kalibrasyon buffer eklenir. Buffer standında, Marker 2 (ön) pozisyonuna yerleştirilir. "Hizmet" kısmında "Kalibrasyonu başlat" seçilir. Gelen ekrana kalibrasyon buffer'daki Lot numarası yazılır. Kalibrasyon sonuçları 'geçti' çıkmalıdır. 'Geçti' çıkmadığı durumda kalibrasyon tekrarlanır.
- Alignment marker hazırlanırken beyaz striplere QX Alignment marker'dan 30 µl, üzerine ise 20'lik pipetle 1 damla mineral oil (5 µl) eklenir. Marker 1 (arka) pozisyona yerleştirilir.
- 0,2'lik tüpe 15 µl size marker, 35 µl QX dilüsyon buffer eklenerek size marker hazırlanır.

Çalışmanın Başlatılması

- Masaüstünde Qiaxcel ScreenGel uygulaması açılır. Yeni yükleme için 'Sihirbaz geri dön' seçilir. Durum bilgisi simgelerinde kilit simgesi tıklanarak kilit açılır. Qiaxcel jel kartuşu'nun ince kapilleri peçeteyle hafifçe silindikten sonra kartuş yerine takılır.
- Durum bilgisi simgelerinde 'Yükleme konumu' tıklanır. Yükleme standı yaklaşır. 'Alignment marker', Marker 1 (arka) pozisyonuna yerleştirilir. Size marker yerleştirilir. Stripte bulunan örnekler vorteks ve spin yapılır. Hava kabarcığı olmamalıdır. Size marker'ın yanına örnekler dizilir. Qiaxcel'de ez az 1 sıra (12'lik) dolu olmalıdır. Boş kalan stripe 9 µl QX dilüsyon buffer eklenir. Durum bilgisi simgelerinde 'park position' simgesi tıklanır. Stand arkaya gider.

- Ekranda 'process' seçilir. 'Process Profile' kısmında 'kartuş tipi', 'DNA High Res.' olarak seçilir. 'Process Profile', 'Default High Res V2.0' olarak seçilir. 'Çalıştırma parametreleri' bölümünde, kullanılan metod detayları verilir. Size marker'ın yeri belirlenir. Metod 'OM500', 'Injection Time' '20 sec' seçilir. 'Analysis' bölümünde 'Profile', 'Default Smear DNA' olarak seçilir. Marker bölümünde Size Marker '50-800 bp v2.0 (5 ng per µl)' seçilir. Size Marker'ın total konsantrasyonu '2.5 ng/µl' seçilir. Alignmet Marker için 'QX 15 bp- 3 kilobaz (kb)' seçilir. Report/Export Profili 'Default Smear DNA' seçilir. Sample Selection'da Plate ID kısmına çalışmanın TED kodu yazılır. Sample Information bölümüne örnek isimleri yazılabilir. Run Check'te alignment marker, size marker ve örneklerin bulunduğu dair onay verilir. 'Çalıştır' tıklanır.
- Analiz bölümünde örnek yürütme sonrasında analiz gerçekleştirilir. Servis bölümünde, 'bakım' kısmında 'temizlik' ve 'uzun temizlik' işlemleri gerçekleştirilir. Qiaxcel jel kartuşu'nda tıkanıklık olması durumunda, 45-50 °C'de 12 ml suda 7-10 dk kartuş bekletilerek kapillerin açılması sağlanır.

Kalite Kontrol Sonrası Havuz (pool) Aşaması

- 12 adet 1,5 ml'lik ependorf tüp hazırlanır.
- Her bir tüp konsantrasyonu 400 ng olacak şekilde pool işlemi yapılır.

Hibridizasyon (HYB) Öncesi Hazırlık

- Vacuum cihazı (SpeedVacSPD120) açma/kapama düğmesinden açılır. 60 dereceye ayarlanır.

Not: Head time Run Time'dan 1 saat daha uzun süre olarak ayarlanmalıdır.

Tablo 3.5. Kitaplık Havuzunu Problar ve Bloke Edici Reaktiflerle Tamamlanır

Bileşen	Hacim (µl)
Pool of indexed libraries (3. adımdan itibaren)	Değişken
Human Exome Probe Set	4*13=52
One-4-All Blocking Oligos	8*13=104
One-4-All Blocking Solution	5*13=65

- Tablo 3.5.'deki reaktifler buz üzerinde çözdürülür. Vorteks/spin yapılır.
- Pool oluşturulmuş 1,5 ml'lik tüplerin üzerine 17 µl miks eklenir.
- 60 dereceye ısınan vacuum cihazına konur (kütüphane total hacime bağlı olarak 2 saat sonrasında kontrol edilir, yaklaşık 2.5-3 saat kadar sürmektedir).

Güvenli Durma Noktası: -20 derecede 3 gün tutulabilir.

- Eğer HYB protokolüne devam edilecekse HYB'ye koymadan yarım saat önce yapılması gereken hazırlıklar şu şekildedir:
 - Vapor-Lock oda ısısına getirilir.
 - Fast HYB Solution 65 derecede en az 10 dk ısıtılır (tüp içinde çökelti olmamalı homojenize bir görünüm kazanmalıdır).
 - PCR cihazı sol arka açma/kapama düğmesinden açılır.
 - Cihaz iç kapak hareket sesi bitip ana ekran açılana kadar beklenir.
 - Ana ekranda “Run”, “Start”, “New Qiaseq”, “HYB_PCR4” programı seçilir ve başlangıç verilir. Template 95 dereceye getirilince program “pause” tuşuna basılarak durdurulur. PCR program kapak sıcaklığının 85 derece olmalıdır
 - 65 derecedeki Fast HYB Solution iyice vorteks/spin yapılır. Kurumuş pool üzerine 20 µl eklenir (fazla vizkoz bir reaktif olduğundan yavaş çekilmeli; çekilen miktardan emin olunmalıdır).
 - Tüp 5 sn vortekslenir 2 dk 65 derecede inkübe edilir. Bu basamak 2 defa daha tekrarlanır (beyaz bir çökelti oluşabilir bu HYB reaksiyonunu etkilemez).
 - Karışım 0,2 ml PCR tüpüne (ürün kaybetmemeye dikkat edilerek ve fazla zaman kaybetmeden) aktarılır.
 - Spin yapılır ve hava kabarcığı kalmamalıdır.
 - Üzerine 30 µl Vapor-Lock eklenir (faz farkı gözlemlenir, bu reaksiyonu etkilemez).
 - 95 derecede durdurulan HYB_PCR4 programına konur ve program devam ettirilir (Tablo 3.6.).

Tablo 3.6. Hibridizasyon Yakalama Koşulları

Adım	İnkübasyon sıcaklığı	İnkübasyon süresi
1	95 °C	1 dk
2	95 °C	5 dk
3	60 °C	30 dk- 4 saat*
4	60 °C	Hold†

* 30 dakikadan kısa hibridizasyon süreleri, hedef bölge kapsamının azalmasına neden olabilir.

† Hibridizasyon tamamlandıktan sonra termocycler 60°C'de kalacak şekilde programlanır. Hedef dışı oranını olumsuz etkilediği için hibridizasyon reaksiyonunun soğumasına izin verilmemelidir.

HYB sonrası streptavidin bağlama ve yıkama

Hazırlık

- HYB program bitmeden 30 dakika önce streptavidin oda ısısına çıkartılır.
- Isıtıcı bloğun 1.si 48 dereceye 2.si 70 dereceye ayarlanır.
- Yıkama tamponları A ve B çözünene kadar 48 derecelik ısıtıcıda bekletilir.
- Her rxn başına 450 µl Buffer A 70 derecede bırakılır. (12x450=5400 µl)
- Her rxn başına 700 µl Buffer B 48 derecede bırakılır. (12x700=8400 µl)

Streptavidin bağlama

- Streptavidin vorteksle her bir reaksiyon için yeni 1,5 ml Lobind tüpe 100 µl aktarılır.
- Üzerine 200 µl post capture binding buffer eklenir, pipetaj yapılır. 2 dk manyetik standta bekletilir, süpernatant atılır.
- Bu işlem 2 defa daha tekrarlanır (toplamda 3 defa yıkama yapıldı).
- Son olarak 200 µl daha post capture binding buffer eklenir. Vortekslenir ve gerektiği kadar oda ısısında tutulur.
- HYB programından alınan ürünler vakit ve ısı kaybettirmeden streptavidin bulunan tüplere dikkatli bir şekilde aktarılır 30 dk oda ısısında tüp shakerda inkübasyona bırakılır (sert karıştırma veya vorteks yok).
- Süre bitiminde tüp çeperinde ürün olmamasına dikkat edilir gerekirse kısa spin yapılabilir.
- Tüpler manyetik standta yaklaşık 1 dk temizlenene kadar bekletilir. Süpernatantı atılır.
- Tüpler manyetik standtan kaldırılır 70 derecedeki wash A'dan 200 µl eklenir pipetaj yapılır ve 70 derecede 5 dk inkübe edilir. Tekrar manyetik standta alınır 2 dk bekletilir süpernatant atılır.

- Tüpler manyetik standtan kaldırılır. 70 derecedeki wash A'dan 200 µl eklenir, pipetaj yapılır ve 70 derecede 5 dk inkübe edilir. Streptavidinli ürün yeni 1.5 ml Eppendorf tüpe transfer edilir. Manyetik standta alınır 2 dk bekletilir süpernatantı atılır.
- Tüpler manyetik standtan kaldırılır. 48 derecedeki wash B'den 200 µl ekleyerek pipetaj yapılır ve 48 derecede 5 dk inkübe edilir. Tekrar manyetik standta alınır 2 dk bekletilir süpernatant atılır (bu işlemi 2 defa daha tekrar et).
- Son olarak 10 µl'lik pipetle iyice temizlenir. Beadlerin kurumasına izin verilmemelidir.
- 45 µl RNase-free water eklenir plate shakerda çözünmesi sağlanır. 22,5 µl reaksiyon için kullanılır, kalan yarısı -20 dereceye kaldırılır.

Postcapture amplifikasyon ve yıkama

Hazırlık

- AmpureBeads oda ısısına getirilir.
- %80 EtOH hazırlanır.

Tablo 3.7. Postcapture Amplifikasyon İçin Reaksiyon Karışımı

Bileşen	Hacim (µl)
Yakalanan hedeflerle bead bulamacı (adım 41'den itibaren)	22,5
Post Hybrid-Capture PCR Mix	25*13=325
Primer Mix Illumina Library Amplification	2,5*13=32,5
Total reaksiyon hacmi	50

- Tablo 3.7.'ye göre amplifikasyon miksi hazırlanır.
- Bir önceki basamakta 22.5 µl bead'li ürün üzerine 27.5 µl miks eklenir. Vorteks/spin yapılır.
- PCR cihazı sol arka açma/kapama düğmesinden açılır.
- Cihaz iç kapak hareket sesi bitip ana ekran açılana kadar beklenir.
- Cihaz ana ekrana gelince kapak açılır, tüpler dengeli bir biçimde blok üzerine dizilir.
- Kapak kapatılır.
- Menü kısmından “Run”, “Start”, “New Qiaseq”, “Post_cap5” programı seçilip başlangıç verilir (Tablo 3.8.).

Tablo 3.8. Postcapture Amplifikasyon Koşulları

Süre	Sıcaklık	Cycle (döngü) sayısı
2 dk	98 °C	1
20 sn	98 °C	6 (100 ng input DNA)
30 sn	60 °C	7 (50 ng input DNA)
30 sn	72 °C	8 (20 ng input DNA)
1 dk	72 °C	1
∞	4 °C	Hold

*Toplam capture pool input'unun 1000 ng'den azını kullanırken 8 döngü gerçekleştirilir.

- Post_cap5 programı tamamlandığında “Stop now” seçilir.
- PCR cihazından çıkarılan ürünler spin atılıp bloğa alınır ve 1,5 ml'lik yeni Eppendorf tüplere alınır. Üzerine 75 µl Ampure Bead eklenir. Vorteks/kısa spin yapılır. 5 dk oda ısısında inkübasyon edilir. Magnet platede 5 dk bekletilir (beadler temizlenene kadar). Süpernatant atılır.
- %80'lik 200 µl EtOH eklenir, 30 sn bekletilir, süpernatant atılır. Bu işlem bir defa daha tekrarlanır.
- 5-10 dk iyice kuruması beklenir (beadlerin çatlamamasına özen gösterilir).
- 32 µl EB eklenir pipetaj yapılarak beadlerin çözünmesi sağlanır. 2 dk oda ısısında inkübe edilir.
- Tüpler magnet platede 5 dk bekletilir (beadler temizlenene kadar).
- 30 µl ürün yeni 1,5 ml ependorf tüplere toplanır.

Post capture temizliği yapılmış kütüphanelerin kalite ölçümü

- Örnekler hem Qiaxcel'de yürütülmeli hem de Quant Assay ile RGQ'de analiz edilmelidir.

Post capture temizliği yapılmış kütüphanelerin kantifikasyonu

- Quant Assay Kit içinden çıkan standart buz üzerinde eritilir.
- Standart tabloda görüldüğü gibi 5 ayrı 0.2'lik tüpte seri dilüsyon ile seyreltilir.
- 0,1'lik Rotor-Gene PCR tüplerinde her 5 dilüsyon için 3 tekrar yapılacaktır.

Standart sulandırması

- Standart dilüsyonu için 5 adet 0.2'lik tüp hazırlanır.

- Her tüpün içerisine 45 µl dilüsyon buffer eklenir.
- İlk tüpün içerisine std stoğundan alınan 5 µl eklenir vorteks ve spin yapılarak karıştırılır.
- İlk tüpten alınan 5 µl solüsyon 2. tüpe aktarılır.
- Aynı işlem sırasıyla diğer tüpler için de tekrarlanır (Tablo 3.9.).

Tablo3.9. Standart Sulandırması, Seri Dilüsyon

	DNA standart	Dilüsyon Buffer (DB)
Std1	5 µl stok std	45 µl
Std2	5 µl std1	45 µl
Std3	5 µl std2	45 µl
Std4	5 µl std3	45 µl
Std5	5 µl std4	45 µl

Not: Örnek için 3 dilüsyon hazırlanacaktır.

Kütüphane sulandırması

- Birinci dilüsyon: 1:20, ikinci dilüsyon: 1:2000, üçüncü dilüsyon: 1:20.000 olacak şekilde hazırlanır.
- Birinci dilüsyonun amacı 2. ve 3. dilüsyonlar için örnekleri hazırlamaktır.

Not: RotorGene'e girmeyecektir.

- Kütüphane sulandırması için 3 adet 0.2'lik tüp hazırlanır.
- Her tüpe sırasıyla aşağıdaki tabloda belirlenen dilüsyon miktarından eklenir.
- Ana stoktan 2 µl alarak ilk tüpe aktarılır. Vorteks, spin yapılarak karıştırılır.
- Sırasıyla tabloda belirtildiği gibi dilüsyon işlemi tekrarlanır (Tablo 3.10.).

Tablo 3.10. Kütüphane Sulandırması, Seri Dilüsyon

DİLÜSYON	KÜTÜPHANE	DİLÜSYON BUFFER
Dilüsyon 1 (1:20)	2 µl	38 µl
Dilüsyon 2 (1:2.000)	2 µl (1:20)	198 µl
Dilüsyon 3 (1:20.000)	5 µl (1:2.000)	45 µl

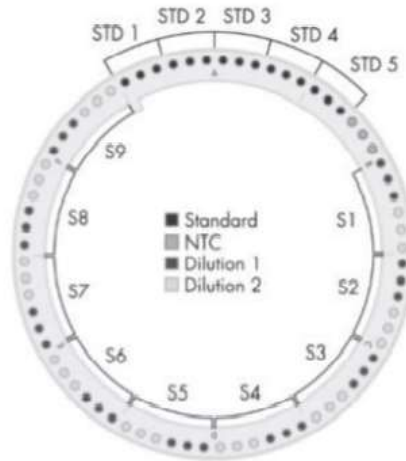
PCR miksi hazırlama

- Tablo 3.11.'de gösterilen miktarlar 1 örnek içindir. Miks hazırlarken her zaman 3 örnek fazla hazırlayınız. Örneğin: 5 std, 1 adet kontrol, 1 adet 1:2000 ve 1:20000 dilüsyonları ile quant assay kurarken 20 adet kuyucuğa ihtiyaç duyulur. Dolayısıyla miksi 23-25 örneklik hazırlayabilirsiniz. Bunun için Tablo 3.11.'de bulunan kimyasalların her birini (template hariç) 25 ile çarpmanız gerekmektedir.

Tablo 3.11. PCR Miksi

İçerik	Rotor Disc 100 ya da 72 well rotor
Nuclease-free water	6,7 µl *74=495,8
SYBR Green ROX FAST Mastermix	10 µl *74 =740
Primer mix (10 uM)	0,8 µl *74=59,2
Template (standart ya da kütüphane)	2,5 µl
Total hacim	20 µl

- SYBR Green ROX FAST Mastermix’i 10-15 sn santrifüj yapılır.
- İlk 3 solüsyon ile tüm örnekler için miks hazırlanır.
- Hazırlanan miks soğuk blok üzerinde tutulur.
- RG tüplerine (0.1ml PCR tüp) 17.5 µl miks dağıtılır.
- Miks içeren tüplere ilgili örneğin (1:2000) ve (1:20.000) dilüsyonlarından eklenebilir.
- İlk 18 tüpe her standartın sırasıyla 3 kopyası ve 3 kopya NTC eklenir (NTC için 17.5 µl karışımın üstüne 2.5 µl su ya da dilüsyon buffer eklenebilir.
- Örnek dağılımları Şekil 3.3.’de gösterildiği gibi olmalıdır.



Şekil 3.3. Örnek dağılımları

- Real time PCR cihazı Tablo 3.12.’de gösterilen döngüde kurulur. 30 döngünün sonunda floresan ışıma için data toplaması yapılır.

Tablo 3.12. RT-PCR Döngüsü

Döngüler	Süre	Sıcaklık	Yorumlar
1	10 dk		HotStarTag DNA Polimeraz bu ısıtma adımıyla etkinleştirilir.
30	15 sn 5 sn 5 sn 60 sn	95 °C 68 °C 65 °C 60 °C	Floresan data toplama gerçekleştirin.

Tablo 3.13. Mastermixs Hazırlanması

	Mastermix Miktar (µl)	Örnek Sayısı	Toplam Miktar (µl)
Nuclease-free water	6,7 µl	X 74	495,8 µl
SYBR Green ROX		X 74	740 µl
FAST Mastermix	10 µl		
Primer mix (10 µM)	0,8 µl	X 74	59,2 µl
Total hacim	17,5 µl		

- 0,1 µl'lik PCR tüplerine Tablo 3.13.'de gösterildiği gibi hazırlanan Mastermix 17,5 µl dağıtılır. Üzerine 2,5 µl Template (standart ya da kütüphane) eklenir. Total hacim 20 µl olacaktır.

Quant assay analizi

- PCR döngüsü bittikten sonra örneklerin konsantrasyon (Ct) değerleri alınır ve Data Analiz Programı 72'lik rotor disk için excel tablosunun 2. sayfasında bulunan "Raw Ct" sütununa rotorgene'den çıkan ct değerleri yazılır.
- Her örneğin her dilüsyonu için 3 kopya Ct değeri yazılmalıdır.
- 'Library size' kısmına Qiaexcel'den çıkan sonuç yazılır.
- "Sample Library Dilution" kısmına her örneğin ilk dilüsyonu için 2000 ve ikinci dilüsyonu için 20000 yazılır. Nokta kullanılmamalıdır.
- "Result" kısmında her örnek için pM cinsinden molar konsantrasyonlara ulaşabilirsiniz. Örnek ct değerlerini standart ct değerleri ile kıyaslayarak ilgili örneğin 1:2000 ya da 1:20.000 konsantrasyonunu kullanmaya karar verilir.
- İlk dilüsyonun Ct değerine ve 2. dilüsyonun Ct değerine bakılır. Eğer her iki Ct değeri de standart aralığına düşüyorsa konsantrasyonu daha yüksek olan değer kabul edilir.

- Eğer Ct'lerden birisi standart aralığında diğeri dışındaysa aralıkta olan değer kabul edilir.
- Eğer her iki Ct'de standart aralığı dışındaysa bu örneğin dilüsyon oranları değiştirilerek tekrar dilüsyon yapılır ve test tekrarlanır.
- “Result” kısmındaki konsantrasyonlar pM cinsindedir. Bu konsantrasyon değerlerini nM'a çevirmek için pM değerlerini 1000'e bölmeniz gerekmektedir.
- Bu aşamadan sonra kullanılacak cihaza ve kartuşa göre örnekler gerekli dilüsyonlara getirilmeli ve pool yapılmalıdır.

Novaseq 6000 yükleme Hazırlığı ve örnek yükleme protokolü

- Örneklerin veya sarf malzemelerinin hazırlanmasına başlamadan önce, NVCS sürümünün Tablo 3.13.'de listelenen minimum yazılım gereksinimlerini karşıladığından emin olunmalıdır.

Tablo 3.14. Minimum Yazılım Gereksinimleri

Flow Cell	Minimum Software Version
S1	1.3.1
S2	All
S4	1.2.0

- Gerekli sarf malzemelerine ve donanıma sahip olduğu kontrol edilmelidir.
- Bileşenler arasında uyumluluk sağlamak için sarf malzemeleri hazırlarken her zaman etiketleri kontrol edilmelidir.
- Kartuş tipleri, flowcell türleri gibi bileşenler karıştırılmamalıdır.
- Belirtilen hacimlerin, konsantrasyonların, sıcaklıkların ve sürelerin dışına çıkılmamalıdır. Talimatlar dikkatle eksiksiz yerine getirilmelidir.
- Talimatlarda bir durma noktası belirtilmedikçe hemen bir sonraki adıma geçilmelidir. Gereksiz bekleme yapılmamalıdır.

SBS ve Cluster Kartuşlarının Eritilmesi

- SBS ve Cluster kartuşları -20 dereceden çıkartılır. Kartuşların görüntüsü Şekil 3.4.'de gösterilmiştir.
- Kartuşlar metal çözündürme raflarına yerleştirilir. Bu metal raflar kartuşların suya tamamen girmesini önler.



Şekil 3.4. Kartuşlar

- Kartuşlar oda sıcaklığında su banyosuna (19°C ila 25°C) yerleştirilir. Su seviyesi kartuşların yarısını geçmemelidir.
- Kartuşların oda sıcaklığına ayarlanmış su banyosundaki ortalama erime süreleri Tablo 3.15.'de belirtilmiştir. Yükleme zamanı bu süreler esas alınarak hesaplanmalıdır.

Tablo 3.15. Kartuşların Erime Süreleri

Kartuş Türü	Erime Süresi
S1 and S2 SBS cartridge	4 saat
S1 and S2 cluster cartridge	2 saate kadar
S4 SBS cartridge	4 saat
S4 cluster cartridge	4 saate kadar

- Kartuşlar eridikten sonra kağıt havlu ile çok iyi kurulmalı, üzerlerinde hiç su damlası kalmamalıdır. Olası bir su kalıntısı Novaseq 6000 cihaz mekaniğine zarar verebilir.
- Kartuş üzerindeki folyolu rezervuar girişleri dikkatle kontrol edilir. Eğer su damlası varsa Wipe kağıt ile dikkatlice temizlenir. Normal şartlar altında bu bölgede su olmamalıdır.
- Rezervuarlarda buz bulunmadığından emin olmak için her kartuşun altından bakılarak kontrol edilir.
- Reaktifleri karıştırmak için her kartuşu en az 10 kez nazikçe sallanarak karıştırılır. Bu işlem kartuşu nazikçe ters çevirerek gerçekleştirilebilir.
- Hava kabarcıklarını azaltmak için kartuşlar altlarından çok hafifçe tezgaha vurulur.
- Kartuşlar cihaza yerleşmeye hazırdır.

Flow Cell'in Hazırlığı

Kullanılmamış Flow Cell'ler her zaman 4 derece buzdolabında muhafaza edilmelidir.

Cihaza yükleme yapılacağı zaman kullanılacak olan flow cell'ler yüklemeden 15 dakika önce oda ısısına çıkarılmalı ve oda ısısına gelmesi sağlanmalıdır.

Flow cell üzerine sıvı teması kesinlikle olmamalı, kanalların olduğu üst yüzeye dokunulmamalıdır. Flow cell'ler ile hızlı ve ani hareketlerden kaçınılmalıdır.

Paketinden çıkarılmış bir flow cell en fazla 12 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Sekanslama öncesi kütüphanelerin pool ve denatüre edilmesi

Pooling için Kütüphanelerin Normalize Edilmesi

Kütüphane hazırlık aşaması tamamlandıktan sonra konsantrasyonları kantitatif RT-PCR ile elde edilen kütüphanelerin konsantrasyonları normalize edilmelidir.

Pipetaj hatalarının önüne geçmek için kütüphaneler 2 kez normalize edilir.

Tüm kütüphaneler ilk olarak 50 nM konsantrasyona Nuclease-free water ile seyreltilir.

Ardından 50 nM konsantrasyondaki kütüphaneler 4 nM konsantrasyona Nuclease-free water ile seyreltilir.

Bu işlem için klasik $M1 \times V1 = M2 \times V2$ formülü kullanılır.

Örneğin; konsantrasyonu 142 nM olarak ölçülen bir kütüphane 10 μ l hacimde 50 nM konsantrasyona normalize edilirken,

- $142 \text{ nM} \times V1 = 50 \text{ nM} \times 10 \mu\text{l}$
- $V1 = 3.52 \mu\text{l}$
- Sonuç olarak 142 nM konsantrasyondaki kütüphane ana stoğundan 3.52 μ l çekip 6.48 μ l nuclease-free water eklendiğinde yeni bir tüpte 50 nM konsantrasyona normalizasyon sağlanmış olur.

Sonrasında konsantrasyonu 50 nM olarak bilinen kütüphaneyi 30 μ l hacimde 4 nM konsantrasyona normalize edilirken,

- $50 \text{ nM} \times V1 = 4 \text{ nM} \times 30 \mu\text{l}$
- $V1 = 2.4 \mu\text{l}$
- Sonuç olarak 50 nM konsantrasyondaki kütüphaneden 2.4 μ l çekip 27,6 μ l nuclease-free water eklendiğinde yeni bir tüpte 4 nM konsantrasyona normalizasyon sağlanmış olur. Elde edilen 4 nM konsantrasyondaki kütüphaneler kullanılarak pooling yapılır.

Normalize Edilmiş Kütüphanelerin Pool Edilmesi ve PhiX Kontrolün Eklenmesi

Novaseq 6000 için flow cell tiplerine göre Pool hacim miktarı ve opsiyonel olarak eklenebilen PhiX kontrol kütüphanesi miktarı Tablo 3.16.'daki gibi olmalıdır.

Tablo 3.16. PhiX kontrol kütüphanesi miktarı

Flow Cell Türü	Pool Hacmi (µl)	2.5 nM PhiX (µl)
S1	100	0.6
S2	150	0.9
S4	310	1.9

Normalize edilmiş kütüphanelerin pool edilmesi sırasında Illumina Online Pooling Calculator (<https://support.illumina.com/help/pooling-calculator/pooling-calculator.htm>) kullanılabilir.

- Eğer 96 örnek; 12 pool varsa S2 flowcell kullanılır (Şekil 3.5.);

The screenshot shows the Illumina Online Pooling Calculator interface. The 'Library Plexity' field is set to 96. The 'Do the libraries have the same concentration?' section has 'Same' selected. The 'Pooled Library Concentration (nM)' field is set to 4. The 'Total Pooled Library Volume (µl)' field is set to 150. Below these fields is a table with the following columns: Library Concentration (nM), Library Volume (µl), 10 mM Tris-HCl, pH 8.8 (µl), and Pooling Volume (µl). The table contains one row with values: 4, 150, 0, and 150. The 'Calculate' button is located at the bottom left of the form.

Şekil 3.5. Illumina Online Pooling Calculator, S2 flowcell.

Açılan sayfada;

- Library Plexity bölümüne kütüphane sayısı girilir.
- Do the libraries have the same concentration? Bölümü tüm kütüphaneler 4 nM'e normalize edilmiş olduğu için Same seçeneği tıklanır.
- Pooled Library Concentration (nM) bölümüne Pool yükleme konsantrasyonu yazılır.
- Total Pooled Library Volume (ul) bölümüne istenilen pool hacmi yazılır.
- Each Library bölümüne kütüphane konsantrasyonları girilir.
- Calculate tıklanır. Ve hesaplama işlemi tamamlanmış olur.

Örneğin; 12 kütüphaneden oluşacak, yükleme konsantrasyonu 2.5 nM, yükleme hacmi ise 150 ul olan bir pool için;

Her bir kütüphaneden 7.8 ul çekilerek bir tüpte toplanır. Üzerine 56.4 ul 10 mM Tris-HCl, pH 8.5 eklenir.

Eğer pool'a PhiX kontrolü de eklenecekse 2.5 mM PhiX kütüphanesinden 0.9 ul eklenir.

- Eğer 48 örnek; 6 pool varsa S1 flowcell kullanılır (Şekil 3.6.);

Library Concentration (nM)	Library Volume (ul)	10 mM Tris-HCl, pH 8.5 (ul)	Pooling Volume (ul)
4.0	100	37.6	137.6
Total Pool Volume			
137.6			
Each Library	11.6	31.2	137.6

Şekil 3.6. Illumina Online Pooling Calculator, S2 flowcell.

Açılan sayfada;

- Library Plexity bölümüne kütüphane sayısı girilir.
- Do the libraries have the same concentration? bölümü tüm kütüphaneler 4 nM'e normalize edilmiş olduğu için Same seçeneği tıklanır.
- Pooled Library Concentration (nM) bölümüne Pool yükleme konsantrasyonu yazılır.
- Total Pooled Library Volume (ul) bölümüne istenilen pool hacmi yazılır.
- Each Library bölümüne kütüphane konsantrasyonları girilir.
- Calculate tıklanır. Ve hesaplama işlemi tamamlanmış olur.

Örneğin; 6 kütüphaneden oluşacak, yükleme konsantrasyonu 2.5 nM, yükleme hacmi ise 100 ul olan bir pool için;

Her bir kütüphaneden 10.4 ul çekilerek bir tüpte toplanır. Üzerine 37.6 ul 10 mM Tris-HCl, pH 8.5 eklenir.

Eğer pool'a PhiX kontrolü de eklenecekse 2.5 mM PhiX kütüphanesinden 0.6 ul eklenir.

Pool Denatürasyonu için Taze NaOH Hazırlanması

- Sekanslama öncesi kütüphane denatürasyonları 0.2N NaOH ile yapılır.

- 0.2N NaOH her denatürasyon öncesi mutlaka taze hazırlanmalıdır.
- 1N stok NaOH'dan 0.2N NaOH hazırlamak için aşağıdaki tablolarda yer alan miktarlar 1.5 ml ependorf tüpte karıştırılır.
- S1 ve S2 flow cell için taze NAOH hazırlanması Tablo 3.17.'de belirtildiği gibi olmalıdır;

Tablo 3.17. Taze NAOH hazırlanması

Reaktif Adı	1 Flow Cell için (µl)	2 Flow Cell için (µl)
Laboratory-grade Su	40	80
Stok 1 N NaOH	10	20

- S4 flow cell için taze NAOH hazırlanması Tablo 3.18.'de belirtildiği gibi olmalıdır;

Tablo 3.18. Taze NAOH hazırlanması

Reaktif Adı	1 Flow Cell için (µl)	2 Flow Cell için (µl)
Laboratory-grade Su	80	160
Stok 1 N NaOH	20	40

Tüpler güçlü şekilde vortekslenir. Hazırlanan 0.2N NaOH 12 saat içinde kullanılmalıdır.

Pool Denatürasyonu

- Pool işlemi tamamlanmış ve PhiX kontrol kütüphanesi eklenmiş tüp üzerine 0.2N NaOH aşağıdaki Tablo 3.19.'da yer alan miktarlara uygun eklenerek denatürasyon yapılır. Denatürasyon süresi önemlidir.

Tablo 3.19. Pool denatürasyonu

Flow Cell Türü	0.2 N NaOH	Pool Hacmi	Son Hacim
S1	25	100	125 µl, PhiX eklendiyse 125.6 µl
S2	37	150	187 µl, PhiX eklendiyse 187.9 µl
S4	77	310	387 µl, PhiX eklendiyse 388.9 µl

- Pool üzerine uygun miktarda 0.2N NaOH eklendikten sonra tüpe kısa süreli spin atılır.

- Tüp 8 dakika oda ısısında inkübe edilerek denatürasyon sağlanır.
- 8 dakika sonunda nötralizasyon için 400 mM Tris-HCl PH:8 Tablo 3.20.'de yer alan miktarlara uygun olarak eklenir.

Tablo 3.20. Tris-HCL Ekleme Miktarları

Flow Cell Türü	400 mM Tris-HCl, pH 8.0 (µl)
S1	25
S2	38
S4	78

- Tüp kısaca vortekslenir ve kısa süreli spin atılır.
- Tüm hacim NovaSeq 6000 Örnek Yükleme Tüpüne dikkatlice aktarılır.
- Vakit kaybetmeden cihaza yükleme işlemine geçilir. Kartuşların ve örnek yükleme tüpünün hazırlıklar tamamlandıktan sonra maksimum 30 dakika içerisinde cihaza yüklenmesi gerekmektedir.

Sekanslamanın Başlatılması

- İşlem başlatılmadan önce cihaz üzerinde hiçbir şey (kalem, not defteri, kutu vb.) olmamalıdır. Cihaz üzerinde flow cell haznesi bulunduğu ve kapak açılacağı için bu bölge boş bırakılmalıdır.
- Cihaz üzerine dayanılmamalıdır.
- Cihaz ana ekranından 'Sequence' seçeneği tıklanır.
- Kullanılacak bölüm veya bölümlerin seçimi yapılır.
A+B—Her iki bölüm içinde aynı anda sekanslama
A—Yalnızca A bölümünün kullanılması
B—Yalnızca B bölümünün kullanılması
- 'OK' seçeneğine tıklanarak cihaz Flow Cell kapağı açılır (Bu esnada cihaz kullanıcıyı uyarılar hakkında bilgilendirir).
- Eski işlemde kalan flow cell'ler cihazdan alınır. Yeni bir çift eldiven giyilir. Yeni Flow Cell'ler kenarlarından tutularak cam bölme kesinlikle dokunmadan dikkatlice açılır. Flow cell üzerindeki plastik koruyucu film yavaşça çıkarılır. Flow cell'ler cihaza yerleştirilir.
- Çalışma süreci gerçek zamanlı olarak cihaz ana ekranından takip edilebilir.

Veri Analizi

Kısaca özetleyecek olursak kan örneklerinden DNA ekstraksiyonu, kit üreticisinin talimatları izlenerek QIAcube HT sisteminde (QIAGEN, Hilden, Almanya) QIAmp kiti (QIAGEN, Hilden, Almanya) kullanılarak yapıldı. Nihai DNA konsantrasyonu, NanoDrop™ cihazı (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tüm ekzom dizilimi, Twist Human Core Exome kiti (Twist Bioscience, San Francisco, CA, ABD) ve NovaSeq sistemi (Illumina, San Diego, CA, ABD) kullanılarak yapıldı. Yaklaşık 36.5 megabaz (Mb) Konsensüs Kodlama Dizileri (CCS) (insan genomundan türetilen RefSeq ve Gencode v28 bölgelerinin >%98'ini hedefleyen) parçalanmış genomik DNA'dan kopyalandı. Oluşturulan kitaplık, hedeflenen bazların >%98'i için minimum 20X okuma derinliği elde etmek üzere Illumina NovaSeq NGS platformunda sıralandı. Ham veriler FASTQ ve VCF formatlarında elde edildi. Varyant analizi, Franklin üzerinde Genoox tarafından sanal bir panel oluşturularak Marfanoid habitus ile ilişkili 70 gen için FASTQ verileri kullanılarak yapıldı. HGMD®, ClinVar ve CentoMD® veritabanlarında rapor edilen tüm hastalığa neden olan varyantların yanı sıra gnomAD veri tabanında %1'den az Minör Allel Frekansı (MAF) olan tüm varyantlar dikkate alındı. İlgili değişkenler için yapılan araştırma, ekzonları kodlamaya ve +/- 20 intronik tabanı çevreleyen üzerine odaklanmıştır. Tüm potansiyel kalıtım kalıpları ele alındı. Ayrıca, aile öyküsü ve sağlanan klinik bilgiler, hastalık nedenlerine göre tanımlanan patojenite ve değişkenleri değerlendirmek için kullanıldı ve Sınıf 1-5 puanlama olarak sınıflandırıldı [3]. İyi huylu veya olası iyi huylu varyantlar dışında, hastanın fenotipi ile ilgili tüm değişkenler rapor edildi. Düşük kaliteli tek nükleotid varyantları ve ilgili tüm delesyon/duplikasyon varyantları Sanger dizileme ile doğrulandı.

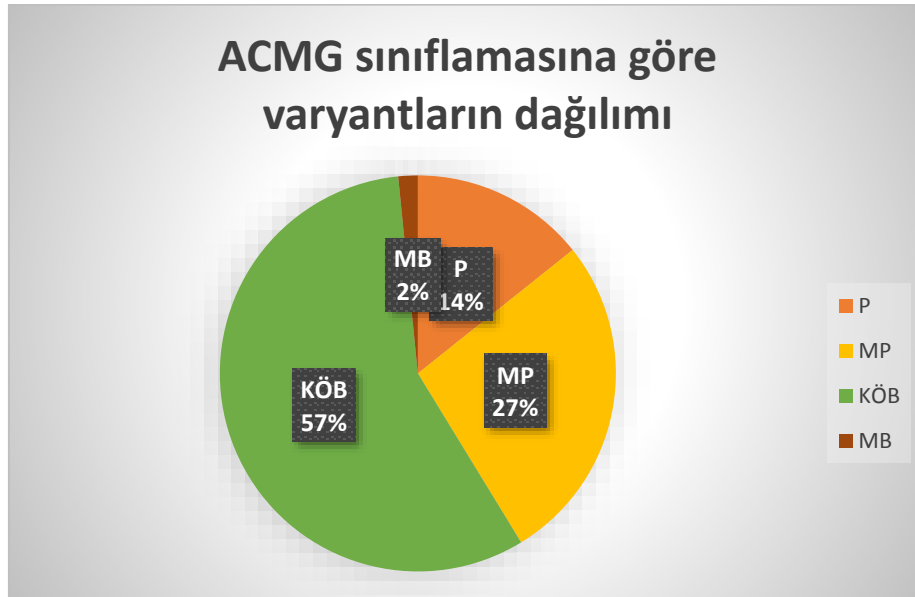
İstatistiksel Analiz

Çalışmada ACMG kriterlerine göre patojenik, muhtemel patojenik ve klinik önemi bilinmeyen ancak fenotipik bulguları ile ilişkili olduğu düşünülen varyant saptanan olgular toplam hasta sayımıza oranlanarak TED tabanlı yeni nesil dizileme gen panelimizin prediktivite değeri belirlendi ve benzer çalışmalar ile başarı oranı karşılaştırıldı.

İstatistiksel olarak gruplar arasında anlam düzeyini değerlendirebilmek amacıyla SPSS v22 kullanıldı. Medyan, mod ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirme yapıldı. Normal dağılımı değerlendirebilmek amacıyla Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Sonrasında nicel değişkenlerle iki grup arasında fark olduğunu ispatlamak amacıyla non-parametrik test olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlam düzeyi $p < 0.05$ olarak ayarlandı.

4.BULGULAR

2016-2022 yılları arasında marfanoid habitus fenotipik bulguları ile Tıbbi Genetik polikliniğine konsülte edilen 60 aileden 62 olgu değerlendirildi. Olgularda erkek/kadın oranı yaklaşık 2 idi (43 E, 19 K). Klinik değerlendirmede ortalama başvuru yaşı 13 yaş 4 ay (aralık 13 ay- 50 yaş) şeklinde idi (62 olgu içerisinde varyant saptanan 45 olgu yaş ortalamalarında baz alındı). Tanı yaş ortalaması 15 yaş 2 ay idi. Olgu grubumuzdan 1 olguda array-CGH analizinde duplikasyon anomalisi saptandı. 9 farklı ailede 10 olguda ise tanı *FBNI* geni tek gen dizi analizi ile tanı belirlendi. 51 ailenin probandlarında marfanoid habitus için dizayn ettiğimiz hedefe yönelik yeni nesil dizileme çoklu gen paneli ile çalıştığımız moleküler analiz sonuçlarında 34 ailede 24 farklı gende varyant saptandı. Sonuç olarak marfanoid habitus nedeniyle muayene edilen 62 ailenin 1'inde kromozomal duplikasyon, 36'sında 17 farklı gende 35 farklı mutasyon saptandı (Tablo 21). Saptanan mutasyonlar gözden geçirildiğinde 22 yanlış anlamlı, 1 anlamsız, 3 erken terminasyona yol açan durdurucu kodon mutasyonları, 5 kırılma defekti, 1 insersiyon, 1 çerçeve kayması, 1 tüm gen delesyonu ve 1 sinonim mutasyon şeklindeydi. Literatür taraması yapıldığında totalde saptadığımız mutasyonların 25 tanesi yeni, 33 tanesi bildirilmiş mutasyon olarak izlendi. ACMG kriterlerine göre 9 patojenik, 17 muhtemel patojenik, 36 klinik önemi bilinmeyen mutasyon tespit edilmiştir (Şekil 4.1.). Çalışmaya dahil edilen olguların moleküler analiz sonuçları Tablo 4.1.'de belirtilmiştir.



Şekil 4.1. ACMG sınıflamasına göre moleküler analiz (*FBNI* gen dizi analizi, TED tabanlı marfanoid habitus çoklu sanal gen paneli ve TED) sonucunda tespit edilen varyantların değerlendirilmesi.

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Moleküler Analiz Sonuçları

Aile	Sendrom	Kalıtım paterni	Gen/Mutasyon Olgu: Anne: Baba:	Yöntem	Literatür bilgisi
MH-1	Marfan Sendromu	OD	<i>FBNI</i> geni c.3024T>A, p.Cys1008* heterozigot (rs1057523654)	YND	Yeni mutasyon
MH-2	Marfan Sendromu	OD	<i>FBNI</i> geni c.8021G>C, p.Cys2674Ser heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-3	Marfan Sendromu	OD	<i>FBNI</i> geni c.7286G>A, p.Cys2429Tyr heterozigot Anne: Normal Baba: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (314)
MH-4 ve MH-5	Marfan Sendromu	OD	<i>FBNI</i> geni c.7330+3_7330+6 delAAGT heterozigot Baba: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (315, 316)
MH-6	Marfan Sendromu	OD	<i>FBNI</i> geni c.4786C>T, p.R1596* heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (317, 318)
MH-7	MASS fenotipi	OD	<i>FBNI</i> geni c.6659G>A, p.R2220Q heterozigot (rs780651466)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (319)
MH-8	Marfan Sendromu	OD	<i>FBNI</i> geni c.6662G>C, p.Cys2221Tyr heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (320)
MH-9	Marfan Sendromu	OD	<i>FBNI</i> geni	YND	Yeni mutasyon

			chr15:48413232-49097857 (684.6 kb) delesyon ISCN:seq[GRCH37]del15q21.1 (48413232-49097857)		
MH-10	Marfan Sendromu	OD	<i>FBN1</i> geni c.5788-5G>A heterozigot Anne: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (321-323)
MH-11	Marfan Sendromu	OD	<i>FBN1</i> geni c.3794G>A, p.C1265Y heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (324)
MH-12	Marfan Sendromu	OD	<i>FBN1</i> geni c.6658C>T, p.R2220* heterozigot (rs113001196)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (325-328)
MH-13	MASS fenotipi	OD	<i>FBN1</i> geni c.6659G>A, p.R2220Q heterozigot (rs780651466)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (319)
MH-14	MASS fenotipi	OD	<i>FBN1</i> geni c.5456dupA, p.Arg1820fs heterozigot	YND	Yeni mutasyon
MH-15	Loey-Dietz Sendromu Tip 2	OD	<i>TGFBR2</i> geni c.1574C>G, p.Pro525Arg heterozigot Baba: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (329)
MH-16	Ailesel torasik aort anevrizması 4	OD	<i>MYH11</i> geni c.4826G>A, p.Arg1609Gln heterozigot Anne: Normal Baba: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-17	Aort kapak hastalığı 1	OD	<i>NOTCH1</i> geni c.1750G>A, p.Val584Ile heterozigot (rs763886355) Anne: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon

	Weill-Marchesani Sendromu tip 3	OR	<i>LTBP2</i> geni c.5056G>A, p.Val1686Ile heterozigot (rs139734678) Anne: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-18	Weill-Marchesani Sendromu tip 3	OR	<i>LTBP2</i> geni c.4851G>A, p.Trp1617* homozigot Anne: Heterozigot Baba: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-19	Aort kapak hastalığı 2	OD	<i>SMAD6</i> geni c.316G>T, p.Asp106Tyr heterozigot (rs981951560)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-20	Geleofizik displazi 3	OD	<i>LTBP3</i> geni c.2621C>T, p.Pro874Leu heterozigot (rs370306373) Anne: Normal Baba: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-21	Ehlers-Danlos sendromu klasik tip 1 Fibromusküler displazi, multifokal	OD	<i>COL5A1</i> geni c.655-9_655-7delCTT heterozigot (rs1395935002)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-25	Aort kapak hastalığı 1	OD	<i>NOTCH1</i> geni c.1972A>G, p.Lys658Glu heterozigot (rs1260932753) Anne: Normal Baba: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-26	Konjenital kontraktürel araknodaktili (KKA)	OD	<i>FBN2</i> geni c.255-9C>A, rs755610845 heterozigot Baba: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon

	Traboulsi sendromu	OR	<i>ASPH</i> geni c.2181_2183dupATG, p.Val727_Trp728insTer heterozigot (rs765610535) Baba: Heterozigot		Bilinen mutasyon (330)
MH-27	Kardiyak valvüler displazi, X'e bağlı FG sendromu 2	X'e bağlı	<i>FLNA</i> geni c.3215C>T, p.Ala1072Val hemizigot Anne: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
	Ailesel torasik aort anevrizması 7	OD	<i>MYLK</i> geni c.1941A>C, p.Ser647Ser heterozigot (rs1241420717) Anne: Normal		Yeni mutasyon
MH-28	Loey-Dietz sendromu tip 1	OD	<i>TGFBR1</i> geni c.71C>T, p.Ala24Val heterozigot (rs992252059)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-29	Loey-Dietz sendromu tip 2	OD	<i>TGFBR2</i> geni c.1413G>T, p.Glu471Asp heterozigot Anne: Heterozigot Baba: Normal	YND	Yeni mutasyon
MH-30	Aort kapak hastalığı 1	OD	<i>NOTCH1</i> geni c.4918G>A, p.Ala1640Thr heterozigot (rs97618697) Anne: Heterozigot Baba: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-31	Schmid tipi metafizyel kondrodisplazi	OD	<i>COL10A1</i> geni c.1036delC, p.Gln346fs heterozigot Anne: Heterozigot Baba: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-32	Fibrokondrojenezis 2	OD	<i>COL11A2</i> geni c.3382C>G, p.Pro1128Ala heterozigot (rs749345926) Anne: Heterozigot Baba: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon

MH-33	Ehlers-Danlos sendromu periodontal tip 2	OD	<i>CIS</i> geni c.1340A>G, p.Lys447Arg heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
	CATSHL sendromu	OD	<i>FGFR3</i> geni c.473G>A, p.Arg158Gln heterozigot (rs745863884)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-34	Ailesel ilerleyici kalp bloğu tip 1b	OD	<i>TRPM4</i> geni c.1695G>A, p.Trp565* heterozigot Anne: Normal Baba: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-35	Kombine osteogenez imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromu 2 Ehlers-Danlos sendromu, artrokalazya tipi, 2 Ehlers-Danlos sendromu, kardiyak valvüler tipi	OD	<i>COL1A2</i> geni c.385G>A, p.Ala129Thr heterozigot Anne: Heterozigot Baba: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-37	Ektopia lentis et pupilla Otozomal resesif izole ektopia lentis	OR	<i>ADAMTSL4</i> geni c.2264G>A, p.Gly755Glu heterozigot (rs200531596) ve c.2567C>T, p.Pro856Leu heterozigot (rs587720574)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon Yeni mutasyon
MH-38	Aort kapak hastalığı 1	OD	<i>NOTCH1</i> geni c.4918G>A, p.Ala1640Thr heterozigot (rs976118697)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon

MH-39	Stickler sendromu tip 4 Çoklu epifizyal displazi 6	OD, OR	<i>COL9A1</i> geni c.15-3C>T heterozigot (rs367798424) Anne: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-40 ve MH-41	Aort kapak hastalığı 1	OD	<i>NOTCH1</i> geni c.454G>A, p.Gly152Ser heterozigot (rs750242131) Anne: Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (331)
MH-42	Loey-Dietz sendromu tip 1	OD	<i>TGFBR1</i> geni c.71C>T, p.Ala24Val heterozigot (rs992252059)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
	Kırılğan kornea sendromu	OR	<i>ZNF469</i> geni c.676G>A, p.Glu226Lys heterozigot (rs546141859)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-44	Stickler sendromu tip 2 Marshall sendromu	OD	<i>COL11A1</i> geni c.823G>A, p.Glu275Lys heterozigot (rs752280931)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
	Ektopia lentis et pupilla Otozomal resesif izole ektopia lentis	OR	<i>ADAMTSL4</i> geni c.2264G>A, p.Gly755Glu heterozigot (rs200531596) ve c.2559+8C>T heterozigot (rs587720574)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon Bilinen mutasyon
MH-45	Ehlers-Danlos sendromu kifoskolyotik tip 1	OR	<i>PLOD1</i> geni c.975+1_975+2insTT homozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon

MH-47	Kombine osteogenez imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromu 1	OD	<i>COL1A1</i> geni c.392G>C, p.Arg131Pro heterozigot (rs1483911564) Anne: Normal	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (332)
MH-49	Geleofizik displazi 3 Diş anomalileri ve kısa boy sendromu	OD OR	<i>LTBP3</i> geni c.662-2A>C, heterozigot Anne: Normal Baba: Normal	YND	Yeni mutasyon
MH-50	3M sendromu tip 2	OR	<i>OBSL1</i> geni c.3069C>G, p.Tyr1023* homozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-52	Sklerosteoz tip 2	OD	<i>LRP4</i> geni c.5321A>G, p.Gln1774Arg heterozigot (rs762257054)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Yeni mutasyon
MH-53	Konjenital kontraktürel araknodaktili	OD	<i>FBN2</i> geni c.1720A>G, p.Ile574Val heterozigot (rs768073096) ve beraberinde 16p13.11(15053931_16195675) bölgesinde 1.1 MB'lık heterozigot duplikasyon ISCN:arr[GRCh38] 16p13.11(15053931_16195675)x3	Array-CGH YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon
MH-54	Ehlers-Danlos sendromu, klasik benzeri, 1	OR	<i>TNXB</i> geni c.1624G>A, p.Val542Met heterozigot (rs769839272) ve c. 3298G>C, p.Asp1100His heterozigot Anne: Homozigot., Normal Baba: Normal, Heterozigot Benzer etkilenmiş teyze: Normal, Heterozigot	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon Yeni mutasyon

MH-56	Ailesel torasik aort anevrizması tip 7	OD	<i>MYLK</i> geni c.2777G>A, p.Arg926His heterozigot (rs756465340)	YND ve sonrasında Sanger dizileme	Bilinen mutasyon (333)
	Visseral heterotaksi 7	OR	<i>MMP21</i> geni c.240dupC, p.Lys81fs homozigot (rs886041273)		Bilinen mutasyon
MH-57	Sklerosteoz tip 2	OD	<i>LRP4</i> geni c.1888A>G, p.Ser360Gly heterozigot (rs1304183702)	YND	Yeni mutasyon
MH-58	Bainbridge-Ropers sendromu	OD	<i>ASXL3</i> geni c.2965C>T, p.Arg989Trp heterozigot (rs190659120)	YND	Yeni mutasyon

4.1.1. MH-1

Klinik Bulgular

17 yaşında kız olgu, muayenesinde Marfan stigmalarının saptanması üzerine dış merkezden genetik konsültasyon amaçlı polikliniğimize gönderildi. Aralarında akrabalık olmayan 53 yaşında hipotansiyonu ve romatizmal eklem rahatsızlığı olan anne ile 45 yaşında marfanoid görünümü olan babanın üçüncü gebeliğinden ikinci yaşayan çocuklarıdır (G3P2A1). Ailenin ilk gebeliği 1987 yılında yaklaşık 2 aylık iken spontan abortus ile ikinci gebelik 1989 yılında, normal spontan vajinal yol (NSVY) ile sağlıklı yaşayan erkek çocuk olarak sonuçlanmış (Şekil 14).

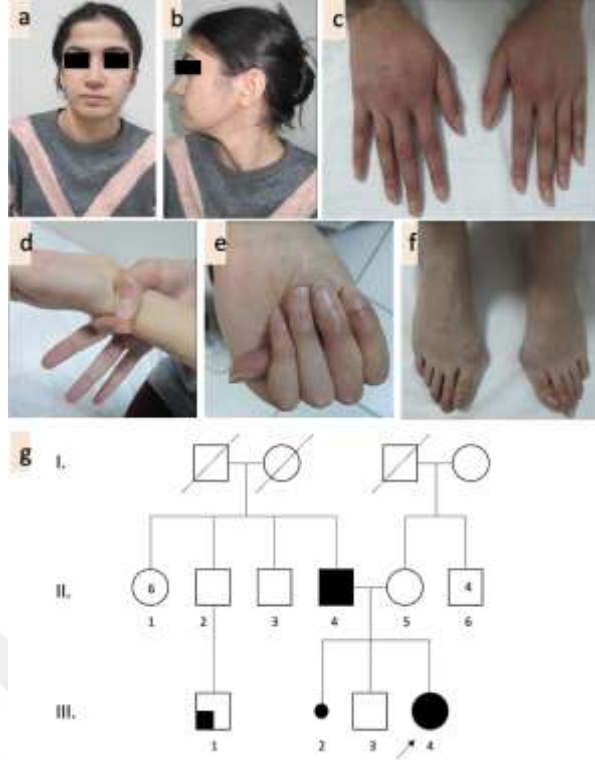
Olgumuz 1992 yılında, NSVY ile 3400 gram ağırlığında doğmuş, babası doğum boyunu ve baş çevresini hatırlamıyor. 4-5 yaşlarında sarılık geçirmiş, 3-4 gün sürmüş, medikal tedavi aldığı dile getirildi.

Olgunun son 3-4 yıldır egzersizle artan solunum sıkıntısı varmış. Bu şikayet ile ilk kez 2 yıl önce hastaneye başvurmuş. Tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptanması üzerine yaklaşık bir yıl demir eksikliği tedavisi almış. Ekokardiyografi’de (EKO) MVP, MY (hafif), aort kökü dilatasyonu (hafif) saptanması ve fizik muayene bulgularının Marfan Sendromu ile uyumlu olması üzerine değerlendirilmesi için polikliniğimize yönlendirilmiş. Olgunun psikomotor gelişimi normal olarak değerlendirildi. Ders başarısının iyi olduğu bildirildi.

29 yaşında kontrol muayenesi açısından tarafımıza başvurmuştur. Miyopi (2,5/2,5 D) ve astigmat nedeniyle takip ediliyor. Son 3-4 yıldır artan bel ağrısı tariflendi. Ortopedi kontrollerinde skolyoz saptandığı dile getirildi. Alerjik astım tanısının mevcut olduğu iletildi. Baba katarakt nedeniyle 6 yıl önce opere olmuş beraberinde hipermetropi mevcut olduğu dile getirildi. Aynı zamanda pektus ekskavatum, addükte başparmak, pes planus, aort kökü dilatasyonu, diş problemleri, skolyoz ve marfanoid görünümü tariflendi. 15 yaşında iken yapılan AC PA (posterior-anterior) grafisi normal olarak değerlendirilmiştir. Lateral AC grafisinde sternum pektus ekskavatum deformitesine bağlı kalp ile süperpoze görünümüdür. Retrosternal alanlar daralmıştır. Kardiyak konfirmasyon doğal olarak değerlendirilmiştir. 15 yaş renkli Doppler EKO'sunda MVP, MY (hafif) ve aort kökü dilatasyonu (hafif) ve 16 yaş EKO'sunda MVP, MY (hafif) saptanmıştır.

Genel durumu iyi, şuuru açık, aktif. İnce uzun vücut yapısı mevcut. 17 yaş muayenesinde tartısı 54 kilogram (kg) (25-50p), boy 175 cm (>97p), baş çevresi 56 cm (75-90 p), el uzunluğu 19 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.108, kulaç uzunluğu 176 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.005 ve üst segment uzunluğu 88 cm, alt segment uzunluğunun üst segment uzunluğuna oranı 0.98'dir. Mavi sklera, hafif yüksek damak ve dişlerde şekil bozukluğu, kulaklar hafif malforme, heliksler katlanmış, hafif malar hipoplazi, düşük ense saç çizgisi, kalçada ve iki taraflı dizlerde strialar mevcut. Uca doğru incelen, uzun, ince el parmakları var. Minimal eklem hiper mobilitesi mevcut. Marfan sendromuna ait el bileği ve başparmak bulguları izlendi. Ayak parmakları ince, uzun, laterale doğru deviye, bilateral ikinci ayak tırnakları atrofik, bilateral pes planus mevcut. Solunum rahat, dinlemekle solunum sesleri hafif kaba. Orta şiddette pektus ekskavatum var. S1, S2 doğal, S3 yok, üfürüm yok.

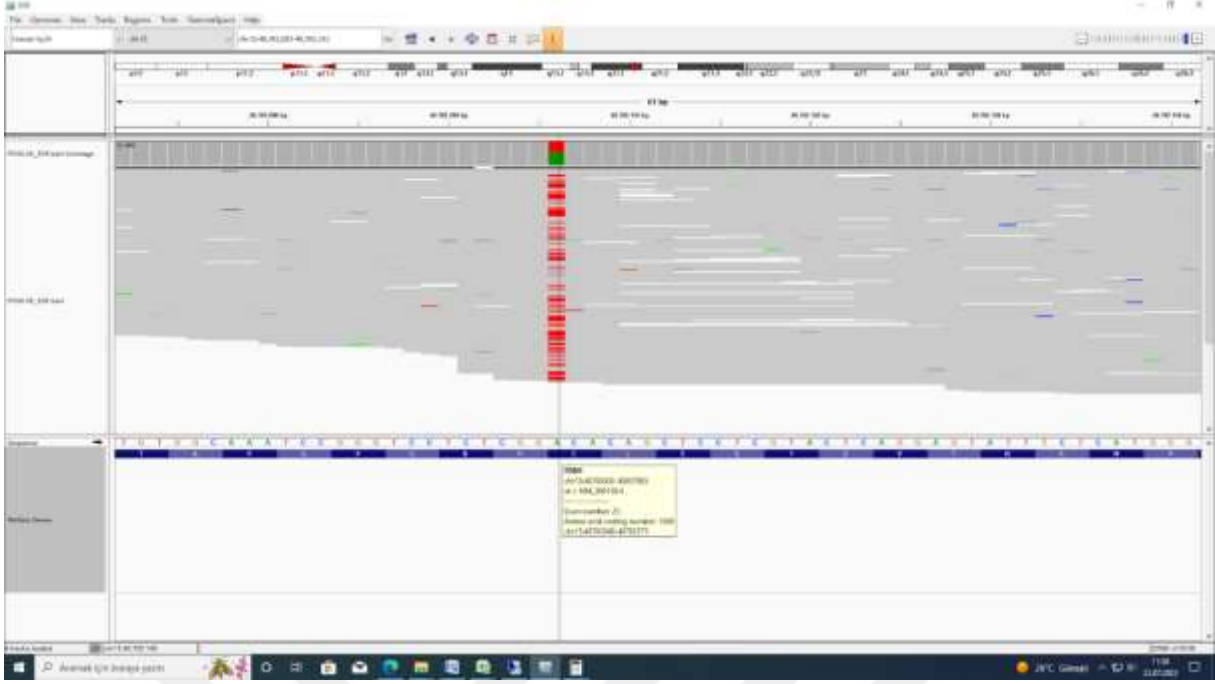
29 yaş muayenesinde tartısı 65 kg (84 p), boy 176 cm (+2.22 SD), baş çevresi 57 cm (76 p), kulaç uzunluğu 178 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.01'dir. Anne boyu 155 cm, baba boyu 180 cm olarak dile getirildi. Uzun boy, yüksek damak, malar hipoplazi, enoftalmus, küçük çene, düz alın, antiheliks belirgin, katlanmış heliks, uzun ince el ve ayak parmakları, el bileği ve başparmak işareti bulgusu, distal interfalangeal eklemlerinde (DİF) hafif laksite artışı, halluks valgus, ayak tırnakları distrofik, hafif pes planus, pektus ekskavatum, torakolomber skolyoz, bacak arkası ve sırtta beyaz stria izlendi (Şekil 4.2.). Kolay morarma tariflendi.



Şekil 4.2. MH-1, olgumuzun 29 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Düz alın, malar hipoplazi, enoftalmus, küçük çene, antiheliks belirgin, katlanmış heliks (a, b), uzun ve ince el ve ayak parmakları (c, f), el bileği ve baş parmak işareti bulgusu (d, e), halluks valgus, ayak tırnakları distrofik, hafif pes planus (f) izlendi. Aile ağacı (g): olgumuzun (III-4, siyah ok ile gösterilmiştir) babasında (II-4) da benzer fenotipik bulgular tariflendi. Amcasının çocuğunda mental retardasyon, obezite ve görme problemi tariflendi (III-1).

Moleküler Bulgular

Revize Ghent nosoloji Marfan sendromu tanı kriterlerine göre olgumuzda aort kökü dilatasyonu, Marfan sendromu sistemik skoru 10 puan ve babada da benzer görünüm olması ile klinik olarak Marfan sendromu tanısı konuldu. *FBNI* geni dizi analizi istenmesi tanıda başvurulması gereken moleküler analiz olabilirdi ancak beraberinde kolay morarma ve alerjik astım tarifleyen olgu da ön planda olmasa da Loeys-Dietz sendromu da ayırıcı tanıda düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *FBNI* geni ekzon 25'de c.3024T>A, p.Cys1008* (NM_000138.4), rs1057523654 heterozigot ACMG kriterlerine göre patojenik (PVS1, PM2, PP5), Clinvar veritabanına göre (VCV000495584) muhtemel patojenik varyant saptanmıştır (Şekil 4.3.). Bu değişim daha önce literatürde bildirilmemiş olmakla beraber ACMG kılavuzlarına göre erken terminasyona yol açtığından hasarlayıcı etkisi olabileceği belirtilmiştir. Fenotipik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde sonucun 'Marfan Sendromu' ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.3. MH-1, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan c.3024T>A, p.Cys1008* varyantının yeni nesil dizileme analizinin görüntüsü (NM_000138.4).

4.2.1. MH-2

Klinik Bulgular

12 yaşında istenen EKO'sunda aort kökü dilatasyonu, MVP, MY saptanması ve uzun boy olması üzerine Marfan sendromu *FBNI* geni dizi analizi açısından tarafımıza yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 39 yaşında sağlıklı anne ile 41 yaşındaki sağlıklı babanın 6. gebeliğinden 4. yaşayan çocukları (G6P4A2). Kız kardeşinde pes planus, uzun boy tariflendi (Şekil 4.6.). Ailede benzer birey tariflenmedi.

Antenatal takiplerinde özellik izlenmedi. 40. gebelik haftasında (GH) NSVY ile dış merkezde 3500 gram olarak dünyaya gelmiş, doğum boyu ve baş çevresi bilinmiyor. Tonisite normal olduğunu dile getirdiler. Anne sütü 6 ay almış, sonrasında ek gıda başlanmış.

Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi. 10. sınıf öğrencisi, okul başarısı orta. Okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrendiği belirtildi.

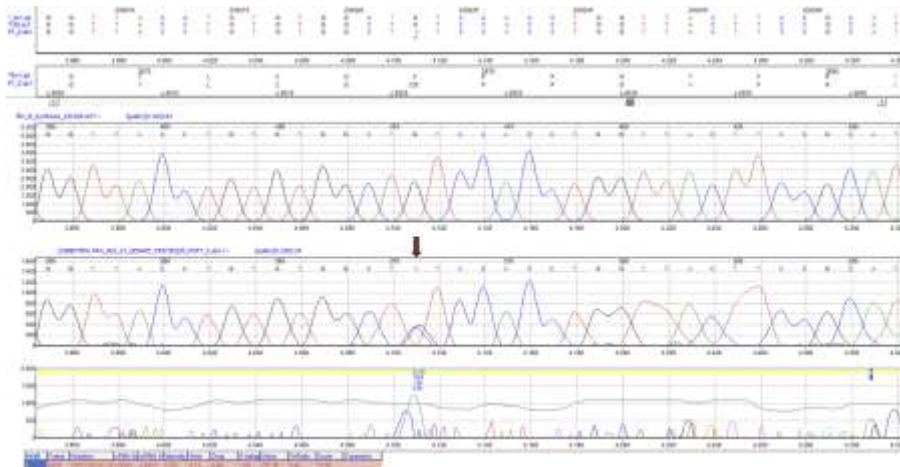
Her iki ayakta pes planus nedeniyle operasyon öyküsü olduğu öğrenildi. Merdiven çıkmakta zorluk ve çabuk yorulma da ifade edildi. 12 yaşında değerlendirilen skolyoz grafisinde alt torakalde açıklığı sağa bakan minimal skolyoz izlenmiştir. 14 yaş EKO'sunda aort kökü dilatasyonu (aort kökü 35 milimetre (mm), asendan aorta 27 mm), MVP, MY

izlenmiştir. Göz muayenesinde 2,5/1,25 D miyopi saptanmış, ek patolojik bulgu izlenmedi. 2 haftadır mevcut olan gözde kayma, strabismus tariflendi.

12 yaş 4 aylık muayenesinde tartısı 60 kg (88 p), boy 186 cm (+4.44 SD), baş çevresi 54.5 cm (40 p), 15 yaş 9 aylık muayenesinde ise tartısı 81 kg (91 p), boyu 203 cm (+4.51 SD), baş çevresi 58 cm (73 p), el uzunluğu 23.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.115, ayak uzunluğu 30 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.147, kulaç uzunluğu 210.5 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.036'dır. Anne boyu 163 cm, baba boyu 180 cm olarak ifade edildi. Yüksek ve dar damak, dişlerde dentinogenesis imperfekta, uzun yüz, belirgin burun, enoftalmus, malar hipoplazi, aşağı çekik palpebral fissürler, küçük çene, düşük kulak, üstte pektus karinatum altta pektus ekskavatum, stria, araknodaktili, el bileği ve başparmak işareti bulgusu, dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık, sandal gap, hindfoot deformitesi, onarılmış pes planus izlendi (Şekil 4.5.). Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.

Moleküler Bulgular

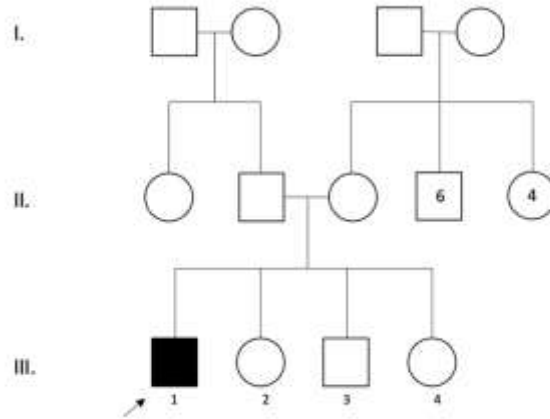
Revize Ghent nozoloji tanı kriterlerine göre Marfan sendromu sistemik skoru 15 puan, aort kökü dilatasyonu olması ve kız kardeşinde de pes planus ve uzun boy mevcut tariflenmesi ile klinik olarak Marfan Sendromu tanısı düşünüldü. Olgudan çalışılan *FBNI* geni dizi analizinde c.8021G>C, p.Cys2674Ser (rs1555393827) yanlış anlamlı varyantı saptandı (Şekil 4.4.). Varyant ACMG kriterlerine göre patojenik (PM1, PM2, PM5, PP2, PP3, PP5) ve Clinvar veritabanında muhtemel patojenik (VCV000451315) olarak değerlendirildi. Mutation Taster, SIFT, Revel, Eve, FATHMM, MetaLR, Bayes Del gibi in siliko tahmin araçlarına göre hasar verici olduğu tahmin edilmektedir. Mevcut veriler ışığında olgumuzda klinik olarak düşünülen Marfan sendromu tanısı moleküler olarak da doğrulandı.



Şekil 4.4. MH-2, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.8021G>C, p.Cys2674Ser varyantı (kırmızı ok) açısından Sanger dizileme görüntüsü (NM_000138.4).



Şekil 4.5. MH-2, olgumuzun farklı zamanlarda çekilen fotoğrafları derlenmiştir (12 yaş 4 aylık ve 15 yaş 8 aylık). Uzun yüz, aşağı çekik palpebral fissürler, enoftalmus, malar hipoplazi, uzun burun, belirgin kulaklar (a), basık burun kökü, gaga burun, küçük ve geride yerleşimli çene (b), üstte pektus karinatum altta pektus ekskavatum (c), omuzda pembe strialar (d), uzun boy, artmış kulaç uzunluğu (e), hindfoot deformitesi (f), açıklığı sola bakan skolyoz ve beyaz strialar (g, h, m), başparmak işareti bulgusu (i), el bileği işareti bulgusu (j), uzun ve ince ayak parmakları (k), yüksek ve dar damak (l) izlendi.



Şekil 4.6. Proband (III-1) siyah ok ile gösterilmiştir.

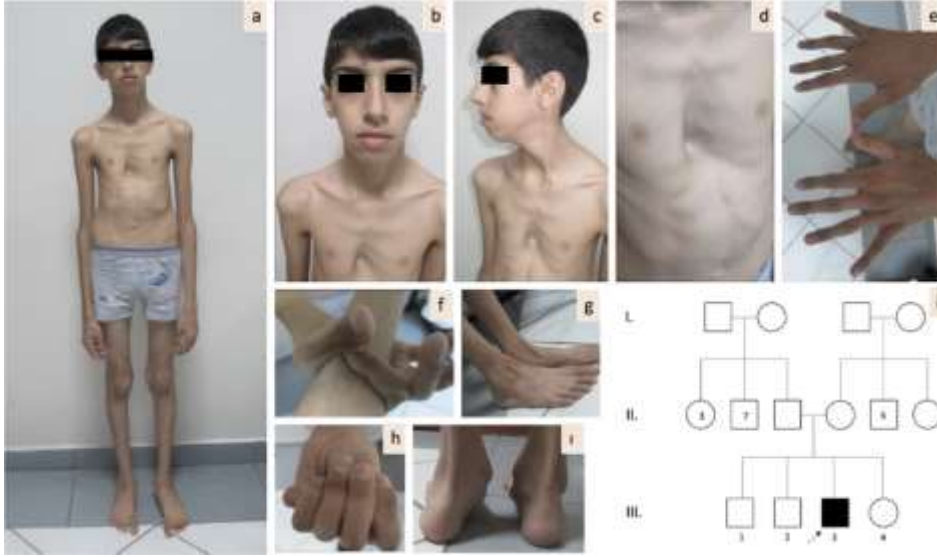
4.3.1. MH-3

Klinik Bulgular

8 yaş erkek olgu lens subluksasyonu, yüksek damak, araknodaktili, pektus ekskavatum, 3/6 sistolik üfürüm ve artmış eklem laksitesi saptanması üzerine Marfan sendromu şüphesi ile genetik konsültasyon amaçlı tarafımıza yönlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan 42

yaşındaki sağlıklı anne ile 43 yaşındaki sağlıklı babanın üçüncü gebeliklerinden olan erkek olgu (G4P4) (Şekil 4.7.). Aile öyküsünde özellik tariflenmedi. Olgu, 40 GH'da mükerrer nedenli C/S ile dış merkezde 3000 gram tartı (-0,89 SD), 56 cm boy (2,73 SD) ile doğmuş. Doğum sonrası adaptasyon sorunu olmamış. Baş kontrolü ve desteksiz oturma zamanı hatırlanmıyor, sıralama 11 ay, yürüme 1 yaşında, kelime söyleme 1 yaş, iki kelimeli cümle kurma 2 yaşında olmuş, okuma yazmayı birinci sınıfta öğrenmiş. İlk süt dişini 9 aylıkken sürmüş. 7 yaşında televizyonu çok yakından seyretme nedeni ile poliklinik başvurusunda bilateral lens subluksasyonu saptandığı dile getirildi. EKO'da MVP, aort kökü 27 mm (Z skoru: +3.76) ve abdominal aortada kıvrımlı görünüm saptanması üzerine takibe alınmış. Batın MRG anjiyografide normal. Okul öncesi dönemde çok sık enfeksiyon geçirdiği öğrenildi. Babası dikkat dağınıklığı ve işitme azlığı olduğunu söylüyor ama bu şikayetlerle hastane başvurusu olmadığı dile getirildi. Geçici dişlerde düşmeme problemi, dişlerde kalabalıklaşma, şekil bozukluğu mevcuttur. Dikkat dağınıklığının devam ettiğini ancak işitme probleminin devam etmediği belirtildi. Sağ/sol göz 3,5 D miyopi mevcut. Anne ve baba EKO normal olarak değerlendirildiği öğrenildi. Hipertansiyon nedeniyle çekilen renal renkli Doppler USG'nin normal olduğu öğrenildi. Beyin MRG normal.

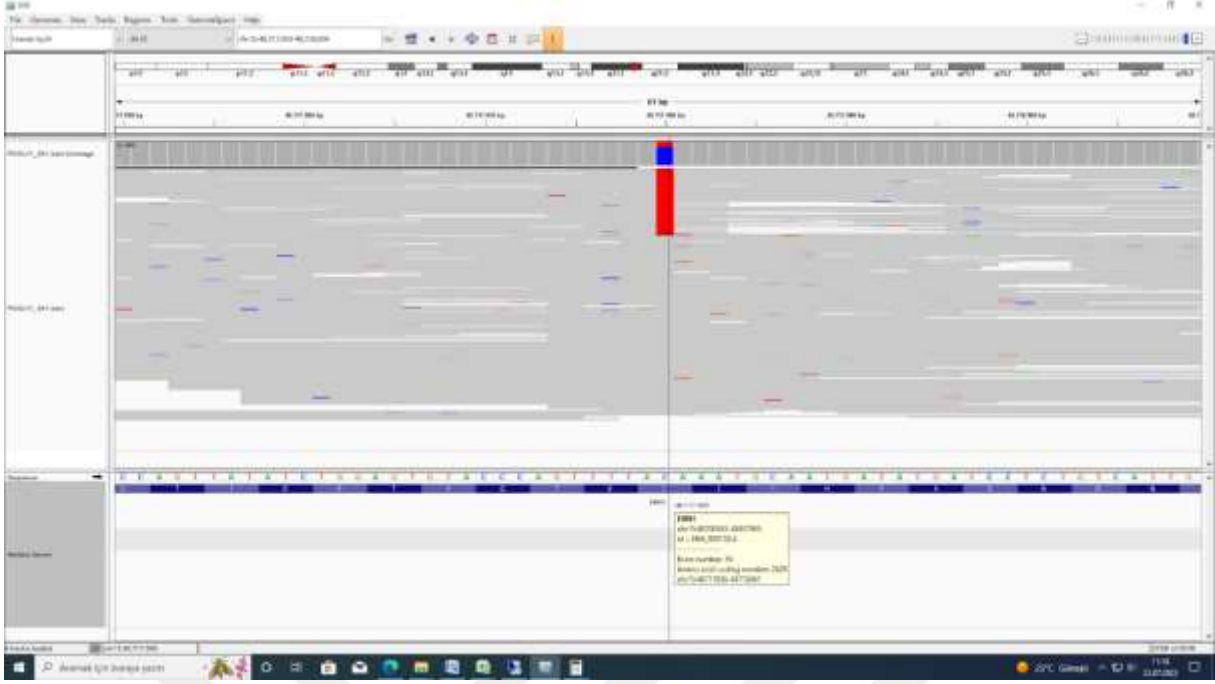
11 yaş 8 aylık muayenesinde tartısı 26.7 kg (-2.3 SD), boyu 146 cm (35 p), baş çevresi 50 cm (-3.05 SD), kulaç uzunluğu 153 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.005'dir. Anne boyu 170 cm, baba boyu 179 cm olarak dile getirildi. Dişlerde kalabalıklaşma, üst santral kesici dişlerde büyüklük artışı, yüksek-dar damak, düşük ön saç çizgisi, belirgin kaş arkı, pitozis, uzun ve dar yüz, kısa palpebral fissürler, dar burun kemeri, uzun burun, derin yerleşimli gözler, orta yüz hipoplazisi, ağız kommissürleri aşağı yerleşimli, küçük çene, prognatizm, maloklüzyon, belirgin kulak, antiheliks belirgin, yele boyun, pektus ekskavatum, skapular asimetri, kubitus valgus, uzun ve ince parmaklar, el bileği ve başparmak işareti bulgusu, dirsek ve dizde hiperlaksite, DİF eklemlerinde hafif laksite artışı, el 5. parmak hafif klinodaktili, bilateral çentikli simian çizgisi, hindfoot deformitesi, pes planus, ayak 4-5. parmaklar göreceli hafif kısa, sandal gap izlendi (Şekil 4.7.). Beighton skoru 8/9 olarak değerlendirildi.



Şekil 4.7. MH-3, olgumuzun 11 yaş 8 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Dolikosefali, düşük ön saç çizgisi, belirgin kaş arkı, pitozis, uzun ve dar yüz, kısa palpebral fissürler, dar burun kemeri, uzun burun, derin yerleşimli gözler, orta yüz hipoplazisi, ağız kommissürleri aşağı dönük, küçük çene, maloklüzyon, belirgin kulaklar, yele boyun (a, b, c), pektus ekskavatum (d), uzun ve ince parmaklar, el 5. Parmak hafif klinodaktili €, el bileği ve başparmak işareti bulgusu (f, h), pes planus, sandal gap (g), hindfoot deformitesi (i) izlendi. Aile ağacı: indeks olgumuz (III-3) siyah ok ile işaretlenmiştir (i).

Moleküler Bulgular

Revize Ghent nozoloji tanı kriterlerine göre Marfan sendromu sistemik skoru 10 puan ve aort kökü dilatasyonu, lens subluksasyonu olması ile klinik olarak Marfan sendromu tanısı düşünüldü. Ancak ilk başvurusunda abdominal aortada kıvrımlı görünüm tariflenen olguda marfanoid görünüm ve arteriyel tortuosite birlikte değerlendirildiğinde Arteriyel Tortuosite sendromu da ikinci planda düşünüldü. TED tabanlı dizayn ettiğimiz marfanoid habitus gen paneline alındı. Olguda *FBNI* geninde ekzon 58'de c.7286G>A, p.Cys2429Tyr (NM_000138.4) heterozigot yanlış anlamlı ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PM1, PM2, PP2, PP3, PP5), Clinvar veritabanına göre muhtemel patojenik (RCV001391298.1) tespit edilmiştir (Şekil 20). İn siliko tahmin parametreleri Revel, Eve, Mutation Taster, FATHMM, MetaLR, Bayesdel, GenoCanyon, fitCons hasarlayıcı, SIFT ve Gerp bilinmeyen olarak değerlendirmiştir. Olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde sonucun 'Marfan Sendromu' ile uyumlu olduğu kanaatine varıldı.



Şekil 4.8. MH-3, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.7286G>A, p.Cys2429Tyr varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü (NM_000138.4).

4.4.1. MH-4

Klinik bulgular

31 yaşında Marfan sendromu klinik tanılı erkek olgu ve sağlıklı eşinin ilk gebelikleri (G1) izleme alınmış. *FBNI* geni dizi analizi sonucunda c.7330+3_7330+6delAAGT heterozigot mutasyonu saptanarak tanı moleküler olarak da desteklenmişti (Şekil 4.13.). Olgu detaylı muayene amacıyla tarafımıza başvurdu. Olgumuzun annesinin klinik olarak Marfan sendromu tanılı olduğu, 45-50 yaşları arasında aort diseksiyonu nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Olgumuzun teyzesinin klinik olarak Marfan sendromu tanılı olduğu ve enfeksiyon nedeniyle vefat ettiği ifade edildi. Olgumuzun klinik olarak Marfan sendromu tanılı dayısının 65 yaşında inme nedeniyle kaybedildiği ve aynı dayının bir oğlunun da klinik olarak Marfan sendromu tanılı olduğu dile getirildi. Olgumuzun başka bir sebepten kaybedilen diğer bir teyzesinin oğlunun da klinik olarak Marfan sendromu tanılı olduğu ve 46 yaşında aort diseksiyonu nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Bu teyzenin kızının klinik ve moleküler olarak Marfan sendromu tanısı aldığı belirtildi (Şekil 4.11.). Yenidoğan döneminde üfürüm fark edilmiş, ek muayene bulguları bilinmiyor. 6-7 yaşlarında sık düşme, yakından televizyon izleme nedeniyle göz muayenesi açısından başvuran olguda lens subluksasyonu saptanması üzerine hem sağ hem sol gözünden operasyon öyküsü mevcuttur. Operasyon öncesi muayenesinde kardiyak patoloji saptanması ve uzun boy olması nedeniyle Marfan sendromu

klirik tanısı almıştır. Askerlik muayenesinde de aort kökü dilatasyonu fark edildiği bildirildi. 2013 yılında aort anevrizması nedeniyle endovasküler greft replasmanı öyküsü mevcut olduğu öğrenildi.

31 yaş muayenesinde tartısı 107 kg (+2.64 SD), boyu 190 cm (+2.24 SD), baş çevresi 59 cm (0.87 SD), kulaç uzunluğu 192 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.01, alt segment uzunluğu 108 cm, üst segment uzunluğunun alt segment uzunluğuna oranı 0.75'dir. Ön saç çizgisi hafif düşük, dar alın, *widow's peak*, düz oksiput, belirgin burun kemeri, sağ gözde ekzotropya, yay şeklinde kaş arkusları, medialde seyrek kaşlar, sağ kulak heliksinde Darwin tüberkülü, ince dudaklar, hafif geride yerleşimli çene ve dar- yüksek damak izlendi. Hafif pektus karinatum ve sternum orta hatta vertikal operasyon izi ve skolyoz mevcut. Meme başları hipopigmente izlendi. El bileği ve baş parmak bulgusu pozitif. PİF-DİF ve metakarpofalangeal (MKF) eklemlerinde laksite artışı izlendi. Diz eklemleri pasif hiperekstansiyondadır. Bilateral ayak 2. ve 3. parmakları belirgin uzun, sol ayak 5. parmak üstte yerleşimli, sol 2. ve 3. parmaklar arasında gap mevcut (Şekil 4.9.). Solunum sesleri doğal, S1/S2 ritmik, 2/6 sistolik üfürüm mevcut. Bilateral gözlerde gri lekelenme ve sağ gözde noktasal kanama odakları izlendi. Marfan sistemik skoru 10 puan olarak değerlendirildi.



Şekil 4.9. MH-4, olgumuzun 31 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Ön saç çizgisi hafif düşük, dar alın, *widow's peak*, düz oksiput, belirgin burun kemeri, sağ gözde ekzotropya, yay şeklinde kaş arkusları, medialde seyrek kaşlar, sağ kulak heliksinde Darwin tüberkülü, ince dudaklar, hafif geride yerleşimli çene (a-c), araknodaktili (d), düz tabanlık (e), bilateral ayak 2. ve 3. parmakları belirgin uzun, sol ayak 5. parmak üstte yerleşimli ve mediale deviye, sol 2. ve 3. parmaklar arasında gap (f), hindfoot deformitesi (g), yaygın eklemlerde laksite artışı (h,i,j), el bileği işareti bulgusu, pektus karinatum (k), skolyoz (l), stria (m) mevcuttur.

4.5.1. MH-5

Klinik Bulgular

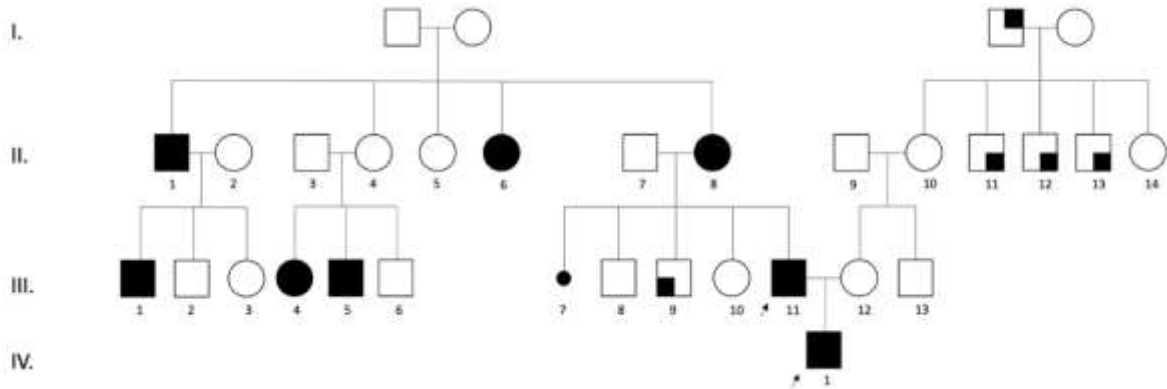
Aralarında akrabalık olmayan 30 yaşında sağlıklı anne ve 31 yaşında Marfan sendromu tanılı babanın (MH-4) ilk çocukları (G1P1) (Şekil 4.10.). Anne gebelik takiplerine düzenli olarak devam ettiğini dile getirdi. İkinci düzey ultrasonda bilateral kaybolmakta olan koroid pleksus kisti, solda intrakardiyak ekojen odak ve tek taraflı pelviyektazi saptanmış. Üç minör marker nedeniyle genetik danışma ve karyotip analizi önerildiği öğrenildi. Amniyosentez yapılmış, karyotip analizi 46,XY olarak ifade edildi. Gebelikte ilaç kullanımı, radyasyona maruziyet, enfeksiyon öyküsü yok. 38+4 GH'de C/S ile (oligohidramnios) 3420 gram (0 SD) tartı, 50,5 cm (0,23 SD) boy, 36,8 cm baş çevresi ile dünyaya gelmiş. Doğum sonrası 3. gününde sarılık nedeniyle fototerapi almış. 2. ayında Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği tanısı almış. 4 yaşında kontrol muayenesi için başvuran olguda bu süreçte aynı yıl içerisinde iki defa lens subluksasyonu nedeniyle operasyon öyküsü mevcut. EKO'sunun normal olduğu dile getirildi. 1 aydır denge kaybı ve sık düşmeleri mevcut. Nöromotor gelişim basamakları doğal olarak değerlendirildi. Tek kelimeler söyleyebiliyor. Basit emirleri yerine getirebiliyor. İlk dişinin 8. ayında çıktığı ifade edildi.

Genel durumu iyi, şuuru açık. Etrafla ilgili. Göz takibi var. 13 aylık muayenesinde tartısı 12.5 kg (0.86 SD), boyu 85 cm (0.9 SD), kulaç uzunluğu 86 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.011, üst segment uzunluğu 41 cm, alt segment uzunluğunun üst segment uzunluğuna oranı 0.93'dür. Hafif dolikosefalik, belirgin alın, derin yerleşimli gözler, kısa palpebral aralık, aşağı çekik palpebral fissürler, hafif antevort sol kulak izlendi. El bileği işareti izlendi. Ellerde hiperlaksite mevcut. Sistemik muayenesinde ek bulgu saptanmadı. Marfan sistemik skoru 3 (yaşı nedeniyle tam değerlendirilemedi) olarak değerlendirildi.

4 yaş muayenesinde tartısı 21.8 kg (1.83 SD), boyu 116 cm (+2.81 SD), baş çevresi 55.5 cm (+2.87 SD), kulaç uzunluğu 115 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.991'dir. Anne boyu 176 cm, baba boyu 191 cm olarak dile getirildi. Yüksek damak, aşağı çekik palpebral fissürler, epikantus, kısa palpebral aralık, derin yerleşimli gözler, antevort kulaklar, antiheliks belirgin, nazal septum sağa deviye, uzun ve dar burun köprüsü, bülböz burun ucu, antevort burun delikleri, üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum, uzun el ve ayak parmakları, PİF, DİF ve MKF eklemlerinde laksite artışı, baş parmak işareti bulgusu, hindfoot deformitesi, pes planus, ayak parmakları uzun, sağ ayak baş parmağında şişlik izlendi (Şekil 4.10.). Sistemik muayenesinde ek bulgu saptanmadı.



Şekil 4.10. MH-5, olgumuzun 4 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Aşağı çekik ve kısa palpebral fissürler, epikantus, derin yerleşimli gözler, antevort kulaklar, katlanmış heliks, antiheliks belirgin, nazal septum sağa deviye, uzun ve dar burun köprüsü, bülböz burun ucu, antevort burun delikleri (a, b), üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum (c), PİF, DİF ve MKF eklemlerde laksite artışı (d), başparmak işareti bulgusu (e), hindfoot deformitesi, pes planus, ayak parmakları uzun (f, g) izlendi.

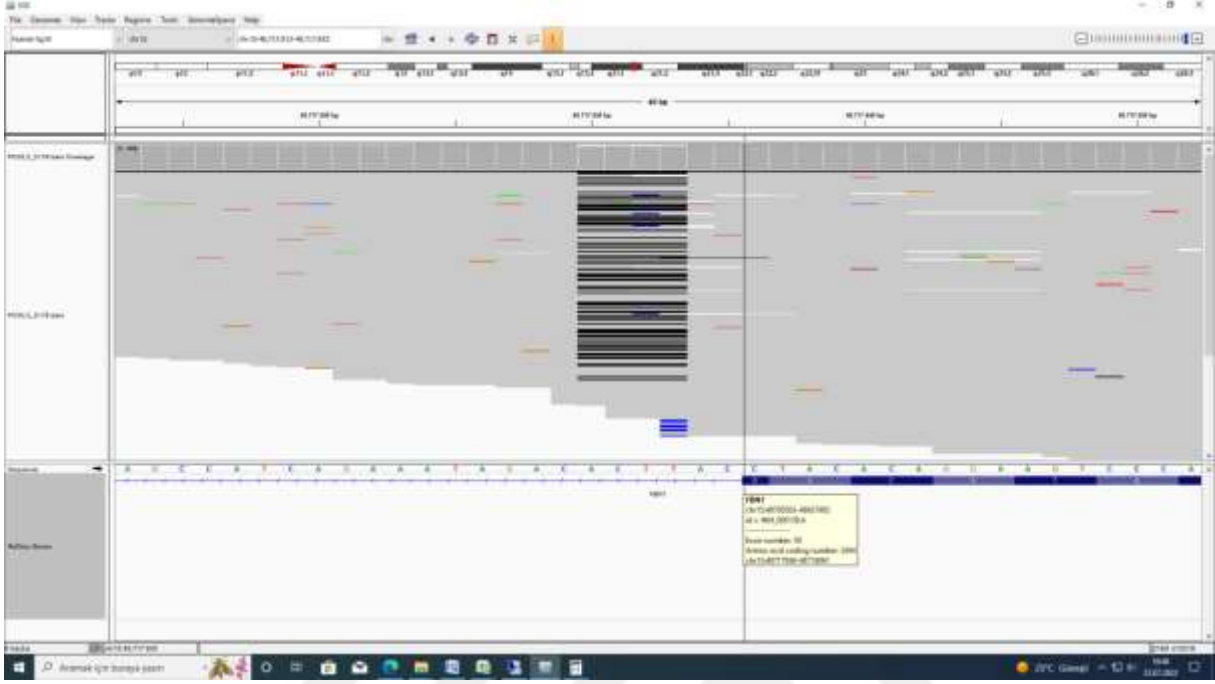


Şekil 4.11. MH-4 (III-11) ve MH-5 (IV-1) olguların aile ağacı gösterilmektedir. Ailede benzer fenotipe sahip bireyler tariflenmiştir (II-1, II-6, II-8, III-1, III-4, III-5). III-9 numaralı bireyde travma sonrası epilepsi geliştiği belirtildi. II-11, II-12 ve II-13 numaralı bireylerde ise 18-30 yaşları arasında kolon kanseri nedeniyle vefat öyküsü mevcut.

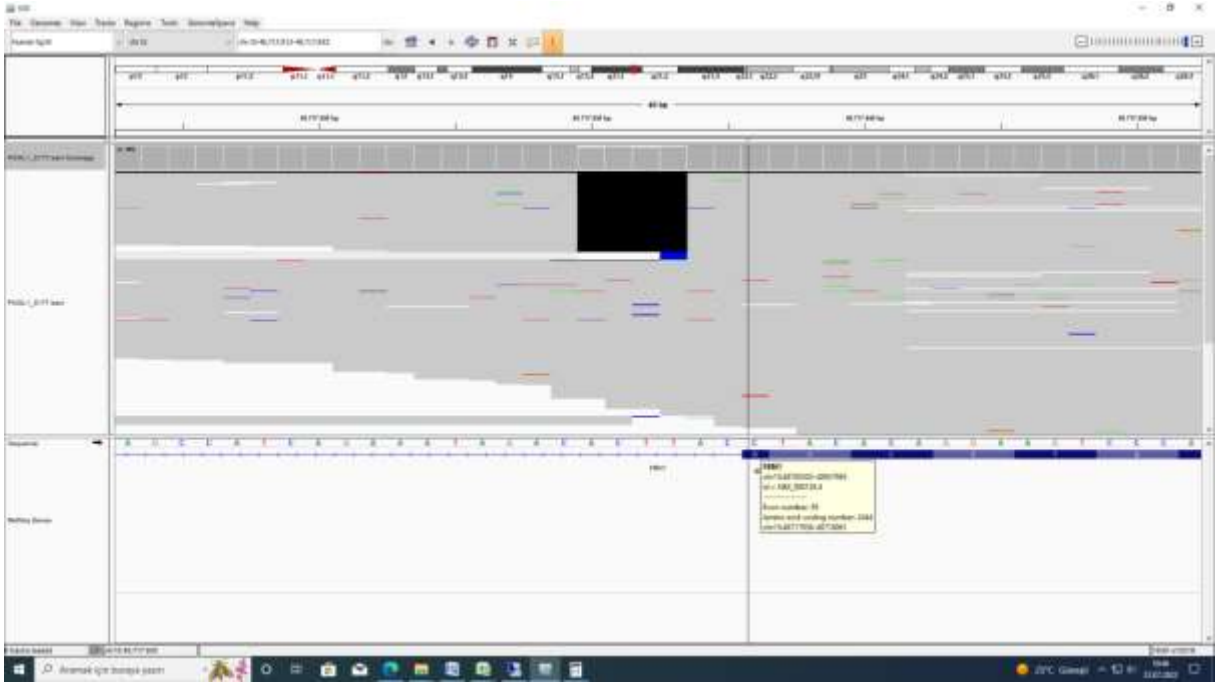
Moleküler bulgular

Olgumuzun babasının Marfan sendromu klinik ve moleküler tanısı olması, benzer etkilenmiş aile bireylerinin varlığı, aort kökü dilatasyonu, lens sublüksasyonu, sistemik skor cetvelinden 11 puan alması ve moleküler analizde *FBNI*'de c.7330+3_7330+6delAAGT heterozigot mutasyon saptanması üzerine 'Marfan sendromu' kesin moleküler tanısı konulmuştur (Şekil 4.12.). ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PM2, PP4, PP5) ve

Clinvar veritabanında 2 gönderi yer almaktadır, ilki muhtemel patojenik, ikincisi ise patojenik olarak bildirilmiştir (RCV000788937.2). Aileye genetik danışmanlık verildi.



Şekil 4.12. MH-4, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.7330+3_7330+6delAAGT varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü (NM_000138.5).



Şekil 4.13. MH-5, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.7330+3_7330+6delAAGT varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü (NM_000138.5).

4.6.1. MH-6

Klinik Bulgular

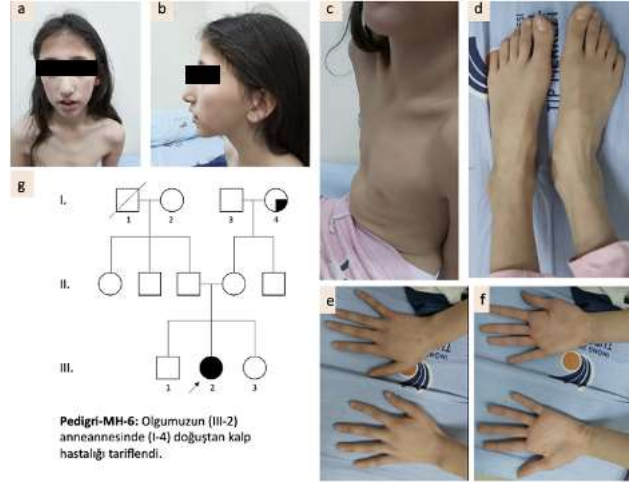
8 yaş kız olgu, 4 yaş EKO'sunda MVP, triküspit kapak prolapsusu saptanması üzerine tarafımıza Marfan ve Ehlers-Danlos sendromu ön tanılarıyla yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 28 yaşında sağlıklı anne ile 36 yaşında sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 2. yaşayan çocukları (G3P3). Annenin annesinde konjenital kalp anomalisi, babasında edinsel kalp anomalisi öyküsü tariflendi (Şekil 4.14.). Antenatal dönem takiplerinde özellik bildirilmedi. 39. GH'da C/S (mükerrer) ile 2800 gram olarak doğmuş. Doğum boy ve baş çevresi bilinmiyor. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, morarma veya siyanoz belirtilmedi. Doğumda aile kaşektik, zayıf yapıda olduğunu dile getirdi. Anne sütü 1 yaşına kadar almış, ek besine 5. ayda başlanmış. Tartı alımı geri, uzun boy tariflendi. Baş kontrolü 1-2 ay, desteksiz oturma 8 ay, emekleme 9-10. ayda, yürüme 1 yaş, heceleme 1.5 yaş, cümle kurma 2.5-3 yaşında kazanılmış. 3. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı orta.

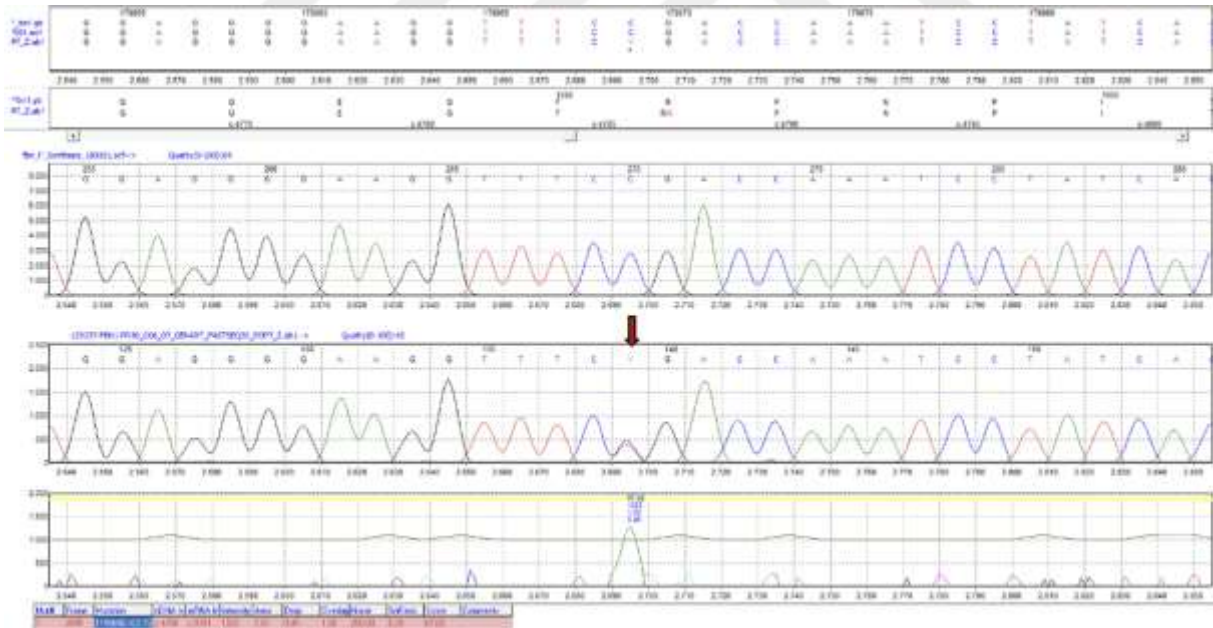
8 yaş muayenesinde tartısı 26.5 kg (53 p), 141 cm (+2.56 SD), baş çevresi 52 cm (53 p)'dir. El bileği ve başparmak işareti bulgusu, pektus karinatum, marfanoid yüz özellikleri ve hindfoot deformitesi izlendi (Şekil 4.14.). Sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Moleküler Bulgular:

Mevcut klinik bulguları ile değerlendirildiğinde Ghent tanı kriterine göre aile öyküsünün yokluğunda MFS sistemik skorunun 10 puan olması ile klinik olarak Marfan sendromu tanısı düşünüldü. *FBNI* geni dizi analizinde c.4786C>T, p.R1596* heterozigot (rs113871094) anlamsız varyantı saptandı (Şekil 4.15.). ACMG kriterlerine göre patojenik (PVS1, PM2, PP5) olarak değerlendirilmiştir. Clinvar veritabanına 13 farklı merkezden gönderi ve her birinde patojenik olduğu bildirilmiştir (RCV00002974, RCV000181534, RCV000515166, RCV000524501, RCV001170767). Klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde sonucun 'Marfan sendromu' ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır. Aileye genetik danışmanlık verildi.



Şekil 4.14. MH-6, olgumuzun 8 yaşındaki fotoğrafları gösterilmektedir. Dismorfoloji muayenesinde uzun yüz, enoftalmus, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, malar hipoplazi, uzun burun, aşağı yerleşimli kolumella, kısa filtrum, santral kesici dişler belirgin, sivri çene izlendi (a, b). Üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum (c), hindfoot deformitesi, uzun ve ince ayak parmakları (d), araknodaktili, DİF eklemlerinde laksite artışı (e, f) mevcut. Aile ağacı (g).



Şekil 4.15. MH-6, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.4786C>T, p.R1596 varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_000138.5).

4.7.1. MH-7

Klinik bulgular

14 yaş 1 aylık erkek olgu EKO'sunda aort kökü dilatasyonu (31 mm, Z skoru +2,9), asendan aorta 25 mm, transvers ark 18 mm saptanması üzerine polikliniğimize Marfan sendromu nedeniyle konsülte edildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 37 yaşında astım, diabetes mellitus (DM), gastrik ülser ile takipli anne ile 44 yaşında MI nedeniyle anjio ve by-pass öyküsü mevcut olan babanın 5. gebeliğinden 3. yaşayan çocukları (G5P3A2). 11 yaşında kız kardeşinin nefrolitiazis ve sık idrar yolu enfeksiyonu, proteinüri nedeni ile takip edildiği öğrenildi. Babanın annesinde entelektüel gerilik, algılama güçlüğü ve annenin annesinde 50 yaşında kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle vefat öyküsü olduğu öğrenildi (Şekil 4.16.).

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. Gebeliğin 1. ayında annenin direk grafi nedeniyle radyasyon maruziyeti olduğu ifade edildi. 41. GH'da dış merkezde C/S (zor doğum, hipoksi) ile 3000 gram olarak doğmuş, doğum boy ve baş çevresi bilinmiyor. Doğar doğmaz ağlaması hatırlanmıyor, ancak morarması olmuş. Doğum sonrasında pelvikalisiyel ektazi olduğu ancak 5 yaş üriner USG'de normal olarak değerlendirildiği belirtildi. Sarılık geçirmiş, 4-5 gün fototerapi almış. 8 ay anne sütü almış, 1 yaşında ek gıdaya geçilmiş. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi 12 yaşına kadar geri olarak dile getirildi. Nöromotor gelişim basamakları doğal. 9. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıfta öğrenmiş, okul başarısı iyi. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi, kalça USG normal.

16 yaş 5 aylık kontrol muayenesinde göğüs ağrısı, nefes darlığı, sık enfeksiyon geçirme öyküsü tariflendi. 6 ay aralıklarla Pediatri Kardiyoloji polikliniğinde takibi mevcut. Son yapılan EKO'sunda sol ventrikül çıkış yolu normal, aort kapağı triküspit, darlık, yetersizlik yok. STJ 29 mm, çıkan aorta 30 mm, sinüs valsava 31 mm izlenmiştir. Sağ el baş parmak metakarp fraktürü öyküsü tariflendi. Miyopi ya da herhangi bir göz problemi tariflenmedi. 11. sınıf öğrencisi, okul başarısı orta.

16 yaş 5 aylık muayenesinde tartısı 52 kg (-1.78 SD), boyu 172 cm (37 p), baş çevresi 52 cm (-3.57 SD), el uzunluğu 19 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.11, ayak uzunluğu 27 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.156, kulaç uzunluğu 178 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.034'dür. Anne boyu 165 cm, baba boyu 175 cm olarak ifade edildi. Yüksek ve dar damak, enoftalmus, malar hipoplazi, gaga ve belirgin burun, küçük çene, aşağı yerleşimli kolumella, kısa filtrum, madelung deformitesi, başparmak işareti bulgusu, el 3. parmak laterale deviye, sandal gap, hafif pektus ekskavatum, açıklığı sağa bakan hafif skolyoz, sol bacak dış yüzeyinde

ve ayakta kapiller hemanjiom izlendi (Şekil 4.16.). Sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Moleküler bulgular

Bu bulgular ışığında MFS sistemik skoru 4 puan olarak değerlendirildi. Aort kökü dilatasyonu ve sistemik skor<5 olduğundan dolayı ön planda MASS fenotipi düşünüldü. MASS fenotipi *FBNI* gen mutasyonu sonucu oluşan miyopi, aort kökü dilatasyonu, cilt ve iskelet bulguları ile karakterize bir klinik tablodur. *FBNI* geni dizi analizinde c.6659G>A, p.R2220Q heterozigot (rs780651466) varyantı saptandı (Şekil 4.17.). ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PM1, PP2, PM2, PP3) ve Clinvar veritabanına göre önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmıştır (RCV001241191, RCV001579663, RCV000663888). İn siliko tahmin parametrelerine göre Revel, Eve, Mutation Taster, MetaLR, BayesDel, fitCons hasar verici ve SIFT, FATHMM, GERP önemi bilinmeyen olarak değerlendirmiştir. Klinik, laboratuvar ve radyografik bulguları birlikte değerlendirildiğinde sonucun MASS fenotipi ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.



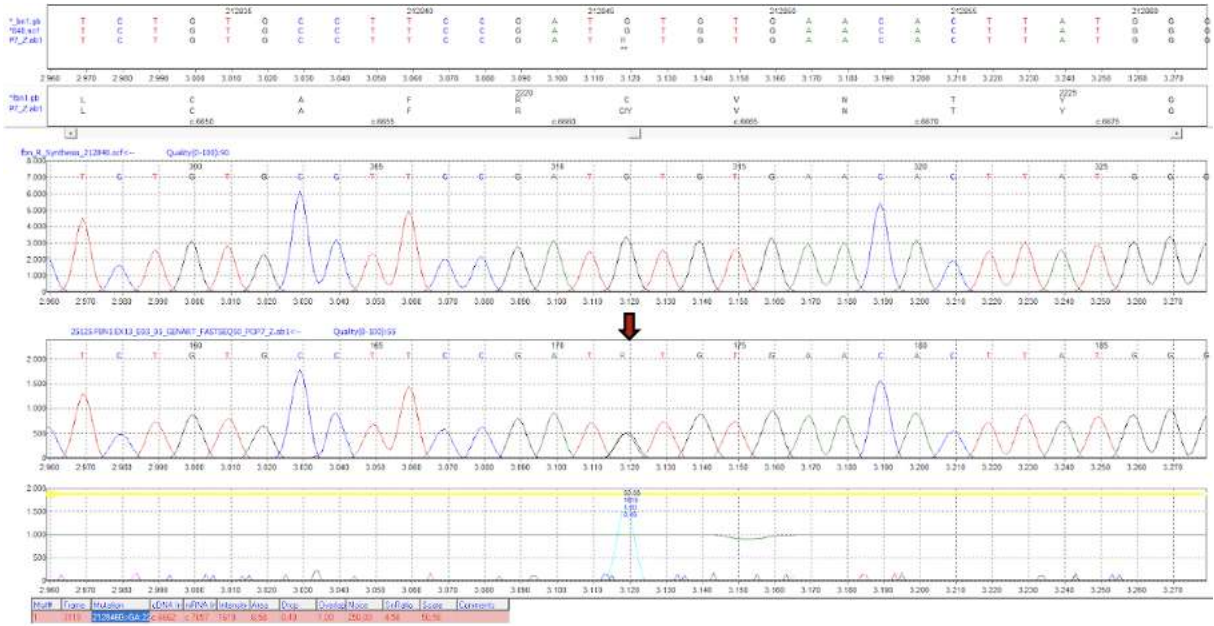
Şekil 4.16. Olgumuzun 16 yaş 5 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun yüz, dolikosefali, derin yerleşimli gözler, enoftalmus, malar hipoplazi, gaga burun, belirgin burun köprüsü, aşağı yerleşimli kolumella, düşük yerleşimli ve belirgin kulak, kısa filtrum, küçük çene (a, b), pektus ekskavatum (c), el 3. parmak ulnar deviasyon (d), baş parmak işaret bulgusu (e), hafif artmış kulaç uzunluğu (f), skolyoz (g), ince ve uzun ayak parmakları (h) mevcuttur. Aile ağacı (i).

Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olduğu dile getirildi. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi, kalça USG normal.

13 yaş 5 aylık muayenesinde tartısı 38.9 kg (-1.45 SD), boyu 159 cm (42 p), baş çevresi 56 cm (63 p), kulaç uzunluğu 167 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.05'dir. Anne boyu 160 cm, baba boyu 178 cm olarak ifade edildi. Yüksek ve dar damak, dolikosefali, enoftalmus, malar hipoplazi, bülböz burun ucu, küçük çene, pektus ekskavatum, S şeklinde torakolomber skolyoz, aksesuar meme başı, araknodaktili, DİF ve PİF eklemlerinde laksite artışı, simian çizgisi, el bileği ve başparmak işareti bulgusu, ayak parmakları ince ve uzun, sağ ayak 4-5 parmak sindaktili, bifid tırnak, hindfoot deformitesi izlendi (Şekil 4.18.).



Şekil 4.18. MH-8, 13 yaş 5 aylık olgumuzun fotoğrafları gösterilmektedir. Dolikosefali, enoftalmus, aşağı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, bülböz burun ucu, küçük çene, büyük kulaklar (a-c), pektus ekskavatum, aksesuar meme başı (d), S şeklinde torakolomber skolyoz (e), araknodaktili, simian çizgisi (f), el bileği ve baş parmak işareti bulgusu (g, h), DİF ve PİF eklemlerinde laksite artışı (i), hindfoot deformitesi (i), aya parmakları ince ve uzun, sandal gap, sağ ayak 4-5. parmak sindaktili, 5. parmak tırnak bifid görünümde (j, k) mevcut.



Şekil 4.19. MH-8, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan c.6662G>A, p.Cys2221Tyr varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_000138.4).

Moleküler bulgular

Aile öyküsü pozitifliği, aort kökü dilatasyonu ve MFS sistemik skorunun 10 puan olması ile Ghent kriterlerine göre klinik olarak Marfan sendromu tanısı konuldu. *FBNI* geni dizi analizi istendi, c.6662G>C, p.Cys2221Ser heterozigot (rs137854460) yanlış anlamlı varyantı saptandı (Şekil 4.19.). ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PM1, PP2, PM2, PM5, PP5) ve Clinvar veritabanında patojenik (RCV000017889) olarak değerlendirildi. Aynı zamanda Uniprot veritabanında da varyant patojenik olarak değerlendirilmiştir (VAR_002338). İn siliko tahmin araçlarından Revel, Eve, SIFT, Mutation Taster, FATHMM, MetaLR, MetaSVM, MetaRNN, BayesDel, fitCons, EIGEN, LRT, M-CAP hasar verici olarak değerlendirdi. Skolyoz grafisi değerlendirildiğinde S şeklinde skolyoz, radiohumeral eklem dislokasyonu izlendi. Protrüzyo asetabuli izlenmedi. Olgumuzun tanısının Marfan sendromu olduğu kanaatine varıldı. Aileye genetik danışmanlık verildi.

4.9.1. MH-9

Klinik Bulgular

EKO'da saptanan MVP, eser MY, eser AY, aort kökü dilatasyonu bulguları ile Marfan sendromu ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 44 yaşında benzer fenotipi, kalp kapak problemi olan anne ile 56 yaşında sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 3. yaşayan çocuklarıdır. G1: Olgumuz. G2: 12 yaşında kız, SS. G3: 7 yaşında, kız, uzun boy ve kalp kapak problemi tariflendi. Annenin annesinde uzun boy ve kalp problemi, dayısında da benzer fonotip dile getirildi.

38. GH'da dış merkezde NSVY ile 2960 gram tartı ile dünyaya gelmiş, boy ve baş çevresi hatırlanmıyor. Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, siyanoz belirtilmedi. Tonisitenin normal olduğu dile getirildi. Anne sütü 20 gün, sonrasında formül mama almış, ek gıdaya 5. ayda başlanmış. Tartı alımı, büyüme ve gelişmesi normal. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi. 8. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi. Yenidoğan dönemi işitme testi normal. 3-4 yaşlarında sık düşme ve çarpmaları olan olgunun muayenesinde lens dislokasyonu, miyopi ve hipermetropi tespit edildiği ve 7 yaşında dış merkezde opere edildiği öğrenildi.

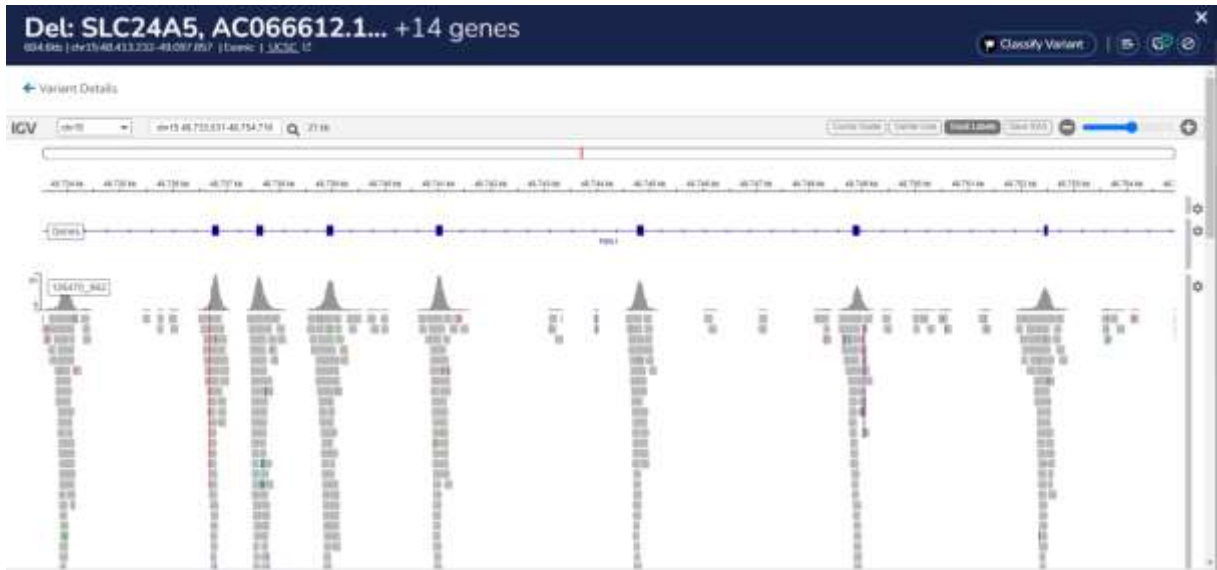
13 yaş 6 aylık muayenesinde tartısı 59 kg, boyu 176 cm, baş çevresi 54.5 cm, el uzunluğu 20 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.113, ayak uzunluğu 28 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.159, kulaç uzunluğu 179 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.017 idi. Dolikosefali, yukarı çekik palpebral fissürler, hipertelorizm, kısa filtrum, üçgen yüz, uzun burun, malar hipoplazi, enoftalmus, yüksek ve dar damak, dental maloklüzyon, araknodaktili, baş parmak işareti bulgusu, el parmak PİF eklemlerinde yaklaşık 15 derece fleksiyon kontraktürü, dirsek ekstansiyon kısıtlılığı, stria, hafif pektus ekskavatum izlendi (Şekil 4.20.).



Şekil 4.20. Üçgen, uzun ve dar yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, enoftalmus, malar hipoplazi, dar burun köprüsü, uzun ve hafif gaga burun, dolikosefali (a, b), baş parmak işareti bulgusu (c), DİF eklemlerinde laksite artışı, PİF eklemlerinde yaklaşık 15 derece fleksiyon kontraktürü (d), dirsekte ekstansiyon kısıtlılığı (e) izlenmektedir.

Moleküler Bulgular

2019 yılında polikliniğimize başvuran olgudan *FBNI* geni dizi analizi istendi. Dizi analizinde varyant saptanmayan olgu 13 yaş 6 aylık iken kontrol muayenesi için başvurduğunda TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. Gen panelinde heterozigot chr15:48413232-49097857 (684.6 kb) sınıf 1 delesyonu tespit edilmiştir (ISCN: seq [GRCH37] del15q21.1 (48413232-49097857) (Şekil 4.21.). Bu sonuç ile olgumuzun tanısı klinik ve moleküler olarak doğrulanmış oldu. Aile segregasyonu planlandı.



Şekil 4.21. MH-9, olgumuzun marfanoid habitus panelinde saptanan *FBNI* gen bölgesini içeren heterozigot chr15:48413232-49097857 (684.6 kb) delesyonunun yeni nesil dizileme görüntüsü (ISCN: seq [GRCH37] del15q21.1 (48413232-49097857).

4.10.1. MH-10

Klinik Bulgular

Onaltı aylık kız olgu; Marfan sendromu ön tanısı ile polikliniğimize yönlendirildi. Olgumuz, aralarında birinci derece kuzen evliliği olan 36 yaşında sağlıklı baba ile 33 yaşında sağlıklı annenin, dördüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan çocuğudur (G4P4Y3). Annenin ilk gebeliğinden doğan kız çocuğunun bilateral AC'de kistik adenomatoid malformasyon, bilateral renal kistik displazi tanıları ile 2 günlük iken vefat ettiği öğrenildi. Olgumuzun 11 ve 8 yaşında, sağlıklı, iki erkek kardeşi mevcut. Olgumuzun yüz görünümü açısından 8 yaşındaki erkek kardeşine benzediği ve babanın el ve ayak parmaklarının uzun olduğu ifade edildi.

Antenatal dönem takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. İlk gebeliğinden doğan çocuğunun AC'de bilateral kistik adenomatoid malformasyon ve bilateral renal kistik displazi tanısı ile vefat etmesi nedeni ile anne genetik danışmanlık alması için tarafımıza yönlendirildi. Genetik danışmanlık verilen anneye patolojik USG bulgusu saptanmayan bu gebeliği için ileri tetkik önerilmedi. Anne gebeliği sırasında ateşli, döküntülü enfeksiyon geçirmiş. Gebelikte ilaç kullanımı, radyasyona maruziyet belirtilmedi. Olgu, 38. GH'da mükerrer seksiyon endikasyonu ile yapılan C/S ile 2700 gram (25-50 p) ağırlığında, 55 cm (>90 p, 1 ay ile uyumlu) boyunda doğmuş, baş çevresi hakkında bilgi alınamadı. İlk 6 ay sadece anne sütü almış. 6. ayda ek gıdaya başlanmış. Halen anne sütü alıyor. Tartı alımı doğal. Yenidoğan döneminde tetkiklerinde fenilalanin yüksek saptanmış, kontrol tandem değerlendirilmesinde özellik saptanmamış. Desteksiz oturma 10 ay, yürüme 12 aylık iken başlamış. İlk süt dişini 4 aylıkken sürmüştü. 12 aylık iken tek tek kelime söylemeye başlamış. 6 aylık iken yapılan göz muayenesinde miyopi saptandığı öğrenildi. Takibinde miyopi derecesinin hızla ilerlediği dile getirildi. 7,5 aylık iken üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) nedeni ile başvurduğu dış merkezde dismorfik yüz görünümü olduğu belirtilerek Genetik polikliniğine yönlendirilmiş. 9 aylık iken dış merkez Genetik polikliniği tarafından değerlendirilmiş ve kromozom analizi önerilmiş. Ancak aile takiplerine devam etmemiş.

12 yaş 10 aylık iken polikliniğimize kontrol muayenesi açısından başvurdu. Yenidoğan dönemi işitme testi ve kalça USG normal olarak belirtildi. 7. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı orta olarak ifade edildi. Ebeveynleri tarafından çekingen ve sosyal olarak arkadaşlarıyla ilişkilerinin zayıf olduğu söylendi. 16 aylık iken yapılan EKO'sunda MVP ve aort kökü dilatasyonu saptandığı öğrenildi. Son yapılan EKO'sunda mitral kapakta belirgin prolapsus ve minimal yetersizlik, aort kökünde dilatasyon (3,3 cm) ve minimal aort kapak yetersizliği (Marfan sendromu ile uyumlu bulgular) izlenmiştir. 1 yıl önce >50 derece skolyoz nedeniyle opere edildiği ifade edildi. Lens dislokasyonu ve ileri derecede miyopi mevcut.

16 aylık muayenesinde tartısı 10 kg (25-50 p), boyu 91 cm (>97 p), baş çevresi 47 cm (25-50 p), el uzunluğu 9.5 cm (25-50 p), 3. parmak uzunluğu 5 cm (>97 p), kulaç uzunluğu 87 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.95'dir. Genel durumu iyi, bilinç açık. Ön fontanel 1x1 cm, arka fontanel kapalı. Aşağı çekik palpebral fissürler, bilateral enoftalmus, düz filtrum, yüksek damak, sınırdaki düşük kıvrımları az, düz heliksi olan kulak yapısı, dolikosefali, uzun yüz, aşağı sarkık, mutsuz yüz ifadesi mevcut. 8 alt çenede, 8 üst çenede olmak üzere 16 süt dişi var. Dişlerde kahverengi çizgilenme mevcut. Solunum sesleri bilateral eşit, doğal. Kalp tepe atımı normal/ritmik. S1, S2 normal. S3, ek ses yok. 1/6 sistolik üfürüm duyuldu. Bilateral dirsek

eklemi ekstansiyonu normal. Bilateral el parmakları uzun, el parmaklarında eklem laksitesi mevcut. Baş parmak ve el bileği bulgusu bilateral pozitif. Bilateral ayak parmakları uzun, bilateral ayak 4. parmak 5. parmak üzerine yerleşmiş.

12 yaş 10 aylık muayenesinde tartısı 42 kg (-1.07 SD), boyu 175 cm (99 p, +2.83 SD), kulaç uzunluğu 182 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.04'dür. Anne boyu 170 cm, baba boyu 170 cm olarak dile getirildi. Pitozis, uzun ve dar burun köprüsü, enoftalmus, üçgen yüz, belirgin burun kökü, üst dudak ince, malar hipoplazi, araknodaktili, DİF ve PİF eklemlerinde laksite artışı, el bilek ve başparmak işareti bulgusu, ayak parmakları uzun ve ince, düz tabanlık, hindfoot deformitesi, skolyoz ve operasyona sekonder skar dokusu, kifozite artışı, göğüste açık pembe strialar izlendi (Şekil 4.22.).

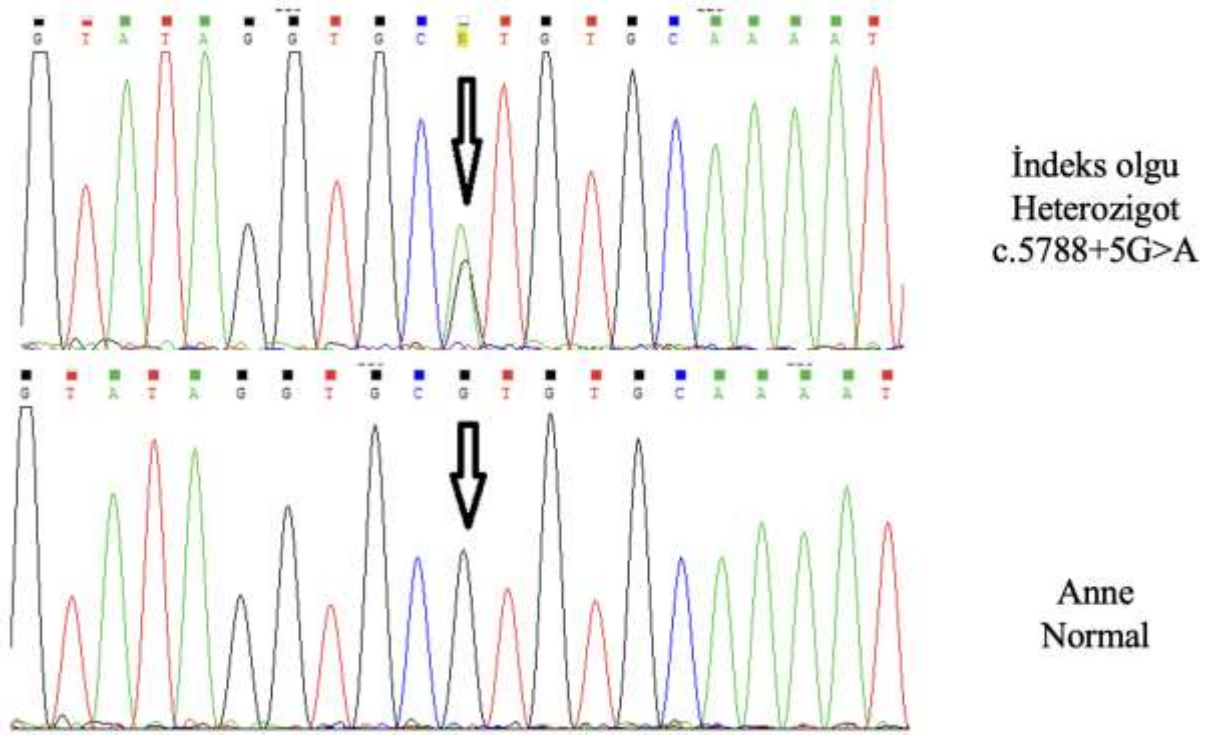


Şekil 4.22. Uzun boy, artmış kulaç uzunluğu, pitozis, uzun ve dar burun köprüsü, enoftalmus, üçgen yüz, belirgin burun kökü, üst dudak ince, malar hipoplazi, küçük çene, skolyoz ve operasyona ikincil skar dokusu, kifozite artışı, araknodaktili, ayak parmakları uzun ve ince, sandal gap, pes planovalgus izlendi.

Moleküler Bulgular

Ailede benzer fenotipe sahip bireylerin dile getirilmesinin yanında AD, EL ve sistemik skor 11 puan olması ile klinik olarak MFS tanısı konuldu. *FBNI* geni dizi analizi istendi, IVS46-5G>A (c.5788-5G>A) heterozigot varyant saptandı (Şekil 4.23.). ACMG kriterlerine göre patojenik (PM2, PP3, PP5) olarak değerlendirilmiştir. Clinvar veritabanında 12 farklı gönderi ile patojenik olarak bildirilmiştir (RCV000035236, RCV000181550, RCV000684778, RCV000781375, RCV001170536, RCV000415118). İn siliko tahmin araçlarına göre SpliceAI (0.47) splice-değiştiren (düşük), dbSNV Ada hasar verici, RF ise veri mevcut değil olarak

değerlendirildi. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları birlikte değerlendirildiğinde olgumuzun tanısının 'Marfan sendromu' ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.23. MH-10, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.5788-5G>A varyantının ve ilgili gen varyantının annesinde normal olarak tespit edildiğinin izlendiği Sanger dizileme görüntüleri.

4.11.1. MH-11

Klinik Bulgular

5 yaş 2 aylık kız olgu aort kökü dilatasyonu ve MVP saptanması üzerine Marfan sendromu ve Ehlers-Danlos sendromu ön tanılarıyla konsülte edildi.

Olgumuz aralarında akraba evliliği olmayan 9 yıllık evli 40 yaşında sağlıklı anne ile 54 yaşında sağlıklı babanın 2 gebeliğinden olan 2. çocukları (G2P2). G1: 2014 doğumlu, kız, SS. G2: Olgumuz. Ailede benzer olgu tariflenmedi (Şekil 4.24.).

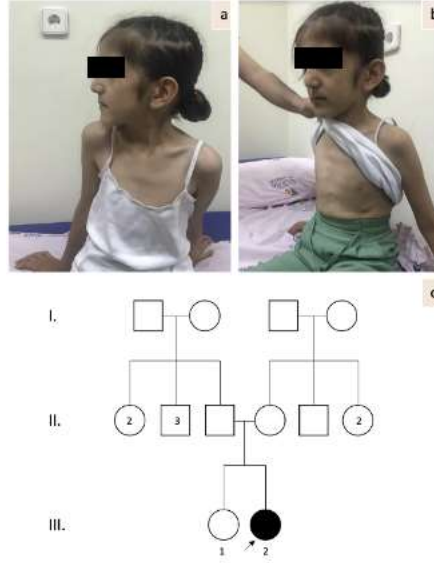
Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 38+5. GH'da sezaryen (mükerrer) ile dış merkezde 4000 gram tartı, 56 cm boy ile dünyaya gelmiş, baş çevresi hatırlanmamaktadır. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, morarma ya da siyanoz dile getirilmedi. Anne sütü 3 ay, sonrasında formül mama almış, 6. ayda ek gıdaya başlanmış. Yenidoğan dönemi işitme testi, görme muayenesi ve kalça USG normal. 3. aydan sonra hızlı uzama (yıllık 10-12 cm) ve tartı alımında gerilik ifade edildi. Baş kontrolü 2 aylıkken, desteksiz oturma 7 aylıkken, sıralama 10 aylıkken, yürüme 13 aylıkken kazanılmış. Heceleme 10 aylıkken, iki/üç

kelimeli cümle kurma 15 aylıkken başlamış. Diş sürümü 10 ay. Tuvalet terbiyesini 2,5 yaşında kazanmış. Kreşe gidiyor ve operasyon öyküsü de yok. Her iki gözde 6.5 D miyopi, lens dislokasyonu mevcut. Son yapılan EKO'sunda aort kökü dilatasyonu (29 mm), MVP, eser MY, 2.3 m/sn TY izlenmiştir. Hipofiz MRG'de hipofiz lojunda suprasellar sistem herniasyonuna sekonder parsiyel empty sella görünümü mevcuttur. Hipofiz yüksekliği 3 mm olarak ölçülmüştür. Beyin MRG'de bilateral optik sinir çevresi BOS miktarı kısmi olarak artmıştır. Suprasellar sistem herniasyonuna sekonder parsiyel boş sella görünümü mevcuttur. Torakolomber vertebra MRG normal.

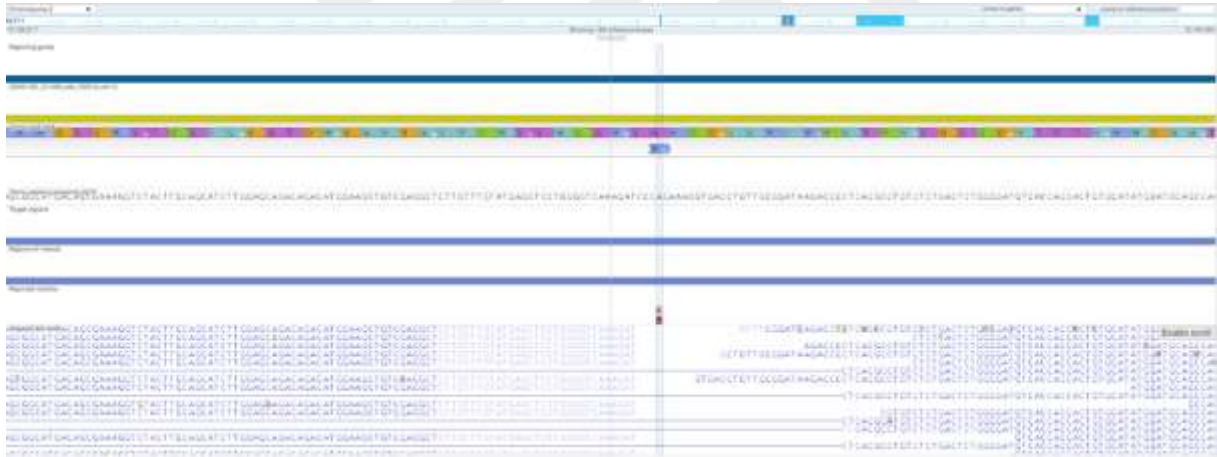
5 yaş 2 aylık muayenesinde tartısı 19 kg (53 p), boyu 120 cm (99 p, +2.14 SD), baş çevresi 53 cm (93 p), el uzunluğu 15 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.125, ayak uzunluğu 19.5 cm, ayak uzunluğunun boya oranı (0.162), kulaç uzunluğu 124 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.033'dür. Sığ orbita, sarkmış yanaklar, malar hipoplazi, enoftalmus, sol göz altında café au lait, yüzeysel venöz damarlar belirgin, belirgin burun kökü, belirgin alın, düşük kulak, belirgin kulaklar, yüksek ve dar damak, sivri çene, üste pektus karinatum altta pektus ekskavatum, hafif bilateral (sağda belirgin) laksite artışı izlendi. MKF eklemlerinde bilateral laksite artışı, bilateral klinodaktili ve bilateral çentikli simian çizgisi mevcuttur (Şekil 4.24.).

Moleküler Bulgular

Ghent nozoloji tanı kriterlerine göre AD, EL ve sistemik skoru 7 puan olması ile klinik olarak Marfan sendromu düşünüldü. *FBNI* tek gen dizi analizinde c.3794G>A, p.Cys1265Tyr heterozigot yanlış anlamlı varyantı saptandı (Şekil 4.25.). ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PM1, PP2, PM2, PM5, PP3, PP5) ve Uniprot veritabanında patojenik (VAR_076060) olarak değerlendirilmiştir. Klinik, laboratuvar ve radyoloji bulguları birlikte değerlendirildiğinde sonucun 'Marfan sendromu' ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.26. MH-11, olgumuzun 5 yaş 2 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Dolikosefali, sıg orbita, düşük ve büyük kulaklar, sarkmış yanaklar, sol göz altında cafe au lait (a, b), üstte pektus karinatum altta pektus ekskavatum (b) izlenmektedir. Aile ağacı (c).



Şekil 4.25. MH-11, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.3794G>A, p.Cys1265Tyr varyantının yeni nesil dizileme analizi görüntüsü.

4.12.1. MH-12

Klinik Bulgular

Ebeveynleri arasında akraba evliliği olmayan 56 yaşında sağlıklı anne ile 61 yaşında sağlıklı babanın 2. gebeliğinden 2. yaşayan çocukları (G2P2). 19 yaş 2 aylık erkek olgu lens subluksasyonu ve skolyoz nedeniyle operasyon öyküsü tariflendi. EKO'da aort kökü dilatasyonu, aort anevrizması saptanması üzerine Marfan sendromu ön tanısıyla tarafımıza

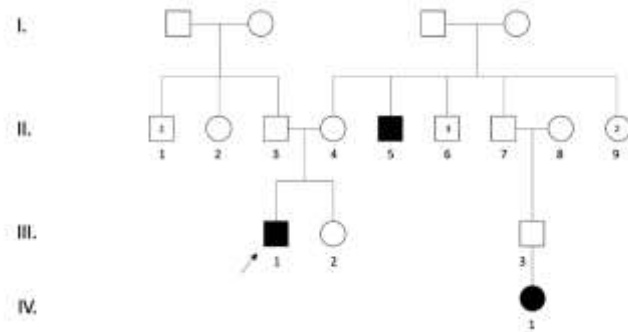
yönlendirildi. Muayenemizde uzun ve ince vücut yapısı, pektus deformitesi, araknodaktili, skolyoz operasyon skarı, lens subluksasyonu, küçük çene ve yaygın akne izlendi. Miyopi ve astigmatizm mevcut. Olgunun dayısında ve dayısının torununda da benzer şikayetler olduğu öğrenildi (Şekil 4.27.).

22 yaş 7 aylıkken kontrol muayenesi açısından başvurduğunda skolyoz nedeniyle operasyon öyküsü olduğu öğrenildi. Muayenesinde tartısı 53.8 kg (-2.21 SD), boyu 186.5 cm (95 p), baş çevresi 56.5 cm (21 p), el uzunluğu 21 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.112, ayak uzunluğu 31 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.166, kulaç uzunluğu 190 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.018'dir. Ezotrophia, uzun yüz, uzun ve gaga burun, belirgin burun kökü, malar hipoplazi, küçük ve geride yerleşimli çene, aşağı yerleşimli kolumella, minimal düşük kulaklar, üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum, yaygın akneler, dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık, kubitus valgus, bilateral başparmak PİF eklemlerinde yaklaşık 20 derece fleksiyon kontraktürü, PİF ve DİF eklemlerinde laksite artışı, araknodaktili, avuç içi çizgileri belirsiz, ayak parmakları uzun, sandal gap, halluks valgus, ayak 5. parmakları kısa, proksimalde yerleşimli?, pes planus, sırtta skolyoz operasyon skarı, omuz asimetrisi, erguvani strialar, minimal hindfoot deformitesi izlendi (Şekil 4.26.). Sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Torakal Spinal MRG'de torakal vertebralarda kolonda açıklığı sağa bakan minimal skolyoz vardır. Vertebra BT'de T3-L3 düzeyinde vertebra posterior elemanlarında korpuse uzanım gösteren özellikle üst toraksta bir kısmı korpus dışına taşan metalik yapılar izlenmektedir. Toraks BT'de torakal vertebralarda açıklığı sağa bakan hafif skolyoz izlenmektedir. Torakolomber vertebralarda çoklu seviyede posteriorda yerleştirilen vida rot sistemi ve oluşturduğu metalik artefaktlar izlenmiştir. Göğüs ön duvarında pektus ekskavatum ile uyumlu görünüm dikkat çekmiştir. Anterior mediastende retrosternal yağlı doku dansitesi hafif artmıştır (rezidü timus dokusu).

Son yapılan EKO'su MVP, MY, asendan aortada dilatasyon, aort kökü 30 mm olarak değerlendirilmiştir. Abdomen BT'de safra kesesi semikontrakte izlendi. Abdominal aorta ve dallarında diseksiyon flebi ve anevrizmatik dilatasyon izlenmedi. Torakolomber vertebra korpuslarında posterior stabilizasyona ait yaygın artefakt oluşturan transpediküler vida-rod sistemi mevcuttur. Vertebralarda osteofitik dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Vasküler yapılarda kalsifik aterosklerotik değişiklikler izlendi.



Şekil 4.26. MH-12, olgumuzun 22 yaş 7 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Olgumuzun yüz görünümü: yüksek ön saç çizgisi, geniş alın, aşağı çekik palpebral fissürler, enoftalmus, malar hipoplazi, uzun burun ve belirgin burun kökü, yukarıya dönük burun delikleri, düşük yerleşimli kulak, küçük ve geride yerleşimli çene (a,b) izlendi. Araknodaktili, iki taraflı el baş parmak fleksiyon kontraktürü (c, d), PİF ve DİF elemlerinde belirgin laksite artışı (d, e), cilt hiperelastikiyeti ve başparmak tırnak distrofisi (f) mevcut. Boydan görünümü: uzun boy (g), skolyoz operasyon skarı (h, m), üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum (ı), hindfoot deformitesi (i), pes planus (j), el bileği ve baş parmak işaretli bulgusu (k, l), pembe strialar (m) gözlemlendi.

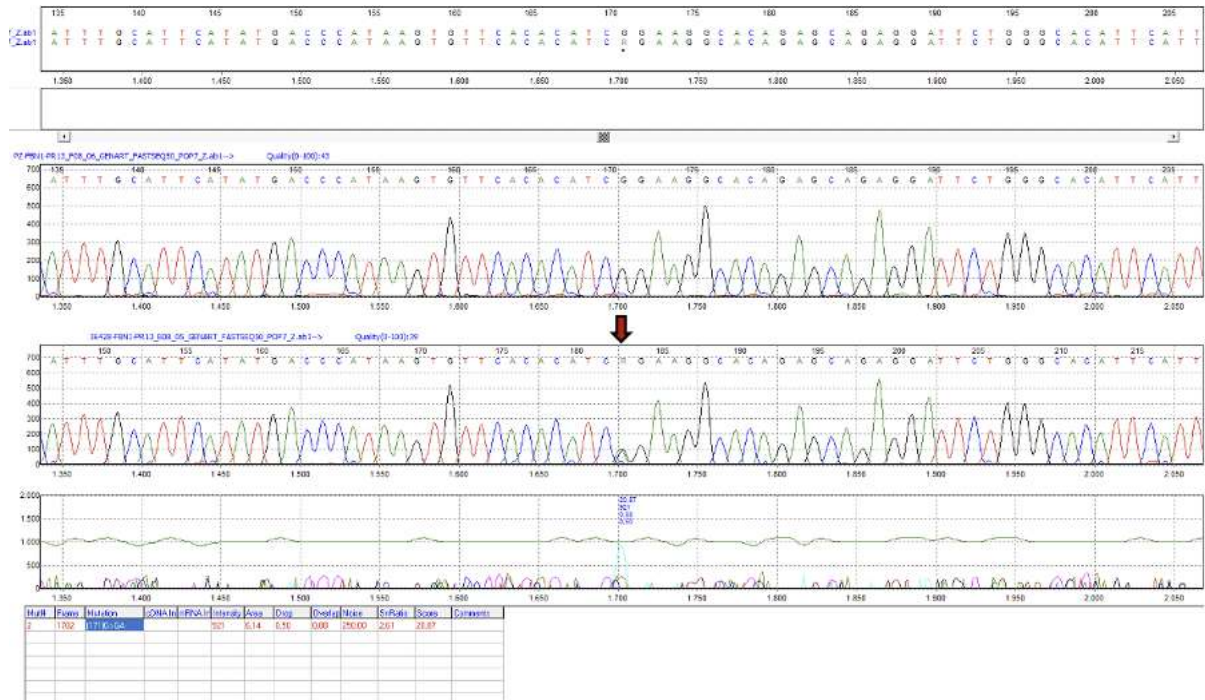


Şekil 4.27. İndeks olgu (III-1) siyah ok ile işaretlenmiştir. İndeksin dayısında (II-5) ve diğer dayısının torununda (IV-1) benzer fenotipik bulguların olduğu dile getirildi.

Moleküler Bulgular

Aile öyküsünde diğer bireylerin genetik tanısı olmasa dahi pozitif aile öyküsü olarak değerlendirildi. AD, EL ve MFS sistemik skorunun 12 puan olması ile klinik olarak MFS tanısı

konuldu. *FBNI* tek gen dizi analizinde c.6658C>T, p.R2220* (rs113001196) heterozigot varyantı saptandı (Şekil 4.28.). ACMG kriterlerine göre patojenik (PVS1, PM2, PP5) ve Clinvar veritabanında 9 farklı gönderi ile patojenik olarak değerlendirilmiştir (RCV000701161, RCV000181574, RCV000035250, RCV001192803, RCV001374837, RCV000999751, RCV000622816). İn siliko tahmin araçları BayesDel, AloFT, EIGEN, FATHMM, LRT, Mutation Taster hasar verici olarak değerlendirmiştir. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde sonucun ‘Marfan Sendromu’ ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.28. MH-12, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.6658C>T, p.R2220* varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.

4.13.1. MH-13

Klinik Bulgular

9 yaş 3 aylık kız olgu Caroli hastalığı ve bilateral görme, işitme kaybı, cafe au lait lekeleri, nörofibrom bulguları ile genetik konsültasyon amacıyla polikliniğimize yönlendirildi.

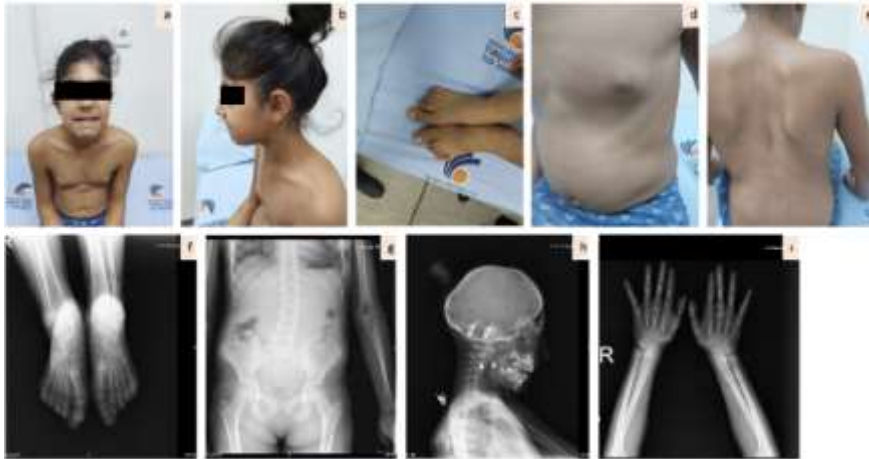
Olgumuz aralarında 3. derece kuzen evliliği olan 30 yaşında cafe au lait lekeleri ve pektus deformitesi mevcut olan anne ile 37 yaşında sağlıklı babanın 2. gebeliğinden 2. çocukları. Ailede benzer olgu tariflenmedi.

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 38.GH'da sezaryen (C/S nedeni mükerrer) ile dış merkezde 2000 gram tartı ile dünyaya gelmiş, boy ve baş çevresi bilinmiyor. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, siyanoz veya morarma belirtilmedi. Anne sütü ve formül mama 1.5 yaşına kadar almış, ek gıdaya 6. ayda başlanmış.

Yenidoğan dönemi işitme taraması, görme muayenesi ve kalça USG normal. Tartı alımı, büyüme ve gelişmesi geri olarak ifade edildi. Baş kontrolü 3. ayda başlamış, emekleme 7-8 ay, yürüme 1.5 yaşında kazanılmış. Hecelemeleri 1 yaşında başlamış ve cümle kurması da 2 yaş olarak dile getirildi. Entelektüel gerilik izlendi, 4. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı yeni yeni öğreniyor. Kaynaştırma eğitimi ve özel eğitim desteği aldığı ifade edildi. 3 yaş 7 aylık iken yapılan Abdomen USG'de karaciğer (KC) normal boyutta, ekosu belirgin olarak kabalaşmış izlendi. KC'de yaygın en büyüğü sol lobda 35*25 mm boyutta olmak üzere ve bazıları yoğun içerikli safra yolları ile ilişkili çok sayıda değişik boyutlarda kist izlendi (Caroli hastalığı?). Dalak hilusunda 1 cm çaplı aksesuar dalak ile uyumlu görünüm izlenmiştir. 7 yaşında kulakta akıntı şikayeti ile poliklinik muayenesinde sol polipli kronik otitis media, akıntılı sağ timpanik membran izlenmesi üzerine istenen temporal kemik BT'de adenoid hipertrofik olup nazofarenks hava sütununu daraltmaktadır. Sinüs ve etmoid hücrelerde solda belirgin olmak üzere bilateral mastoid hücrelerde ve orta orta kulak kesiminde, sol orta kulak kemik zincir bütünlüğünü bozan yumuşak doku dansiteleri izlenmektedir. Olguya sol timpanomastoidektomi, meatoplasti, TORP ile işitme rekonstrüksiyonu uygulanmıştır. Operasyon sonrasında kolesteatom ön tanısıyla biyopsi alınan olgunun histopatolojik tanısı kolesteatom ile uyumlu izlenmiştir. 8 yaşında istenen Torakal Vertebra BT lomber vertebral kolonda açıklığı sağa bakan minimal skolyoz, lomber lordoz düzleşmiş olarak değerlendirildi. Aksiyel kesitlerde yaklaşık T5 ve T8 sol nöral foramen seviyesinde nöral foramenleri genişleten yumuşak doku dansitesinde lezyonlar izlenmektedir (nörofibrom?). Kontrastlı MRG ile değerlendirilme yapılması önerilir şekilde raporlanmıştır. 2019 yılında işitme kaybı (iletim tipi ve sensörinöronal) ile kontrol muayenesi başvurusunda muayenede sağ kulakta seröz otitis media tespit edilmesi üzerine istenen Temporal MRG'de sağda mastoid hücrelerde T1, T2 hiperintens difüzyon kısıtlanması göstermeyen kolesterol granülomu ile uyumlu olabilecek lezyon görünümleri mevcuttur. T1 hiperintensitesi nedeniyle lezyonun kontrastlanması değerlendirilememiştir. Sağ kulağından da opere olmuştur. 2 kez de temporalde anterior sineşi, mikrosferofaki ve lens temporalde sublukse bulgularıyla genel anestezi altında sol lens ekstraksiyonu, skleral fikse IOL ve ön vitrektomi uygulandığı öğrenildi. İnguinal herni açısından da operasyon öyküsü olduğu dile getirildi. 9 yaş 6 aylık iken istenen Abdomen USG'de KC kraniokaudal 12 cm boyutta izlendi. KC parankimi

heterojen kabalaşmış görünümündedir. Sol lobda belirgin olmak üzere perivasküler eko artışı dikkat çekmiştir. Sol lobda intrahepatik safra yollarında belirginleşme ve safra yolu ile ilişkili ekojen duvar yapısına sahip kistik görünüm izlendi. 9 yaş 8 aylık iken istenen MRG anjiyografide intrahepatik safra yollarında daralma ve genişlemeler şeklinde hafif dilatasyon izlenmiştir. Pankreatik kanal distal kesimde hafif dilate izlenmiştir ve koledok çapı 5 mm olarak ölçülmüştür. Benzer zamanlarda istenen beyin MRG’de sol maksiller sinüste retansiyon kisti mevcuttur. Adenoid doku hipertrofik görünümündedir. Her iki laterale ventrikül hafif dilate izlenmektedir. Lomber vertebral MRG’de lomber lordoz normaldir. Skolyoz izlenmemiştir. Lomber düzeyde nöral foramenleri ekspanse eden T2 hiperintens kontrast tutmayan nodüler lezyonlar mevcuttur (nörofibrom?). Servikal vertebra MRG’de C4-C7 düzeyinde bilateral nöral foramenleri ekspanse eden T2 hiperintens kontrast tutmayan nodüler lezyonlar mevcuttur (nörofibrom?). Torakal Vertebra MRG’de T9 düzeylerinde daha belirgin olmak üzere nöral foramenleri ekspanse eden T2 hiperintens kontrast tutmayan nodüler lezyonlar dikkat çekmektedir (nörofibrom?). Yakın zamanda istenen skolyoz tetkiki de normal olarak değerlendirilmiştir.

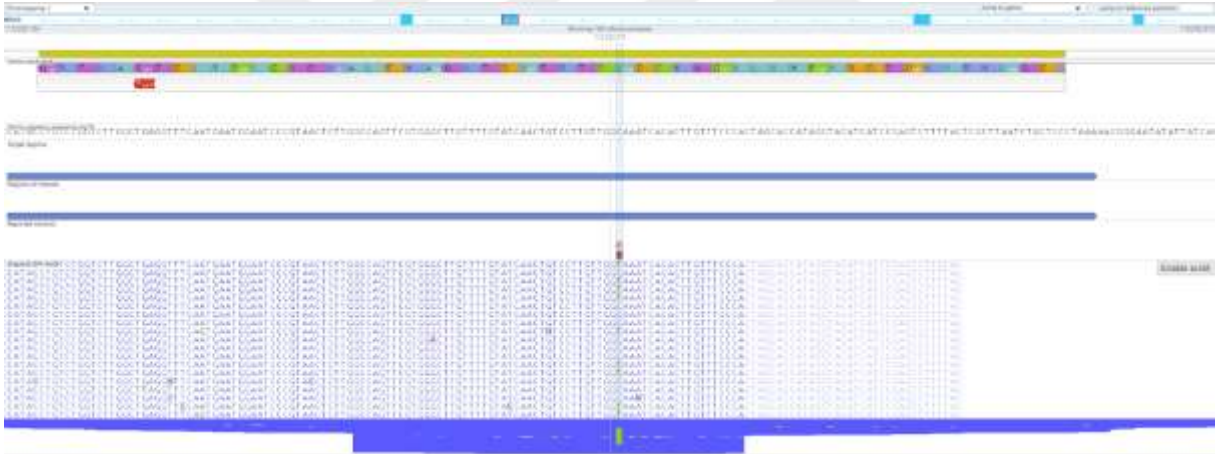
9 yaş 6 aylık muayenesinde tartısı 28 kg (30 p), boyu 130 cm (20 p) ve baş çevresi 50 cm (4 p) olarak değerlendirilmiştir. Olgumuzda belirgin oksiput, uzun yüz, yüz asimetrisi, trismus, buruşmuş ağız görünümü, belirgin santral kesici dişler, büyük kulaklar, sinofri, pitozis, aşağı çekik palpebral fissürler, orta yüz hipoplazisi, uzun burun, pektus ekskavatum, el 5. parmak hafif klinodaktili, el 4. ve 5. parmaklar arasında açıklık, izole ayak baş parmak büyüklüğü, skolyoz, çok sayıda cafe au lait ve nörofibrom izlendi (Şekil 4.29.).



Şekil 4.296. Olgumuzun 9 yaş 6 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun ve dar yüz, kalın kaşlar, sinofri, pitozis, aşağı çekik palpebral fissürler, belirgin nazolabial oluk, yüz asimetrisi, uzun filtrum, ağız çevresi kaslarda kasılma, geride yerleşimli çene (a, b), belirgin oksiput (b, h), büyük ayak baş parmağı (c, f), cafe au lait (d, e), skolyoz (g), el 4. ve 5. parmaklar arası açıklık (i) izlenmektedir.

Moleküler Bulgular

Mevcut klinik bulgular doğrultusunda MFS sistemik skoru 3 puan olarak değerlendirildi. Ön tanıda ilk aşamada Nörofibromatozis tip 1 düşünüldü. NF1 geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. Beraberinde ön tanıda *FBNI* geni ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünülme de marfanoid özelliklerinden dolayı dizi analizi istendi. *FBNI* geni dizi analizi sonucunda c.6659G>A, p.R2220Q heterozigot (rs780651466) varyantı saptandı (Şekil 4.30.). ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PM1, PP2, PM2, PP3) ve Clinvar veritabanına göre önemi bilinmeyen varyant olarak sınıflandırılmıştır (RCV001241191, RCV001579663, RCV000663888). İn siliko tahmin parametrelerine göre Revel, Eve, Mutation Taster, MetaLR, BayesDel, fitCons hasar verici ve SIFT, FATHMM, GERP önemi bilinmeyen olarak değerlendirmiştir. Klinik, laboratuvar ve radyografik bulguları birlikte değerlendirildiğinde sonucun MASS fenotipi ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.30. MH-13, olgumuzun *FBNI* geni dizi analizinde saptanan heterozigot c.6659G>A, p.R2220Q varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü (NM_000138.4).

4.14.1. MH-14

Klinik Bulgular

21 yaş 9 aylık erkek olgu yakın zamanda MI geçirmiş. İlk anjiyosu sonrasında kontrol muayenesinde stentte daralma olunca yıl içerisinde yapılan EKO'sunda sinüs valsalva 3,8 cm, hafif azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu, min 1 MY izlenmesi ve beraberinde artmış eklem hareketliliği olması üzerine bağ dokusu bozuklukları açısından tarafımıza yönlendirildi.

Olgumuz aralarında akraba evliliği olmayan (aynı köy) 25 yıllık evli 47 yaşında sağlıklı anne ile 51 yaşında DM, hipertansiyon (HT) ile takipli babanın 2. gebeliğinden olan 3. çocukları (G2P2, ikiz eşi). G1: 24 y, erkek, SS. G2: Olgumuz, ikiz eşi, erkek, hipertiroidi ile takipli, operasyon öyküsü mevcut. Ailede benzer olgu tanımlanmıyor. Ortaokul mezunu, mental durumu iyi. Sol gözde strabismus ve sağ gözde ambliyopi nedeni ile operasyon öyküsü tariflendi. İnguinal herni nedeniyle çocukluk çağı döneminde operasyon öyküsü mevcut.

Muayenesinde tartı 62 kg (13 p), boy 176 cm (48 p), baş çevresi 55.5 cm (7 p), el uzunluğu 19.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.110, ayak uzunluğu 25.5 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.144, kulaç uzunluğu 178.5 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.014 idi. Anne boyu 160 cm, baba boyu 173 cm olarak dile getirildi. Yüksek ve dar damak, derin yerleşimli gözler, epikantus, dişlerde şekil bozukluğu, sol elde simian çizgisi, PİF'lerde belirgin olmak üzere PİF, DİF, dirsek ve diz eklemlerinde laksite artışı, PİF eklemlerinde belirginleşme, pektus karinatum üstte, altta pektus ekskavatum, kubitus valgus, yaygın tüylenme artışı, ayak parmakları uzun, sandal gap, pes planus izlendi (Şekil 4.31.). Kemik survey istendi. Göz muayenesi normal olarak değerlendirildi. Marfanoid habitus gen paneline alındı.

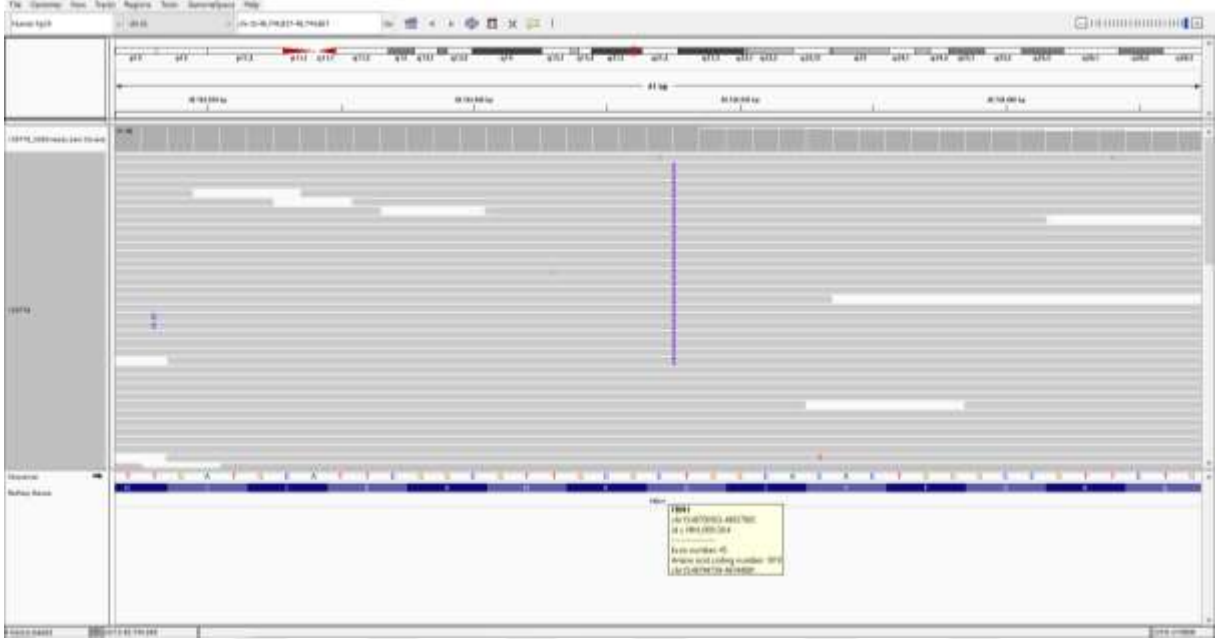


Şekil 4.31. Uzun, dar ve üçgen yüz, malar hipoplazi, derin yerleşimli gözler, epikantus, bulböz burun ucu (a, b), yaygın tüylenme artışı (c), pektus karinatum üstte, altta pektus ekskavatum (d), PİF'lerde belirgin olmak üzere PİF, DİF, dirsek ve diz eklemlerinde laksite artışı, PİF eklemlerinde belirginleşme (e, f), ayak parmakları uzun, sandal gap (g) izlendi.

Moleküler Bulgular

Mevcut klinik bulgularla olgumuzun MFS sistemik skoru 5 puan olarak değerlendirildi. Olgumuzda aort kökü dilatasyonun yanında sistemik skor <7 olduğundan dolayı ön tanıda MASS fenotipi düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus paneline alındı. *FBNI* geni ekzon 45'de c.5456dupA, p.Arg11820fs heterozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik

(PVS1, PM2) varyantı saptandı (Şekil 4.32.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi izlenmedi. İn siliko tahmin araçlarına göre SpliceAI iyi huylu olarak değerlendirmektedir. Klinik, laboratuvar ve radyografik verileri birlikte değerlendirildiğinde olgumuzun tanısının MASS fenotipi olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.32. MH-14, olgumuzda tespit edilen *FBNI* geni c.5456dupA, p.Arg11820fs heterozigot varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü.

4.15.1. MH-15

Klinik Bulgular

11 yaşında kız olgu aort kökü dilatasyonu, MY ve marfanoid görünüm bulgularıyla tarafımıza yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan (aynı köy) 49 yaşında sağlıklı baba ile 44 yaşında sağlıklı annenin 6 gebeliğinden 5 yaşayan çocuğu mevcut (G6P6Y5). G2: 3 günlükken prematürite, hipotonisite, İUGG nedeniyle vefat ettiği öğrenildi ve sarışın olduğu belirtildi. Ailede benzer etkilenmiş birey tariflenmedi.

Antenatal dönem takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 40. GH'da dış merkezde C/S (oligohidramnios, fetal bradikardi) ile 2700 gram tartı, 52 cm boy ile dünyaya gelmiş, baş çevresi hatırlanmamaktadır, ancak büyük olduğu dile getirildi (ventrikülomegali). Yarık damak, hafif makrosefali, sağ ayakta pes ekinovarus, pektus karinatum dile getirildi. Anne sütü yarık damaktan dolayı hiç almamış, formül mama ile beslenmiş. Ek gıdaya 1 yaşında yarık damak operasyonundan sonra başlanmış. Tartı alımı geri. Nöromotor gelişim basamakları

detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi. 6. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi. 6 aylıkken iki defa afebril tarzda nöbet geçirdiği ve sonrasında tekrarlamadığı ifade edildi. EEG normal olarak değerlendirilmiştir. Yarı damak, kulak zarı perforasyonundan dolayı iki kulağına tüp takılmış. Strabismus nedeniyle 10 yaşında operasyon öyküsü mevcut ve kardiyak anomalilerinden dolayı 4 yaşında anjio hikayesi dile getirildi. Nazal septum sola deviasyonu mevcut, 18 yaşında operasyon planlandığı ifade edildi. Sol gözde dışa bakış kısıtlılığı mevcut. 2011 yılında yapılan Beyin MRG’de bifrontal ekstraaksiyel BOS mesafeleri hafif dilate görünümde izlenmiştir. Ciltte kuruluk ve atopik dermatit nedeniyle bir dönem tedavisi aldığı öğrenildi. Enürezis noktürna nedeniyle 8 yaşından beri takip altındadır. Son yapılan EKO’sunda ADO II ile kapatılmış PDA, aort kökü dilatasyonu (29 mm), eser 1. derecede MY izlenmiştir.

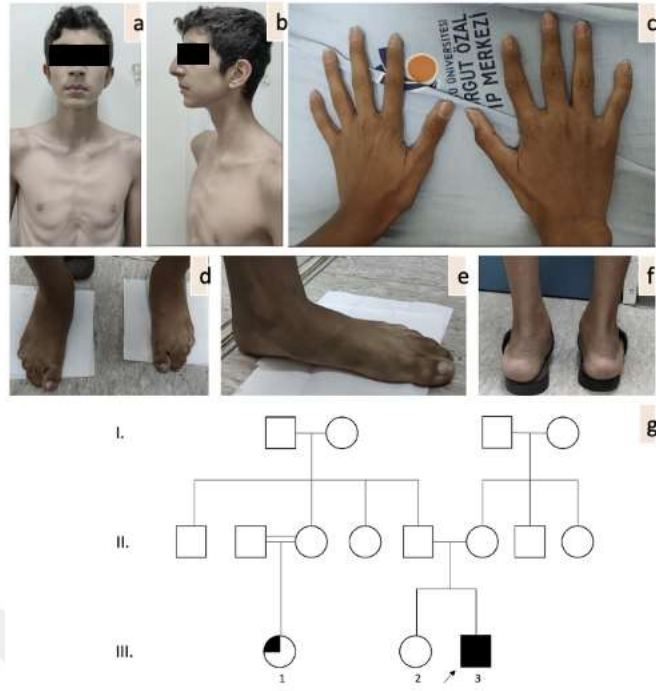
11 yaş 7 aylık muayenesinde tartısı 22.24 kg (-3.4 SD), boyu 130.5 cm (-2.93 SD), baş çevresi 53 cm (29 P), el uzunluğu 15.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.118, ayak uzunluğu 20 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.153, kulaç uzunluğu 129 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.98’dir. *Frontal bossing*, skafosefalik görünüm, kraniosinostoz, geniş alın, hipertelorizm, aşağı çekik palpebral fissürler, proptozis, strabismus, Duane sendromu (gözlerde dışa bakış kısıtlılığı), burun köprüsü sol yüzünde yaklaşık 0.5*0.2 cm boyutlarında nevüs, geride yerleşimli çene, antevort burun delikleri, üst dudak ince, yüksek ve dar damak, dişlerde kalabalıklaşma ve şekil bozukluğu, uzun ve ince el parmakları, PİF ve DİF eklemlerinde hafif laksite artışı, yüzeyel venöz damarlar belirgin, kadifemsi cilt, pektus karinatum, aksesuar meme başı, sandal gap, pes cavus, pes ekinovarus, halluks valgus, araknodaktili, sağ ayak parmak 2-3 kutanöz sindaktili izlendi (Şekil 4.33.).



Şekil 4.33. Olgumuzun 11 yaş 7 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Kraniosinostoz, geniş alın, yüksek ön saç çizgisi, aşağı çekik palpebral fissürler, proptozis, hipertelorizm, strabismus, derin yerleşimli gözler, malar hipoplazi, geride yerleşimli çene, düşük ve arkaya doğru yer değiştirmiş kulaklar (a, b), pektus karinatum (c), pes cavus (d), yüzeysel venöz damarlarda belirginleşme (e), yüksek-dar damak (f) ve bifid uvula (g) izlenmektedir.

Moleküler Bulgular

Olgumuzda izlenen klinik bulgularla ön tanıda Loeys-Dietz sendromu düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus yeni nesil dizileme gen paneline alındı ve *TGFBR2* geninde c.1574C>G, p.Pro525Arg (NM_00342.5) heterozigot de novo yanlış anlamlı varyantı saptandı (Şekil 46-48). ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PM1, PP2, PM2, PP3) olarak değerlendirildi ve Clinvar veritabanında gönderi girişi olmadığı tespit edildi. İn siliko tahmin araçlarına göre Revel, Eve, Mut Assesor, MetaLR, MetaSVM, MetaRNN, BayesDel, DEOGEN2, EIGEN, FATHMM, LRT, M-CAP, MVP, MutPred, Mutation Taster, SIFT, PROVEAN patojenik veya hastalık yapıcı olarak değerlendirilmiştir. Klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları birlikte değerlendirildiğinde olgumuzun tanısının Loeys-Dietz sendromu tip 2 olduğu sonucuna varılmıştır. Aileye mevcut hastalık hakkında genetik danışmanlık verildi.

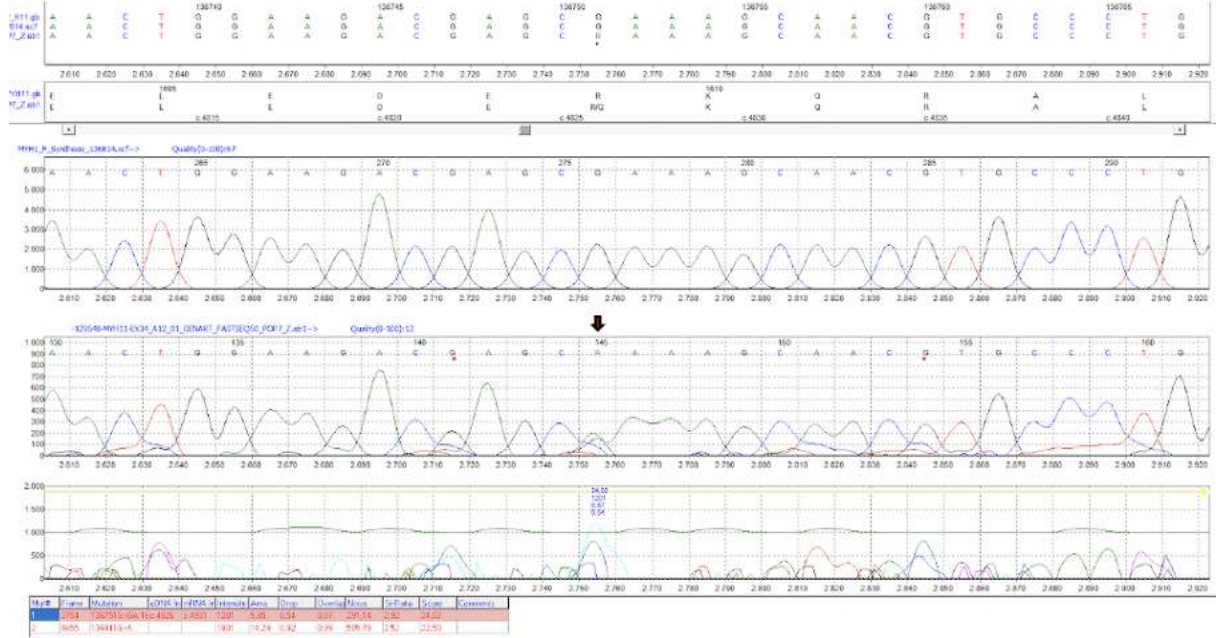


Şekil 4.37. Dolikosefali, aşağı çekik palpebral fissürler, hipertelorizm, uzun ve gaga burun, düşük yerleşimli ve belirgin kulaklar, malar hipoplazi, geride yerleşimli çene (a, b), araknodaktili, el 5. parmak klinodaktili (c), ince ve uzun ayak ve parmakları (d, e), pes planovalgus, hindfoot deformitesi (f) izlenmektedir. Aile ağacı (g). Probandımızın halasının 8 yaşındaki çocuğunda (III-1) Down sendromu mevcut olduğu belirtildi.

Moleküler Bulgular

Olgumuzun MFS sistemik skoru 6 puan olarak değerlendirildi. Revize Ghent nosoloji kriterlerine göre MFS kriterlerini karşılamasa da olgudan *FBNI* geni dizi analizi istendi. *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili hasar verici/muhtemel hasar verici varyant saptanmadı. TED tabanlı marfanoid habitus yeni nesil dizileme gen paneline alındı. *MYH11* geninde heterozigot c.4826G>A, p.Arg1609Gln ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.38.). *MYH11* geni ‘Ailesel torasik aort anevrizması tip 4’, ‘Megasistis-mikrokolon-bağırsak hipoperistalsis sendromu 2’ ve ‘Visseral miyopati’ klinik tabloları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı klinik önemi bilinmeyen olarak Ailesel torasik aort anevrizması 4 (RCV001852317), Ailesel torasik aort anevrizması ve aort diseksiyonu (RCV001181814) ve klinik önemi bilinmeyen (RCV000182524) olarak 3 giriş mevcuttur. İn siliko tahmin araçlarından Mutation Taster, GERP, GenoCanyon, fitCons zarar verici olarak değerlendirirken SIFT iyi huylu olarak değerlendirmektedir. Saptanan varyantın patojenitesinin netleştirilebilmesi amacıyla konfirmasyon ve aile segregasyon çalışması planlandı, aynı varyant babada da heterozigot olarak saptandı. Babada herhangi bir klinik tablo tariflenmediğinden ve *MYH11* geni ile

ilişkilendirmiş üç sendromun da bulguları olgumuzda mevcut olmadığından dolayı saptanan değişimin olgumuzun klinik tablosunu açıklamadığı düşünüldü. YND datalarının yıllık yeniden analizi ve ileri moleküler analizler açısından aileye bilgi verildi.



Şekil 4.38. MH-16, olgumuzda saptanan *MYH11* geni heterozigot c.4826G>A, p.Arg1609Gln varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_002474.3).

4.17.1. MH-17

Klinik Bulgular

EKO'da MVP, eser MY saptanan olgu tarafımıza Marfan sendromu nedeniyle genetik konsültasyon amacıyla yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği yok. 42 yaşında kalp kapak problemi, pektus karinatum tarifleyen anne ile 38 yaşında MI nedeniyle vefat etmiş babanın 4. gebeliğinden 3. yaşayan çocukları (G4P3). G2, olgumuz. Abisinde (18 y) pektus ekskavatum olduğu öğrenildi kalp kapak problemi dile getirilmedi. Annenin babasında by-pass öyküsü tariflendi (Şekil 4.40.).

40.GH'da dış merkezde C/S (mükerrer) ile 3500 gram tartı ile dünyaya gelmiş, boy ve baş çevresi hatırlanmamaktadır. Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi.

Anne sütü 2 yaşına kadar almış, ek gıdaya 6. ayda başlanmış. Tonisite normal olarak belirtildi. Tartı alımı, büyüme gelişmesi normal. Nöromotor gelişim basamakları doğal olarak

değerlendirildi. 11. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı kötü.

16 yaş 2 aylık muayenesinde 55.9 kg (11 p), boyu 168 cm (19 p), baş çevresi 56 cm (20 p), kulaç uzunluğu 169 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.005'dir. Gaga burun, belirgin kulaklar, minimal araknodaktili, pektus ekskavatum, kifozite artışı, sırtta pembe strialar izlendi (Şekil 4.39.). Sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

17 yaş 1 aylık muayenesinde tartısı 58.9 kg (12 p), boyu 169 cm (13 p), baş çevresi 58 cm (62 p), el uzunluğu 19 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.112, ayak uzunluğu 25 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.147, kulaç uzunluğu 165.5 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.979'dur. Anne boyu 150 cm, baba boyu 180 cm olarak dile getirildi. Eğimli alın, derin yerleşimli gözler, yukarı çekik palpebral fissürler, gaga burun, malar hipoplazi, yüksek damak, solda preaurikular tag, antiheliks belirgin, aşağı yerleşimli kolumella, pektus ekskavatum, sol ön kolda lateral yüzeyde yaklaşık 1*0.5 cm cafe au lait, aksesuar meme başı, sırtta pembe strialar, kifozite artışı, hindfoot deformitesi izlendi.

Moleküler Bulgular:

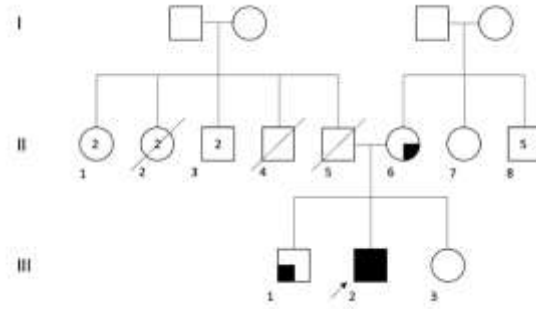
MFS sistemik skoru 5 olarak değerlendirildi. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *NOTCH1* geninde ekzon 11'de c.1750G>A, p.Val584Ile rs763886355 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PP2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.41.). Clinvar veritabanında klinik önemi bilinmeyen olarak 2 farklı gönderi mevcuttur (RCV001349486, RCV001527334). İn siliko tahmin araçlarına göre Mutation Taster, GERP, GenoCanyon, fitCons hasar verici olarak değerlendirmektedir. *NOTCH1* geni 'Adams-Oliver sendromu 5' ve 'Aort kapak hastalığı 1' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. İlgili gen varyantı annede normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.42.). Baba vefat ettiğinden dolayı Sanger dizileme çalışılmadı. Patojenitesi tam manasıyla aydınlatılamamıştır, kardeşinden çalışılması düşünüldü. YND verileri tekrar incelendiğinde olgumuzun klinik tablosunu açıklayabilecek ek genotipik değişiklik saptanmadı.

Aynı zamanda *LTBP2* geninde ekzon 34'de c.5056G>A, p.Val1686Ile rs139734678 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, BP6) varyant saptanmıştır (Şekil 4.43.). Clinvar veritabanında mevcut varyant ile ilgili klinik önemi bilinmeyen (RCV001120579, RCV001120580) ve muhtemel iyi huylu (RCV002069962) olmak üzere gönderiler mevcuttur. İn siliko parametrelerin çoğunluğu iyi huylu olarak değerlendirmektedir. *LTBP2* geni ilişkili fenotipler otozomal resesif kalıtım paterni göstermektedir, oküler bulgular izlenmektedir ve annede de aynı varyant heterozigot olarak saptanmıştır (Şekil 4.44.). Bütün bu

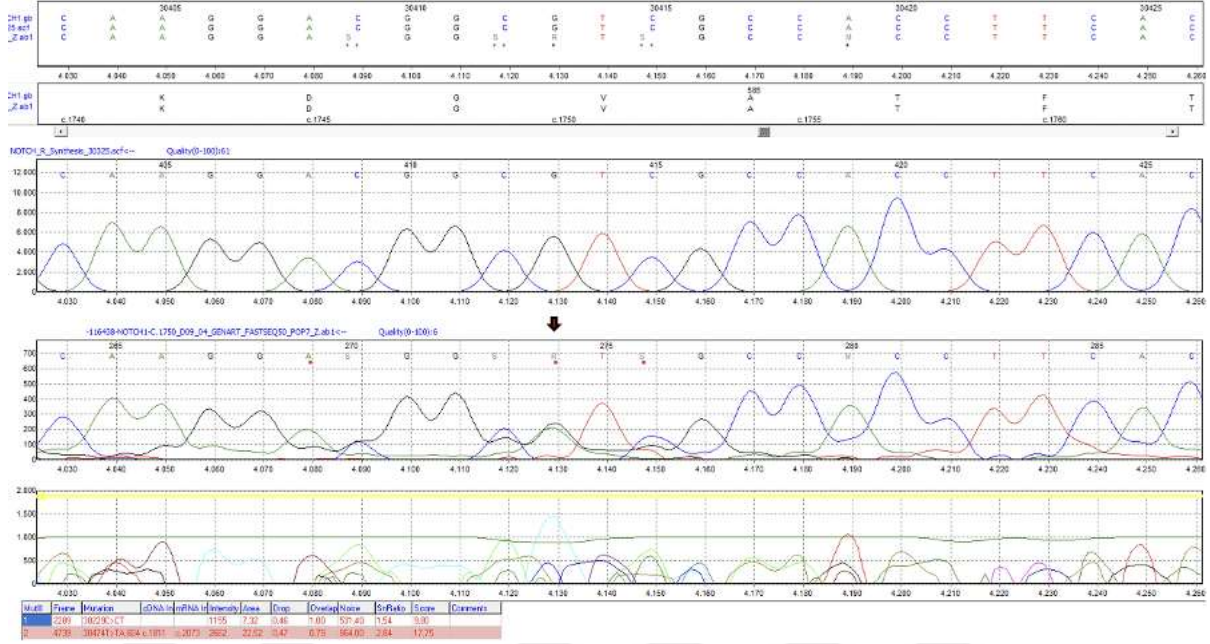
veriler ışığında ilgili varyantın olgumuzun klinik tablosunu açıklamadığı kanaatine varılmıştır. Aileye mevcut değişimler ve sonraki süreç hakkında genetik danışmanlık verildi.



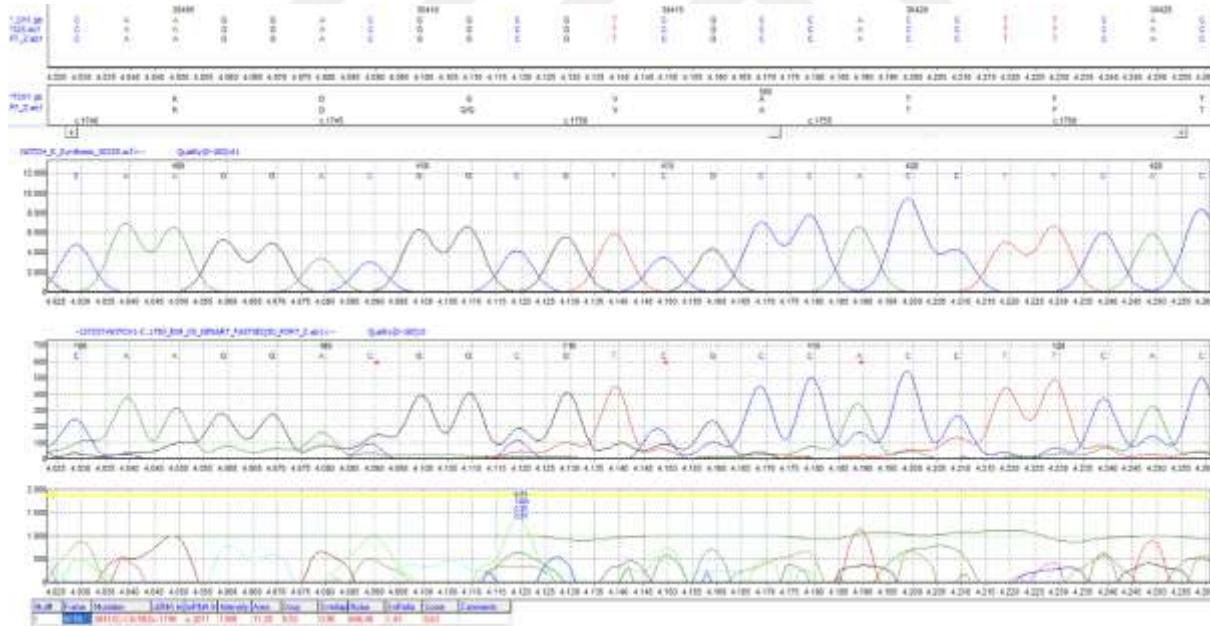
Şekil 4.39. MH-17, olgumuzun 16 yaş 2 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Olgumuzun boyda görünümü değerlendirildiğinde omuz asimetrisi dikkat çekmektedir (a). Dismorfoloji muayenesinde kısa ve yukarı çekik palpebral fissürler, şaşılık, gaga burun, hipoplastik burun kanatları, nazal deviasyon, aşağı yerleşimli kolumella, belirgin kulaklar, zigomatik ark belirgin izlendi (a, b). Torakal kifozite artmış (c), pektus ekskavatum, aksesuar meme başı (d), sırtta pembe strialar (e), hindfoot deformitesi (f), sınırda araknodaktili ve iki taraflı el 5. parmak klinodaktili (g, h) mevcut.



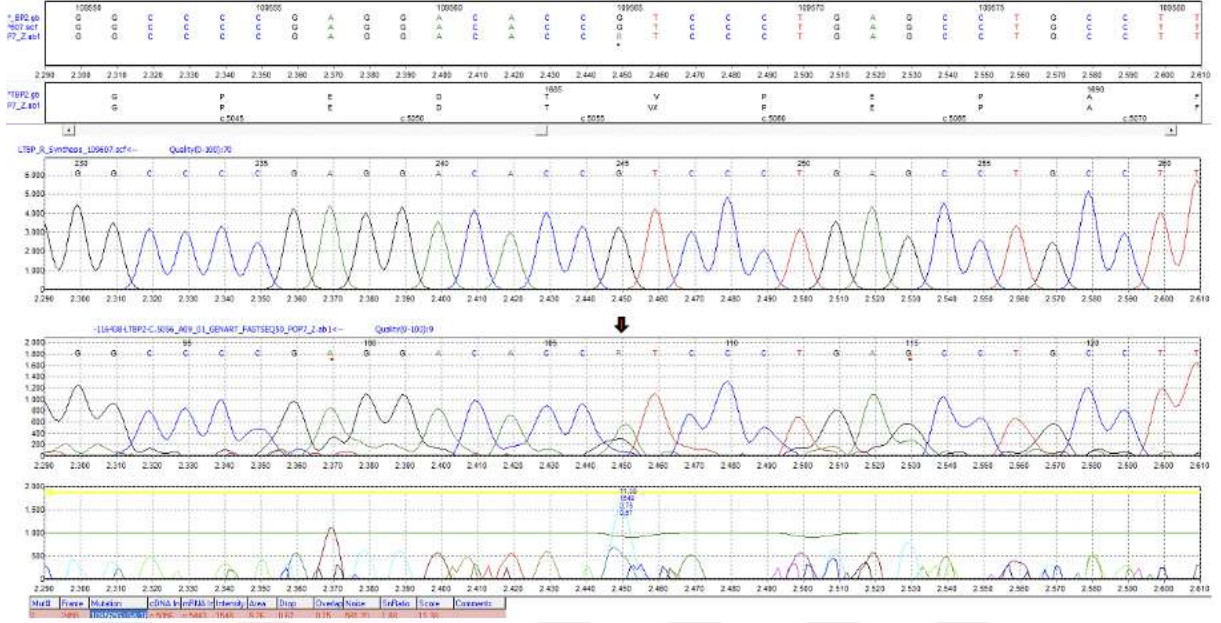
Şekil 4.40. Probandın (III-2, siyah ok) 18 yaşında abisi (III-1) pektus ekskavatum nedeniyle operasyon geçirmiştir. Annesinde (II-6) kardiyak ritim bozukluğu ve pektus karinatum mevcut. Babası MI nedeniyle vefat etmiş. Amca (II-4) ve halalarda (II-2) nedeni bilinmeyen nedenlerle vefat öyküsü tariflendi.



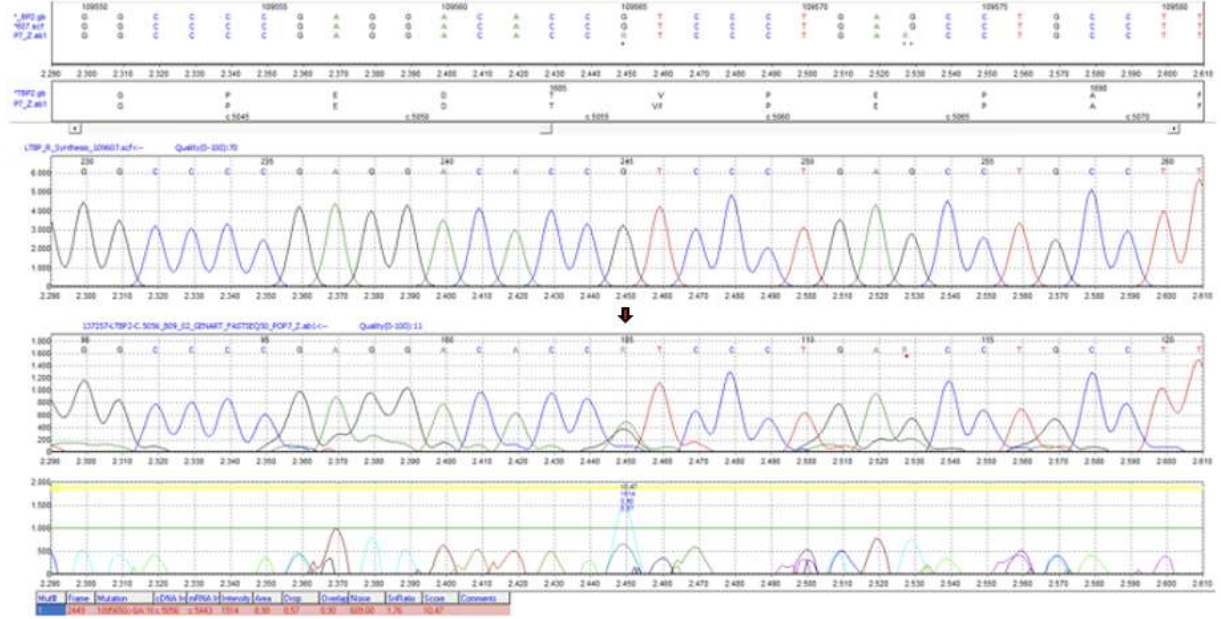
Şekil 4.41. MH-17, olgumuzda saptanan NOTCH1 geni heterozigot c.1750G>A, p.Val584Ile varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_017617).



Şekil 4.42. MH-17, olgumuzun annesinde NOTCH1 ilgili gen varyantının saptanmadığını gösteren Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.43. MH-17, olgumuzda saptanan *LTBP2* geni heterozigot c.5056G>A, p.Val1686Leu varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.44. MH-17, olgumuzda saptanan *LTBP2* ilgili gen varyantının annede de saptandığını gösteren (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.

4.18.1. MH-18

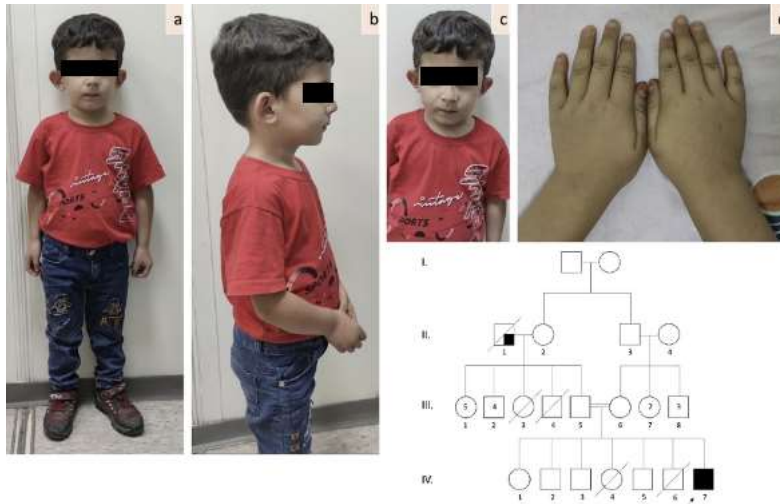
Klinik Bulgular

4 yaş 6 aylık erkek olgu 7-8 aylıkken sol gözde titreme, nistagmus nedeniyle poliklinik başvurusunda görme yetisinin olmadığı söylenen olgu lens sublüksasyonu, glokom ve katarakt

tanılarına takibe alındığı ve 4 kez opere edildiği öğrenilen olgu Marfan sendromu ve Homosistinüri ön tanılarıyla tarafımıza yönlendirildi.

Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği bulunan 39 yaşındaki sağlıklı anne ile 44 yaşındaki sağlıklı babanın 7. gebeliğinden 5. yaşayan çocukları (G7P6A1Y5). Erkek kardeşi 3 yaşında vefat etmiş, nedeni bilinmemektedir. İntrauterin maternal faktör nedeniyle çiftin gebelik kaybı mevcut. Amcası da 3 yaşında vefat etmiş, nedeni bilinmemektedir. Babanın babasının 45 yaşında AC CA nedeniyle vefat ettiği öğrenildi (Şekil 4.45.). Antenatal dönem takipleri düzenli olmayan olguda özellik izlenmediği belirtildi. 40. GH'da dış merkezde NSVY ile doğmuş. Doğar doğmaz ağlama ve morarma, siyanoz öyküsü sorgulandı, ancak hatırlanmamaktadır. Solunum problemlerinden dolayı 2 gün yoğun bakım yatışı olduğu öğrenildi. 2 yaşına kadar anne sütü almış. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi normal. Olgunun EKO'su normal olarak değerlendirilmiştir.

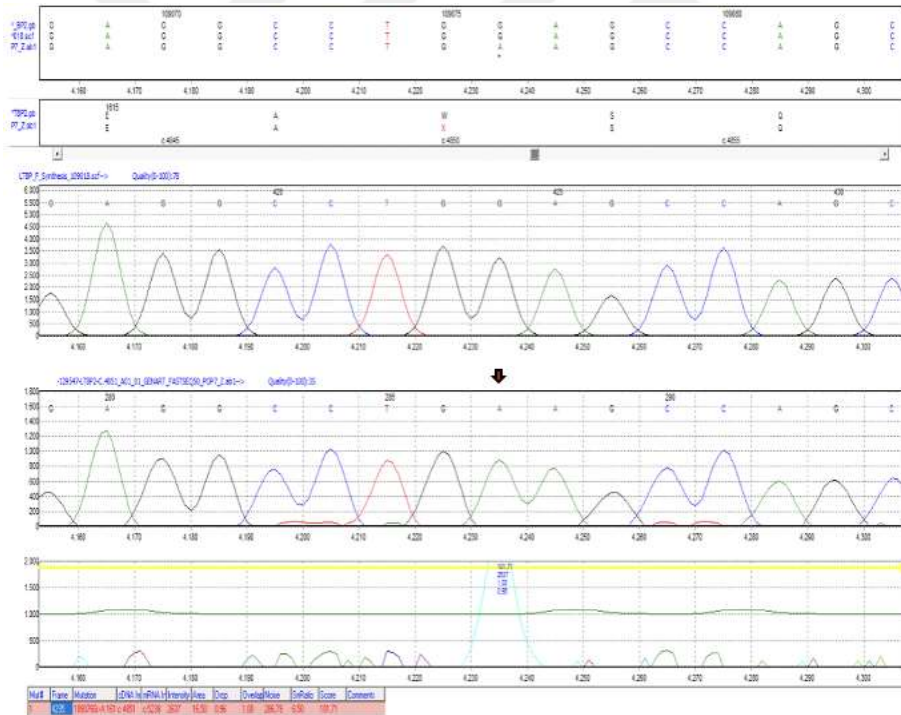
4 yaş 6 aylık muayenesinde tartı 18.5 kg (63 p), boyu 113 cm (90 p), baş çevresi 52 cm (66 p), 5 yaş 6 aylık muayenesinde tartı 20 kg, boyu 106.5 cm, baş çevresi 55 cm, el uzunluğu 13 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.122, ayak uzunluğu 17 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.159, kulaç uzunluğu 107 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.004 idi. Geniş alın, yüksek arklı kaşlar, aşağı çekik palpebral fissür, minimal sinoftri, ince üst dudak, belirgin kulaklar, minimal geride yerleşimli çene, belirgin burun köprüsü, diastema, nistagmus izlendi (Şekil 4.45.). Sistemik muayenesi doğal olarak değerlendirildi.



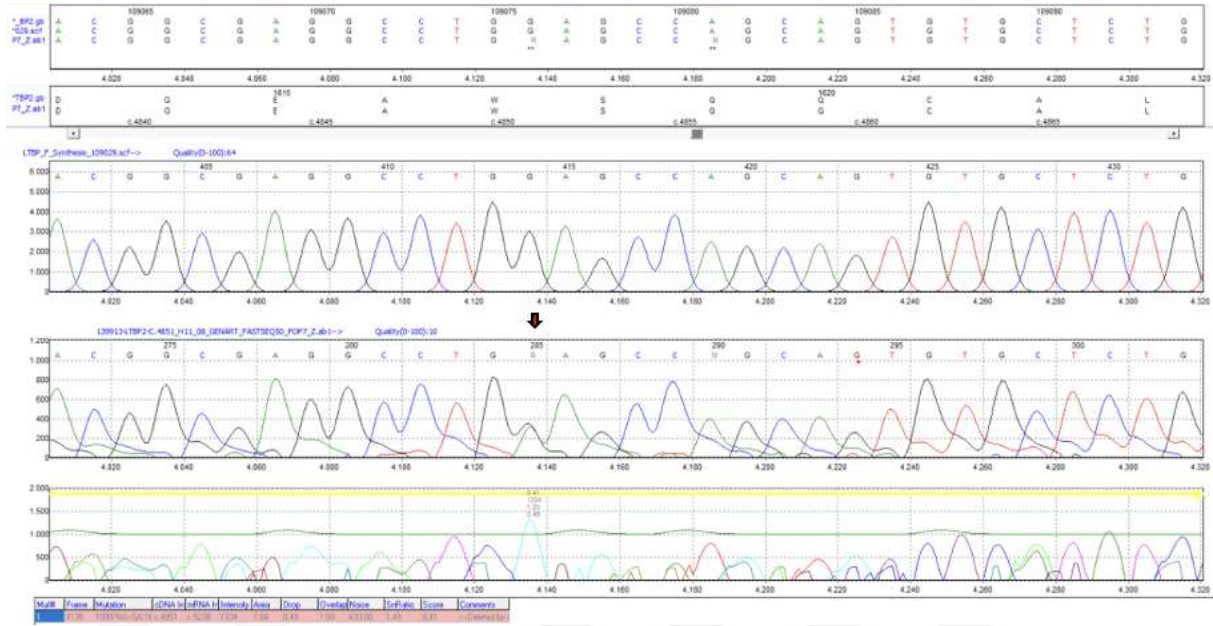
Şekil 4.45. Dolikosefali, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, derin yerleşimli gözler, bulböz burun ucu, ince üst dudak, küçük çene, katlanmış heliks, belirgin kulaklar, antiheliks belirgin (a-c), brakidaktili, el 5. parmak klinodaktili (d) izlendi. Aile ağacı (e). III-4 ve IV-6 numaralı olgular 3 yaşlarında vefat etmiş, nedeni bilinmemektedir. Babanın babası (II-1) 45 yaşında AC kanseri nedeniyle vefat ettiği dile getirildi.

Moleküler Bulgular

Lens sublüksasyonu, glokom ve katarakt bulgularıyla tarafımıza yönlendirilen olguda ön tanıda Weill-Marchesani sendromu ve Homosistinüri düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen panelinde *LTBP2* geni ekzon 33'de c.4851G>A, p.Trp1617* homozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel hasar verici (PVS1, PM2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.46.). Clinvar veritabanında mevcut varyantla ilgili gönderi mevcut değildi. *LTBP2* geni 'Weill-Marchesani sendromu tip 3 (MIM 614819)', 'Mikrosferofaki ve/veya megalokornea, ektopia lentisli ve sekonder glokomlu veya glokomsuz (MIM 251750)' ve 'Glukom 3, birincil doğuştan, D (MIM 613086)' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Weill-Marchesani sendromunda oküler bulguların yanında kısa boy, kardiyak anomaliler, brakidaktili ve eklem sertliği bildirilmiştir. Olgumuzda ilave bulguların olmamasından dolayı klinik olarak tanısının 'Mikrosferofaki ve/veya megalokornea, ektopia lentisli ve sekonder glokomlu veya glokomsuz' olduğu kanaatine varılmıştır. Aile segregasyonunda ilgili varyant babasında heterozigot olarak saptanmıştır (Şekil 4.47.). Mevcut değişim hakkında genetik danışmanlık verildi.



Şekil 4.46. MH-18, olgumuzda saptanan *LTBP2* geni c.4851G>A/p.Trp1617* homozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.47. MH-18, olgumuzda saptanan *LTBP2* ilgili gen varyantının babasında heterozigot saptandığını gösteren (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.

4.19.1. MH-19

Klinik Bulgular

15 yaş 4 aylık erkek olgunun 1 ay öncesinde göğüs ağrısı, çarpıntı nedeniyle yapılan EKO'su normal olarak değerlendirilmiştir. Marfanoid görünüm mevcut olması nedeniyle genetik konsültasyon amacıyla polikliniğimize yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 46 yaşında fibromiyalji ile takipli anne ile 49 yaşında sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 2. yaşayan çocukları (G3P2) (Şekil 4.48.). Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 40. GH'da dış merkezde C/S ile 2700 gram tartı, 50 cm boy ile dünyaya gelmiş, baş çevresi bilinmiyor. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, morarma tariflenmedi. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi normal. 10. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı orta. Toraks BT'de pnömotoraks? nedeniyle takip öyküsü mevcut. 1 ay sonra kontrol tomografisi normal olarak değerlendirilmiştir. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi ve kalça USG normal. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi.

15 yaş 4 aylık muayenesinde tartısı 63.5 kg (50 p), boyu 183 cm (95 p), baş çevresi 54.5 cm (-1.54 SD), kulaç uzunluğu 192 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.049 idi. 16 yaş muayenesinde tartısı 55.4 kg (12 p), boyu 183 cm (92 p), baş çevresi 56 cm (21 p), el uzunluğu 21.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.117, ayak uzunluğu 29 cm, ayak uzunluğunun boya

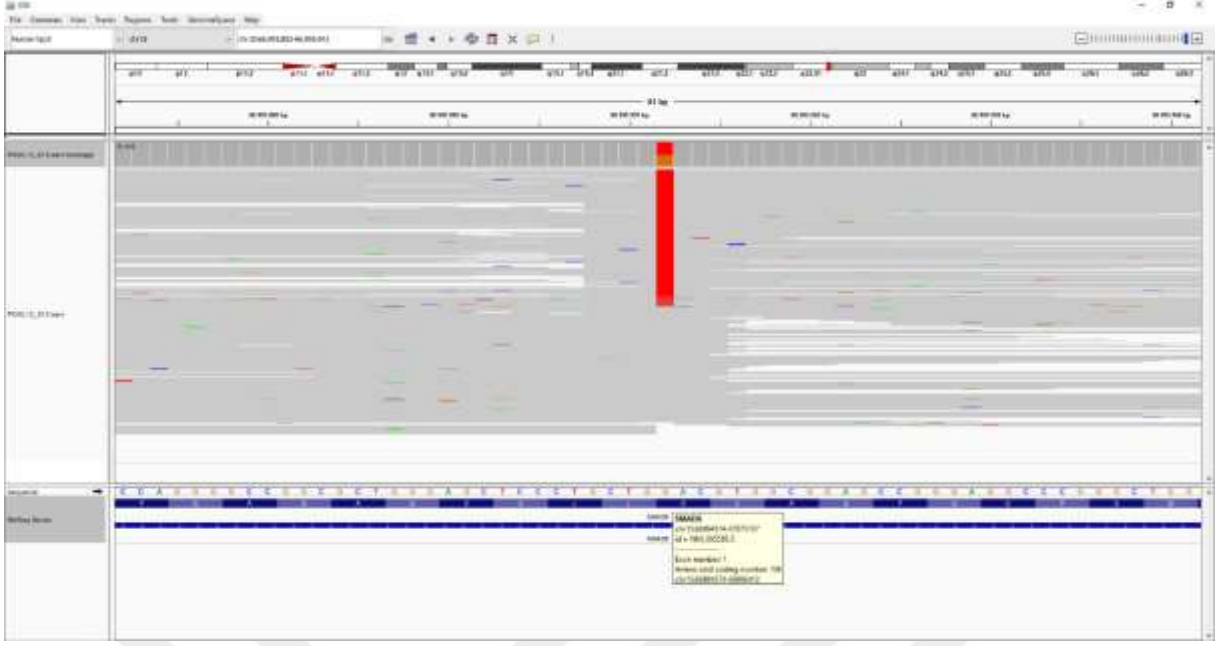
oranı 0.158, kulaç uzunluğu 192 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.049 idi. Anne boyu: 175 cm, baba boyu 185 cm olarak belirtildi. Uzun ve dar yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, solda minimal pitozis, dar burun köprüsü, sağda auriküler tag, uzun boyun, sırtta strialar, pektus ekskavatum, göğüs asimetrisi, sol kostada şişlik, araknodaktili, ayak baş parmakları laterale deviye, el bileği ve başparmak işaretli bulgusu izlendi (Şekil 4.48.). Sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi.



Şekil 4.48. Uzun ve dar yüz, pitozis, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, derin yerleşimli gözler (a), büyük kulaklar, antiheliks belirgin ve displastik, gaga burun (b), preauriküler tag (c), pektus ekskavatum, sol arkus kostada şişlik (d), skolyoz, pembe strialar (e), araknodaktili, el 5. parmak klinodaktili (f,g), el bileği ve baş parmak işaretli bulgusu (g, h), eklem laksitesi (i) izlenmektedir. Aile ağacı (i). Probandımız (III-3) siyah ok ile işaretlenmiştir. III-2 numaralı olguda 10 günlük sosyal endikasyonlu küretaj (SEK) ve I-1, I-3 numaralı bireylerin ise MI nedeniyle vefat ettiği belirtildi.

Moleküler Bulgular

MFS sistemik skoru 8 puan olarak değerlendirildi. Aile öyküsü mevcut değildi. Ayırıcı tanıda öncelikle MFS düşünülen olguda *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *SMAD6* geni ekzon 1'de c.316G>T, p.Asp106Tyr rs981951560 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyantı saptanmıştır (Şekil 4.49.). *SMAD6* geni 'Aort kapak hastalığı 2', 'Kraniyosinostoz 7, duyarlılık' ve 'Radioulnar sinostoz, sendromik olmayan' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. İn siliko tahmin araçlarına göre Mutation Taster ve GenoCanyon zarar verici olarak değerlendirmektedir. Clinvar veritabanında ilgili varyant açısından gönderi mevcut değildi.



Şekil 4.49. MH-19, olgumuzda saptanan *SMAD6* geni ekzon 1’de c.316G>T, p.Asp106Tyr rs981951560 heterozigot varyantının yeni nesil dizileme analiz görüntüsü.

4.20.1. MH-20

Klinik Bulgular

14 yaş 3 aylık erkek olgu Marfan sendromu ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildi. Ebeveynler arasında 1,5 derece kuzen evliliği olan 48 yaşındaki sağlıklı anne ile 56 yaşındaki sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 3. yaşayan çocukları (G3P3). Halasının torununda (8 yaş, kız) otizm spektrum bozukluğu tariflendi.

Antenatal dönem takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. Miadında C/S (makrozomi) ile doğmuş. Doğum kilosu 4200 gram, boyu 52 cm, baş çevresi hatırlanmıyor. Doğar doğmaz ağlama tariflendi, morarma, siyanoz olmadığı dile getirildi. Doğum sonrası 2 gün solunum zorluğu ve kardiyak anomali nedeniyle yoğun bakım öyküsü olduğu öğrenildi. Hipotonisite tariflendi. Anne sütü 3 yaşına kadar almış, 6. ayda ek gıdaya başlanmış. Tartı alımı geri olarak ifade edildi. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi ve kalça USG normal.

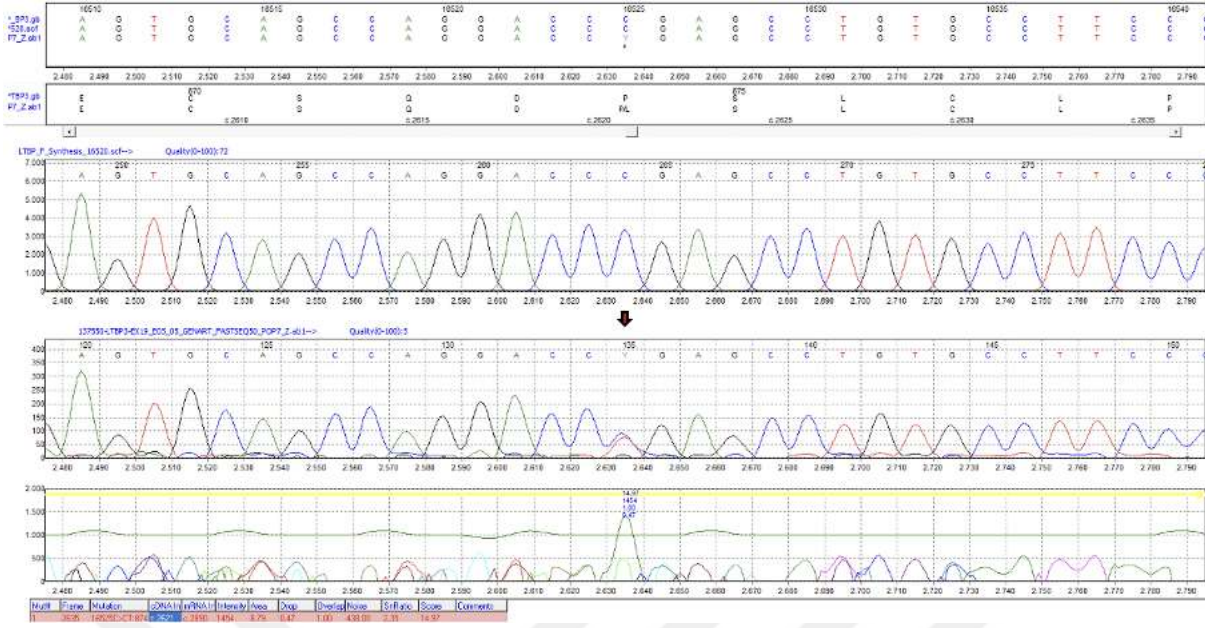
1 aylıkken annesi banyo yaptırırken nefes alıp vermede zorluk çektiğini fark etmiş. 2,5 aylıkken ASD, VSD’den dış merkezde opere edildiği ifade edildi. Baş kontrolü 8 ay, desteksiz oturma 1 yaş, yürüme 1 yaş, heceleme 1.5 yaş, cümle kurma 2 yaşında kazanılmış. Tuvalet eğitimini 2 yaşında kazanmış. 9.sınıf öğrencisi, özel eğitim desteği alıyor, orta entelektüel gerilik olduğu izlendi. Beyin MRG’de sol serebellum inferioposterior kesimde 2.6x2.2 cm boyutta araknoid kist ile uyumlu kontrast tutulumu göstermeyen BOS ile izointens kistik lezyon izlenmektedir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR), yürümede gecikme nedeni ile 2,5-3

yaşlarında 2 ay süre ile aldığı söylendi. İleri derecede miyopi (4,25/? D), strabismus, sağ gözde %40 görme kaybı mevcut. Sürekli sağ gözünü kapayarak bakma davranışı içinde olduğu dile getirildi. 18 tane dişinde erken çürüme nedeniyle operasyon öyküsü mevcut. Son yapılan EKO'su sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal. AS, AK yok, PDA, PS görülmedi. İnterventriküler septum ve interatriyal septumdaki yamalar izlendi. Yamalardan kaçak izlenmedi. Aort kökü 34 mm, Z skoru 4.33. Asendan aorta 23 mm, Z akoru 1.33. 2.3 m/sn 24 mmHg eser TY mevcut. MVP mevcut, 1. derece MY olarak değerlendirilmiştir. PA AC grafisinde torakalde açıklığı sola bakan minimal skolyoz izlendi. Sternumda sütür materyalleri izlendi. Kardiyak torasik output artmıştır. Pulmoner vaskülarite belirgindir.

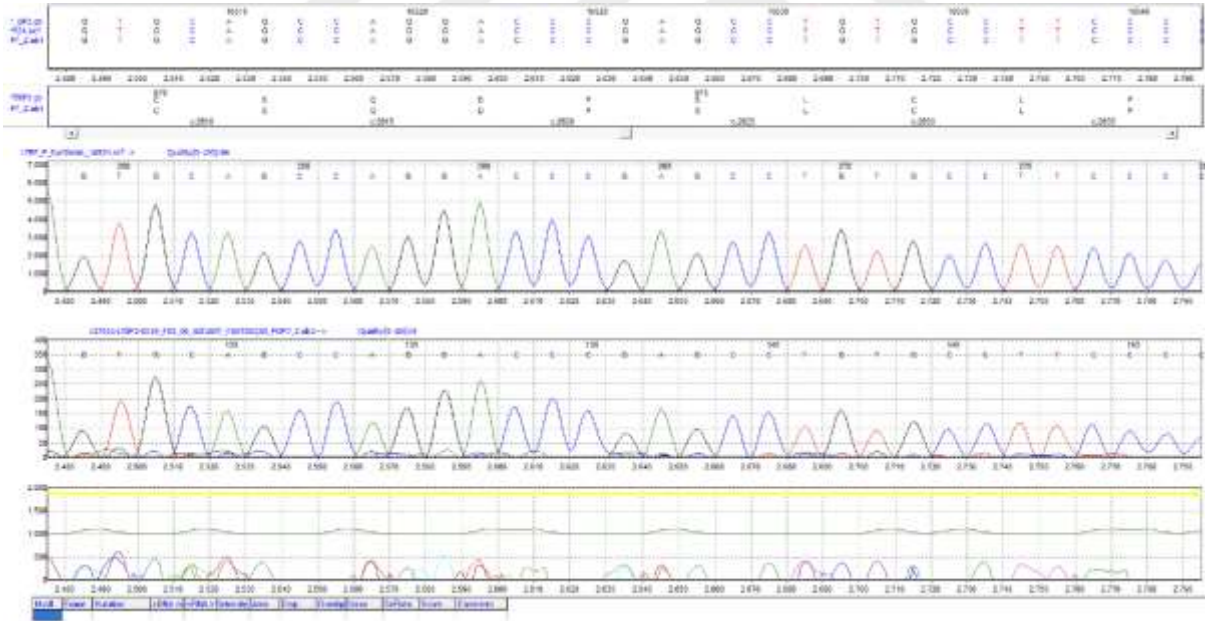
14 yaş 7 aylık muayenesinde tartısı 39 kg (-2.09 SD), boyu 168 cm (48 p), baş çevresi 55 cm (17 p), el uzunluğu 19 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.113, ayak uzunluğu 26 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.154, kulaç uzunluğu 165 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.98 idi. Anne boyu 170 cm, baba boyu 175 cm olarak ifade edildi. Dolikosefali, düşük ön saç çizgisi, sinofri, kalın kaşlar, aşağı çekik palpebral fissürler, derin yerleşimli gözler, malar hipoplazi, antevort burun delikleri, ağız kommissürleri aşağı dönük, prognatizm, maloklüzyon, düşük yerleşimli kulak, antevort heliks, belirgin ve displastik kulak, hafif araknodaktili, klinodaktili, sol dirsekte ekstansiyon ve supinasyon kısıtlılığı, kubitus valgus, kas zayıflığı, pektus ekskavatum, göğüs orta hatta operasyon skarı, torakolomber skolyoz izlendi (Şekil 4.50.).

Moleküler Bulgular

Olgumuzun MFS sistemik skoru 5 puan olarak değerlendirildi. Ön tanıda *FBNI* ilişkili bağ dokusu bozukluğu düşünülmeydi. Olgumuzda mevcut klinik bulgularla Loeys-Dietz sendromu ve *LTBP3* ilişkili dental anomaliler ve kısa boy sendromu ön tanıda düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *LTBP3* geninde ekzon 19'da c.2621C>T, p.Pro874Leu rs370306373 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP3) varyant saptanmıştır (Şekil 4.51.). Clinvar veritabanında Brakiyolmi amelogenesis imperfekta sendromu ile ilişkili klinik önemi bilinmeyen gönderi mevcuttur. İn siliko tahmin parametrelerine göre Revel, Mutation Taster, MetaLR, GenoCanyon, fitCons zarar verici olarak değerlendirmektedir. *LTBP3* geni 'Diş anomalileri ve boy kısalığı' ve 'Geleofizik displazi 3' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Skolyoz grafisi istendi. Göz poliklinik konsültasyonu planlandı. Aynı varyant babada da heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.52.). Anne ilgili gen varyantı açısından normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.53.).



Şekil 4.52. MH-20, olgumuzda saptanan *LTBP3* ilgili gen varyantının babasında heterozigot saptandığını gösteren (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.53. MH-20, olgumuzda saptanan *LTBP3* ilgili gen varyantının annesinde saptanmadığını gösteren Sanger dizileme görüntüsü.

4.21.1. MH-21

Klinik Bulgular

13 yaş 8 aylık erkek olgu; göğüs ağrısı (heyecan durumunda 5-10 dakika süren, sıkışma tarzında) şikayetiyle yapılan EKO'da biküspit aort tespit edilmesi ve marfanoid görünüm mevcut olması ile genetik konsültasyon amacıyla bölümümüze yönlendirildi.

Olgumuz aralarında akraba evliliği olmayan 30 yaşında sağlıklı anne ve 30 yaşında sağlıklı babanın ilk çocuğu (G2P2). Olgunun dedesinin torasik aort anevrizması nedeniyle 64 yaşında vefat ettiği ifade edildi. Bunun dışında olgunun babaannesinin 2 spontan abortus öyküsü olduğu öğrenildi (Şekil 4.55.). Olgunun annesinin boyu 158 cm, babasının boyu 180 cm. Olgumuz 38. GH'da C/S ile (selektif) dış merkezde 2800 gram tartı ile dünyaya gelmiş. Olgunun postnatal morarması olmuş, 1 gün küvezde kalmış ve sonrasında da bir hafta hastane yatışı olmuş. 3 aylıkken annenin tarifıyla gevşeklik ve ellerde titreme nedeniyle Spinal musküler atrofi'den şüphelenilmiş, normal EMG bulgularıyla uzaklaşmıştır. İlk 6 ay sadece anne sütü olmak üzere 1 yaşına kadar anne sütü almış. Anne, olgunun 1-6 yaş arası bilişsel yetilerini normal olarak tanımlamaktadır. Olgu şu an 8. sınıfa gidiyor ve ders başarısı iyi. Göz muayenesinde her iki gözde (0.25 D) miyopi saptanmıştır.

23 yaşında kontrol muayenesi açısından polikliniğimize başvurdu. Son yapılan EKO'sunda biküspit aorta, normal sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon saptanmıştır. Son göz muayenesinin de normal olduğu dile getirildi. Miyopi tariflenmedi. 1,25/1,5 D astigmatizm dile getirildi. Septal deviasyon, rinoplasti ve sol taraflı inguinal herni şikayetleriyle farklı zamanlarda operasyon öyküsü mevcut. Çocukluk çağında travma sonucu (top çarpması) el parmaklarında kırık ve kolay zedelenme tariflendi. Ortopedi muayenesi normal olarak değerlendirildi, skolyoz saptanmadı.

23 yaş muayenesinde tartısı 65 kg (23 p), boyu 187 cm (95 p), baş çevresi 59 cm (80 p), kulaç uzunluğu 188 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.005 idi. Anne boyu 160 cm, baba boyu 177 cm olarak ifade edildi. Marfanoid görünüm izlendi. Uzun yüz, geniş alın, belirgin supraorbital ridge, aşağı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, küçük ağız, hafif küçük ve geride yerleşimli çene, yüksek-dar damak izlendi. Pektus karinatum, solda kanat skapula izlendi (Şekil 4.54.). Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.

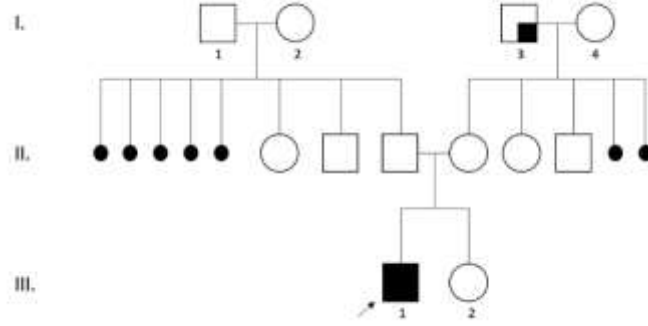
Moleküler Bulgular

FBNI geni 6, 8, 9, 10, 12, 13, 17, 23, 24, 44, 45, 50, 51, 52, 57, 58, 61, 62, 64 ve 65. ekzonları PCR yöntemi ile amplifiye edildikten sonra DNA analizi yapılmıştır sonucunda klinik tabloyu açıklayabilecek hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant

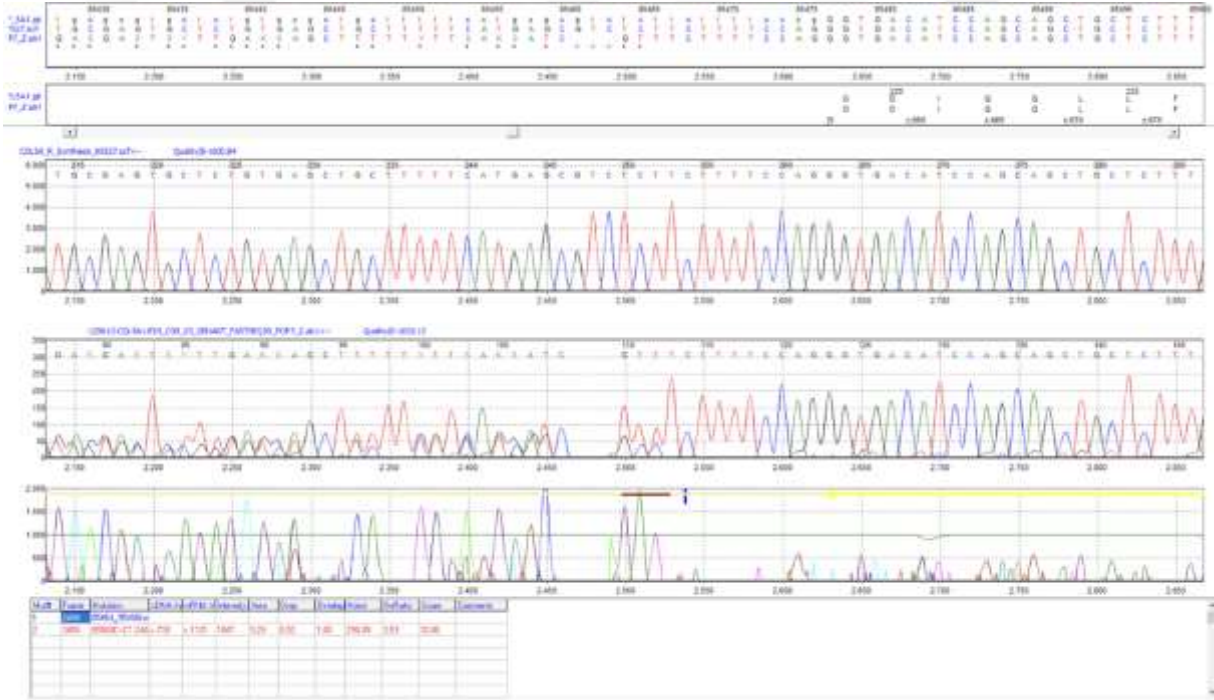
saptanmamıştır. EKO’da saptanan biküspid aort kapağının yanında konjenital hipotoni, astigmatizm, inguinal herni, pektus karinatum, kanat skapula, nazal septal deviasyon bulgularıyla olguda ön tanıda Loeys-Dietz sendromu düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alınan olguda Loeys-Dietz sendromu ile ilişkili varyanta rastlanmadı. *COL5A1* geni intron 4’de c.655-9_655-7delCTT (rs1395935002) heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, BP7) varyant saptanmıştır (Şekil 68). Clinvar veritabanında ilgili varyant açısından gönderi izlenmedi. İn siliko tahmin araçlarına göre SpliceAI iyi huylu olarak değerlendirmiştir. *COL5A1* geni ‘Ehlers-Danlos sendromu, klasik tip 1’ ve ‘Fibromusküler displazi, multifokal’ allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Klinik bulguları ve moleküler analiz sonuçları birlikte değerlendirildiğinde olgumuzun klinik tablosunu açıklamadığı kanaatine varıldı. YND analizi verilerinin yıllık yeniden değerlendirilmesi planlandı.



Şekil 4.54. MH-21, olgumuzun 23 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun yüz, geniş alın, belirgin supraorbital ridge, aşağı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, küçük ağız, hafif küçük ve geride yerleşimli çene (a-c) izlendi. Pektus karinatum (d), solda kanat skapula (e) izlendi. El parmakları ince ve uzun, iki taraflı elde simian çizgisi izlendi (f, g). İki taraflı ayak baş parmakları göreceli kısa, diğer parmaklar ince uzun, halluks valgus mevcut (h, i).



Şekil 4.55. İndeks olgumuzun (III-1, siyah ok ile işaretlenmiştir) annesinin babası (I-3) 64 yaşında torasik aort anevrizması nedeniyle vefat etmiş ve boyunun 165-170 cm aralığında olduğu dile getirildi.



Şekil 4.56. MH-21, olgumuzda saptanan *COL5A1* geni c.655-9_655-7delCTT heterozigot (rs1395935002) varyantının Sanger dizileme görüntüsü (NM_000093.4).

4.25.1. MH-25

Klinik Bulgular

17 yaş erkek olgu uzun boy, göğüs deformitesi, baş parmak bulgusu pozitifliği, dilate aort kökü mevcut olması ile Marfan sendromu açısından değerlendirilmek üzere genetik konsültasyon amacıyla polikliniğimize yönlendirildi.

Ebeveynler arasında 2. derece kuzen evliliği mevcut (Şekil 4.58.). Miadında NSVY ile 2150 gram ağırlığında, 57 cm boy ile dünyaya gelmiş. Nöromotor gelişim basamakları doğal olarak değerlendirildi.

13 yaşında dinlenme sırasında meydana gelen göğüs ağrısıyla poliklinik başvurusunda yapılan incelemelerin normal olarak değerlendirildiği ifade edildi. Son iki haftadır olan kalp çarpıntısı ve göğüs ağrısı şikayetiyle yapılan EKO'sunda aort kökü dilatasyonu saptanmıştır. Göğüs deformitesi açısından MRG istendiği ve patoloji saptanmadığı ifade edildi. Son muayenesinden bu zamana ilave şikayeti olmadığı söylendi. 2018 yılında yapılan ekstremiteler MRG'de sağ femur lateral kondil posteriorunda belirgin sklerotik konturlu en geniş yerinde 19 mm çapında ölçülen alanda kartilajda düzensizlik ve subkondral kemikte sklerotik konturlu defekt izlenmiştir (evre 2 osteokondral lezyon). Marfan sendromu ve ilişkili bağ dokusu bozuklukları açısından göz muayenesinde herhangi bir patoloji izlenmediği belirtildi. 2020 yılında yapılan spinal MRG'de dorsal kifoz artmıştır, üst torakal vertebralarda açıklığı sola bakan, alt torakal vertebralarda-lomber vertebralarda açıklığı sağa bakan skolyotik değişiklikler izlenmiştir. Son EKO'sunda aort kökü dilatasyonu, normal sistolik fonksiyon, aort kökü: 3.2 cm (Z skoru: +2.2 SD) izlenmiştir.

18 yaş 3 aylık muayenesinde tartısı 58.7 kg (-1.51 SD), boyu 187 cm (96 p), baş çevresi 56.5 cm (21 p), kulaç uzunluğu 184 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.983 idi. Anne boyu 160 cm, baba boyu 160 cm olarak dile getirildi. Uzun ve dar yüz, küçük ve geride yerleşimli çene, yüksek damak mevcut. Pitozis, belirgin kulak, antiheliks belirgin, asimetrik göğüs duvarı, torakal kifozite artmış, torakolomber skolyoz, araknodaktili, el bileği ve baş parmak işareti bulgusu, özellikle DİF eklemlerinde laksite artışı, sağ elde simian çizgisi, pes planus, hindfoot deformitesi, ayaklarda iki taraflı içe basma, ayak parmakları uzun izlendi (Şekil 4.57.).

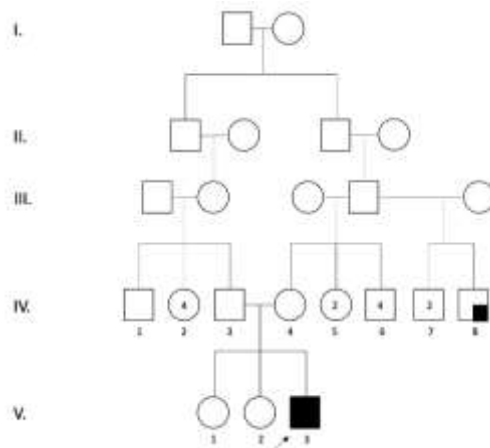
Moleküler Bulgular

Olguda mevcut bulgularla ön tanıda MFS düşünüldü (sistemik skor 10 puan). *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alınan olguda *NOTCH1* geni ekzon 12'de c.1972A>G, p.Lys658Glu rs1260932753 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.59.). *NOTCH1* geni 'Adams-Oliver sendromu tip 5', 'Aort kapak hastalığı 1' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili varyant kardiyovasküler fenotip (RCV000617959), Adams-Oliver sendromu tip 5 (RCV000703349) ile ilişkili klinik önemi bilinmeyen üç farklı gönderi mevcuttur. İn siliko tahmin araçlarına

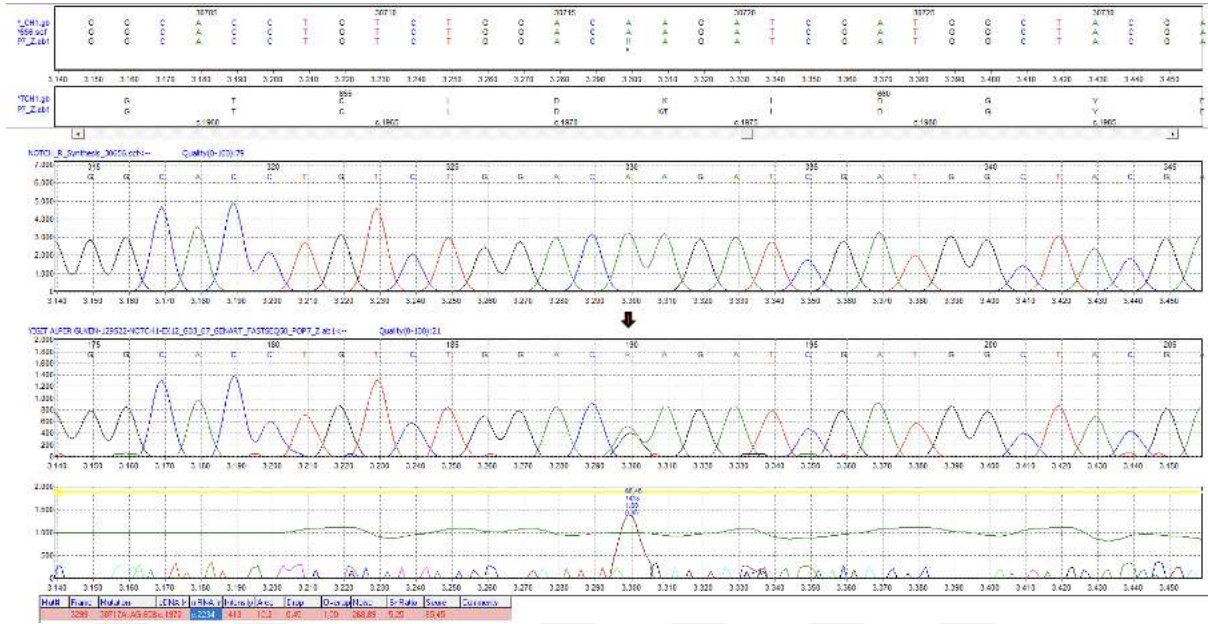
göre Mutation Taster, MetaLR, GERP, GenoCanyon, fitCons hasar verici olarak değerlendirilmektedir. Mevcut değişimin klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla aile çalışması planlandı. Aynı varyant babada da heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.60.). Babada klinik tablo olmadığından dolayı ilgili gen varyantının olgumuzun klinik tablosunu açıklamadığı düşünülmektedir. Ancak otozomal dominant kalıtım paterni gösterdiğinden dolayı ekspresivite farklılığı ihtimali göz önünde tutularak babanın ayrıntılı muayenesi planlandı. Anne ilgili varyant açısından normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.61.).



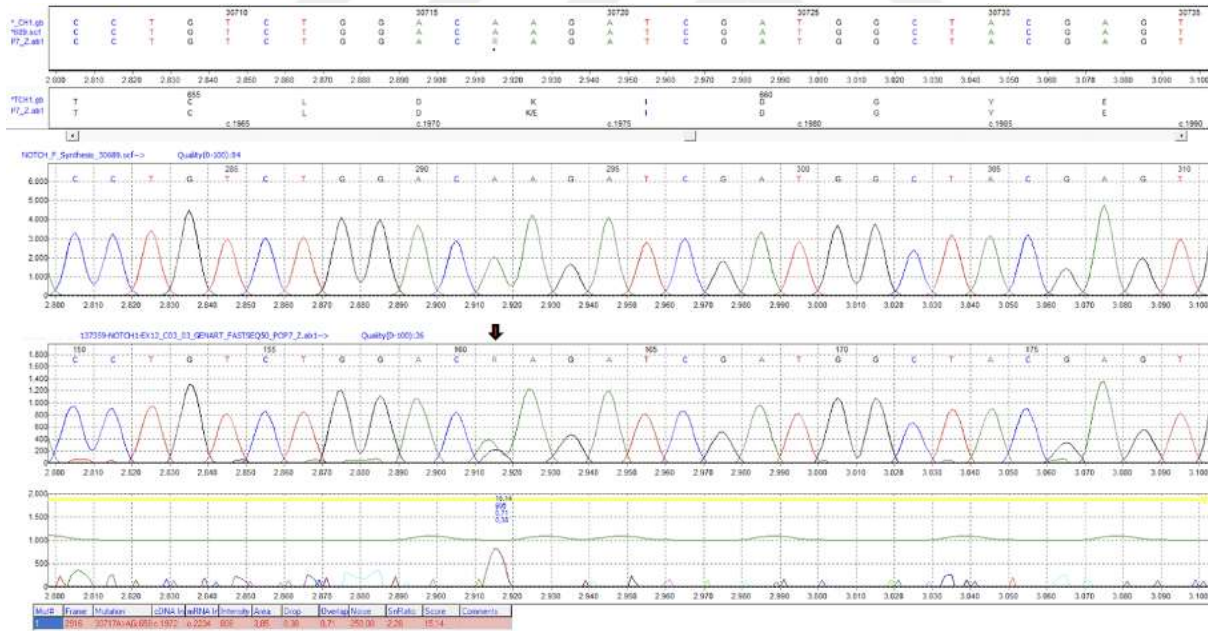
Şekil 4.57. MH-25, olgumuzun 18 yaş 3 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun ve dar yüz, küçük ve geride yerleşimli çene, pitozis, belirgin ve düşük yerleşimli kulak, antiheliks belirgin (a-c), torakal kifozite artmış (d), torakolomber skolyoz (e), üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum, aksesuar meme başı (f), DİF eklemlerinde laksite artışı (g), ince ve uzun ayak parmakları, pes planovalgus, hindfoot deformitesi (h, i), el bileği ve baş parmak işaret bulgusu (i, j), araknodaktili mevcuttur.



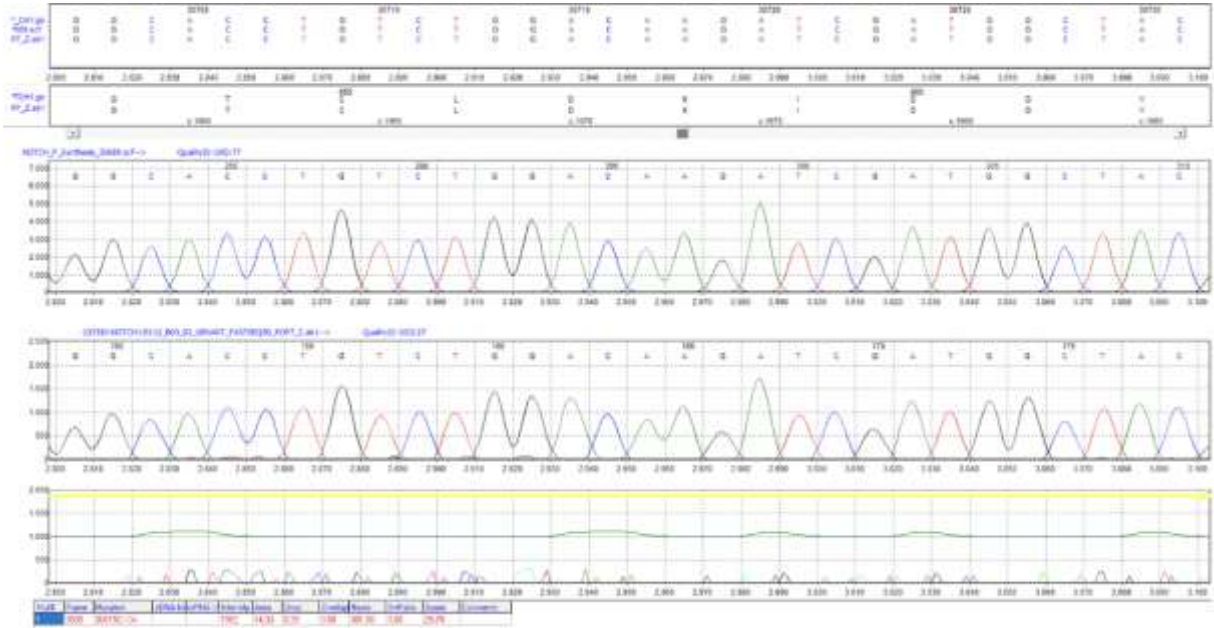
Şekil 4.58. MH-25 numaralı olgumuzun (V-3) aile ağacı gösterilmektedir. IV-8 numaralı bireyde göğüs deformitesi tariflendi.



Şekil 4.59. MH-25, olgumuzda saptanan *NOTCH1* geni c.1972A>G/p.Lys658Glu heterozigot (rs1260932753) varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_017617.5).



Şekil 4.60. MH-25, olgumuzda saptanan *NOTCH1* ilgili gen varyantının babasında da heterozigot saptandığını gösteren (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.61. MH-25, olgumuzda saptanan *NOTCH1* ilgili gen varyantının annesinde saptanmadığını gösteren Sanger dizileme görüntüsü.

4.26.1. MH-26

Klinik Bulgular

10 yaş 5 aylık erkek olgu; aort kökü dilatasyonu ve MVP bulguları ile genetik konsültasyon amacıyla tarafımıza yönlendirildi. Aralarında akrabalık olmayan 34 yaşında sağlıklı anne ile 29 yaşında sağlıklı babanın üçüncü gebeliklerinden olan ikinci çocukları (G5P3A2). G1: sosyal endikasyon küretaj (SEK), G2: G3: olgumuz, G5: SEK. Teyzenin bir kızı ve bir oğlunda nazone konuşma, sık enfeksiyon, zayıf ve uzun yüz, uzun ekstremiteler ve amcanın çocuklarında hiperekstansibilite ve hafif mental retardasyon olduğu öğrenildi. Annede uzun yüz, hafif malar hipoplazi, nazone konuşma ve küçük ağız mevcut (Şekil 4.63.). Olgumuza olan gebelik düzenli olarak dış merkezde izlenmiş. Takipleri 7. aya kadar normal seyretmiş, 7. ayda II. düzey USG'de sağda multikistik böbrek izlenmiş, takip önerilmiş. 40. GH'nda, dış merkezde, NSVY ile, 4250 gram tartı, 52 cm boy ile doğmuş. Perinatal asfiksi tariflenmiyor. 1.5 yaşına kadar anne sütü almış. Yenidoğan iştme testi ve kalça USG normal. Baş kontrolü 3-4 aylıkken, desteksiz oturma 7-8 aylıkken, yürüme 1 yaşında kazanılmış. İlk süt dişi 7 aylıkken çıkmış. Tek kelimeleri 1 yaşında, iki kelimeli cümleleri 2 yaşında söylemiş. Tuvalet terbiyesi 2 yaşında kazanılmış. 5. sınıfa gidiyor. Ders başarısı iyi.

Antenatal dönemde saptanan multikistik böbrek nedeniyle takibe alındığı ve 3 aylıkken dış merkezde sağ nefrektomi yapıldığı öğrenildi. 4 aylıkken yapılan EKO normal olarak değerlendirilmiştir. 3 aylıkken ve 3.5 yaşında iken iki kez kriptorşidizm nedeniyle operasyon

öyküsü mevcut. 3 yaşında gözlerini kısarak bakma şikayetiyle poliklinik başvurusunda 4,5/4 diyoptri miyopi saptandığı ifade edildi. Kontrol muayenesinde lens ektopisi tespit edildiği ve 8-9 yaşlarında bilateral lens ektopisi nedeniyle opere edildiği belirtildi. EKO'da mitral kapakta belirgin prolapsus ve hafif yetersizlik, aort kökünde belirgin dilatasyon ve hafif aort kapak yetersizliği (Marfan sendromu ile uyumlu bulgular) saptanmış. Aort kökü dilate görünümde (3.27 cm), kapakta hafif yetersizlik, asendan aortada laminar akım izlenmiş. Z skoru; 5.25 olarak hesaplandı.

10 yaş 5 aylık muayenesinde tartısı 29 kg (17 p), boyu 137 cm (30 p), baş çevresi 51 cm (-1.84 SD), kulaç uzunluğu 138 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.007 idi. 15 yaş 6 aylık muayenesinde ise tartısı 42.6 kg (-2.6 SD), boyu 162.5 cm (8 p), baş çevresi 56 cm (26 p), kulaç uzunluğu 168.5 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.036 idi. Anne boyu 161 cm, baba boyu 175 cm olarak dile getirildi. Uzun yüz, hafif dolikosefali, dar alın, malar hipoplazi, hipertelorizm, uzun kirpikler, kısa ve aşağı çekik palpebral fissürler, orbita çevresi dolgunluk, belirgin burun kökü, nazal septum sağa deviye, uzun ince burun, gaga burun, aşağı yerleşimli kolumella, hipoplazik burun kanatları, düz filtrum, küçük ağız, ince üst dudak, belirgin kulaklar, sağ kulak displastik izlendi. Pektus karinatum, altta pektus ekskavatum, asimetric skapula ve skapula alata mevcut. Skolyoz yok. Solunum sesleri doğal. S1 ve S2 doğal. Ek ses ve üfürüm yok. Uzun kollar, bilateral MKF, PİF, DİF (kamptodaktili), dirseklerde ve dizde ekstansiyon kısıtlılığı, bilateral uzun ince ayaklar ve pes planovalgus mevcut (Şekil 4.62.). Mental fonksiyonları yaşı ile uyumlu olarak değerlendirildi.

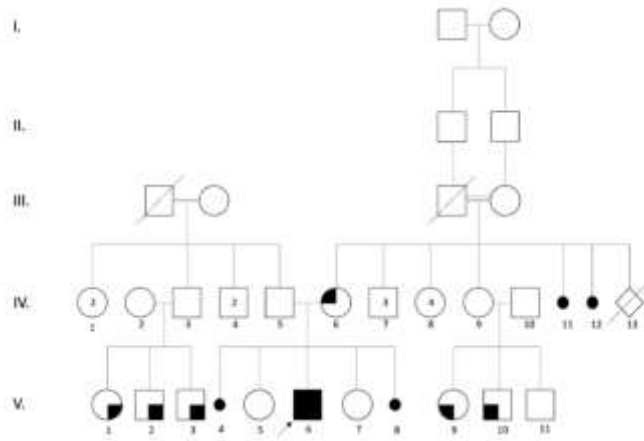
Moleküler Bulgular

AD, EL ve Marfan sendromu sistemik skoru 7 puan olması ile Marfan sendromu ön tanıda düşünüldü. İkinci olarak kamptodaktili, kulak anomalileri (belirgin kulaklar ve displastik sağ kulak) ve marfanoid özellikler bir arada düşünüldüğünde Konjenital kontraktürel araknodaktili ayırıcı tanıda düşünülen ikinci sendromdu. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alınan olguda *FBN2* geninde intron 1'de c.255-9C>A heterozigot (rs755610845) varyantı saptandı (Şekil 4.64.). ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyant olarak değerlendirildi. Clinvar veritabanında ilgili varyant açısından gönderi tespit edilmedi. İn siliko tahmin araçlarına göre SpliceAI bilinmeyen, dbSNVAda zarar verici, RF benign olarak değerlendirilmiştir. 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada KKA klinik skor puanlaması tanımlanmıştır [232]. İlgili gen varyantı babasında da heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.65.). Olgumuz 11 puan alarak aslında klinik olarak KKA ile uyumlu olduğunu bize göstermektedir. Tüm veriler ışığında KKA tanısının klinik ve moleküler olarak doğrulandığı izlenmektedir.

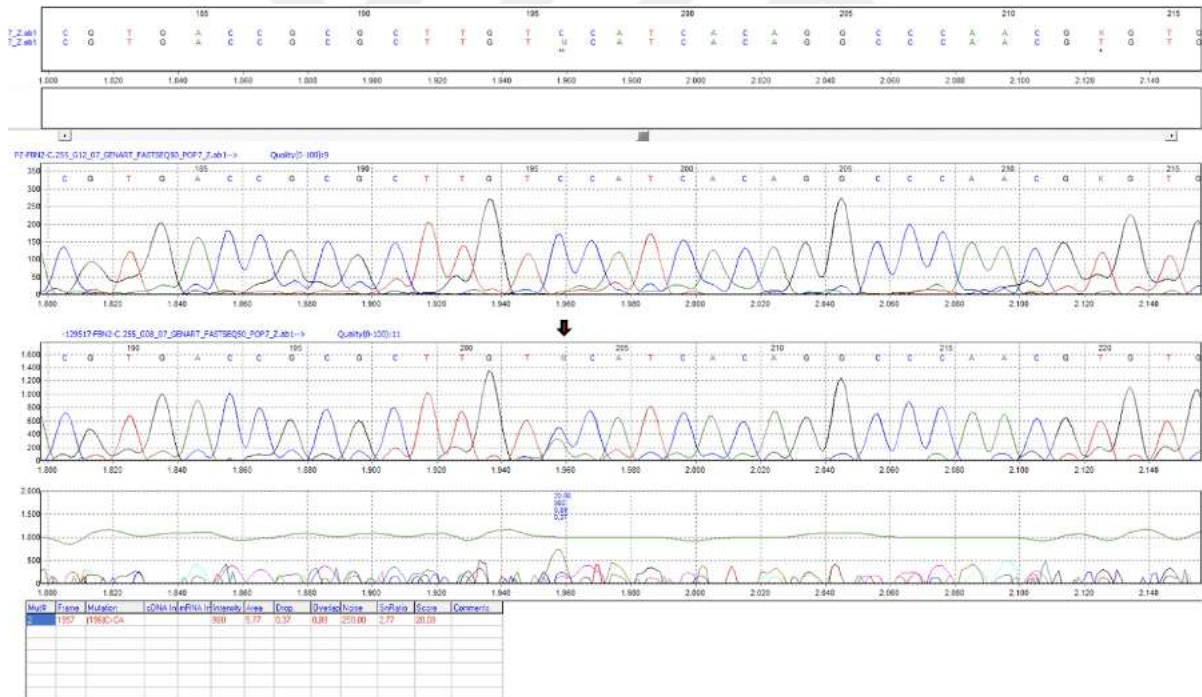
Babanın ayrıntılı klinik muayenesi planlandı. Aynı zamanda TED analizinde *ASPH* geninde ekzon 25’de c.2181-2183dupATG, p.Val727_Trp728insTer rs765610535 homozigot ACMG kriterlerine göre hastalık yapıcı (PVS1, PM2, PP5) varyant saptanmıştır (Şekil 4.66.). *ASPH* geni ‘Traboulsi sendromu’ ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı patojenik olarak bildirilmiştir (RCV001543545). Traboulsi sendromunda bildirilen yüz dismorfizmi, iskelet anomalileri ve kardiyak bulgular olgumuzda aynen mevcuttu. *ASPH* gen varyantı babasında heterozigot (taşıyıcı) olarak saptandı (Şekil 4.67.). Olguda mevcut klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirildiğinde harman fenotip olduğu kanaatine varılmıştır.



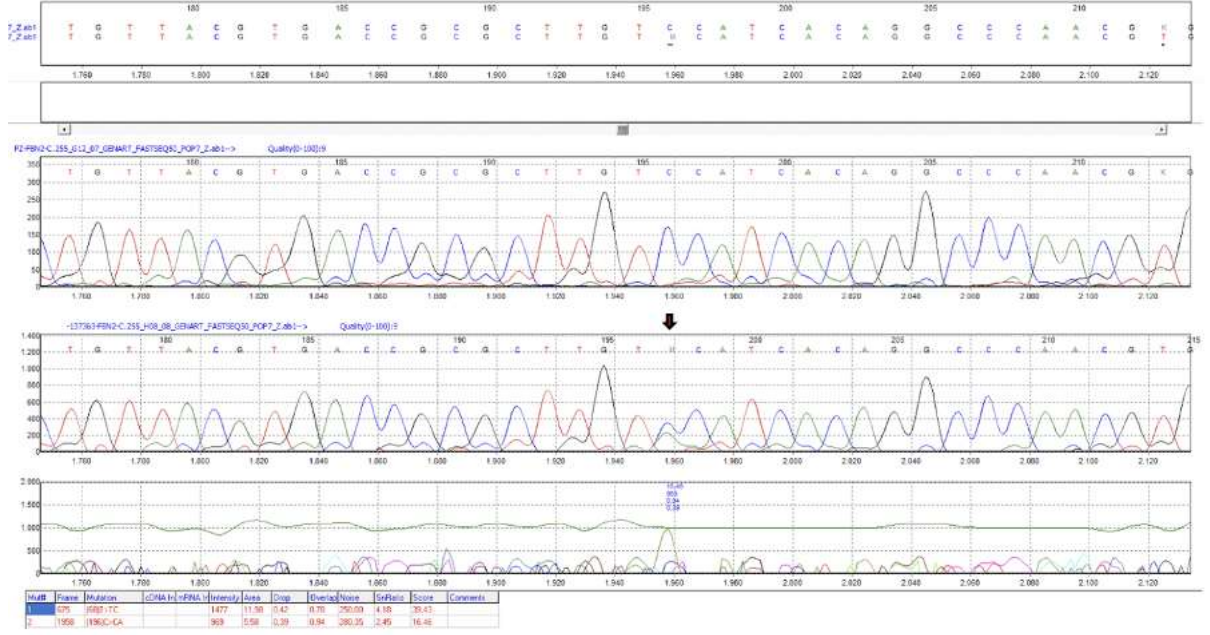
Şekil 4.62. MH-26, olgumuzun 15 yaş 6 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Artmış kulaç uzunluğu (a), uzun yüz, hafif dolikosefali, dar alın, malar hipoplazi, hipertelorizm, uzun kirpikler, kısa ve aşağı çekik palpebral fissürler, orbita çevresi dolgunluk, belirgin burun kökü, nazal septum sağa deviye, gaga burun, aşağı yerleşimli kolumella, hipoplazik burun kanatları, düz filtrum, küçük ağız, ince üst dudak, belirgin kulaklar (b, c, d), sağ kulak displastik (e), pektus karinatum, altta pektus ekskavatum, asimetric skapula ve skapula alata (f, g), kamptodaktili (h), dirseklerde ekstansiyon kısıtlılığı (i), bilateral uzun ince ayaklar ve pes planovalgus (i, j) izlenmektedir.



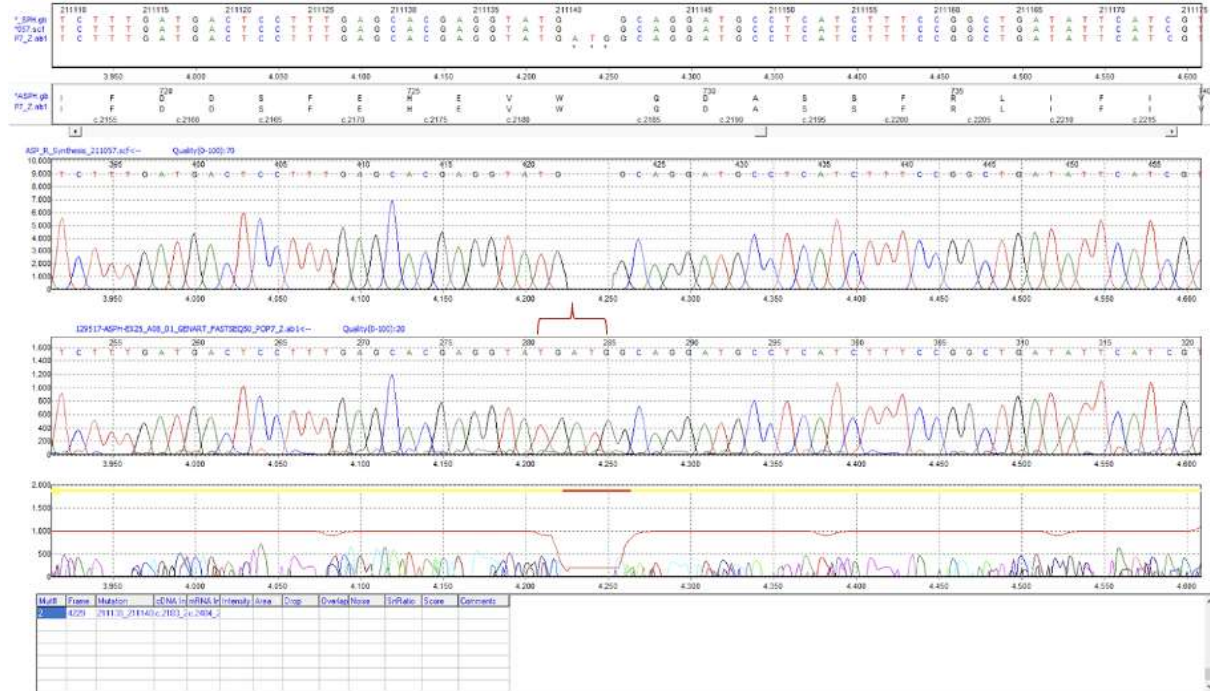
Şekil 4.63. MH-26, aile ağacı. İndeks olgumuzun (V-6, siyak ok ile işaretlenmiştir) annesinde (IV-6) uzun yüz, hafif malar hipoplazi, nazone konuşma mevcut. Teyzesinin çocuklarında (V-9, V-10) kardiyak ritim bozukluğu, nazone konuşma, sık enfeksiyon öyküsü, zayıf, uzun yüz yapısı ve uzun ekstremiteler tariflendi. Amcasının çocuklarında (V-1, V-2, V-3) hiperekstansibilite ve hafif mental retardasyon tariflendi.



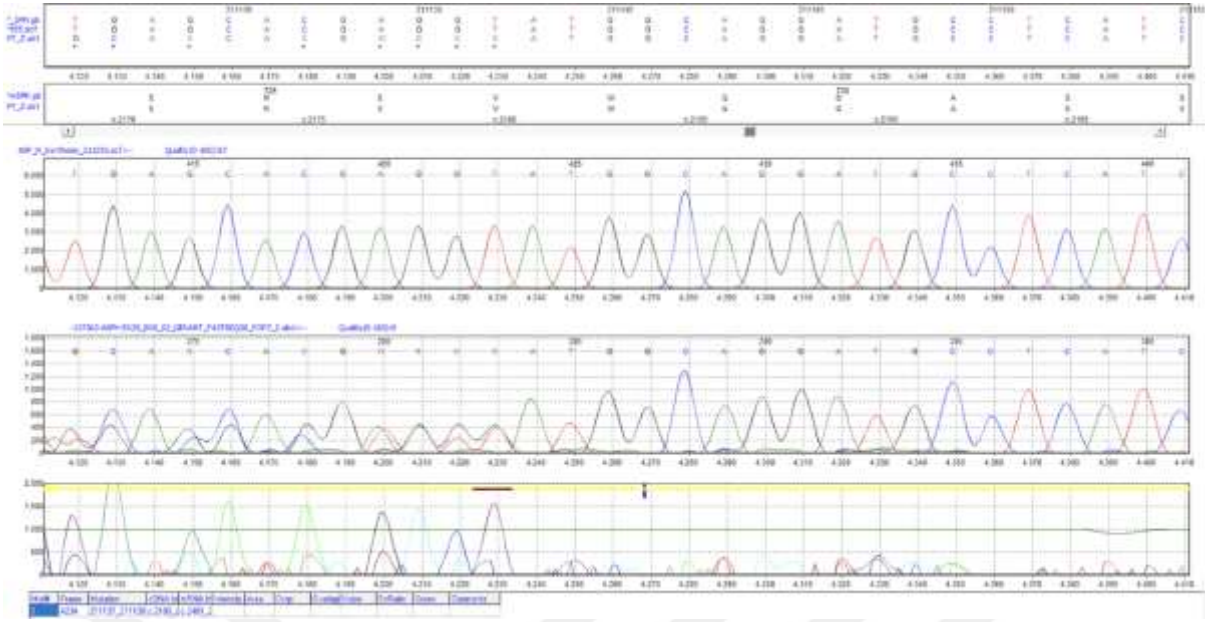
Şekil 4.64. MH-26, olgumuzda saptanan *FBN2* geni c.255-9C>A, rs755610845 heterozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.65. MH-26, olgumuzda saptanan *FBN2* geni ilgili gen varyantının babasında da saptandığını gösteren (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.66. MH-26, olgumuzda saptanan *ASPH* geninde c.2181-2183dupATG, p.Val727_Trp728insTer rs765610535 homozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_004318.4).



Şekil 4.67. MH-26, olgumuzda saptanan ASPH ilgili gen varyantının babasında heterozigot (taşıyıcı) olarak saptandığını gösteren Sanger dizileme görüntüsü.

4.27.1. MH-27

Klinik Bulgular

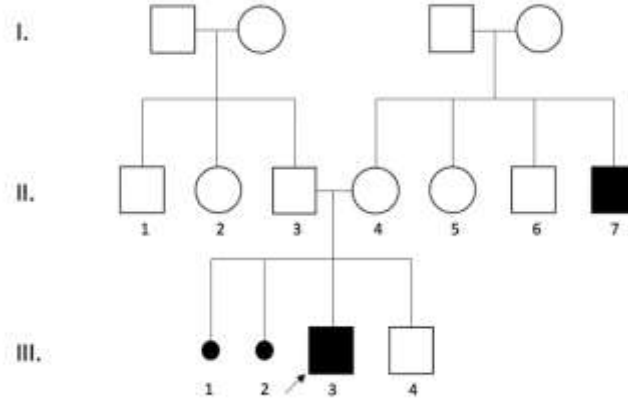
G4P2A2 aneden 3. gebelik ürünü olarak ilk yaşayan vaka, C/S ile miadında doğum, postnatal adaptasyon sorunu olmamış (doğumda hipotonisite tariflendi). C/S olma sebebi makat geliş olarak ifade edildi. Antenatal takiplerinde kardiyak problem tarifleyen olgu, 1 aylıkken ÜSYE nedeniyle dış merkez başvurusunda üfürüm duyulması ile takip altında olduğu öğrenildi. 7 yaşında miyopi tanısı almış ve gözlük kullanıyor. Muayene kontrollerinde dayıda da kalp operasyonu öyküsü olması ve hastanın asimetrik yapıya sahip olması (Şekil 4.69.) nedeniyle Marfan sendromu açısından tarafımıza yönlendirildi. 14 yaşında inguinal herni nedeniyle operasyon öyküsü mevcut. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi. Miadında C/S ile dış merkezde 3200 gram doğmuş, boy ve baş çevresi hatırlanmıyor. Dış merkezde çalışılan *FBNI* tüm gen dizi analizinde hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. *FBNI* geni MLPA yöntemi ile 1-65. ekzonları kapsayan delesyon-duplikasyon analizi de normal olarak raporlanmıştır. Son yapılan EKO'su biküspit aorta, perimembranöz anevrizmatik küçük VSD (soldan sağa şanlı), gradient 120 mmHg, aort kökü: 40 mm, desendan aortada 20 mmHg sistolik gradient, diastolik devamlılık yok, hafif AY olarak değerlendirilmiştir. Dayısına istenen torakal vertebra MRG'de vertebra korpuslarında schmorl nodülleri izlenmiştir. Dayısının aortografisi asendan aort çapı: 32 mm, desendan aort çapı: 25

mm, sağ subklavian çıkış seviyesinde sistolik peak gradient: 40 mmhg, sağ subklavian çıkış seviyesinde opere aort koarktasyonu, sistolik peak gradient 40 mmhg olarak değerlendirilmiştir.

18 yaş 10 aylık muayenesinde tartısı 80.9 kg (80 p), boyu 189 cm (+2.24 SD), baş çevresi 60 cm (93 p), kulaç uzunluğu 189 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1'di. Anne boyu 166 cm, baba boyu 174 cm olarak ifade edildi. Uzun boy, geniş burun kanatları, geniş burun köprüsü, uzun burun, kısa filtrum, düşük yerleşimli kulak, prognatizm, antiheliks belirgin, katlanmış heliks, belirgin kulak, stria, sırtta 3*3 cm cafe au lait lekesi, pes planus mevcut (Şekil 4.68.). İlk muayenesinde el bileği ve baş parmak işaretli bulgusu, stria ve miyopi klinik bulguları ile Marfan sendromu sistemik skorunda toplamda 5 puan almıştı.



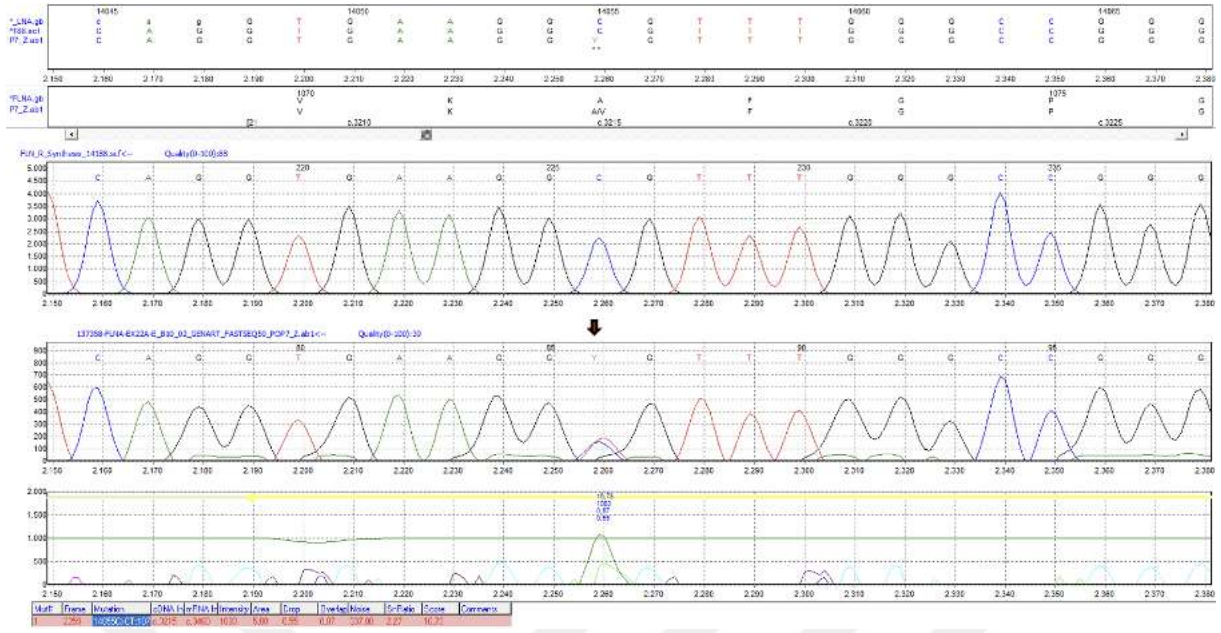
Şekil 4.68. MH-27, indeks olgu, olgumuzun 18 yaş 10 aylık fotoğrafları, bel bölgesinde yaklaşık 3*3 cm cafe au lait (kırmızı ok), sırtta (a) ve kol iç yüzeyinde strialar (d), iki taraflı el 5. parmak klinodaktili (b) mevcut. Dismorfolojik açıdan değerlendirildiğinde uzun yüz, geniş alın, yukarı çekik palpebral fissürler, geniş ve uzun burun, belirgin antiheliks ve kulaklar, tented üst dudak ve kısa filtrum (c), boydan görünümü: uzun boy (e) izlenmektedir.



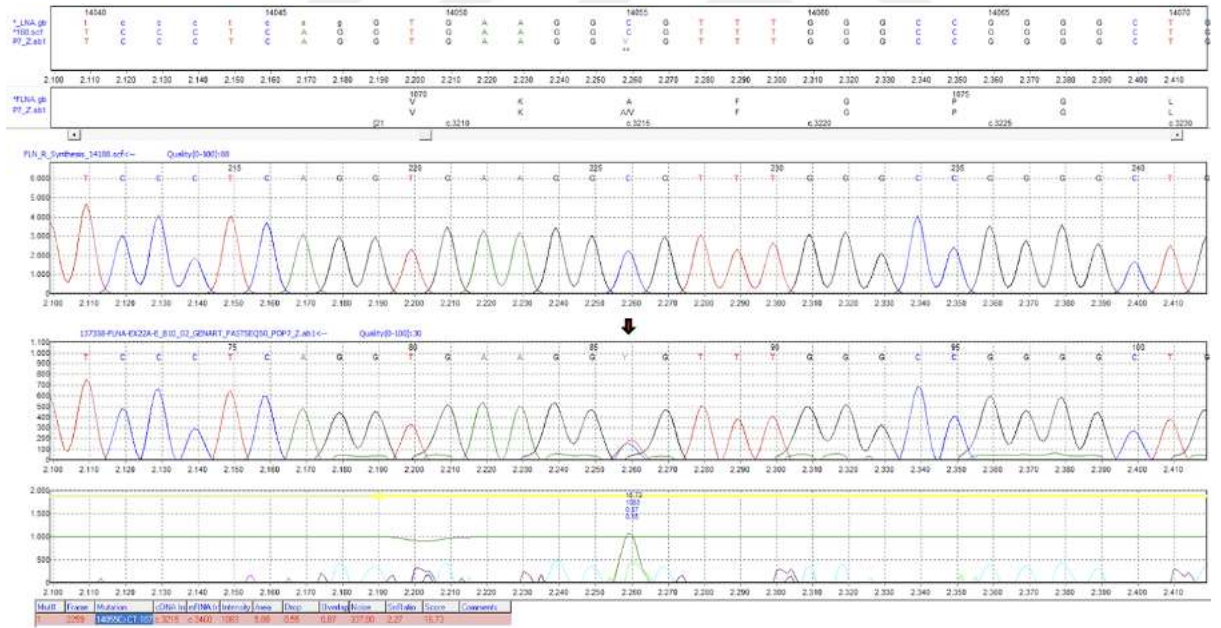
Şekil 4.69. MH-27, olgumuzun (III-3) aile ağacı gösterilmektedir. İndeksin dayısında (II-7) aort koarktasyonu, aort kökü dilatasyonu ve benzer fenotipik bulgular dile getirildi.

Moleküler Bulgular

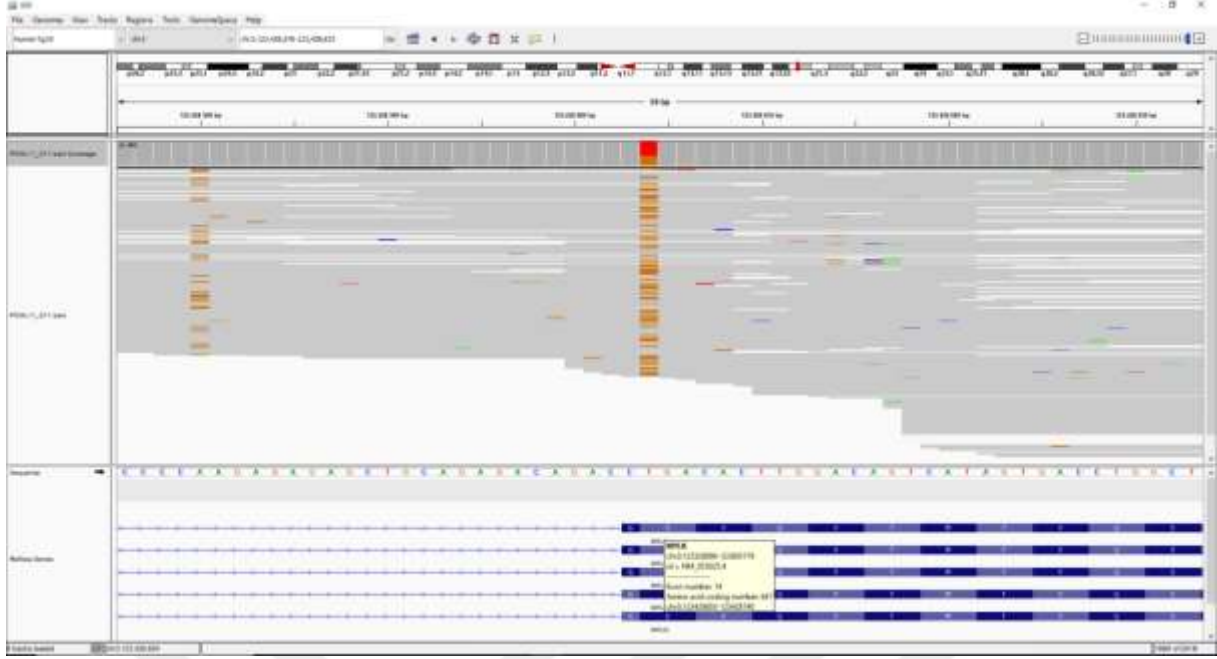
Son muayenesinde MFS sistemik skoru 7 puan olarak değerlendirilen olguda beraberinde AD mevcudiyeti ve aile öyküsünü kısmen pozitif olarak değerlendirdiğimizde ön tanıda ilk sırada *FBNI* geni ilişkili bozukluklar düşünüldü. *FBNI* geni dizi analizinde ve MLPA çalışmasında klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. Ayırıcı tanıda ikinci sırada Loeys-Dietz sendromu düşünüldü. Aynı zamanda olguda ve dayıda benzer klinik bulgular tariflendiğinden X'e bağlı kalıtılan ve marfanoid özellikler ile seyreden diğer sendromlar da ayırıcı tanılarımıza eklendi. TED tabanlı marfanoid habitus YND gen panelinde *FLNA* geninde ekzon 22'de c.3215C>T, p.Ala1072Val hemizigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP3, PP2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.70.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçlarına göre Revel, Mutation Taster, MetaLR, GenoCanyon zarar verici olarak değerlendirmesinin yanında SIFT iyi huylu olarak değerlendirmektedir. İlgili gen varyantı annede heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.71.). Aynı zamanda *MYLK* geninde ekzon 14'de c.1941A>C, p.Ser647Ser, rs1241420717 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP3) varyant saptanmıştır (Şekil 4.72.). Annede *MYLK* geni ilgili varyantı saptanmamıştır (Şekil 4.73.), babada Sanger dizileme çalışılmadı. *MYLK* geni 'Ailesel torasik aort anevrizması 7' ve 'Megasistis-mikrokolon-bağırsak hipoperistalsis sendromu 1' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Olgumuzda harman fenotip olduğu kanaatine varılmıştır. Mevcut değişimler hakkında genetik danışmanlık verildi. Anne, baba ve kardeş EKO önerildi. Torakolomber MRG istendi.



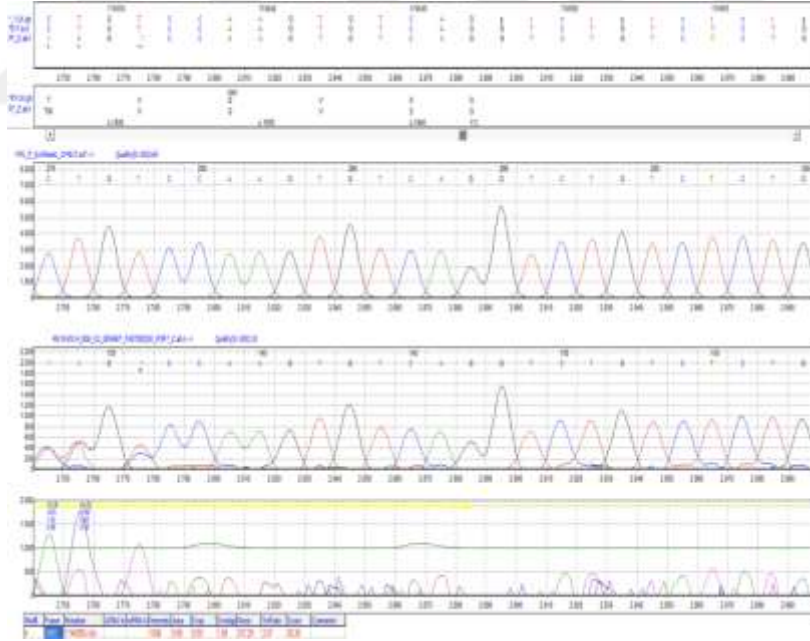
Şekil 4.70. MH-27, olgumuzda saptanan hemizigot *FLNA* geni c.3215C>T, p.Ala1072Val varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_001110556.2).



Şekil 4.71. MH-27, olgumuzun annesi *FLNA* genindeki c.3215C>T, p.Ala1072Val varyantı açısından heterozigot (kırmızı ok) olarak bulunmuştur.



Şekil 4.72. MH-27, olgumuzda saptanan *MYLK* geni c.1941A>C/p.Ser647Ser heterozigot (rs1241420717) varyantının yeni nesil dizileme analiz görüntüsü.



Şekil 4.73. MH-27, olgumuzda saptanan *MYLK* ilgili gen varyantının annesinde tespit edilmediğini gösteren Sanger dizileme görüntüsü.

4.28.1. MH-28

Klinik Bulgular

14 yaşındaki erkek olgu marfanoid görünüm olması, EKO'da MVP ve aort kökünün 28 mm saptanması üzerine Marfan sendromu ön tanısıyla genetik konsültasyon amaçlı gönderildi. Aralarında akrabalık olmayan 37 yaşında sağlıklı anne ile 44 yaşında FMF ile takipli ve KC yetmezliğinden vefat eden babanın ikinci gebeliğinden 2. yaşayan erkek olgu (G2P2). Ailenin ilk gebeliği 1992 yılında, C/S ile (preterm eylem), sağlıklı kız çocuk (Şekil 4.74.). Olgumuz C/S ile (ilk gebelik seksiyö), 3400 gram, 52 cm boy ile doğmuş. Aile doğduğundaki baş çevresini hatırlamıyor. Dört yaşında iken dikkat eksikliği ve hiperaktivite nedeniyle takibe alınan olguya medikal tedavi başlanmış. Şu an sadece okul dönemlerinde tedavi alıyormuş. Bir yıl önce okulda baygınlık geçirmesi sonucu istenen beyin MRG'sinde frontal lob subkortikal ak maddede milimetrik nonspesifik lezyonlar tespit edildiği öğrenildi. Olgunun uyku ve uyanıklık döneminde EEG'si normal olarak değerlendirilmiştir. Elektrokardiyografide inkomplet sağ dal bloğu, sol aks deviasyonu saptanmıştır. Olgunun psikomotor gelişimi normal olarak dile getirildi. 8. sınıfı bitirmiş, dersleri orta. 4 yaşından itibaren uzağı göremediği için gözlük kullanıyor (sağ 9/ sol 3.8 ileri derecede miyopi). 23 yaşlarında babasının vefatından sonra halüsinasyon ve sanrıları olan olguya medikal tedavi başlandığı öğrenildi. Aynı yıl içerisinde öncesinde zayıf olan olguda aşırı kilo artışı dile getirildi. Aşırı kilo artışı nedeniyle başvuran olguya yapılan USG'de grade I-II hepatosteatoz, safra kesesi duvarında 4 mm, 5.2 mm ve milimetrik boyutlu polipler izlenmiştir. Açlık kan glukozunda yükselme saptanmış ve bu nedenle ilaç tedavisi almaktadır. Olgu kendisine yapılan moleküler analiz sonucunda FMF taşıyıcılığı saptandığını, karın ağrısı atakları olunca kolşisin başlandığını ve fayda gördüğünü dile getirdi.

25 yaş 11 aylık muayenesinde tartısı 88 kg (91 p), boyu 180 cm (73 p), baş çevresi 59 cm (80 p), kulaç uzunluğu 180 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1'di. Anne boyu 165 cm, baba boyu 178 cm olarak dile getirildi. Önikoid görünüm, ptozis, proptotik görünüm, uzun yüz, uzun burun, hipoplastik burun kanatları, hipertelorizm, küçük ağız, küçük çene, hafif düşük kulak, antiheliks belirgin, Darwin notch, pektus ekskavatum, sağ el 2. parmakta pitting, lordoz artmış, ayak tırnakları distrofik (özellikle ayak 5. parmak), pes planus, sol diz arka yüzeyinde ciltten kabarık hiperpigmente kuşaksal tarzda cilt lezyonu ve hafif trunkal obezite izlendi (Şekil 4.74.).

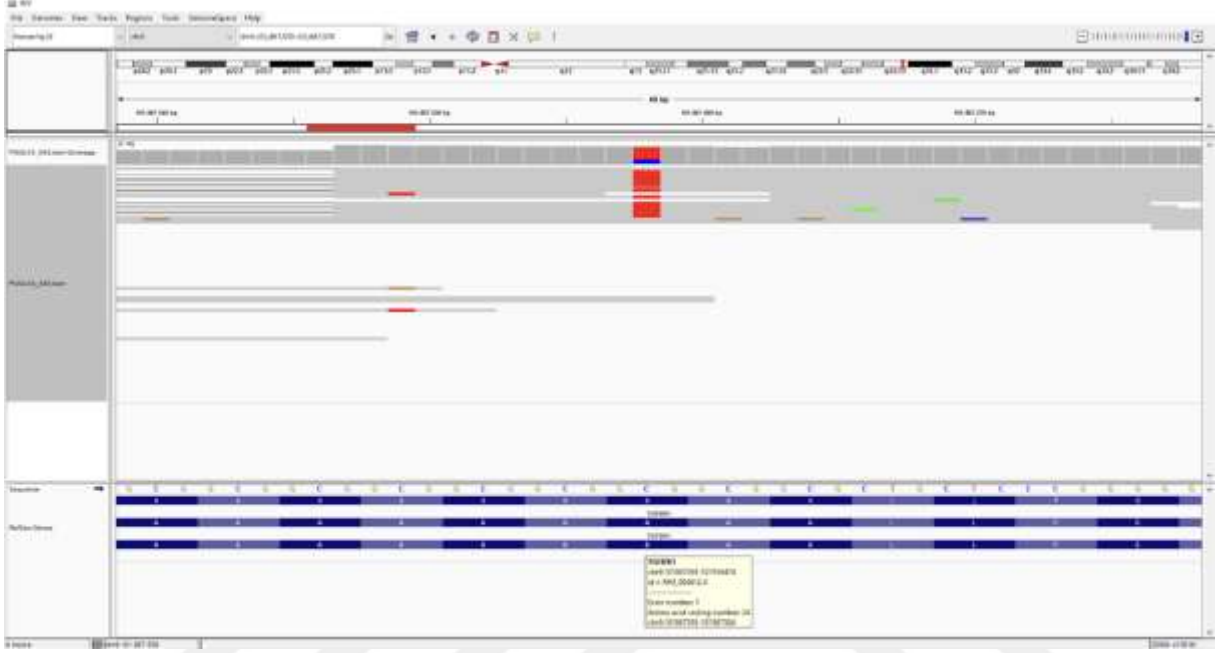


Şekil 4.74. MH-28, olgumuzun 25 yaş 11 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Önikoid görünüm ve hafif trunkal obezite (a), pitozis, proptozis, uzun yüz, uzun burun, hipoplastik burun kanatları, hipertelorizm, küçük ağız, küçük çene, hafif düşük kulak, antiheliks belirgin, Darwin tüberkülü (a-c), pektus ekskavatum (d), ayak tırnakları distrofik (özellikle ayak 5. parmak), pes planovalgus (e, f), sol diz arka yüzeyinde ciltten kabarık hiperpigmente kuşaksal tarzda cilt lezyonu (g) izlendi. MH-28, olgumuzun (III-2) aile ağacı gösterilmektedir (h). Babasında (II-3) FMF mevcutmuş, 48 yaşında vefat etmiş. Dayısında (II-7) uzun boy, miyopi, polinöropati, kardiyak problemler tariflendi, Annenin babası (I-3) 59 yaşında multipl miyelom nedeniyle vefat etmiş. Babaannesinin (I-2) ise 44 yaşında kalp yetmezliği, kapak anomalisi nedeniyle vefat ettiği dile getirildi.

Moleküler Bulgular

Olgunun yüz dismorfizmde ptozis, proptozis, hipertelorizm, malar hipoplazi izlenmesinin yanında AD, pes planus, pektus ekskavatum, ileri derecede miyopi bulgularıyla ön tanıda Loeys-Dietz sendromu düşünüldü. Ayırıcı tanıda ikinci sırada düşünülen AD'nin yanında MFS sistemik skoru 4 puan olduğundan dolayı MASS fenotipi olmuştur. Olguda hafif entelektüel tutulum, önikoid görünüm ve hepatosteatoz mevcudiyeti ile ayırıcı tanıya üçüncü sırada giren Klinefelter sendromu açısından heparinli enjektöre alınan 2 cc kan örneğinden karyotip analizi çalışıldı. Karyotip analizi sonucu 46,XY olarak değerlendirildi. TED tabanlı marfanoid habitus gen panelinde *TGFBR1* geni ekzon 1'de c.71C>T, p.Ala24Val (rs992252059) heterozigot yanlış anlamlı ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP2) ve Clinvar veritabanında daha önce rapor edilmeyen varyant saptanmıştır (Şekil 4.75.). *TGFBR1* geni 'Loeys-Dietz sendromu tip 1' ve 'Çoklu kendi kendini iyileştiren skuamöz epiteloma, yatkınlık' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. İn siliko tahmin araçlarına göre FATHMM, GenoCanyon, fitCons, M-CAP, MVP, PrimateAI zarar verici veya hastalık yapıcı olarak değerlendirirse de SIFT iyi huylu, Mutation Taster polimorfizm olarak

değerlendirmiştir. Varyant ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen ve in siliko tahmin araçlarının çoğunluğuna göre iyi huylu veya tolere edilebilir olarak değerlendirilse de olgumuzun Loey-Dietz Tip 1 ile klinik olarak uyumlu olduğu kanaatine varıldı. Klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla aile çalışması planlandı. Aileye ilgili gen varyantının patojenitesinin takip edilmesi ve hastalık konusunda ayrıntılı genetik danışmanlık verildi.



Şekil 4.75. MH-28, olgumuzda saptanan *TGFBR1* geni c.71C>T/p.Ala24Val heterozigot (rs992252059) varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü (NM_004612.4).

4.29.1 MH-29

Klinik Bulgular

17 yaş 2 aylık erkek olgu Pediatri Kardiyoloji polikliniğinden EKO'da MVP, eser MY saptanması üzerine Marfan sendromu açısından tarafımıza yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 48 yaşında sağlıklı anne ile 51 yaşında tbc ve mesane kanseri ile takipli olan babanın 3. gebeliğinden 3. çocukları (G3P3). Teyzesinde böbrek yetmezliği ve Crohn hastalığı olduğu öğrenildi, 59 yaşında vefat etmiş ve çocuğunda da mental retardasyon ifade edildi. Amcasında epilepsi ve sınırdaki zeka geriliği olduğu öğrenildi (Şekil 4.76.).

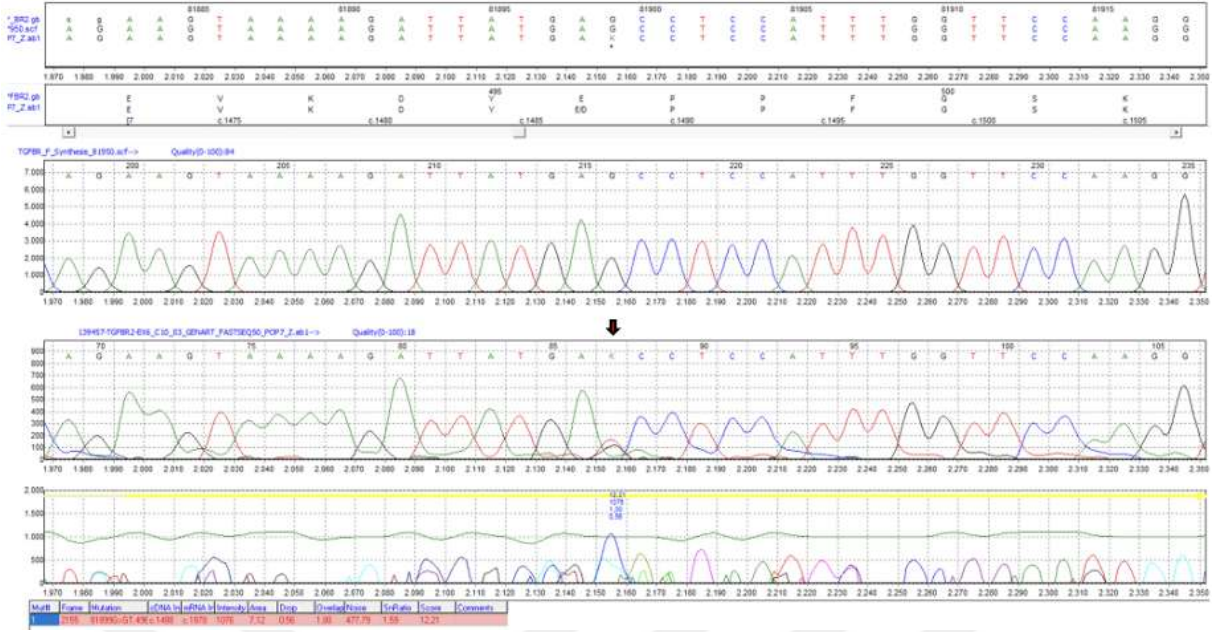
Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 40. GH'da dış merkezde NSVY (makat doğum, zor doğum) ile 2300 gram olarak doğmuş. Doğum boy ve baş çevresi hatırlanmıyor. Anne sütü 3 ay almış, sonrasında formül mama almış ve 4. aydan sonra ek gıda başlanmış. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi normal. 6. aydan sonra hipotoni tariflendi,

öncesinde normal olduğu dile getirildi. Baş kontrolü 2 ay, desteksiz oturma 1 yaş, emekleme 1.5 yaş ve yürüme 2.5 yaşında başlamış. Cümle kurmasının 4-4.5 yaşına kadar geciktiğini dile getirildi. 9. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 4. sınıfta öğrenmiş. Okul başarısı kötü. Kaynaştırma eğitimi 1. sınıftan bu zamana alıyor, dürtüsellik olduğu dile getirildi. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile takip altındadır ve medikal tedavi almaktadır. İnmemiş testis ve adenoid vejetasyon nedeniyle operasyon öyküleri mevcut. Her iki nazal septum ve pasaj sağa deviye olarak izlenmiş. Beyin MRG ve EEG normal.

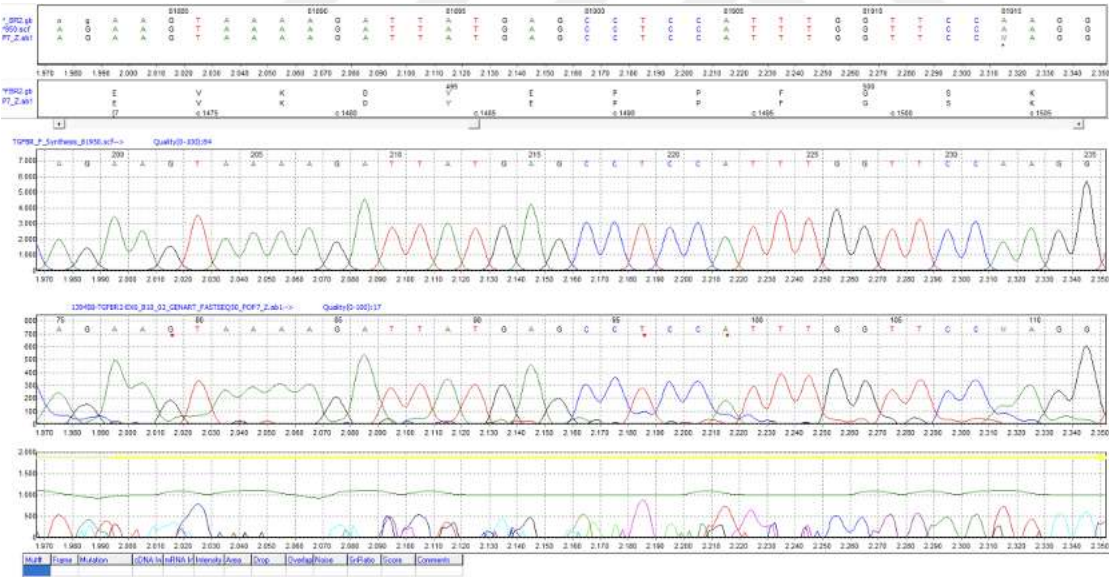
17 yaş 2 aylık muayenesinde tartısı 41.6 kg (-3.88 SD), boyu 173 cm (36 p), baş çevresi 54 cm (-2.36 SD) ve 20 yaş 2 aylık muayenesinde ise tartı 49 kg (-2.99 SD), boyu 176 cm (49 p), baş çevresi 57 cm (32 p), el uzunluğu 20 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.113, ayak uzunluğu 27 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.153 idi. Anne boyu 163 cm, baba boyu 178 cm olarak ifade edildi. Marfanoid yüz özellikleri, yukarı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, uzun burun, kısa filtrum, dolgun dudaklar, küçük ve geride yerleşimli çene, pes planus, skolyoz, el bileği ve başparmak işareti bulgusu, araknodaktili, pektus karinatum izlendi (Şekil 4.76.). Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.

Moleküler Bulgular

MFS sistemik skorundan 8 puan alan olguda ön planda MFS düşünüldü. Ailede benzer fenotipte birey tariflenmedi. *FBNI* tek gen dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. Sonrasında olguda hipotoni, nöromotor gerilik, psikiyatrik bulgular mevcut olduğu için ikinci planda düşünülen Loeys-Dietz sendromu açısından TED tabanlı marfanoid habitus paneline alındı. *TGFBR2* geninde c.1413G>T, p.Glu471Asp heterozigot yanlış anlamlı varyantı saptandı (Şekil 4.77.). *TGFBR2* geni 'Loeys-Dietz sendromu tip 2' ile ilişkilendirilmektedir. ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP3, PP2) varyant olarak değerlendirildi. Clinvar veritabanında gönderi bulunamadı ve HGMD online veritabanında da ilgili gen varyantı bildirilmemişti. Yeni mutasyon olarak değerlendirildi. İn siliko tahmin parametrelerine göre Revel, Eve, Mutation Taster, MetaLR, MetaSVM, MetaRNN, GenoCanyon, fitCons, DEOGEN2, FATHMM, LRT, M-CAP, SIFT zarar verici veya hastalık yapıcı olarak değerlendirmiştir. İn siliko tahmin araçlarının çoğunluğunun hasar verici olarak tahmin ettiği değişim klinik ile uyumlu olduğundan dolayı olgumuz Loeys-Dietz sendromu tip 2 klinik ve moleküler tanısı almıştır. Tespit edilen değişimin klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla aile çalışması planlandı. İlgili gen varyantı annede de heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.78.), annenin ayrıntılı muayenesi planlandı. Babada varyant izlenmedi (Şekil 4.79.).



Şekil 4.78. MH-29, olgumuzda saptanan *TGFBR2* geni c.1413G>T/p.Glu471Asp heterozigot varyantının annede de heterozigot olarak saptandığını gösteren (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.79. MH-29, olgumuzun babasının ilgili gen varyantı açısından normal olduğunu gösteren Sanger dizileme analizi sonucu.

4.30.1. MH-30

Klinik Bulgular

16 yaş 7 aylık erkek olgu yaşlılarından uzun olma şikayeti ve EKO'da pulmoner kapakta minimal yetmezlik saptanması üzerine Marfan sendromu ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildi.

Olgumuz ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 36 yaşında sağlıklı anne ile 41 yaşında sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 3. yaşayan çocukları (G3P3) (Şekil 4.81.). Antenatal gebelik takiplerinin olmadığı dile getirildi. Miadında dış merkezde NSVY ile 4500 gram olarak doğmuş. Doğum boy ve baş çevresi bilinmiyor. Doğar doğmaz ağlama mevcut, morarma tariflenmedi. Anne sütü 1,5 yaşına kadar almış, ek gıdaya 6. ayda başlanmış. Nöromotor gelişim basamakları sorguladığında anne tam olarak hatırlamadığını ancak yürüme (1.5 y) dışında diğer gelişim basamaklarının zamanında olduğunu belirtti. 10. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı orta. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi ve kalça USG normal.

Skolyoz grafisinde lomber bölgede açıklığı sola bakan skolyoz izlenmiştir. Beyin MRG'de solda temporal lob posteriorda subkortikal beyaz cevherde gri cevher ile izodens alan mevcuttur (heterotopi), bu alanda sulkus ve giruslar silinmiştir. 5'li yaşlarda hematüri nedeniyle takibi olduğunu ancak patoloji saptanmadığı dile getirildi. Takvim yaşı bize konsülte edildiğinde 15 yaş 2 ay, kemik yaşı 15 yaş ve boy yaşı 20 yaş olarak değerlendirilmiştir. Karyotip analizi 46, XY olarak değerlendirildi. Hipospadias ve adenoid hipertrofisi nedeniyle operasyon öyküsü mevcut. EEG trasesi paroksizmal anormalliğin varlığı nedeniyle anormaldir ancak nöbet öyküsü tariflenmedi.

16 yaş 7 aylık muayenesinde tartısı 57.6 kg (13 p), boyu 191.9 cm (+2.7 SD), baş çevresi 54.5 cm (-1.92 SD), kulaç uzunluğu 199 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.036 idi. Düşük kulak, malar hipoplazi, uzun yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, araknodaktili, el bileği işaretli bulgusu, pektus ekskavatum, kifoskolyoz, sırtta strialar izlendi (Şekil 4.80.).

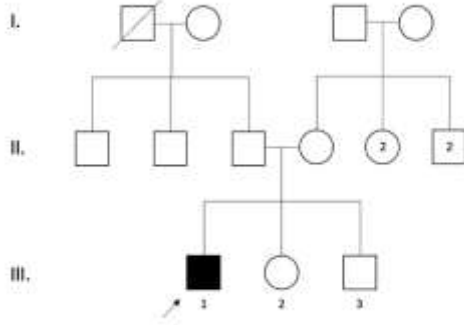
Moleküler Bulgular

Mevcut klinik bulgularla olguda MFS sistemik skoru 4 puan olarak değerlendirildi ve ön tanıda MFS düşünülmedi. Marfanoid özelliklerinden dolayı TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *NOTCH1* geninde ekzon 26'da c.4918G>A, p.Ala1640Thr rs976118697 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP2, BP4) varyant tespit edilmiştir (Şekil 4.82.). Clinvar veritabanında Adams-Oliver sendromu tip 5 ile ilişkilendirilen klinik önemi bilinmeyen gönderi mevcuttur (RCV000544764). İn siliko parametrelerin çoğunluğu değişimi iyi huylu olarak değerlendirmektedir. *NOTCH1* geni 'Adams-Oliver

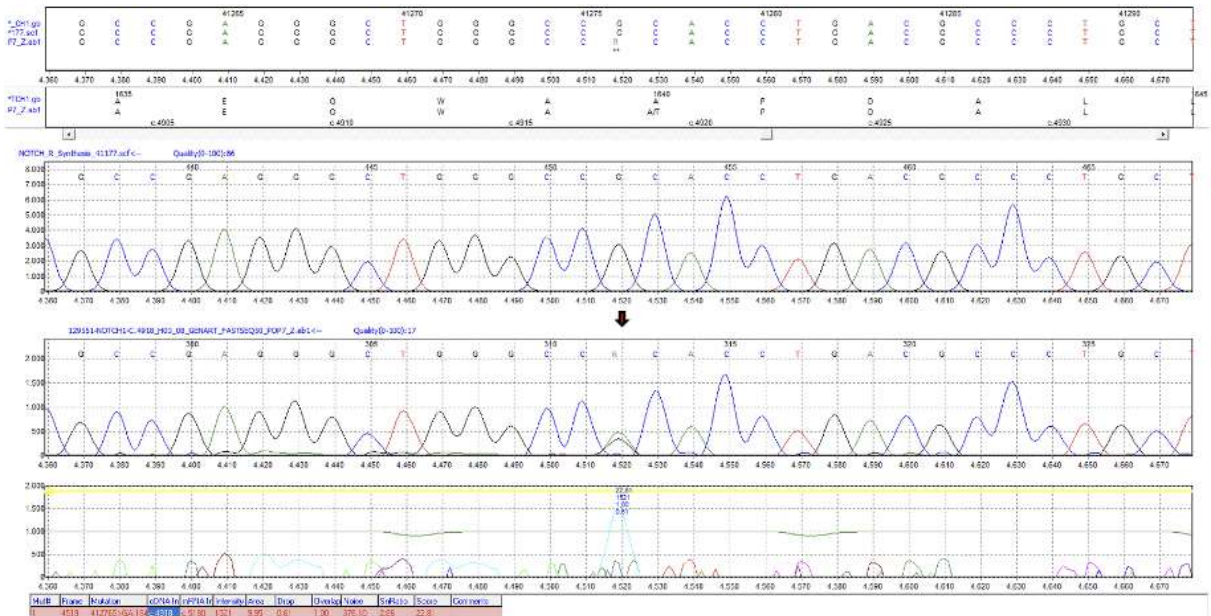
sendromu tip 5' ve 'Aort kapak hastalığı 1' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Allelik hastalıklar içerisinde değerlendirme yaptığımızda olgumuzun klinik bulgularının bir kısmı (Beyin MRG bulguları, EEG anomalisi, pulmoner kapak tutulumu) Adams-Oliver sendromu tip 5 ile ilişkili gibi görünse de ilgili fenotipe genel anlamda benzemediği kanaatine varıldı. Saptanan değişimlerin klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla aile çalışması planlandı. Annede de ilgili gen varyantı heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.83.). Annede herhangi bir bulgu ifade edilmediğinden dolayı varyantın olgumuzun klinik bulgularını açıklaması ön planda beklenmemektedir. Babada ilgili gen varyantı normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.84.). Aynı zamanda olgumuzda *COL3A1* geninde c.2023-7G>C heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, BP4) varyantı saptandı (Şekil 4.85.). Clinvar veritabanında varyant ile ilgili gönderi girişi izlenmedi. İn siliko tahmin araçlarına göre SpliceAI, dbSNV Ada, RF iyi huylu olarak değerlendirilmektedir. *COL3A1* geni 'Ehlers-Danlos sendromu vasküler tip' ve 'Vasküler tip EDS'li veya EDS'siz polimikrogiri' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Vasküler tip EDS'li veya EDS'siz polimikrogiri otozomal resesif kalıtım paterni gösterdiğinden olgumuzun klinik tablosunu açıklaması ön planda beklenmemektedir. Ehlers-Danlos sendromu vasküler tip açısından değerlendirme yapıldığında otozomal dominant kalıtım paterni göstermesinin yanında yüz dismorfizmi ve klinik bulgular uyumlu görünmektedir ve olgumuzun tanısının Ehlers-Danlos sendromu vasküler tip olduğu kanaatine varılmıştır. Beraberinde aynı varyant annede de saptanmıştır (Şekil 4.86.). Baba ilgili gen varyantı açısından normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.87.). Hem *NOTCH1* hem de *COL3A1* gen varyantı açısından annenin ayrıntılı muayenesi planlandı.



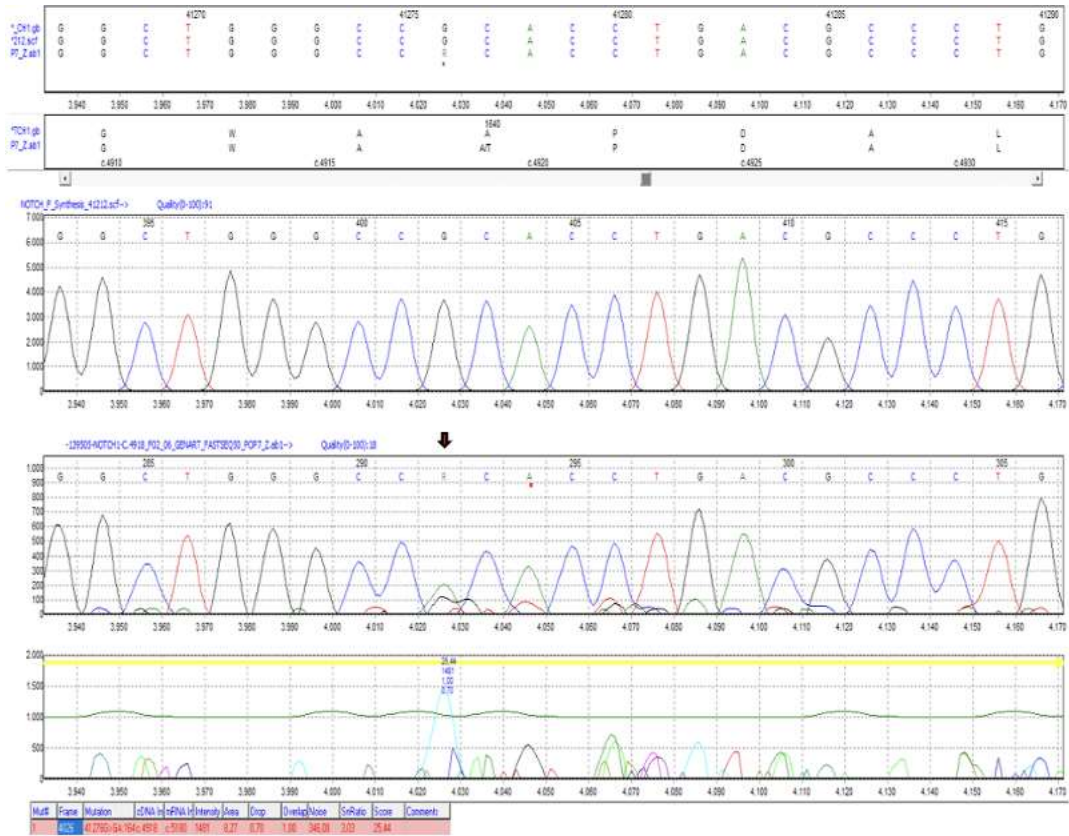
Şekil 4.80. MH-30, olgumuzun 16 yaş 7 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Olgumuzun boydan fotoğrafında uzun boy, kulaç uzunluğundaki artış ve omuz asimetrisi dikkat çekmektedir (a). Dismorfoloji muayenesinde dolikosefali, uzun yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, enoftalmus, fasiyal asimetri, uzun burun, malar hipoplazi, düşük yerleşimli kulak, küçük ve geride yerleşimli çene (a-d), pektus ekskavatum (e), torakal kifozite artışı (f), skolyoz, pembe strialar (g), el bileği işareti bulgusu (h), araknodaktili, PİF eklemlerinde belirginleşme (i) izlendi.



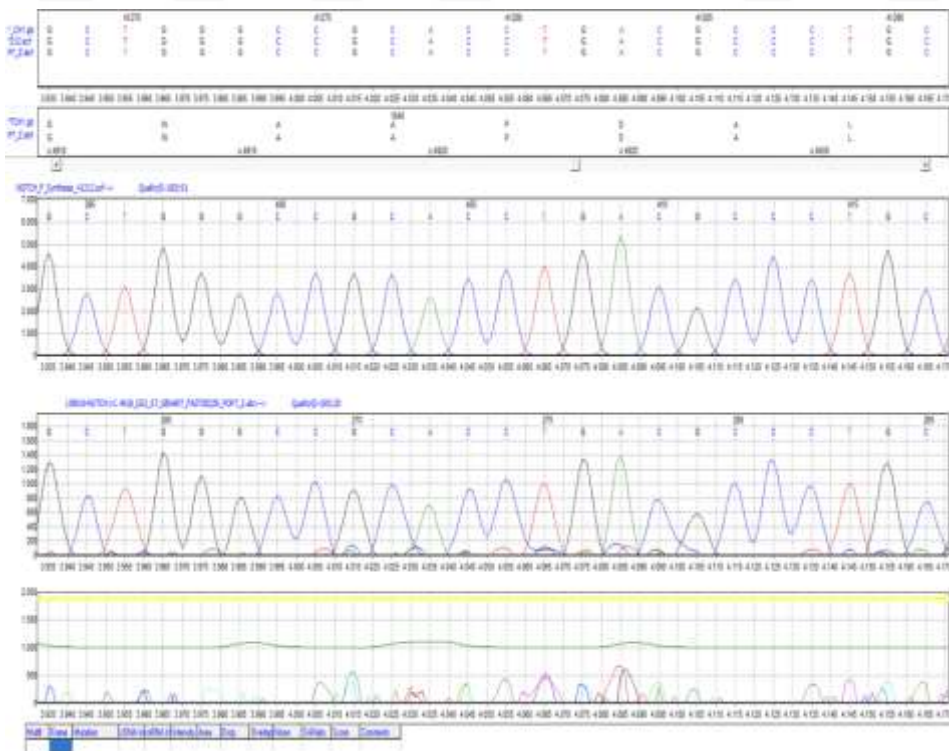
Şekil 4.81. MH-30 numaralı olgumuzun (III-1) aile ağacı gösterilmektedir.



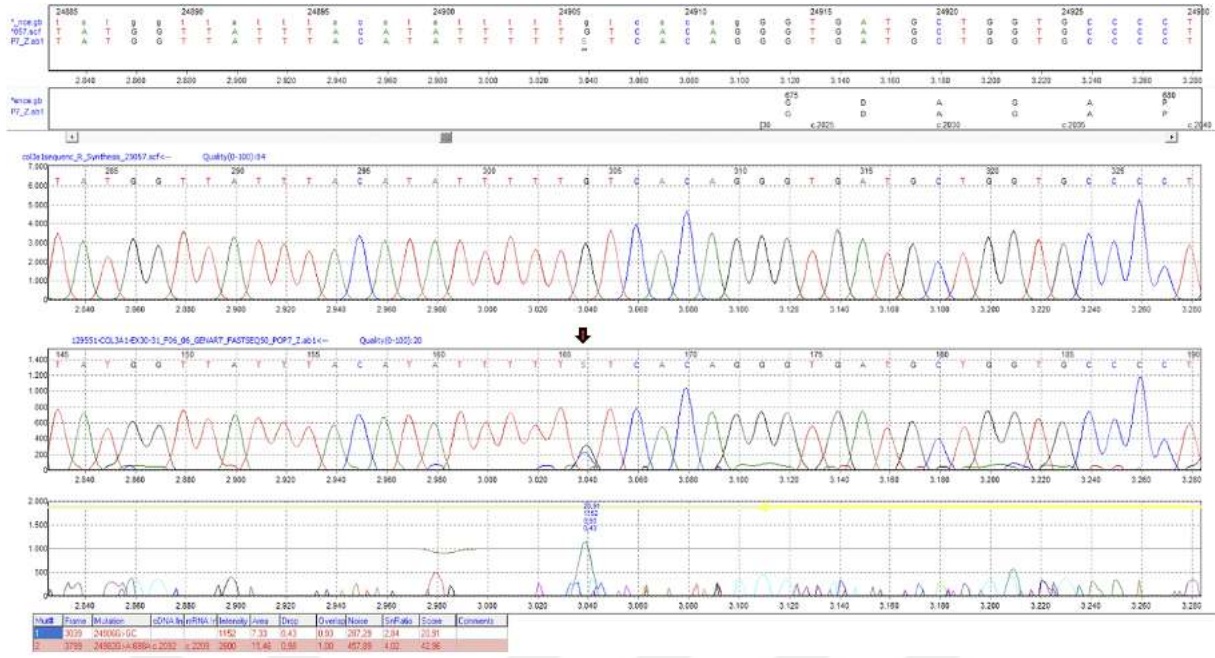
Şekil 4.82. MH-30, olgumuzda saptanan *NOTCH1* geni c.4918G>A, p.Ala1640Thr heterozigot (rs97618697) varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



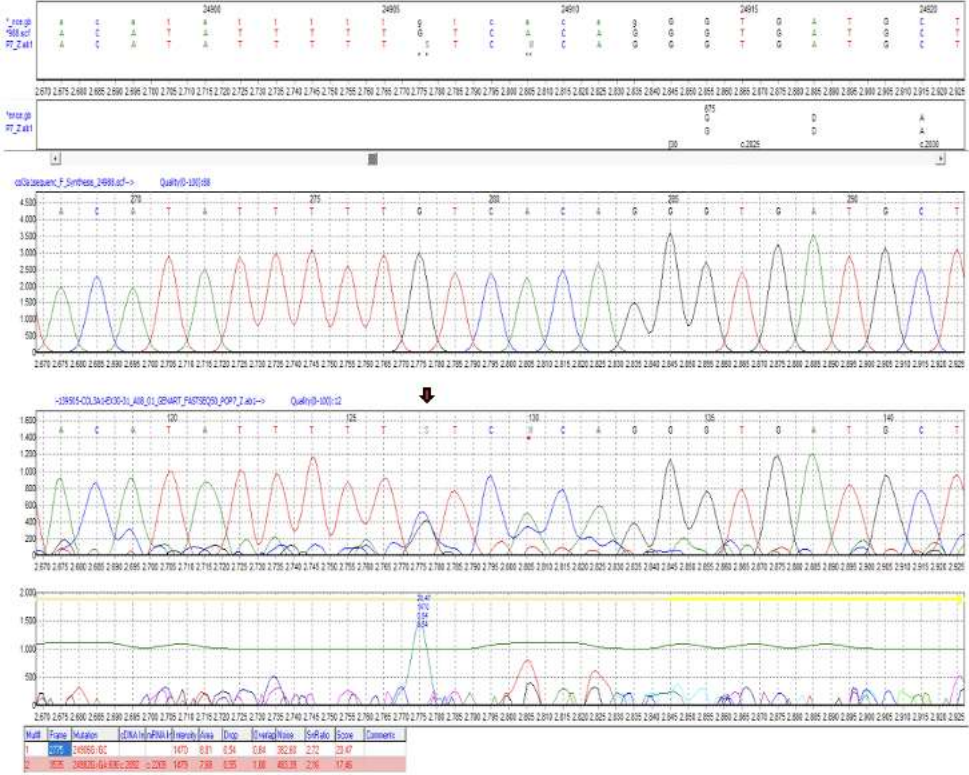
Şekil 4.83. MH-30, olgumuzun annesinin *NOTCH1* analiz sonucu (kırmızı ok).



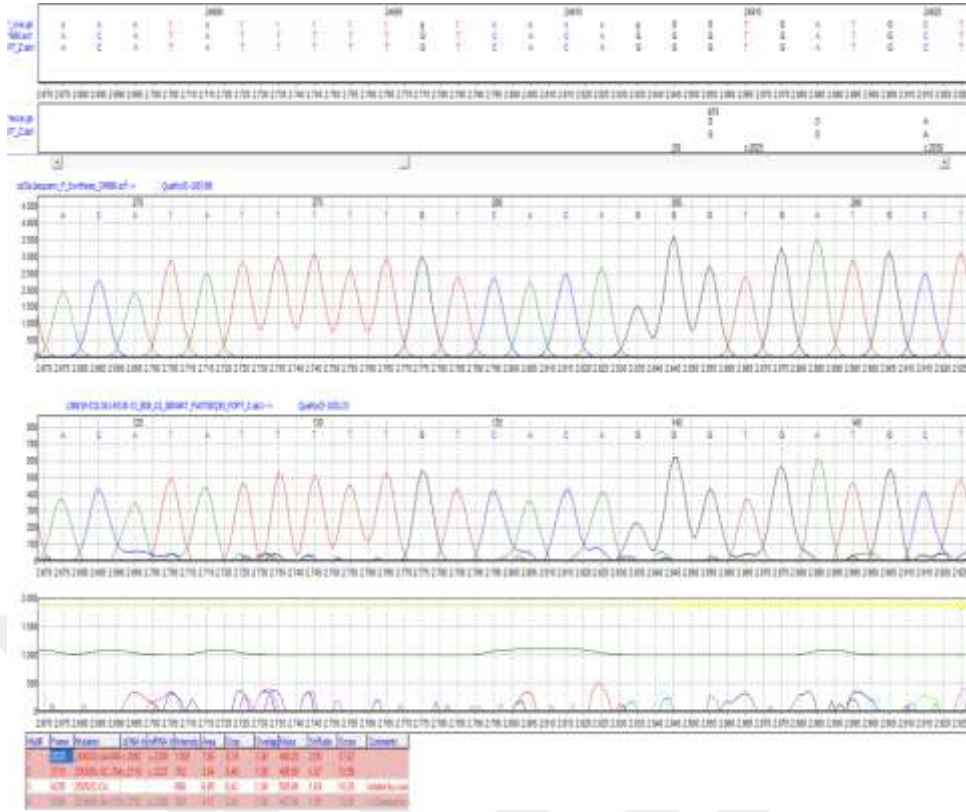
Şekil 4.84. MH-30, olgumuzun babasının *NOTCH1* analiz sonucu.



Şekil 4.85. MH-30, olgumuzda saptanan COL3A1 geni c.2023-7G>C varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_000090.3).



Şekil 4.86. MH-30, olgumuzun annesinin COL3A1 analiz sonucu (kırmızı ok).



Şekil 4.87. MH-30, olgumuzun babasının *COL3A1* analiz sonucu.

4.31.1. MH-31

Klinik Bulgular

14 yaş 1 aylık juvenil idiopatik artrit tanısıyla takipli erkek olgu beraberinde marfanoid görünüm, artmış kulaç/boy mesafesi bulgularıyla genetik konsültasyon amacıyla polikliniğimize yönlendirildi.

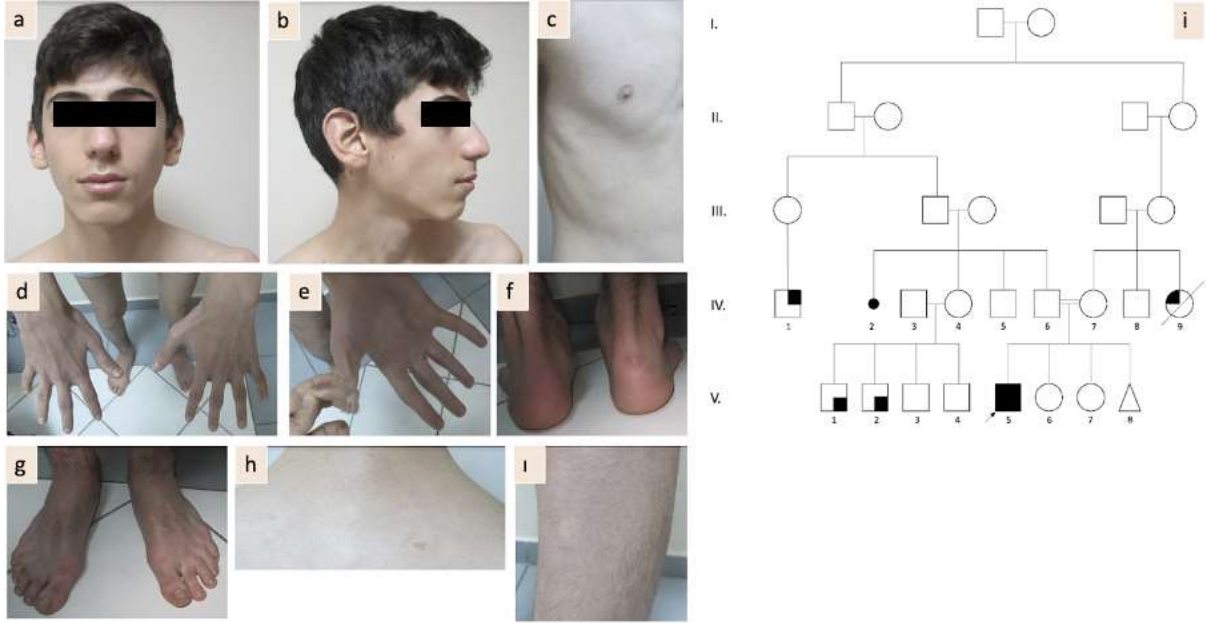
Olgumuz aralarında 2. derece kuzen evliliği olan 15 yıllık evli 35 yaşında dekstrocardi ile takipli anne ile 38 yaşında sağlıklı babanın 4 gebeliğinden olan 3 çocukları (G4P3A). Teyzesinin (17 yaş), KBY hastası olduğu, diyaliz tedavisi aldığı, romatizmal hastalık nedeniyle takipli olduğu ve vefat ettiği dile getirildi. Halasının çocuklarında (23 yaş, erkek, epilepsi ile takipli ve 19 yaş, erkek, epilepsi ve pektus ekskavatum (opere olmuş) ile takipli olduğu ifade edildi (Şekil 4.88.).

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 40.GH'da NSVY ile 3020 gram tartı, 49 cm boy ile dünyaya gelmiş, baş çevresi hatırlanmıyor. Doğar doğmaz ağlama tariflendi, morarmasının olmadığı ifade edildi. Anne sütü 19 ayına kadar almış, ek gıdaya 6. ayda başlamış.

Yenidoğan dönemi işitme taraması, görme muayenesi ve kalça USG normal. Tartı alımı, büyüme-gelişmesi ileri olarak dile getirildi. Baş kontrolü 2 aylıkken, desteksiz oturma 6 aylıkken, sıralama 12 aylıkken, yürüme 14 aylıkken kazanılmış. Heceleme <1 yaş, iki/üç kelimeli cümle kurma 36 aylıkken başlamış. Diş sürümü 6 ay. Tuvalet terbiyesini 2.5 yaşında kazanmış. 9. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi.

2 yaşına kadar anomali tariflemeyen olgunun 2 yaşında aksayarak yürüme ve sol diz kapağında, ayak bileğinde ve sol orta parmakta şişlik fark edilmesi üzerine poliklinik başvurusunda kortizon, kalsiyum tedavisi başlandığı ve 1 hafta içinde şişliklerinin azaldığı söylendi. 5 yaşında anti-nükleer antikor (ANA) testi pozitifliği saptandığı ve Juvenil idiyomatik artrit tanısıyla takibe alındığı öğrenildi. 8 yaşına kadar atak geçirmediği ve ilaç kullanmadığını dile getirdiler. 8 yaşında sağ dizde şişlik ve ödem olması üzerine medikal tedavi başlandığı belirtildi. Ataklarının ilaç tedavisinden sonra olmadığı dile getirildi. Boyun hiperekstansiyonuna getiremediğini ve başını yukarıya kaldıramadığını ifade ettiler, tortikollis olduğu söylenmiş 3 yaşında düzelmiş. 2011 yılında sağ inguinal herni nedeniyle operasyon öyküsü mevcut.

14 yaş 1 aylık muayenesinde tartısı 55 kg (43 p), boyu 182 cm (+2.17 SD), baş çevresi 57 cm (75 p), kulaç uzunluğu 184 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.01 idi. Anne boyu 167 cm, baba boyu 190 cm olarak dile getirildi. Yüksek damak, belirgin burun kökü, uzun ve dar yüz, tented üst dudak, malar hipoplazi, enoftalmus, aşağı çekik palpebral fissürler, uzun burun, prognatizm, kare çene, belirgin kulak, antiheliks belirgin, kifozite artmış, aksesuar meme başı, pektus ekskavatum, stria, hindfoot deformitesi, pes planovalgus, sol diz kapağı altında 1*1 cm hipopigmente lezyon, sağ ve sol skapula üzeri 0,5*0,5 cm hiperpigmente lezyon (cafe au lait) izlendi (Şekil 4.88.). Kolay morarma tariflendi. Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.

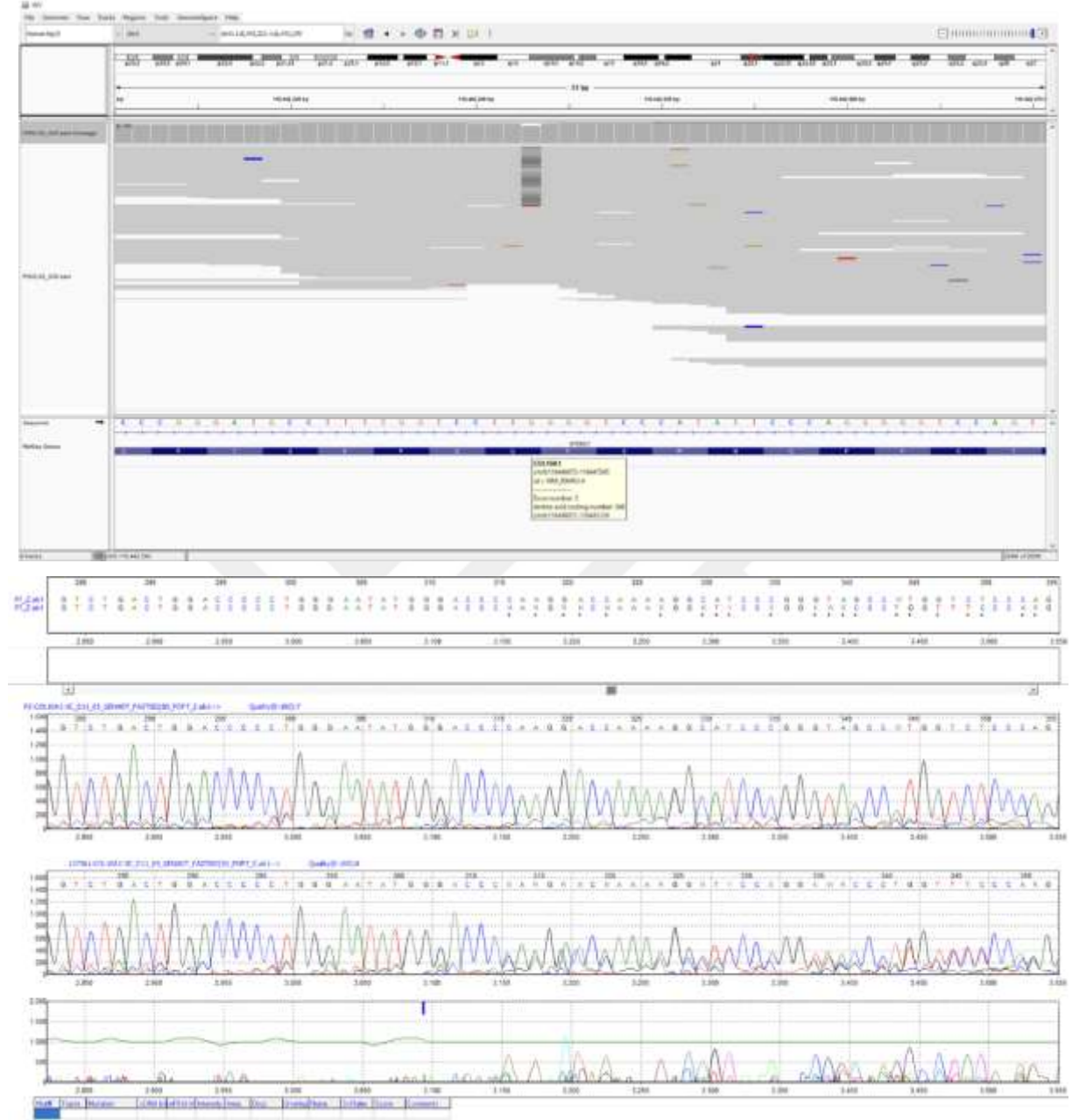


Şekil 4.88. MH-31, olgumuzun 14 yaş 1 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Belirgin burun kökü, uzun ve dar yüz, tented üst dudak, malar hipoplazi, enoftalmus, aşağı çekik palpebral fissürler, uzun burun, prognatizm, kare çene, belirgin kulak, antiheliks belirgin (a,b), aksesuar meme başı, pektus ekskavatum (c), el parmak PİF eklemlerinde yaklaşık 10 derece ekstansiyon kısıtlılığı, iki taraflı el 5. parmak klinodaktili (d), hiperlaksite (e), hindfoot deformitesi, pes planovalgus (f), ayak parmak 2-3 kısmi sindaktili (g), sağ ve sol skapula üzeri 0,5*0,5 cm hiperpigmente lezyon (cafe au lait)(h), sol diz kapağı altında 1*1 cm hipopigmente lezyon (i) izlendi.

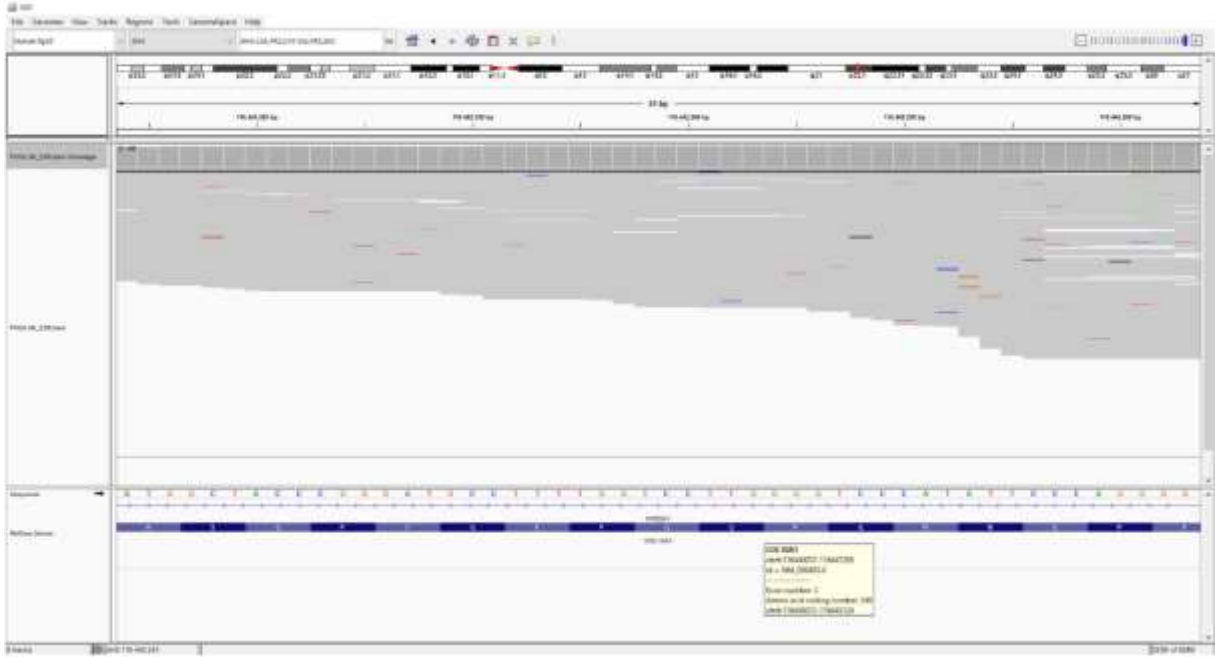
Moleküler Bulgular

Olguda MFS sistemik skoru 6 puan olduğundan dolayı ön tanıda *FBNI* ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünüldü. Ayrıca kolay morarma, hipo/hiperpigmente cilt lezyonları, inguinal herni ve eklem laksitesi de izlenen olguda diğer ayırıcı tanıda düşünülen hastalık Ehlers-Danlos sendromu idi. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alınan olguda panel içerisinde yer alan genlerde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. TED analizi gerçekleştirdiğimizde *COL10A1* geni ekzon 3'de c.1036delC, p.Gln346fs heterozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PVS1, PM2) varyant tespit edilmiştir (Şekil 4.89.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı hakkında gönderi girişi izlenmedi. İn siliko tahmin araçlarına göre SpliceAI iyi huylu olarak değerlendirmektedir. *COL10A1* geni 'Schmid tipi metafizyel kondrodisplazi' ile ilişkilendirilmektedir. Schmid tipi metafizyel kondrodisplazi kısa boy ve metafizyel tutulumla karakterize bir sendrom iken olgumuzda tam tersine uzun boy mevcuttu ve metafiz tutulumu lehine bulgu izlenmedi. Annede de ilgili gen varyantı heterozigot olarak saptandığından dolayı klinik tabloyu açıklamadığı kanaatine varıldı (Şekil 4.91.).

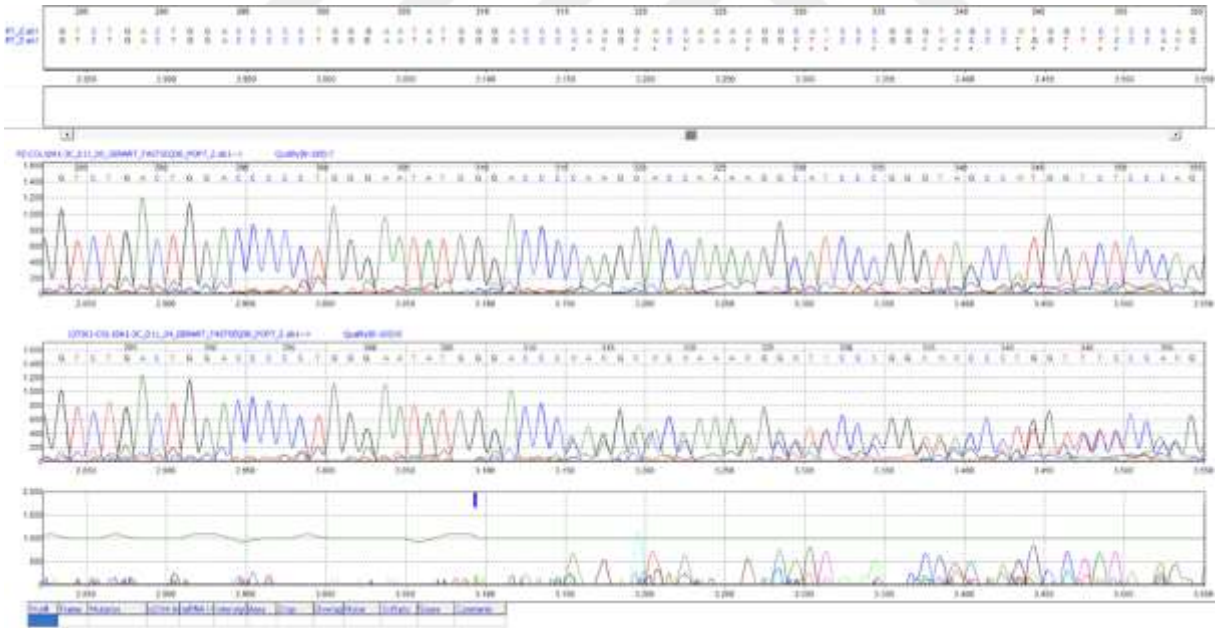
Babada mevcut varyant normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.90.). YND verilerinin yıllık yeniden analizi planlandı.



Şekil 4.89. MH-31, olgumuzda saptanan COL10A1 geni c.1036delC, p.Gln346fs heterozigot varyantının yeni nesil dizileme ve Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.90. MH-31, olgumuzda saptanan *COL10A1* geni varyantını babasının taşımadığı saptanmıştır.



Şekil 4.91. MH-31, olgumuzda saptanan *COL10A1* geni varyantı annesinde de heterozigot olarak tespit edilmiştir.

4.32.1. MH-32

Klinik Bulgular

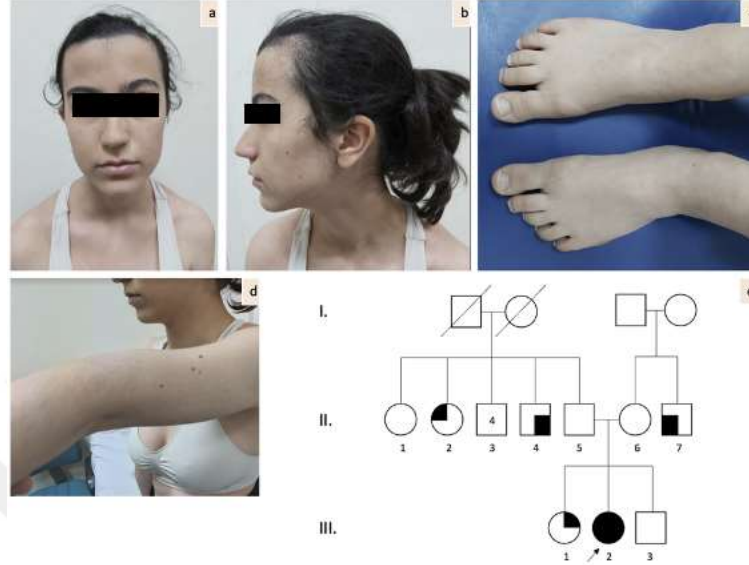
11 yaş 9 aylık kız olgu bıçak saplanır tarzda göğüs ağrısı olması üzerine başvurusunda yapılan EKO'sunda aortik anulusta dilatasyon ve MVP, eser MY saptanması üzerine tarafımıza Marfan sendromu ön tanısıyla yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 42 yaşında sağlıklı anne ile 48 yaşında sağlıklı babanın 3. Gebeliğinden 3. Çocukları (G3P3). Ablasında (15 yaş) siringomiyeli, sağ multistik böbrekten operasyon öyküsü, sol böbrek pelvik yerleşimli, tethered kord şikayetleri olduğu öğrenildi. Amcasında (45 y, Ali) febril konvülsiyon sonrası fiziksel engellilik, halasında 43 yaş tanımlı MS hastalığı ile takip öyküsü ve dayısında (10 yaş) hafif MVP ve eser MY olduğu dile getirildi (Şekil 4.92.).

Antenatal dönem takipleri düzenli olarak yapılan olgunun ikili tarama testinde risk artışı saptanmamış, ileri anne yaşı mevcutmuş, üçlü taramada risk artışı saptanmamış. USG kontrollerinde patoloji saptanmamış. AS yapılmış, 46,XX olarak raporlanmış. 40. GH'da dış merkezde C/S (mükerrer) ile 2750 gram olarak doğmuş, doğum boyu ve baş çevresi hatırlanmıyor. Anne sütü 10 ay almış, 6. Ayda ek gıdaya başlanmış. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi normal olarak dile getirildi. Nöromotor gelişim basamaklarını yaşitlarıyla benzer zamanlarda kazanmış. 7. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi ve kalça USG normal olarak dile getirildi. 4 yaşında son 4 aydır her ay olan 3 gün süren 38.5 derecelere varan ateşi, boyunda lenfadenopati ve ağızda aft şikayetleriyle poliklinik başvurusunda antibiyotik, antipiretik ve son atakta 2 gün dekort tedavisi verilmesiyle semptomlarında gerileme izlenen olguda ön tanıda PFAPA düşünüldüğü ve takibe alındığı öğrenildi. İşitme testi açısından KBB polikliniğine yönlendirildi, normal olarak değerlendirildi. 1 yaşında strabismus nedeniyle operasyon öyküsü dile getirildi. Göz muayenesinde Marfan sendromu açısından bulgu saptanmadı.

11 yaş 9 aylık muayenesinde tartısı 36.1 kg (19 p), boyu 152 cm (64 p), baş çevresi 52 cm (-1.75 SD), kulaç uzunluğu 159 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.046 idi. 14 yaş 5 aylık muayenesinde ise tartısı 51.7 kg, boyu 166 cm, baş çevresi 54 cm, el uzunluğu 18.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.111, ayak uzunluğu 25 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.15, kulaç uzunluğu 165 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.99 idi. Geniş ve belirgin alın, üçgen yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, strabismus, epikantus, hipertelorizm, uzun burun, yüksek ve dar damak, dişlerde kalabalıklaşma ve şekil bozukluğu, el bileği işareti bulgusu, kubitus

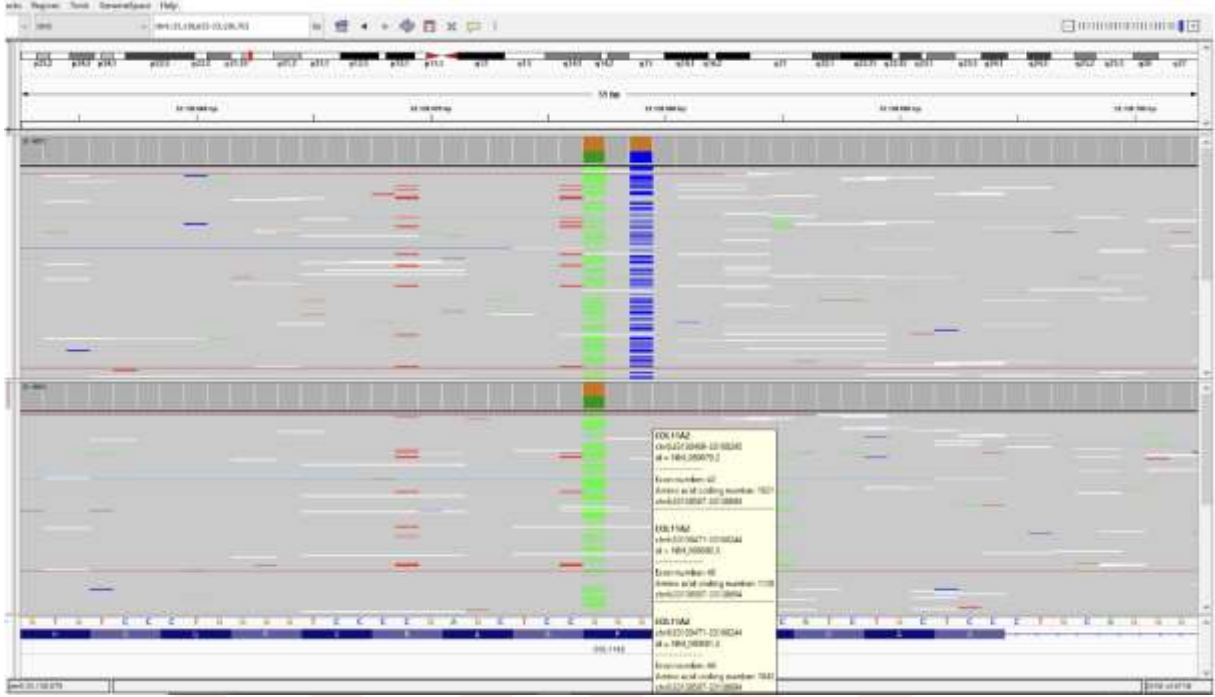
valgus, dirsek eklemlerinde laksite artışı, kollarda bilateral ciltten kabarık hiperpigmente lezyon, sandal gap, ayak parmak 2-3 kutanöz sindaktili, içe basma, omuz asimetrisi, pektus ekskavatum, skolyoz izlendi (Şekil 4.92.). Skolyoz tetkiki normal olarak değerlendirildi.



Şekil 4.92. Geniş alın, üçgen yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, strabismus, hipertelorizm, belirgin alın, uzun burun, sınırda düşük yerleşimli kulak, sandal gap, ayak parmak 2-3 kutanöz sindaktili, dirsek eklemlerinde laksite artışı izlenmektedir. Aile ağacı (e). Probandın (III-2) ablasında siringomiyeli, sağ multikistik böbrek nedeniyle operasyon öyküsü, sol böbrek pelvik yerleşimli, tethered kord tariflendi. II-4 numaralı olguda çocukluk döneminde geçirmiş olduğu febril konvülsiyon sonrasında fiziksel engellilik belirtildi. II-2 numaralı olgu MS ile takipteymiş. II-7 numaralı olguda ise MVP, eser MY dile getirildi.

Moleküler Bulgular

Olgunun MFS sistemik skoru 5 puan olarak değerlendirildi. Aort kökü dilatasyonu ve MFS skoru<5 ve aile öyküsünde benzer etkilenmiş birey tariflenmesinin yanında muayene edilmediğinden, kesin bilgi sahibi olunamadı. Ön planda *FBNI* ilişkili bağ dokusu bozukluğu, MASS fenotipi olabileceği düşünüldü. *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. Ancak aort kökü dilatasyonun yanında sistemik skoru düşük olan olgularda Loeys-Dietz sendromu vb. olabileceği ihtimali göz önünde tutularak TED tabanlı marfanoid habitus YND gen paneline alındı. *COL11A2* geninde c.3382C>G, p.Pro1128Ala heterozigot (rs749345926) varyantı saptandı (Şekil 4.93.). ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) olarak değerlendirilmiştir. Clinvar veritabanında ilgili varyant açısından gönderi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçlarına göre Mutation Taster, MetaLR, GenoCanyon ve fitCons zarar verici olarak değerlendirirken bunun yanında



Şekil 4.94. MH-32, olgumuzun annesinin ve babasının *COL11A2* analiz sonucu.

4.33.1. MH-33

Klinik Bulgular

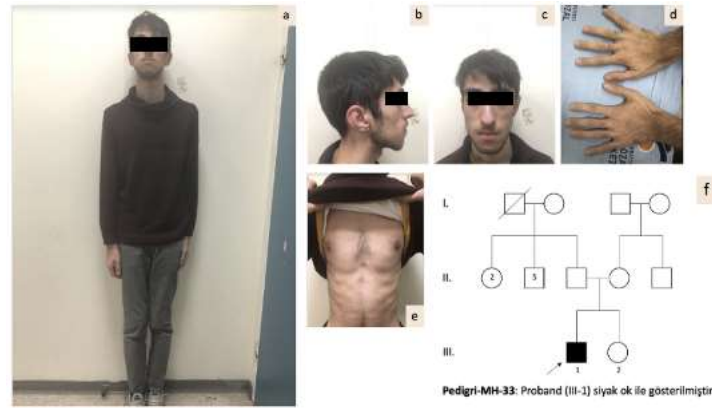
15 yaş 7 aylık erkek olgu EKO'da MVP saptanması üzerine Marfan sendromu ön tanısıyla polikliniğimize konsülte edildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 45 yaşında sağlıklı anne ile 54 yaşında AS, sol dizde artrit ile takipli babanın 2. gebeliğinden 2. yaşayan çocukları (G2P2). Ailede benzer etkilenmiş birey öyküsü tariflenmedi (Şekil 4.95.). Antenatal takipleri düzensiz, ancak anne gebeliğin normal devam ettiğini dile getirdi. 40. GH'da C/S ile (mekonyum aspirasyon sendromu) ile doğmuş. Doğum antropometrik ölçümleri bilinmiyor. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi normal. 4-5 yıldır kilo alamama şikayeti mevcut. Nöromotor gelişim basamaklarının yaşlılarıyla benzer zamanlarda olduğu dile getirildi. 10. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıfta öğrenmiş, okul başarısı iyi olarak dile getirildi.

Sol dizde uzun süredir mevcut olan şişlik ve topuk ağrısı şikayetleriyle FTR polikliniğine 11 yaşında başvurduğu ifade edildi. Babada AS, sol dizde artrit olduğu öğrenildi. 2017 yılında sol el işaret parmağında şişlik şikayetiyle poliklinik başvurusunda damar tıkanıklığı açısından Doppler USG istendiği ve normal olduğu dile getirildi. 2019 yılında sol el 2. parmak proksimal falanks dorsalde kitle şikayetleri ile poliklinik başvurusunda yüzeysel USG istendiği ve sol el 2. parmak proksimal falanksı düzeyinde solda 6,5*4,5 mm tendon kılıfı ile ilişkilendirilen ayırıcı

tanıda öncelikle dev hücreli tendon tümörü düşünülmekte olup MRG ile birlikte değerlendirilmesi önerilir şeklinde değerlendirildiği öğrenildi MRG’de 2. Parmak proksimal falanks dorsoradial düzeyde, T1A kemik yapıya göre hipointens, T2A santral kesim haricinde hiperintens, çevresel kontrast tutulumu gösteren, kortekse kısmen destrüksiyon sebebiyet veren, tendon ile ilişkisiz, 2,5*1,2 cm boyutta, ağırlıklı kistik özellikte lezyon izlenmektedir. Lezyon distalinde orta ve distal falanks eklem komşuluğunda benzer özellikte 4 mm genişlikte ikinci bir lezyon izlenmektedir. Farklı zamanlarda sol el bileğinde ve dizinde de şişlik şikayetleri tariflendi. Sol el bileği MRG istenmiş, sol el 4. Parmak proksimal ve orta falanks radyal ve dorsal kesime T2 ağırlıklı kesitlerde belirgin hiperintens, kontrastlanma kontrast sonrası belirgin kontrast tutulumu gösteren hemanjiom açısından anlamlı olabilecek lezyon görünümü izlenmiştir. Diz eklemine şişlik nedeniyle poliklinik başvurusunda yapılan sol diz eklemine yapılan yüzeysel sonografide, sinoviyal yapılar heterojen hipertrofik görünümde olup eklem aralığında en derin yerde 3 cm olan yoğun içerikli mayi koleksiyonu izlenmektedir. Ayrıca eklem çevresindeki yumuşak doku kirli görünümde ve vaskülaritesi artmış bulguları izlenmiştir. Marfan sendromu açısından göz muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir.

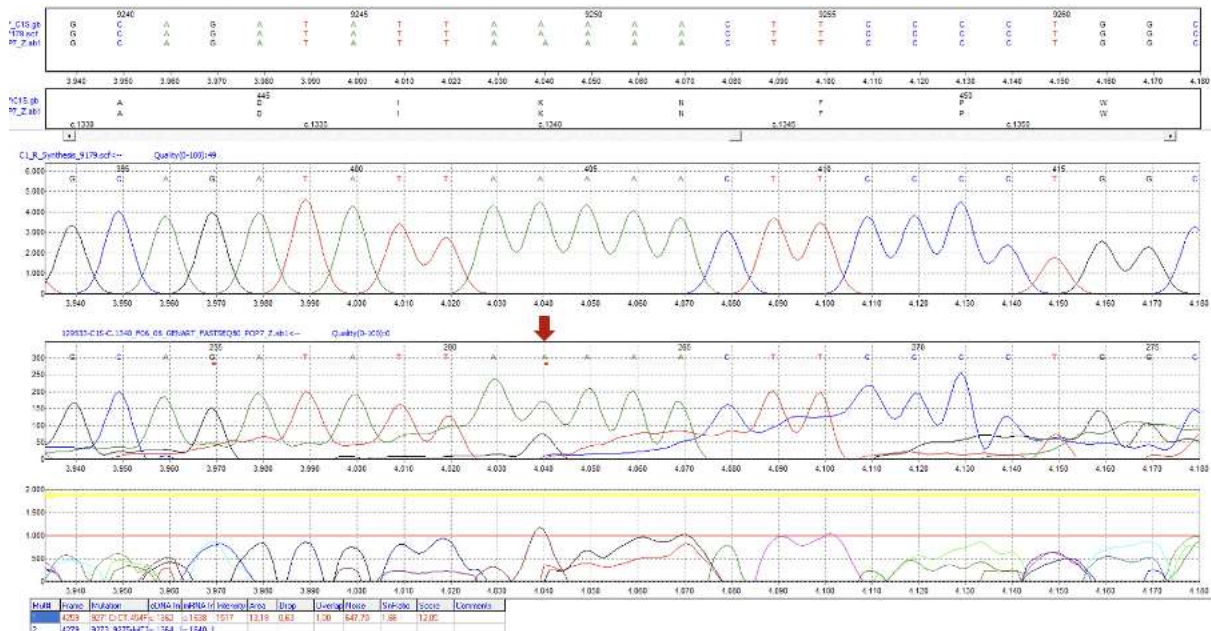
15 yaş 7 aylık muayenesinde tartısı 59 kg (28 p), boyu 190 cm (+2.61 SD), baş çevresi 59 cm (90 p), kulaç uzunluğu 190 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1’di. Anne boyu 153 cm, baba boyu 180.5 cm olarak dile getirildi. Minimal el bileği işareti bulgusu, minimal skolyoz, uzun yüz yapısı, uzun boy, araknodaktili, malar hipoplazi, hafif pektus ekskavatum izlendi (Şekil 4.95.).



Şekil 4.95. MH-33, olgumuzun 15 yaş 7 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Boydan görünümü: uzun boy (a), fasiyal görünümü: dolikosefali, uzun yüz, kalın kaşlar, epikantus, yukarı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, uzun burun, maloklüzyon, küçük çene, düşük yerleşimli kulak şeklinde değerlendirilmiştir (b, c). Araknodaktili, PİF eklemlerinde belirginleşme, el 5. Parmak hafif klinodaktili (d), pektus ekskavatum (e) izlenmektedir. Aile ağacı (f).

Moleküler Bulgular

Olguda MFS sistemik skoru 4 olarak değerlendirildi. Ön tanıda spesifik bir sendrom düşünülmedi. Marfanoid özellikleri mevcut olduğundan TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alınan olguda *CIS* geninde ekzon 12'de c.1340A>G, p.Lys447Arg heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.96.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçlarının çoğu iyi huylu olarak değerlendirmektedir. *CIS* geni 'Ehlers-Danlos sendromu, periodontal tip 2' ile ilişkilendirilmektedir. Olgumuzda diş ve diş eti bulguları olmamasının yanında cilt bulguları da izlenmediğinden dolayı mevcut genotipik değişikliğin olgumuzun klinik bulgularını açıklamadığı kanaatindeyiz. Aynı zamanda *FGFR3* geninde ekzon 5'de c.473G>A, p.Arg158Gln rs745863884 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyant tespit edilmiştir (Şekil 4.97.). Clinvar veritabanında klinik önemi bilinmeyen (RCV002236415) olarak bildirilmiştir. *FGFR3* geni 'CATSHL sendromu' ile ilişkilendirilmektedir. Olgumuzda kamptodaktili, işitme kaybı izlenmediğinden dolayı klinik olarak olgumuzun tanısı hala belirsizliğini korumaktadır. Mevcut değişimlerin patojenitesinin aydınlatılabilmesi amacıyla aile segregasyonu planlandı ancak aile kontrollerine devam etmediğinden dolayı istenemedi.



Şekil 4.96. MH-33, olgumuzda saptanan *CIS* geni c.1340A>G, p.Lys447Arg heterozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_001734.5).

raporlanmıştır. Son yapılan EKO'sunda fizyolojik sınırlarda MY, interatriyal septum (İAS) anevrizması, PFO saptanmıştır.

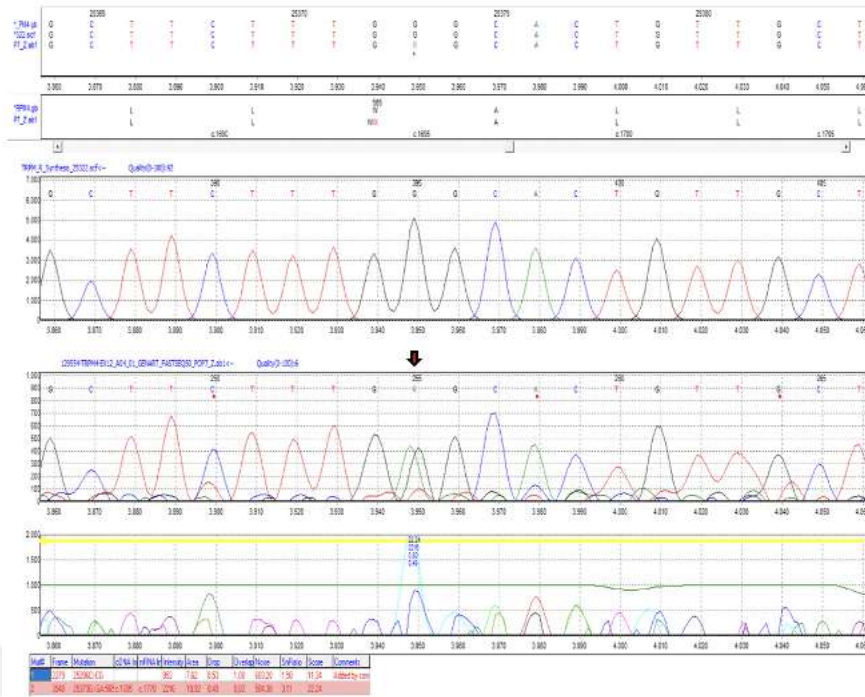
14 yaş 5 aylık muayenesinde tartısı 60 kg (54 p), boyu 185 cm (+2.36 SD), baş çevresi 56 cm (42 p) idi. Uzun boy, uzun yüz, malar hipoplazi, araknodaktili izlendi (Şekil 4.98.). Sistemik muayenesinde ek patolojiye rastlanmadı.

Moleküler Bulgular

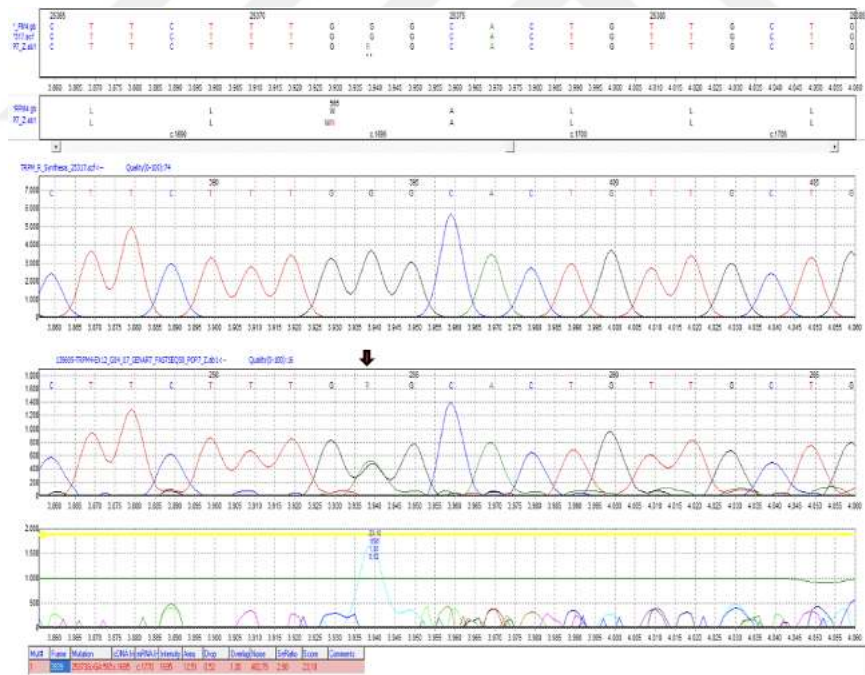
Olgumuzun MFS sistemik skoru 2 puan olarak değerlendirilmiştir. Ön planda *FBNI* geni ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünülmeydi. Olgumuz dizayn ettiğimiz panel açısından kriterleri karşılamasa da senkop öyküleri olduğundan dolayı panele alındı. *TRPM4* geninde ekzon 12'de c.1695G>A, p.Trp565* heterozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PVS1, PM2) varyant tespit edilmiştir (Şekil 4.99.). *TRPM4* geni 'Ailesel ilerleyici kalp bloğu tip 1b' ve 'Erythrokeratoderma variabilis et progressiva 6' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi girişi izlenmemiştir. Klinik açıdan değerlendirme yaptığımızda olgumuz Ailesel ilerleyici kalp bloğu tip 1b ile uyumlu görünmektedir. Konfirmasyon ve aile segregasyonu amacıyla Sanger dizileme istendi. İlgili gen varyantı babada da heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.100.). Anne mevcut varyant açısından normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.101). Aileye genetik danışmanlık verildi.



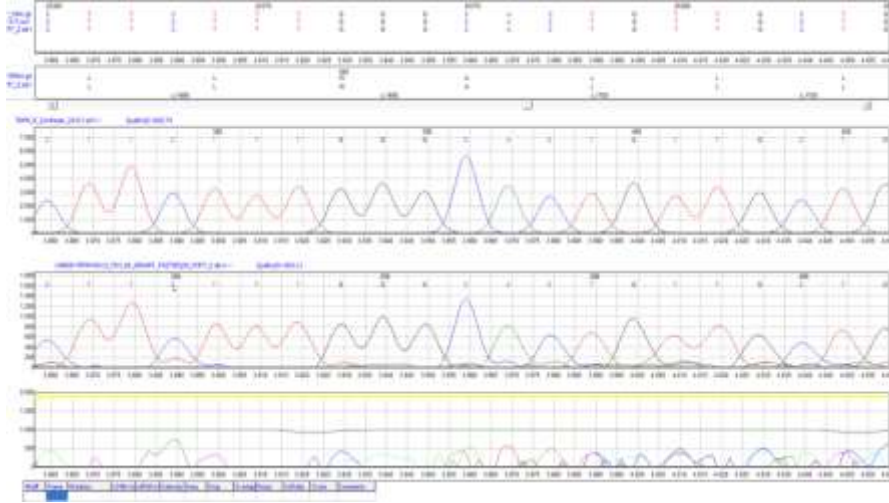
Şekil 4.98. MH-34, 14 yaş 5 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun yüz, uzun burun (a), artmış kulaç uzunluğu ve pektus ekskavatum (b), küçük çene (c), araknodaktili (d, f), uzun ve ince ayak parmakları, sandal gap, halluks valgus (e). Aile ağacı (g).



Şekil 4.99. MH-34, olgumuzda saptanan *TRPM4* geni c.385G>A, p.Ala129Thr heterozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_017636.4).



Şekil 4.100. MH-34, olgumuzda saptanan *TRPM4* geni varyantı babasında da heterozigot olarak saptanmıştır (kırmızı ok).



Şekil 4.101. MH-34, olgumuzda saptanan *TRPM4* geni varyantı açısından annenin normal olduğunu gösteren Sanger dizileme görüntüsü.

4.35.1. MH-35

Klinik Bulgular

14 yaş 4 aylık erkek olgu pektus ekskavatum, uzun boy ve marfanoid habitus bulgularıyla tarafımıza yönlendirildi.

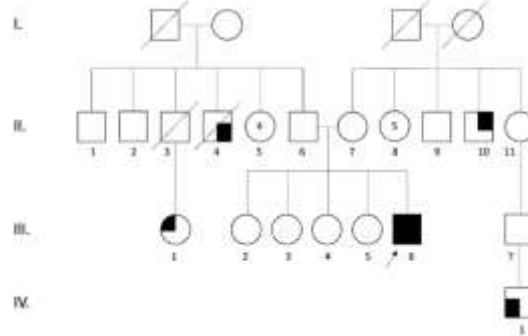
Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 47 yaşında sağlıklı anne ile 63 yaşında pektus ekskavatum mevcut olan babanın 5. gebeliğinden 5. çocukları (G5P5). Amcası 60 yaşında MI sonrasında vefat etmiş, sanırları oluyormuş ancak tanısının olmadığı dile getirildi. Diğer amcasının çocuğunda 30 yaş tanımlı meme kanseri öyküsü ve amcalarında da pektus ekskavatum olduğu öğrenildi. 48 yaşındaki dayısında Non-Hodgkin lenfoma nedeniyle tedavi aldığı ifade edildi. Teyzesinin torununda işitme kaybı ve mental retardasyon tariflendi (Şekil 4.103.).

Antenatal takipleri düzensiz olan olguda özellik izlenmediği belirtildi. Dış merkezde NSVY ile doğmuş. Doğum antropometrik ölçümleri bilinmiyor. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, morarma olmadığı dile getirildi. 2 yaşına kadar anne sütü almış, 6. aydan sonra ek gıdaya başlanmış. Tartı alımı, büyüme ve gelişmesi normal. Nöromotor gelişim basamakları normal olarak değerlendirildi. 9. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi. Skolyoz tetkiki normal. Son yapılan EKO'sunda patoloji saptanmadı. Orşiektomi öyküsü mevcut. Skrotal USG'de sağ epididim başında büyüğü 5.6 mm çapında 2 kist izlenmiştir. Sol testis biyopsi sonucunda sol testis orşiektomi, hemorajik infarkt olarak saptanmıştır. Muayenemizde tartısı 62.2 kg (63 p), boyu (185 cm, +2.4 SD) ve baş çevresi 57 cm (70 p) olarak değerlendirilmiştir. Uzun boy, uzun yüz, pektus ekskavatum, sol el sırtında

3.parmak PİF eklemi üzerinde hiperpigmente leke, el 5. Parmak klinodaktili izlendi (Şekil 4.102).



Şekil 4.102. MH-35, olgumuzun 14 yaş 4 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun boy (a), uzun yüz, aşağı çekik palpebral fissürler, prognatizm (a, c, d), pektus ekskavatum (b), sol el 3. Parmak PİF eklemi üzerinde hiperpigmente cilt lezyonu, el 5. Parmak klinodaktili, yaklaşık 10 derece ekstansiyon kısıtlılığı (e, f), ince ve uzun ayak parmakları (g, h) mevcuttur.

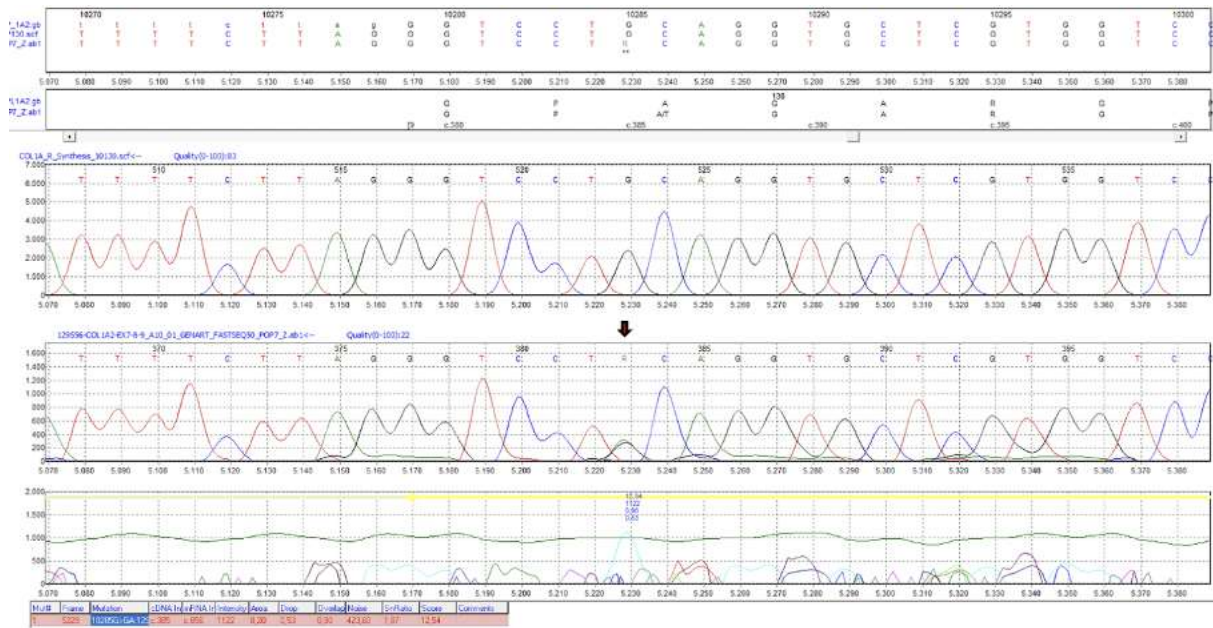


Şekil 4.103. Probandın (III-6) amcası 60 yaşında MI nedeniyle vefat etmiş, sanrıları da olmaktadır ancak tanısının olmadığı dile getirildi. III-1 numaralı olgu 30 yaşında meme kanseri ile takip altında olduğu ifade edildi. II-10, 48 yaşında non-Hodgkin lenfoma mevcut. IV-1, 8 yaşında işitme kaybı ve mental retardasyon tariflendi.

Moleküler Bulgular

Olguda izlediğimiz veya bildirilen klinik bulgularla ön tanıda spesifik bir sendrom düşünülmedi. Marfanoid özellikler mevcut olduğundan dolayı TED tabanlı marfanoid habitus paneline alınan olguda *COL1A2* geninde ekzon 9'da c.385G>A, p.Ala129Thr heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.104.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı ile ilgili giriş izlenmedi. İn siliko tahmin araçlarından SIFT, Mutation Taster, Eve, BayesDel iyi huylu olarak değerlendirmektedir. *COL1A2* geni 'Kombine osteogenez imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromu 2', 'Ehlers-Danlos

sendromu, artrokalazyza tipi, 2', 'Ehlers-Danlos sendromu, kardiyak valvüler tipi', 'Osteogenesis İmperfekta tip 2', 'Osteogenesis İmperfekta tip 3', 'Osteogenesis İmperfekta tip 4', {Postmenapozal osteoporoz} allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla çalıştığımız aile segregasyon çalışmasında aynı varyant heterozigot olarak annede de saptanmıştır. İlgili varyant olgumuzun klinik tablosunu açıklamamaktadır. YND verilerinin yıllık yeniden değerlendirilmesi planlandı ve mevcut varyant açısından da literatür takibi düşünüldü.



Şekil 4.104. MH-35, olgumuzda saptanan *COL1A2* geni c.385G>A, p.Ala129Thr heterozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü (NM_000089.3).

4.37.1. MH-37

Klinik Bulgular

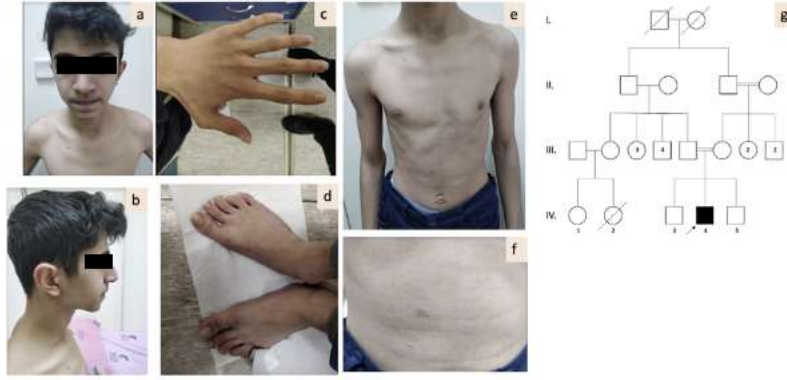
17 yaş erkek olgu Marfan sendromu ön tanısıyla yönlendirildi. Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği olan 43 yaşında sağlıklı anne ile 47 yaşında sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 3. yaşayan çocukları (G3P3). Ailede benzer olgu tariflenmedi (Şekil 4.105.). Antenatal dönem takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 40. GH'da dış merkezde C/S (makat geliş) ile doğmuş. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, morarma olmadığı dile getirildi. Anne sütü 6 ay almış, sonrasında formül mama ve ek gıda başlanmış. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi geri. Nöromotor gelişim basamakları doğal. 11. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı kreş döneminde öğrenmiş, okul başarısı iyi. 2 yıldır mevcut olan göğüs ağrısı şikayetleriyle yapılan

EKO'su normal olarak değerlendirilmiştir. Miyopi, pektus ekskavatum ve pes planus mevcut. AC grafisinde minimal skolyoz izlendi.

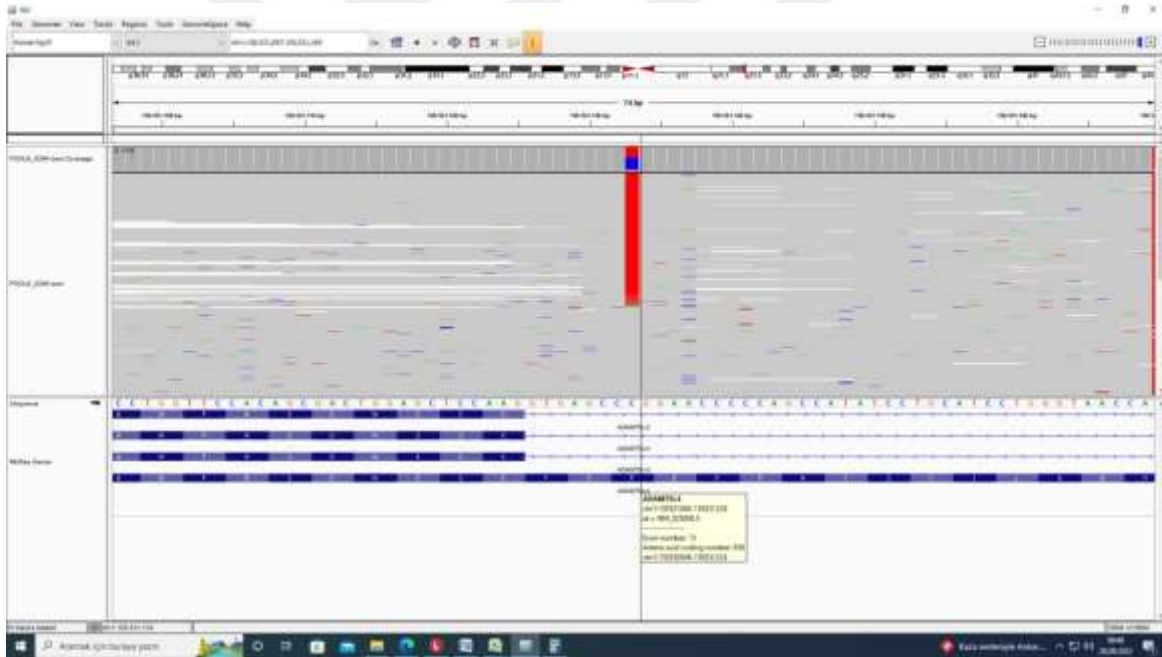
17 yaş muayenesinde tartısı 47 kg (-2.86 SD), boyu 164 cm (-1.72 SD), baş çevresi 53.5 cm (-2.68 SD) idi. 20 yaş muayenesinde ise tartısı 55 kg (-2.03 SD), boyu 172 cm (24 p), baş çevresi 57 cm (32 p), el uzunluğu 19 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.11, ayak uzunluğu 23.5 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.136, kulaç uzunluğu 174.5 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.014 idi. Anne boyu 160 cm, baba boyu 163 cm olarak dile getirildi. Küçük çene, gaga burun, tented üst dudak, kubitus valgus, pes planovalgus, hindfoot deformitesi, üstte pektus karinatum altta pektus ekskavatum, miyopi, uzun ve ince el ve ayak parmakları, DİF ve PİF eklemlerinde laksite artışı epigastrik bölgede 0.5*0,5 cm'lik hiperpigmente (cafe au lait) lezyon, beyaz stria izlendi (Şekil 4.105.). Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.

Moleküler Bulgular

MFS sistemik skoru 9 puan olarak değerlendirildi. *FBNI* geni dizi analizi istendi ve klinik tabloyu açıklayabilecek hastalık yapıcı varyant saptanmadı. Marfanoid habitus gen paneli istendi. *ADAMTSL4* geninde ekzon 14 c.2264G>A, p.Gly755Glu rs200531596 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) ve ekzon 15 c.2567C>T, p.Pro856Leu rs587720574 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyantlar tespit edilmiştir (Şekil 4.106.). *ADAMTSL4* geni 'Ektopia lentis et pupilla' ve 'Otozomal resesif izole ektopia lentis' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantları açısından gönderi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçlarına göre ekzon 14'de saptanan varyant Eve, Mutation Taster ve GenoCanyon zarar verici ve ekzon 15'de saptanan varyant Mutation Taster, GenoCanyon ve fitCons zarar verici olarak değerlendirilmektedir. Klinik açıdan değerlendirdiğimizde olgumuzun oküler problemi olmadığından dolayı ilgili gen varyantlarının klinik tabloyu açıklaması beklenmemektedir. Birleşik heterozigotluk durumunun aydınlatılabilmesi amacıyla anne baba çalışması planlandı ancak takiplere düzenli devam edilmediğinden çalışılmadı. YND verilerinin yıllık yeniden analizi planlandı.



Şekil 4.105. MH-37, olgumuzun 17 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun yüz, aşağı çekik palpebral fissürler, derin yerleşimli gözler, enoftalmus, malar hipoplazi ve bulböz burun ucu (a, b), araknodaktili, DİF eklemlerinde laksite artışı, PİF eklemlerinde yaklaşık 10 derece fleksiyon kontraktürü, pes planus, uzun ve ince ayak parmakları, pektus ekskavatum, cafe au lait lekesi mevcuttur. Aile ağacı (g): Probandımızın (IV-4) halasının kız çocuğunun (IV-2) 10 yaşında lenfoma nedeniyle vefat ettiği öğrenildi.



Şekil 4.106. MH-37, olgumuzda saptanan *ADAMTSL4* geni c.2567C>T, p.Pro856Leu heterozigot (rs587720574) varyantlarının yeni nesil dizileme görüntüsü.

4.38.1. MH-38

Klinik Bulgular

13 yaş 2 aylık kız olgu 2 yıldır mevcut olan göğüs ağrısı şikayetiyle istenen EKO'sunda MVP, MY saptanması ve marfanoid habitus olması üzerine Marfan sendromu açısından tarafımıza yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 37 yaşında varis ile takipli anne ile 44 yaşında sağlıklı babanın 6. gebeliğinden 5. yaşayan çocukları (G6P5). Preterm doğan erkek kardeşinin doğumdan kısa bir süre sonra vefat ettiği öğrenildi. Halasında kalp kapakçık problemi olduğu dile getirildi. Anneannenin 55 yaşında lenfoma nedeniyle vefat ettiği ve babanın halasının çocuklarında mental retardasyon, göz problemleri olduğu belirtildi.

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 40. GH'da NSVY ile dış merkezde 3300 gram tartı ile dünyaya gelmiş, doğum boyu ve baş çevresi hatırlanmıyor. Anne sütü 2 yaşına kadar almış, ek gıdaya 9. ayda başlamış. İşitme, görme muayenesi ve kalça USG normal. Nöromotor gelişim basamakları doğal. 8. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 2. dönemde öğrenmiş, okul başarısı orta. Kolay morarma tariflendi ve yaralarda geç iyileşme dile getirildi.

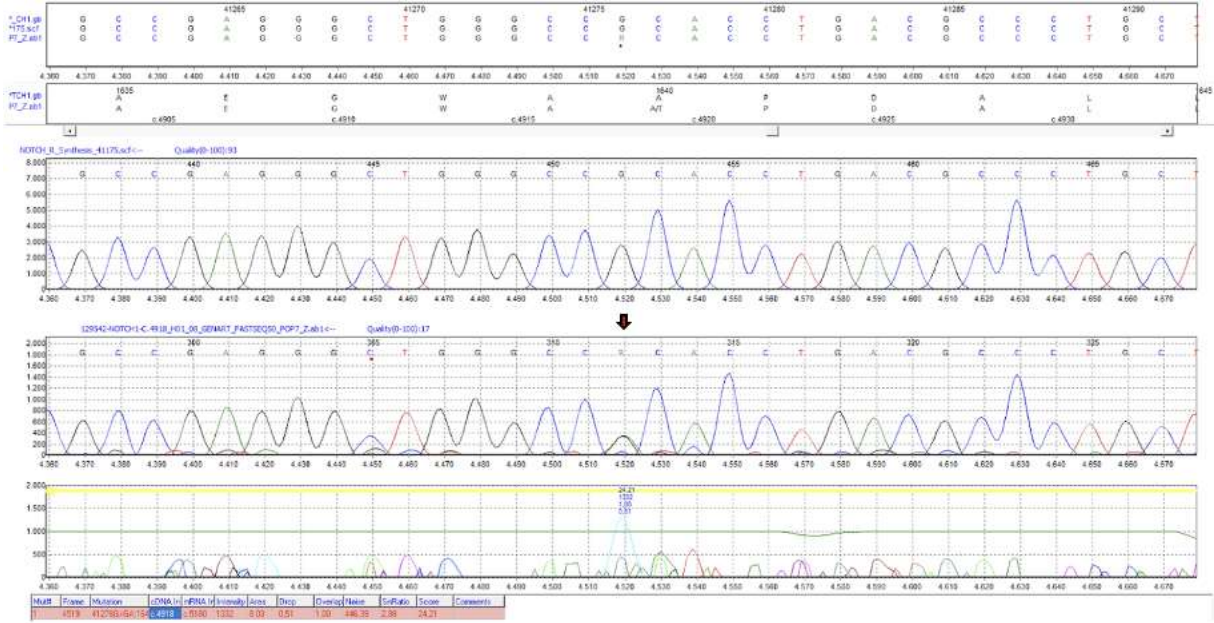
13 yaş 2 aylık muayenesinde tartısı 35.6 kg (-2.37 SD), boyu 164 cm (83 p), baş çevresi 55 cm (56 p), kulaç uzunluğu 164 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1 idi. Anne boyu 163 cm, baba boyu 182 cm olarak dile getirildi. Yüksek damak, uzun yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, düşük kulak, açıklığı sola bakan minimal skolyoz, araknodaktili, madelung deformitesi, el bilek işareti bulgusu, geniş ayak baş parmağı, halluks valgus, ayak 5. parmak mediale deviye izlendi (Şekil 4.107.). Skolyoz grafisi istendi. Grafileri skolyoz ve hafif protrüzyo asetabuli olarak değerlendirildi.



Şekil 4.107. MH-38, olgumuzun 13 yaş 2 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun yüz, yukarı çekik palpebral fissürler (a), araknodaktili, madelung deformitesi (b), skolyoz (c), el bilek işareti bulgusu (d) izlenmektedir.

Moleküler Bulgular

MFS sistemik skoru 4 puan olarak değerlendirildi ve ön planda *FBNI* ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünülmedi. Spesifik bir sendrom da ön tanıda düşünülmedi. Marfanoid özelliklerinden dolayı TED tabanlı marfanoid habitus paneline alınan olguda *NOTCH1* geninde ekzon 26 c.4918G>A, p.Ala1640Thr rs976118697 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP2, BP4) varyantı tespit edilmiştir (Şekil 4.108.). *NOTCH1* geni ‘Adams-Oliver sendromu tip 5’ ve ‘Aort kapak hastalığı 1’ allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında Adams-Oliver sendromu tip 5 ile ilişkili klinik önemi bilinmeyen bildiri izlenmiştir. İn siliko tahmin araçlarının çoğunluğu iyi huylu olarak değerlendirmektedir. Olgumuzda kolay morarma ve yaralarda geç iyileşme olduğundan dolayı ön planda Ehlers-Danlos sendromu da düşünülmedi, ancak ilgili sendrom grubuyla ilişkili varyant saptanmadı. Aile çalışması planlandı ancak olgu poliklinik kontrollerine düzenli devam etmediğinden alınamadı. Patojenitesi tam manasıyla aydınlatılamamıştır.



Şekil 4.108. MH-38, olgumuzda saptanan *NOTCH1* geni c.4918G>A, p.Ala1640Thr heterozigot (rs976118697) varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.

4.39.1. MH-39

Klinik Bulgular

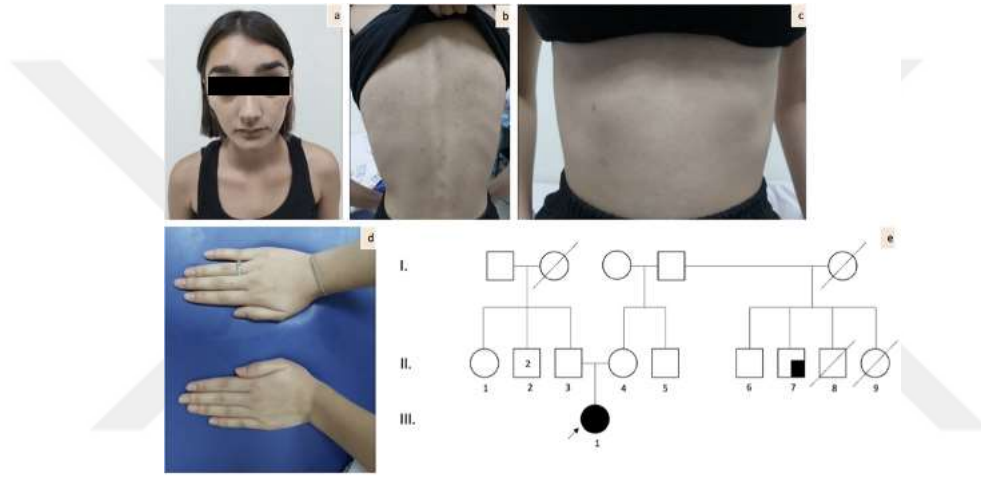
Ayak 3. parmakta içe dönüklük ve marfanoid habitus bulguları ile değerlendirilmek üzere bölümümüze konsülte edildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 40 yaşındaki sağlıklı anne ile 42 yaşında siroz ile takipli babanın 1. gebeliğinden 1. yaşayan çocuklarıdır. Ailede benzer bulguları olan birey tariflenmedi (Şekil 4.109.). Antenetal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi.

38.GH'da NSVY ile dış merkezde 3350 gram, 51 cm boy ile dünyaya gelmiş, baş çevresi hatırlanmıyor. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, morarma veya siyanoz dile getirilmedi. 4 ay anne sütü almış, ek gıdaya 6. ayda başlanmış. Tartı alımı, büyüme ve gelişmesi normal. Yenidoğan dönemi işitme, görme testi ve kalça USG normal. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, yaşları ve kardeşleriyle benzer zamanda olduğu dile getirildi. 12. Sınıf öğrencisi, okul başarısı orta, okuma yazmayı kreş döneminde öğrenmiş. FTR almamış ancak skolyoz nedeniyle egzersiz programına alınmış. Son yapılan EKO'sunda patoloji saptanmadığı dile getirildi. İşitme testi açısından KBB polikliniğine yönlendirilen olguda yüksek frekanslarda işitme kaybı tespit edildi.

İlk muayenesinde el bileği ve baş parmak işareti bulgusu, torakolomber skolyoz ve araknodaktili, ayak 3. parmakları iki taraflı içe dönük görüldü. Pektus deformitesi, stria, pes planus, hindfoot deformitesi izlenmedi. 15 yaş 6 aylık kontrol muayenesinde tartısı 43.2 kg (-

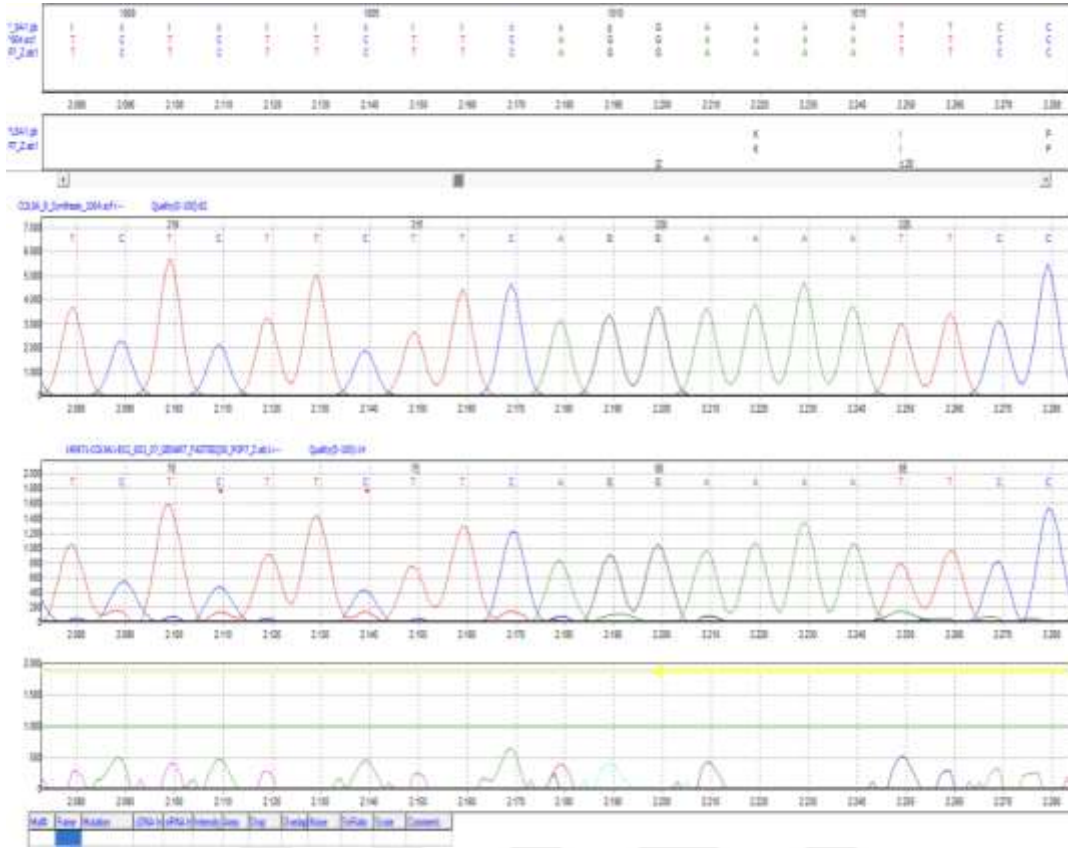
2.17 SD), boyu 169 cm (88 p), kulaç uzunluğu 169 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1'di. 16 yaş 6 aylık muayenesinde ise tartısı 45.2 kg, boyu 166.5 cm, el uzunluğu 17.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.105, ayak uzunluğu 24 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.144, kulaç uzunluğu 164.5 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.98 idi. Anne boyu 165 cm, baba boyu 172 cm olarak ifade edildi. Hafif üçgen yüz, kalın kaşlar, yukarı çekik palpebral fissürler, ince üst dudak, kısa filtrum, küçük çene, belirgin zigomatik arkus, DİF eklemlerinde ve dirsekte minimal laksite artışı, uzun ve ince el parmakları, ayak parmak kutanöz sindaktili, sandal gap, ayak 5. Parmak mediale deviye, skolyoz, aksesuar meme başı, yaklaşık 0.5*0.2 cm umblikal bölgede cafe au lait ve sol diz arkasında yaklaşık 2*0.5 cm cafe au lait izlendi (Şekil 4.109.). Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.



Şekil 4.109. MH-39, olgumuzun 15 yaş 6 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Geniş alım, uzun ve hafif üçgen yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, periorbital dolgunluk, zigomatik ark belirgin, kısa filtrum, küçük çene (a), skolyoz (b), sol göğüs altında yaklaşık 0.5*0.2 cm, sağ lomber bölgede yine benzer boyutlarda cafe au lait ve aksesuar meme başı (c), araknodaktili, klinodaktili, PİF ekleminde laksite artışı DİF ekleminde yaklaşık 10 derece fleksiyon kontraktürü (d) izlenmektedir. Aile ağacı (e). II-7 numaralı bireyde koroner by-pass öyküsü ve II-9 numaralı bireyde 28 yaşında lösemi nedeniyle vefat öyküsü dile getirildi.

Moleküler Bulgular

Olguda MFS sistemik skoru 4 puan olarak değerlendirildi. Ön planda *FBNI* ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünülmedi. Mevcut bulgularla olgumuzda spesifik bir ön tanımlanmadığından dolayı TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı ve *COL9A1* geninde c.15-3C>T heterozigot (rs367798424) varyantı saptandı (Şekil 4.110.). ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, BP4) olarak sınıflandırılan varyant Clinvar veritabanında sorgulandığında muhtemel iyi huylu olarak giriş olduğu izlendi (RCV000842720). İn siliko tahmin araçları SpliceAI, dbSNVAda, RF iyi huylu olarak değerlendirmiştir. *COL9A1* geni 'Stickler sendromu tip 4' ve 'Çoklu epifizyal displazi, 6' allelik hastalıkları ile



Şekil 4.111. MH-39, olgumuzun annesinde ilgili gen varyantı açısından normal olarak değerlendirilmiştir.

4.40.1. MH-40

Klinik Bulgular

14 yaş 10 aylık erkek olgu annede tekrarlayan abortus öyküsü, eklemlerde artmış hareketlilik, miyopi ve marfanoid görünüm (araknodaktili, skolyoz vb.) ve kız kardeşinde de benzer bulguları ile Marfan sendromu açısından değerlendirilmek üzere genetik konsültasyon amacıyla polikliniğimize yönlendirilmiş.

Olgumuz aralarında akraba evliliği olmayan 20 yıllık evli 48 yaşında hipotiroidi ile takipli anne ile 51 yaşında sağlıklı babanın 7. gebeliğinden olan 2. çocukları (G7P2Ab5). G1, G2, G3: 7-8 haftalık missed abortus. G4: Olgumuz. G5, G6: 2009 ve 2010 yıllarında 7-8 haftalık missed abortus. G7: MH-41 numaralı olgumuz, 10 yaş, benzer fenotipi paylaşmaktadır. Ailede ilave benzer olgu tanımlanmadı (Şekil 4.113.).

Antenatal dönem takiplerinde son 18 gün polihidramnios izlenmesi dışında özellik olmadığı öğrenildi. 39.GH'da sezaryen (C/S nedeni tekrarlayan missed abortus ve polihidroamnios) ile dış merkezde 3600 gram tartı, 51 cm boy, 38 cm baş çevresiyle dünyaya gelmiş. Anne sütü 16 ay almış, ek gıdaya 6. ayda başlanmış. Tonisite normal olduğunu dile

getirdiler. Yenidoğan dönemi işitme taraması, görme muayenesi ve kalça USG normal. Tartı alımı, büyüme-gelişmesi ileri. Baş kontrolü 5-6 aylıkken, desteksiz oturma 7 aylıkken, sıralama 12 aylıkken, yürüme 15 aylıkken kazanılmış. Heceleme 24 aylıkken, iki/üç kelimeli cümle kurma 36 aylıkken başlamış. Diş sürümü 6-7 ay. Tuvalet terbiyesini 2 yaşında kazanmış. Otizm spektrum bozukluğundan bir dönem şüphelenildiği ancak kontrollerinde patoloji saptanmadığı ifade edildi. 9. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 2. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi.

40 derece skolyoz mevcut. Sağ/sol 2,5/3 diyoptri miyopi ve astigmat mevcut. Son yapılan EKO'su normal olarak değerlendirildi. İnguinal herni nedeniyle 5 yaşında ve 7 yaşında iki kez opere edildiği öğrenildi. Dış merkezde çalışılan *FBNI*, *TGFBRI*, *TGFBR2* genleri dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek hastalık yapıcı varyant saptanmadı, *TGFBRI* geninin 1. ekzonu analiz edilememiştir (kardeşine de çalışılmış benzer şekilde dizi analizi normal olarak raporlanmıştır). Anne yapılan EKO'sunda patoloji saptanmadığını dile getirdi.

14 yaş 10 aylık muayenesinde tartısı 49 kg (10 p), boyu 172 cm (64 p), baş çevresi 57 cm (61 p), kulaç uzunluğu 180 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.028 idi. Anne boyu 165 cm, baba boyu 175 cm olarak dile getirildi. Yüksek damak, dolikosefali, uzun ve dar yüz, pitozis, sinofri, enoftalmus, uzun burun, belirgin burun kökü, belirgin kulak, antiheliks belirgin, küçük ve geride yerleşimli çene, yaygın akneiform lezyonlar, el parmakları PİF ve DİF eklem bölgeleri belirgin, laksite artışı yok, kubitus valgus, halluks valgus, açıklığı sağa bakan torakolomber skolyoz, kifoz artmış, hindfoot deformitesi izlendi (Şekil 4.112.). Sistemik muayenesinde ek bulgu izlenmedi.



Şekil 4.112. MH-40, olgumuzun 14 yaş 10 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Artmış kulaç uzunluğu, dolikosefali, uzun ve dar yüz, pitozis, sinofri, enoftalmus, uzun burun, belirgin burun kökü, belirgin kulak, antiheliks belirgin, küçük ve geride yerleşimli çene, yaygın akneiform lezyonlar (a-c), el parmakları PİF ve DİF eklem bölgeleri belirgin (e), açıklığı sağa bakan torakolomber skolyoz (d), hindfoot deformitesi (f) izlendi.

4.41.1. MH-41

Klinik Bulgular

10 yaş 4 aylık kız olgu abisi (MH-40) ile benzer fenotipi paylaşması (miyopi, skolyoz, eklemlerde aşırı hareketlilik) üzerine genetik konsültasyon amacıyla polikliniğimize yönlendirildi.

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 39+5.GH'da sezaryen (C/S nedeni mükerrer) ile dış merkezde 3580 gram tartı, 50 cm boy, baş çevresi 36,3 cm olarak dünyaya gelmiş. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, morarma tariflenmedi. Anne sütü 8 ay almış, ek gıdaya 6. ayda başlanmış.

İşitme taraması, görme muayenesi ve kalça USG normal. Tartı alımı, büyüme-gelişmesi normal. Baş kontrolü 4-5 aylıkken, desteksiz oturma 7 aylıkken, sıralama 12 aylıkken, yürüme 15 aylıkken kazanılmış. Heceleme 24 aylıkken, iki/üç kelimeli cümle kurma 30 aylıkken başlamış. Diş sürümü 6 ay. Tuvalet terbiyesini 2 yaşında kazanmış.

Yaklaşık 20 derece skolyoz mevcut. 2/2,25 D miyopi ile takip altında olduğu belirtildi. Tekrarlayan inguinal herni nedeniyle 4 yaşında ve 5 yaşında operasyon öyküsü mevcut. EKO'su normal olarak değerlendirilmiştir. 5. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi. 8 aylık iken çalışılan tandem MS normal olarak değerlendirilmiştir. Sağ göz kapağında vitiligo tariflendi. 3 yıldır üriner inkontinans şikayeti mevcut ancak kontrollerinde patoloji saptanmadığı belirtildi.

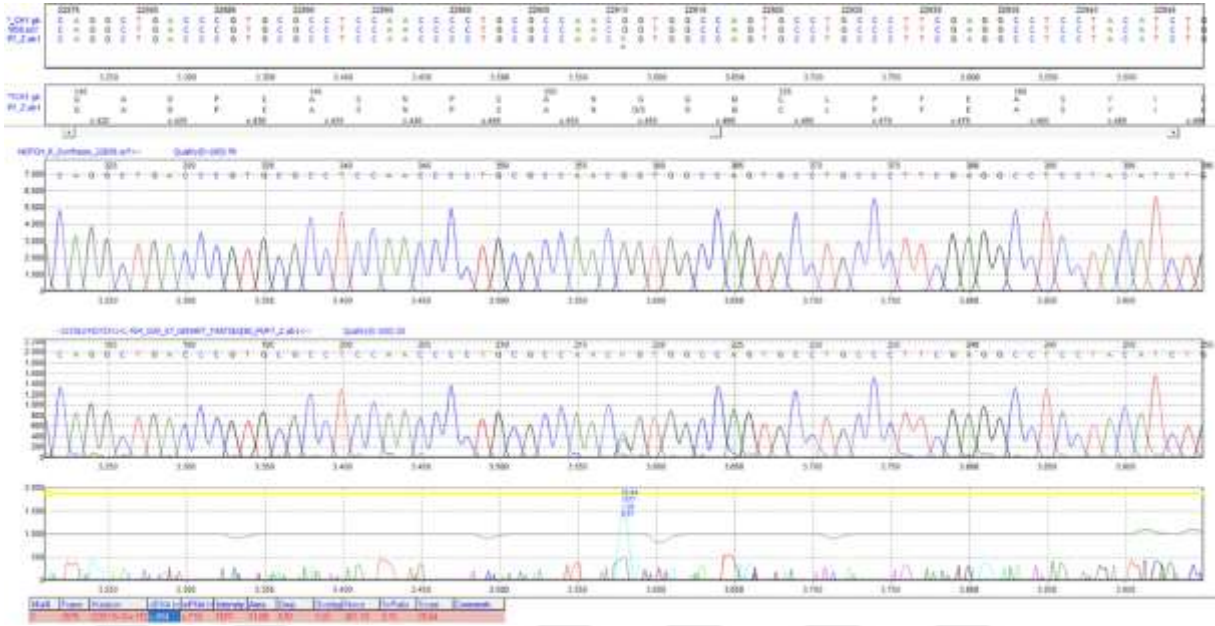
10 yaş 4 aylık muayenesinde tartı 25 kg (5 p), boyu 132 cm (10 p), baş çevresi 54 cm (73 p), kulaç uzunluğu 131 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 0.992 idi. Anne boyu 165 cm, baba boyu 175 cm olarak ifade edildi. Sinofri, malar hipoplazi, prognatizm, yüksek damak, sınırda düşük kulak, epikantus, sağ göz kapağında hipopigmente lezyon (vitiligo?), açıklığı sola bakan torakolomber skolyoz, DİF eklemlerde laksite artışı, tırnak yeme alışkanlığı var parmak uçlarında buna bağlı lezyonlar izlenmektedir, sol patellar bölgede 2*1 cm hiperpigmente lezyon, el bileği ve baş parmak işareti bulgusu izlenmedi, düz tabanlık yok, minimal hindfoot deformitesi izlendi (Şekil 4.113.). Dizlerde laksite artışı bir dönem mevcut olduğu söylendi, ancak muayenede izlenmedi. Stria izlenmedi. Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.



Şekil 4.113. MH-41, olgumuzun 10 yaş 4 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Sinofri, malar hipoplazi, sınırda düşük kulak, epikantus, sağ göz kapağında hipopigmente lezyon (vitiligo?) (a, b), pektus ekskavatum (c), açıklığı sola bakan torakolomber skolyoz (d), ince ve uzun el parmakları (e), hiperlaksite (f), hindfoot deformitesi (g), sol patellar bölgede 2*1 cm hiperpigmente lezyon izlendi (h). MH-40 ve MH-41 numaralı olgularımızın aile ağaçları (i) sunulmuştur.

Moleküler Bulgular

İki kardeşle MFS sistemik skoru 5 puan olarak değerlendirildi ve aile öyküsü pozitifliğinden dolayı ön planda *FBNI* ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünüldü. *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmayan olguda ikinci planda Loeys-Dietz sendromu düşünülerek *TGFBR1* ve *TGFBR2* geni dizi analizleri istendi ve ilgili genlerde de klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmayan olgu TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. İki olgumuzda da *NOTCH1* geninde ekzon 4'de c.454G>A, p.Gly152Ser rs750242131 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP2) varyantı saptanmıştır (Şekil 126, 127). *NOTCH1* geni 'Adams-Oliver sendromu tip 5' ve 'Aort kapak hastalığı 1' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı Adams-Oliver sendromu tip 5 ile ilişkilendirilerek klinik önemi bilinmeyen olarak (RCV000476532), Ailesel torasik aort anevrizması ve diseksiyonu fenotipi ile ilişkilendirilerek klinik önemi bilinmeyen (RCV001798838) ve klinik önemi bilinmeyen (RCV001805069) olarak farklı zamanlarda 3 giriş mevcuttur. Patojenitesinin aydınlatılabilmesi amacıyla segregasyon çalışması planlandı, ilgili gen varyantı annede de heterozigot olarak tespit edildi (Şekil 4.116.).



Şekil 4.116. MH-40 ve MH-41 olgularımızda saptanan ilgili *NOTCH1* gen varyantını annelerinin de taşıdığı da görülmektedir.

4.42.1. MH-42

Klinik Bulgular

18 yaş erkek olgu EKO'da saptanan patolojiler, pektus ekskavatum ve marfanoid habitus olması üzerine Marfan sendromu ön tanısıyla konsülte edildi.

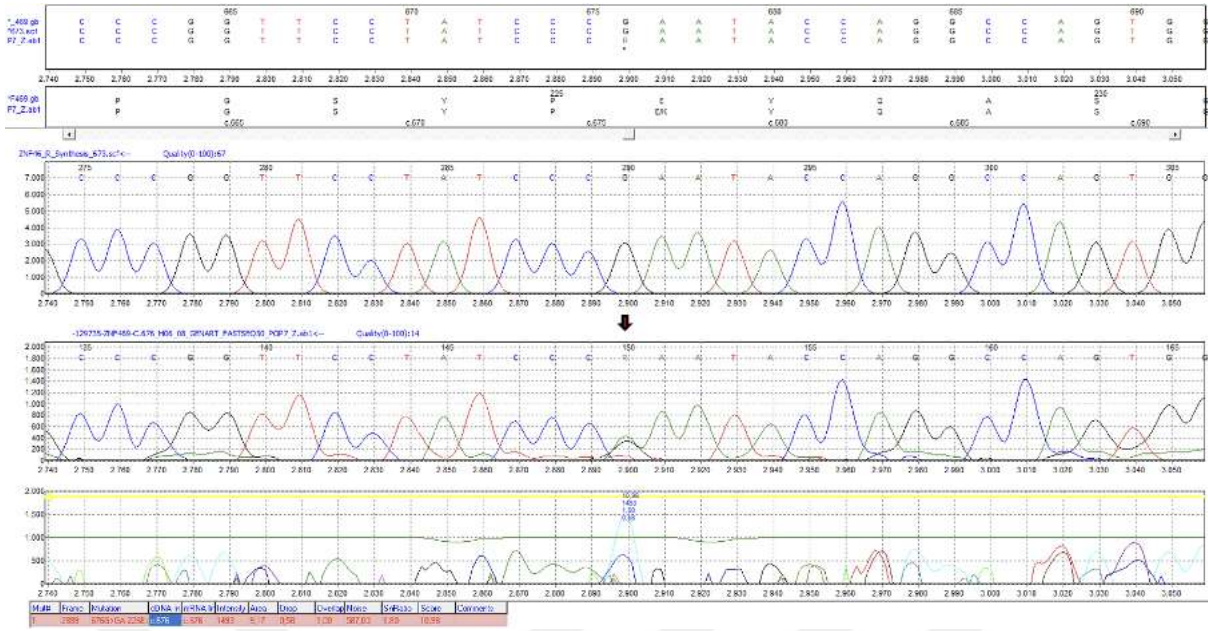
Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 47 yaşındaki marfanoid habitus mevcut olan anne ile 50 yaşında sağlıklı babanın 7. gebeliğinden 7. yaşayan çocukları (G7P7). 22 yaşında ve 16 yaşındaki iki kız kardeşinde marfanoid habitus ve görme problemi dile getirildi. 42 ve 47 yaş dayılarında ve 54 yaş teyzesinde de benzer fenotip olduğu öğrenildi. Diğer dayısının 42 yaşında kolon kanseri nedeni ile vefat ettiği belirtildi. Son yapılan EKO'sunda minimal 1 derece MY, 1 derece TY, hafif pulmoner hipertansiyon, vena cava inferior: 3,1 cm. ins. Kollaps <%50. Transözefageal EKO (TEE) önerilir. Mitral kapak posterior ve anterior leaflet hafif prolabe, min 1 derece MY. Aort kapak triküspit, NCC az gelişmiş. 1 derece TY. İAS ince anevrizmatik izlendi. Soldan sağa belirgin geçiş izlendi. TEE, İAS'de 2 adet (bir tanesi PFO) defekt izlendi. (0,3 cm çapında). Aort kapak biküspit? İzlenmiştir. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi normal, kalça USG hatırlanmamaktadır. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi. Ortaokul mezunu, 3-4. sınıfta okuma yazmayı öğrenmiş, okul başarısı kötü.

18 yaş muayenesinde tartı 73 kg (54 p), boyu 198 cm (+3.55 SD), baş çevresi 54 cm (-2.46 SD), kulaç uzunluğu 206 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.04 idi. 19 yaş

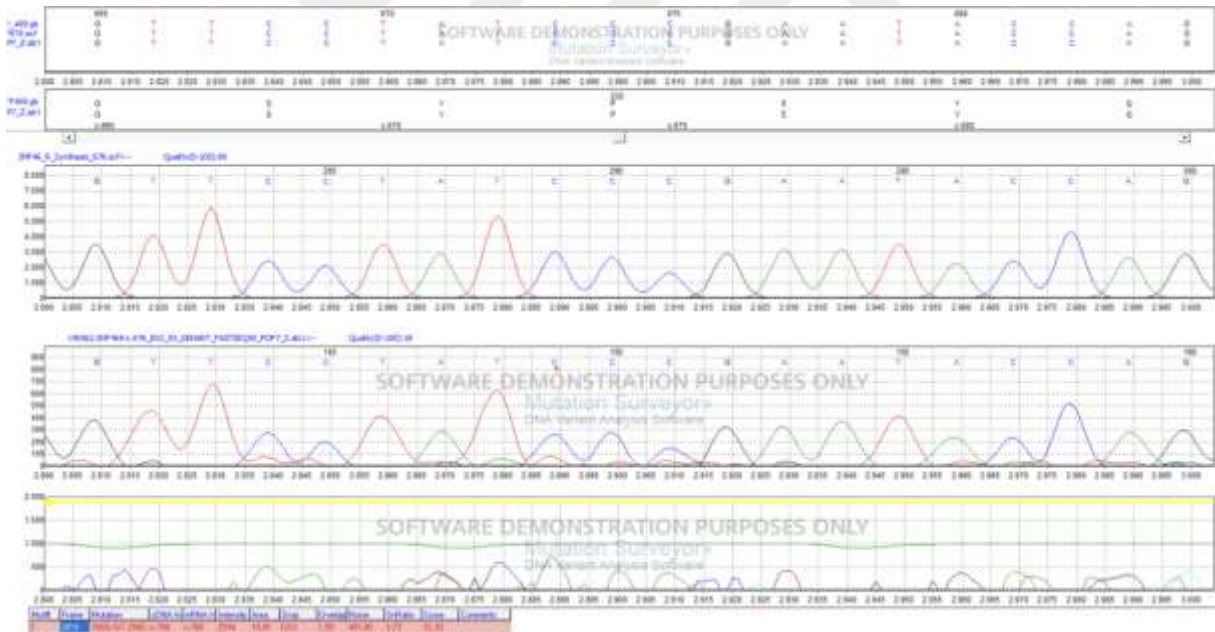
muayenesinde ise boyu 198 cm, baş çevresi 56.5 cm, el uzunluğu 24 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.121, ayak uzunluğu 32 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.161, kulaç uzunluğu 207 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.045 idi. Eğimli alın, uzun ve dar yüz, uzun boy, kalın kaşlar, kalın dudaklar, yüksek damak, küçük çene, uzun burun, geniş ve belirgin kulak, kifozite artışı, üstte pektus karinatum altta pektus ekskavatum, skapular asimetri, uzun boyun, araknodaktili, baş parmak işareti bulgusu, PİF eklemlerinde laksite artışı, iki taraflı el 5. parmak DİF ekleminde yaklaşık 15 derece fleksiyon kontraktürü, ayak baş parmakları laterale deviye, halluks valgus, ayak parmak tırnakları distrofik, stria izlendi (Şekil 4.120.). Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.

Moleküler Bulgular

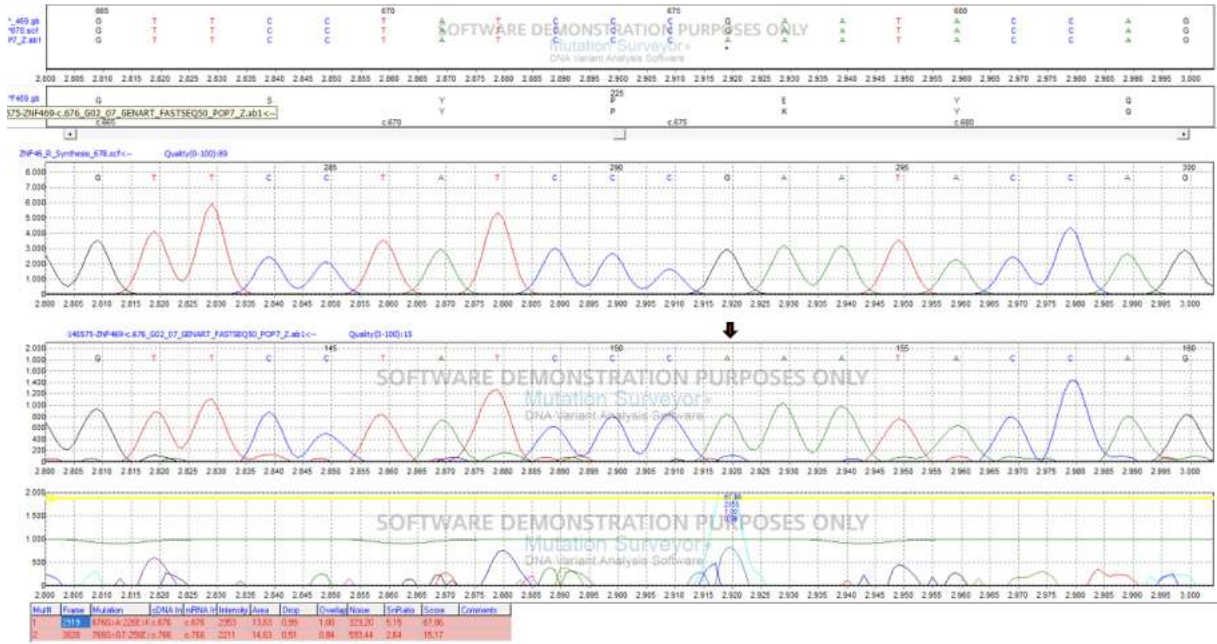
Olgumuzda aile öyküsü pozitifliği ve Marfan sendromu sistemik skoru 7 puan olduğundan ön planda Marfan sendromu düşünüldü. *FBNI* tek gen dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. Ayırıcı tanıda hafif entelektüel gerilik, biküspid aorta ve marfanoid özelliklerinden dolayı ikinci olarak Loeys-Dietz sendromu düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *TGFBR1* geninde c.71C>T, p.Ala24Val heterozigot (rs992252059) yanlış anlamlı varyantı saptandı. *TGFBR1* geni ‘Loeys-Dietz sendromu tip 1’ ve ‘Çoklu kendi kendini iyileştiren skuamöz epitelyoma, yatkınlık’ allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, PP2) varyant olarak değerlendirilmişti. Clinvar veritabanında daha önce rapor edilmediği izlendi. İn siliko tahmin araçlarına göre FATHMM, GenoCanyon, fitCons, M-CAP, MVP, PrimateAI zarar verici veya hastalık yapıcı olarak değerlendirirse de SIFT iyi huylu, Mutation Taster polimorfizm olarak değerlendirmiştir. Olgumuz moleküler analiz sonucunun yanında klinik, laboratuvar ve radyolojik açıdan değerlendirildiğinde tanısının Loeys-Dietz sendromu tip 1 ile uyumlu olduğu kanaatindeyiz. Aynı zamanda olgumuzda *ZNF469* geninde ekzon 1’de c.676G>A, p.Glu226Lys (rs546141859) heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (BS1) değişimi saptanmıştır (Şekil 4.117.). *ZNF469* geni ‘Kırılğan kornea sendromu’ ile ilişkilendirilmektedir. Otozomal resesif kalıtıldığından dolayı olgumuzun klinik tablosunu oluşturması beklenmemektedir. Mevcut değişimlerin klinik önemlerinin belirlenmesi amacıyla aile çalışması istendi. *ZNF469* ilgili gen varyantı babada homozigot olarak tespit edildi ve fenotipik olarak uygun olmadığı düşünülen varyantın moleküler anlamda da iyi huylu olduğu kanaatine varıldı (Şekil 4.119.). Annede ve benzer etkilenmiş dayısında da ilgili gen varyantı heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.118.). Aileye genetik danışmanlık verildi.



Şekil 4.117. MH-42, olgumuzda saptanan *ZNF469* geni c.676G>A, p.Glu226Lys rs546141859 heterozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.118. MH-42, olgumuzun annesinin *ZNF469* analiz sonuçları.



Şekil 4.119. MH-42, olgumuzun babasının *ZNF469* analiz sonuçları (kırmızı ok).



Şekil 4.120. Olgumuzun 18 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun ve dar yüz, belirgin kulaklar, kalın kaşlar, yukarı çekik palpebral fissürler, uzun burun, kısa filtrum ve dolgun dudaklar (a), küçük ve geride yerleşimli çene (b), üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum (c), baş parmak işareti bulgusu (d), uzun ve ince ayak ve parmakları, halluks valgus (e), eklem laksitesi (f) ve kontraktürü (g) izlenmektedir.

4.44.1. MH-44

Klinik Bulgular

50 yaş erkek olgu EKO'da 2-3 derece MY, MVP, minimal 1. derece TY saptanması üzerine Marfan sendromu ön tanısıyla tarafımıza yönlendirildi.

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 85 yaşındaki MI öyküsü olan anne ile 82 yaşında inguinal herni nedeni ile opere olan, Alzheimer ile takipli ve vefat etmiş olan babanın 8. gebeliğinden 5. yaşayan çocukları. G1: 60 yaşında kolon kanseri nedeni ile vefat etmiş. G2: 4 aylıkken, kız çocuk, solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile vefat etmiş. G3: 4 yaş, kız çocuk, solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile vefat etmiş. G4: 56 yaşında, erkek, SS. G5: 54 yaşında, erkek, uzun boy ve yüz görünümünün benzediği dile getirildi. G6: Olgumuz. G7: 48 yaşında, erkek, SS. G8: 46 yaşında, erkek, kardiyak ritim bozukluğu nedeni ile takip edildiği öğrenildi. Kardeşlerde de inguinal herni nedeniyle operasyon öyküsü tariflendi.

Nöromotor gelişim basamakları sorgulandı, ancak detaylı hatırlanmıyor. Yenidoğan dönemi işitme, görme muayenesi, kalça USG normal.

Inguinal herni (iki taraflı) nedeniyle 45 yaşlarında dış merkezde ve nazal septum deviasyonu nedeniyle çocukluk döneminde operasyon öyküleri mevcut. Sağ inguinal herninin tekrarladığı dile getirildi. 6-7 yıl önce anjio öyküsü dile getirildi. Aşırı terlemeleri mevcut. Tekrarlayan böbrek taşı öyküsü tariflendi. 6-7 yıldır olan diz ağrıları nedeniyle hastane başvurusunda iki taraflı menisküs yırtığı tespit edildiği öğrenildi.

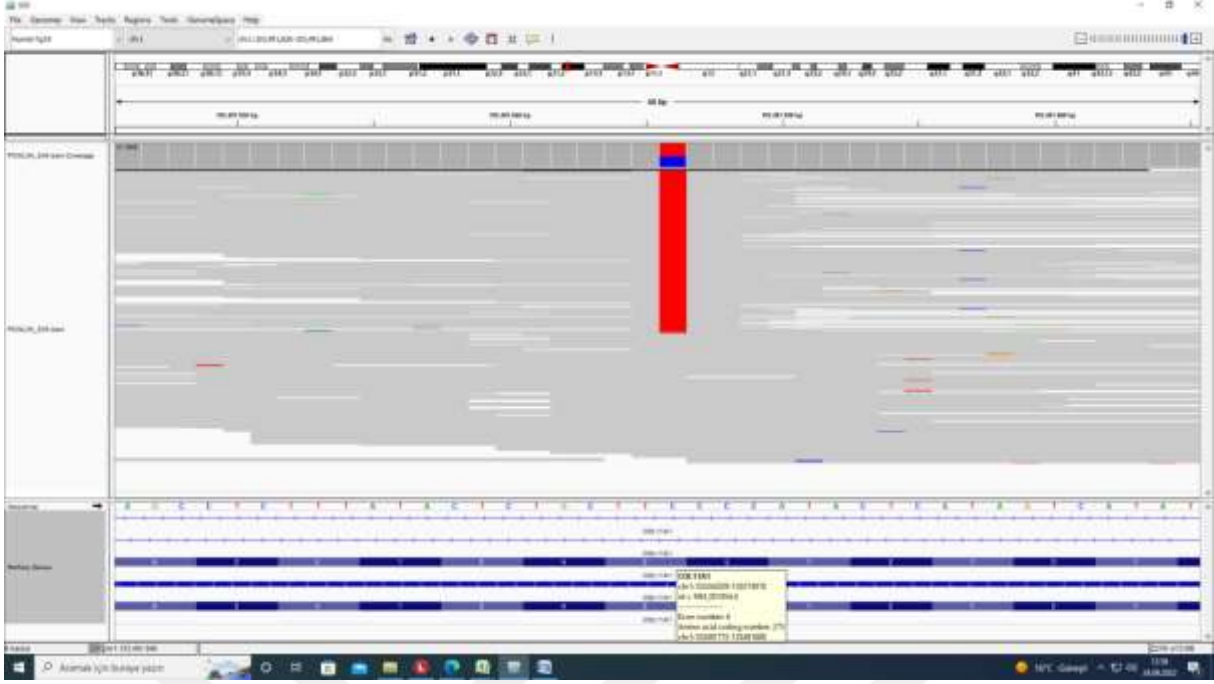
50 yaş muayenesinde tartı 82 kg, boy 183 cm, baş çevresi 57 cm, el uzunluğu 20.2 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.11, ayak uzunluğu 27 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.147, kulaç uzunluğu 185 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.01 idi. Anne boyu 170 cm, baba boyu 170 cm olarak dile getirildi. Yüksek ve dar damak, prognatizm, maloklüzyon, enoftalmus, gaga burun, aşağı yerleşimli kolumella, malar hipoplazi, pektus ekskavatum, kubitus valgus, el parmak PİF ve DİF eklemlerinde yaklaşık 15 derece ekstansiyon kısıtlılığı, çomak parmak, ayak parmakları uzun izlendi (Şekil 4.121.). Yıl içerisinde çekilen MRG'de medial menisküsün arka boynuzunda dejenerasyon zemininde kompleks yırtık ve eşlik eden çok sayıda parameniskal kist oluşumları ve laterale femur kondilinin posterior yüzeyinde eklem kıkırdağı dejenerasyonu izlenmiştir. Geçen sene yapılan Abdomen BT'de sağ inguinal bölgede herni ile uyumlu mezenter dokusu izlenmektedir. Son yapılan EKO'su 2-3 MY, egzaantrik İAS'ye yönelimli MVP, posterior leaflet prolapsus, minimal 1 TY, PY olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.121. MH-44, olgumuzun 50 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun yüz, gaga burun, aşağı yerleşimli kolumella, malar hipoplazi (a, b), el parmak PİF ve DİF eklemlerinde ekstansiyon kısıtlılığı (c), ince ve uzun ayak parmakları (d) izlenmektedir.

Moleküler Bulgular

Tekrarlayan inguinal hernileri, menisküs yırtığı, MVP, eklem kontraktürü ve pektus ekskavatum bulgularıyla olgumuzda bağ dokusu bozuklukları ön tanıda düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı ve *COL11A1* geninde c.823G>A, p.Glu275Lys heterozigot (rs752280931) varyantı saptandı (Şekil 4.122.). *COL11A1* geni ‘Stickler sendromu, tip 2’, ‘Fibrokondrojenezis 1’, ‘Marshall sendromu’, ‘Otozomal dominant, sağırılık 37’ ve ‘Lomber disk hernisi, duyarlılık’ allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) olarak değerlendirilmiştir. Clinvar veritabanında gönderi girişi izlenmedi. Mutation Taster, GenoCanyon, fitCons in siliko tahmin araçları zarar verici olarak değerlendirmiştir. Aynı zamanda *ADAMTSL4* geninde ekzon 14’de c.2264G>A, p.Gly755Glu, rs200531596 heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyantı ve intron 15’de c.2559+8C>T, rs587720574 heterozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel benign (PM2, BP4, BP6) varyantı tespit edilmiştir. İkinci varyant açısından değerlendirme yaptığımızda Clinvar veritabanına klinik önemi bilinmeyen (RCV001101157) ve muhtemel benign (RCV002067771) olarak iki farklı giriş yapılmıştır. İn siliko tahmin araçlarının çoğunluğu iyi huylu olarak değerlendirmiştir. Mevcut değişimlerin patojenitesinin ve birleşik heterozigotluk durumunun aydınlatılabilmesi amacıyla olgudan, anne ve babasından Sanger dizileme istenmesi planlandı, ancak baba vefat ettiğinden ve annede gelemeyecek durumda olduğundan yapılamadı. *COL11A1* geni varyantının sınıflama takibi planlandı. Mevcut değişimler hakkında genetik danışmanlık verildi.



Şekil 4.122. MH-44, olgumuzda saptanan *COL11A1* geni c.823G>A, p.Glu275Lys heterozigot (rs752280931) varyantının Sanger dizileme görüntüsü.

4.45.1. MH-45

Klinik Bulgular

39 yaşında annenin 5G/5Y olarak 38. GH'da NSVY ile doğan olgu doğumdan sonra solunum zorluğu nedeniyle 18 gün yoğun bakım ünitesinde kalmış. Doğar doğmaz ağlaması mevcutmuş beraberinde morarma da dile getirildi. Doğum ağırlığı 2200 gram, boy ve baş çevresi hatırlanmıyor. İntrauterin dönemde hareketlerde azalma ifade edildi. Rutin USG kontrollerinde kemik boyutlarının uzun olduğu söylendiği öğrenildi.

Büyüme gelişme geriliği nedeniyle takip altında olduğu ifade edildi. El ve ayak parmaklarının uzun olduğu dile getirildi. Doğum sonrasında kafatası yapısında bozukluk olduğu ifade edildi beraberinde merkezi ve periferik azalmış tonus dile getirildi. Hidrosefali şüphesi ile belirli dönem takip edildiği belirtildi. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı şu şekildedir: baş kontrolü 1 yaş, desteksiz oturma 1.5 yaş, yürüme 4 yaş, heceleme 1 yaş, cümle kurma 2 yaşından önce kazanılmış ancak kelimeler tam anlaşılmamaktadır. Diş sürümü 11-12 ay. Tuvalet terbiyesinin 2 yaşında kazanıldığı dile getirildi ancak oturmada problem yaşadığından dolayı tam anlamıyla kazanamadığı dile getirildi. Kreşe gidiyor, arkadaş ortamı iyi. Dış merkezde yapılan EKO'su normal olarak değerlendirilmiştir. TFUSG'de patoloji saptanmamıştır. Karyotip analizi 46, XX. Son yapılan EKO'su normal olarak değerlendirildi. *FBNI* geni dizi analizinde ve Ehlers-Danlos sendromu yeni nesil dizileme gen

panelinde klinik tabloyu açıklayacak hastalık yapıcı varyant tespit edilmedi. Bağ dokusu bozukluğu, Ehlers-Danlos sendromu ön tanılarıyla tarafımıza yönlendirildi. Benzer dismorfoloji ve fenotipik bulgulara sahip erkek kardeşinin olduğu öğrenildi.

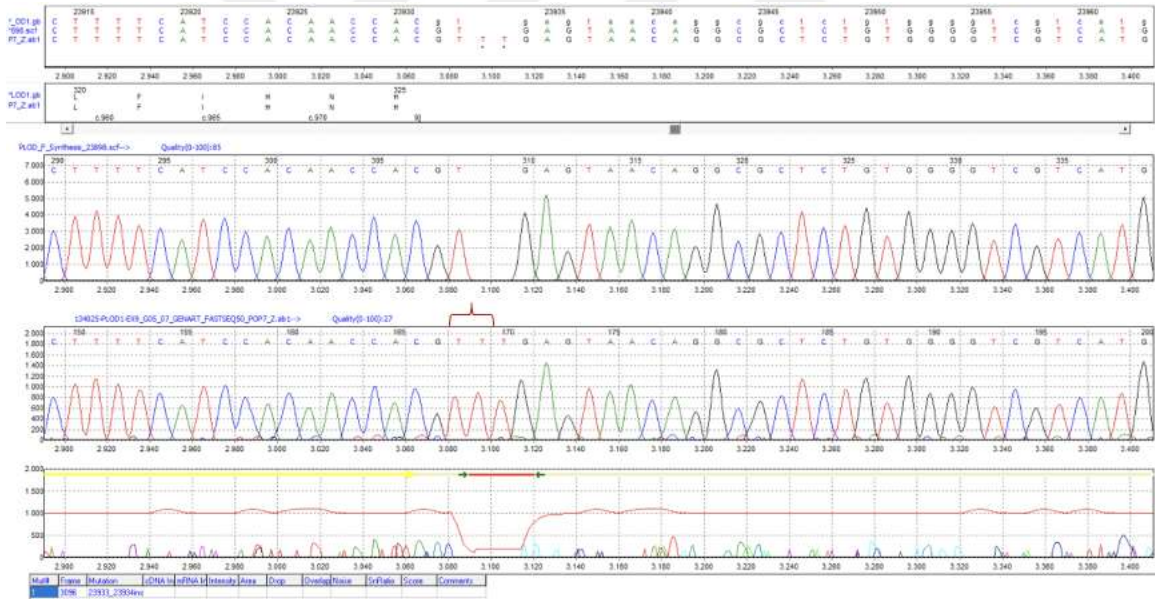
6 yaş muayenesinde tartısı 15.7 kg (82 p), boyu 109.7 cm (86 p), baş çevresi 47 cm (32 p), kulaç uzunluğu 110 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.01 idi. Anne boyu 160 cm, baba boyu 180 cm olarak ifade edildi. Küçük dişler, yüksek ve dar damak, uzun yüz, bitemporal darlık, belirgin alın, aşağı çekik palpebral fissürler, ptozis, şaşılık, epikantus, belirgin ve düşük kulak, PİF, DİF ve el bileğinde, dizde laksite artışı, el bileği ve başparmak işareti bulgusu, araknodaktili, ciltte artmış elastikiyet, kubitus valgus, pektus ekskavatum, kifozite artmış, ayak parmak 2 ve 4, 3'ün üzerinde yerleşimli, pes planus, kolay morarma, atrofik skar, hindfoot deformitesi, O bacak deformitesi izlendi (Şekil 4.123.).

Moleküler Bulgular

Olguda cilt bulguları, eklem laksitesi ve marfanoid özellikler birlikte ele alındığında ön tanıda Ehlers-Danlos sendromu düşünöldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alınan olguda *PLOD1* geninde intron 9'da c.975+1_975+2insTT homozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel patojenik (PVS1, PM2) varyantı saptanmıştır (Şekil 4.124.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderiye ulaşılamadı. *PLOD1* geni 'Ehlers-Danlos sendromu, kifoskolyotik tip, 1' ile ilişkilendirilmektedir. Benzer etkilenmiş kardeşinde glokom ve buna bağlı olarak görme kaybı dile getirildi, muayeneye çağırıldı ancak gelmedi. Kemik survey istendi. Göz poliklinik konsültasyonu planlandı. Pediatri Kardiyoloji polikliniğine EKO açısından yönlendirildi. Bu değişimin patojenitesinin tam anlamıyla aydınlatılabilmesi amacıyla benzer etkilenmiş kardeş, olgu, anne ve babasından ilgili varyant açısından Sanger dizileme istenmesi planlandı, ancak kontrollere düzenli devam edilmediğinden dolayı çalışılmadı.



Şekil 4.123. MH-45, olgumuzun 6 yaş fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun ve dar yüz, yay şeklinde kaş arkusları, strabismus, pitozis, aşağı çekik palpebral fissürler, kısa filtrum, üst dudak ince (a), mikrodonti, hipodonti (h), pektus ekskavatum (a), yüzeysel venöz damarlarda belirginleşme, el sırtı ve avuç içi cilt kırışıklarında artış (b, c), el bileği ve baş parmak işaret bulgusu (d, e), hamur kıvamında, yumuşak, elastikiyeti artmış cilt (e, f), pes planovalgus, parmak pozisyon anomalisi (g), genu valgum ve rekurvatum (g) izlenmektedir.



Şekil 4.124. MH-45, olgumuzda saptanan *PLOD1* geni c.975+1_975+2insTT homozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.

4.47.1. MH-47

Klinik Bulgular

Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 40 yaşında sağlıklı anne ile 55 yaşında sağlıklı babanın 1. gebeliğinden 1. yaşayan çocukları (G1P1). Halasının üç çocuğunda ayaklarda içe basma ve dayısında (54 y, 172 cm) epilepsi olduğu öğrenildi (Şekil 4.126.).

Amcasının torununda ve kendisinde benzer şikayetlerin olması üzerine tarafımıza Marfan ve Ehlers-Danlos sendromu ön tanılarıyla konsülte edildi.

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 38+4 GH'da merkezimizde NSVY ile 2450 gram olarak doğmuş, doğum boy ve baş çevresi hatırlanmıyor. Doğar doğmaz ağlaması mevcut, siyanoz veya morarma olmadığı söylendi. Anne sütü 2 ay almış, sonrasında formül mama, 1 yaşından sonra ek gıdaya başlanmış. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi normal. Nöromotor gelişim basamakları doğal. 2. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi. FTR 2 ay biofeedback olarak almış. Son yapılan EKO'su normal olarak değerlendirilmiştir. Kranial MRG'de kavum septum pellucidum et vergae varyasyonu mevcuttur. Olgumuzda kolay morarma, gözlerde aniden kararma, ayaklarda içe basma, tibiada eğilme, hiperekstansibilite, pektus ekskavatum, astım, GER ve son 1 yıldır mide bulantısı şikayetleri mevcut. 7 yaş muayenesinde tartı 18.2 kg (3-10 p), boy 120 cm (25-50 p) ve baş çevresi 51 cm (25-50 p) olarak değerlendirildi.

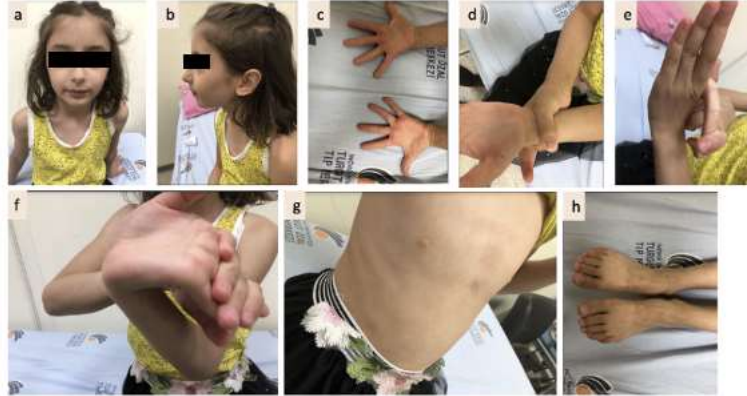
Enürezis nokturna nedeniyle bir dönem takip edilen olgunun şu an aktif şikayeti bulunmamaktadır. Üriner USG'de ise mesane voiding sonrası rezidü 19 cc idrar izlenmiştir. Göz muayenesinde patoloji saptanmadığı dile getirildi. Sağ radius başından 2 defa fraktür öyküsü mevcut (düşme sonrası).

10 yaş muayenesinde tartısı 24.8 kg (3-10 p), boy 135 cm (25-50 p), baş çevresi 51 cm (25-50 p), el uzunluğu 15 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.111, ayak uzunluğu 20.5 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.151, kulaç uzunluğu 134.5 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 0.996 idi. Anne boyu 162 cm, baba boyu 172 cm olarak ifade edildi. Yüksek damak, yukarı çekik palpebral fissürler, orbita çevresi dolgunluk, malar hipoplazi, enoftalmus, hafif üçgen yüz, küçük çene, belirgin kulak (hafif), yüzeysel venöz damarlar belirgin, minimal pektus ekskavatum, kubitus valgus, DİF eklemlerde minimal laksite artışı, fetal parmak yastıkcıkları, ayak 5. parmakları içe doğru sapma, ayak tırnaklarında dikey beyaz çizgilenmeler, pes planovalgus, sol tibia kemiğinde dışa doğru eğilme izlendi (Şekil 4.125.).

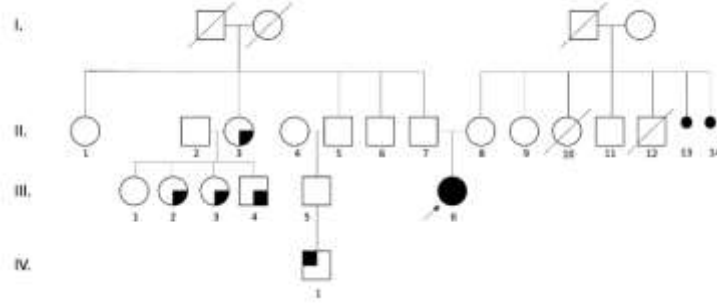
Moleküler Bulgular

Mevcut bulgulara ilave olarak olgunun kuzeninde MFS tanısı mevcut olunca (c.6388G>A, p.Glu2130Lys rs794728334 varyantı) olguda ön tanıda MFS düşünülmesi de *FBNI* geni ilgili varyant açısından Sanger dizileme istendi, normal olarak değerlendirildi. Sonrasında olgumuzda ön tanıda düşündüğümüz Ehlers-Danlos sendromu açısından TED tabanlı marfanoid habitus yeni nesil dizileme gen paneline alındı. *COL1A1* geninde heterozigot c.392G>C, p.Arg131Pro (rs1483911564) ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen

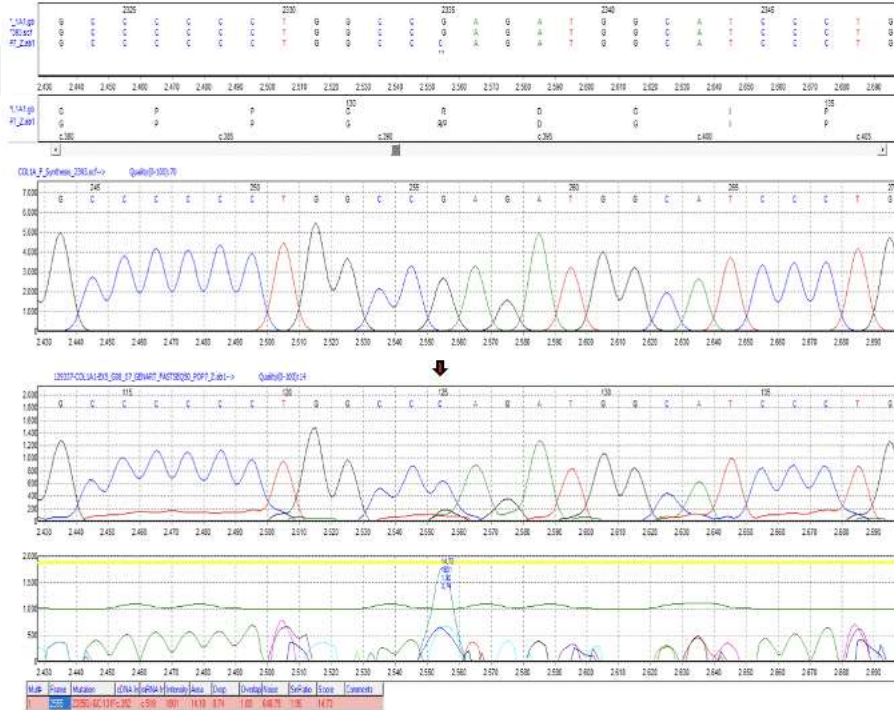
(PM2, PP2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.127.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi girişi izlenmedi. İn siliko tahmin araçlarına göre Mutation Taster, MetaLR, GERP, GenoCanyon, fitCons zarar verici olarak değerlendirmektedir. Olgudan, annesinden Sanger dizileme istendi. Annede mevcut varyant saptanmadı (Şekil 4.128.). *COL1A1* geni ‘Kombine osteogenez imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromu 1’, ‘Ehlers-Danlos sendromu, artrokalazya tipi, 1’, ‘Caffey hastalığı’, ‘Osteogenezis İmperfekta tip 1’, ‘Osteogenezis İmperfekta tip 2’, ‘Osteogenezis İmperfekta tip 3’, ‘Osteogenezis İmperfekta tip 4’, {Kemik mineral yoğunluğu değişimi QTL, osteoporoz} allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Allelik hastalıklar arasından değerlendirme yaptığımızda olgumuzun klinik bulguları ‘Kombine osteogenez imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromu 1’ ile uyumlu olarak görünmektedir. Babadan Sanger dizileme istenemediğinden dolayı mevcut değişimin patojenitesi tam anlamıyla aydınlatılamasa da olgumuzun fenotipik bulguları ve in siliko tahmin araçlarının verileri birlikte değerlendirildiğinde *COL1A1* geninde saptanan değişimin olgumuzun klinik tablosunu açıkladığı kanaatindeyiz.



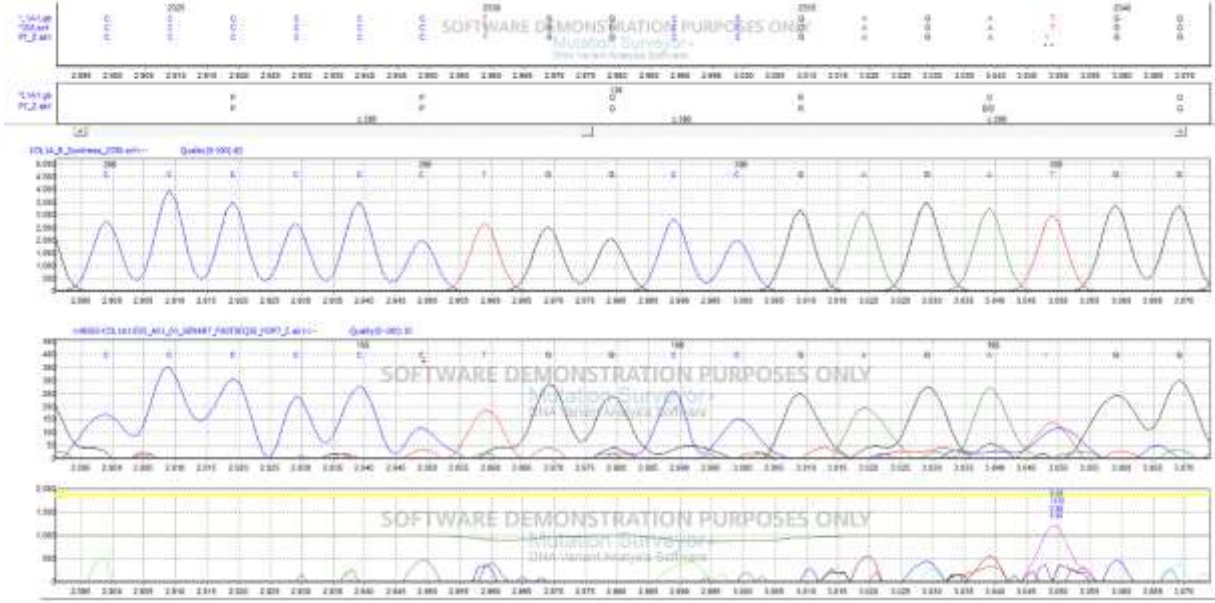
Şekil 4.125. MH-47, olgumuzun 7 yaş 2 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Geniş alın, orbita çevresi dolgunluk, enoftalmus, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, malar hipoplazi, düşük yerleşimli kulak, küçük çene (a, b), iki elde simian çizgisi (c), el bileği işareti bulgusu (d), hiperlaksite (e, f), hafif pektus ekskavatum (g), ince ve uzun ayak parmakları (h) izlenmektedir.



Şekil 4.126. MH-47, indeks olgumuzun (III-6) amcasının torunu (IV-1) Marfan sendromu tanısı ile polikliniğimizde takip edilmektedir. Aynı zamanda halasında (II-3) ve onun üç çocuğunda (II-2, II-3, II-4) pes planovalgus tariflendi. Anneannesinin 2 gebelik kaybı öyküsü olduğu belirtildi (II-13, II-14).



Şekil 4.127. MH-47, olgumuzda saptanan *COL1A1* geni c.392G>C, p.Arg131Pro heterozigot (rs1483911564) varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.128. MH-47, olgumuzda saptanan ilgili gen varyantı açısından annesinin normal olduğunu gösteren Sanger dizileme görüntüsü.

4.49.1. MH-49

Klinik Bulgular

14 yaş 8 aylık erkek olgu uzun boy, MVP, MY, klinodaktili, araknodaktili, pektus karinatum, artmış kulaç uzunluğu/boy oranı, miyopi bulguları ile Marfan sendromu açısından değerlendirmek üzere konsülte edildi.

Olgumuz ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan 37 yaşında sağlıklı anne ile 41 yaşındaki sağlıklı babanın 2. gebeliğinden 2. yaşayan çocuklarıdır. Teyzesinde ve teyzesinin erkek çocuğunda ayak anomalisi mevcut. Kız kardeşi 11 yaşında ve boyu 163 cm olarak ifade edildi. Antenatal dönem takiplerinde tarama testleri yapılmamış. USG kontrolleri düzenli olarak yapılmış, ayaklarının büyük olduğu dile getirilmiş. 39. GH'da dış merkezde NSVY ile 3800 gram olarak doğmuş. Anne sütü 1,5 yaşına kadar almış, ek gıdaya 1 yaşında başlamış. Nöromotor gelişim basamaklarının normal olarak değerlendirildi. 9. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 2. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi.

14 yaş 8 aylık muayenesinde tartı 65 kg (40 p), boyu 185.6 cm (96 p), baş çevresi 56.5 cm (29 p), kulaç uzunluğu 195 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.05 idi. Anne boyu 163 cm, baba boyu 179 cm olarak ifade edildi. Yüksek damak, pektus karinatum, kifoskolyoz, marfanoid yüz özellikleri izlendi (Şekil 4.129.).



Şekil 4.129. MH-49, olgumuzun 14 yaş 8 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun boy, artmış kulaç uzunluğu, uzun yüz ve burun, kalın kaşlar, belirgin kulaklar (a), ince ve uzun ayak ve parmakları (b), pektus karinatum (c) izlenmektedir.

Moleküler Bulgular

Olgumuzun MFS sistemik skoru 6 puan olarak değerlendirildi. Ön tanıda öncelikle *FBNI* ilişkili bağ dokusu bozukluğu düşünüldü. *FBNI* geni dizi analizi istendi. Klinik tabloyu açıklayacak hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmadı. Dış merkezde çalışılan bağ dokusu hastalıkları gen panelinde hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. Olguda ayırıcı tanıda düşünülen diğer sendromlar Loeys-Dietz sendromu ve kalın kaşları, benzer yüz dismorfizmi ve marfanoid özelliklerinden dolayı *LTBP3* geni ilişkili bozukluklardı. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. TED analizi sonucunda *LTBP3* geninde heterozigot c.662-2A>C ACMG kriterlerine klinik önemi bilinmeyen (PVS1) varyantı saptandı. Anne baba ilgili varyant açısından normal olarak değerlendirildi. *LTBP3* geni ‘Diş anomalileri ve boy kısalığı’ ve ‘Geleofizik displazi 3’ allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçlarına göre Mutation Taster, BayesDel, SpliceAI, dbSNV Ada, RF, GenoCanyon hasar verici olarak değerlendirmektedir. OMIM ilişkili iki allelik hastalık açısından da değerlendirildiğinde klinik bulguları uyuşmamaktadır. YND verilerinin yeniden analizi ve mevcut varyant hakkında danışmanlık verildi.

4.50.1. MH-50

Klinik Bulgular

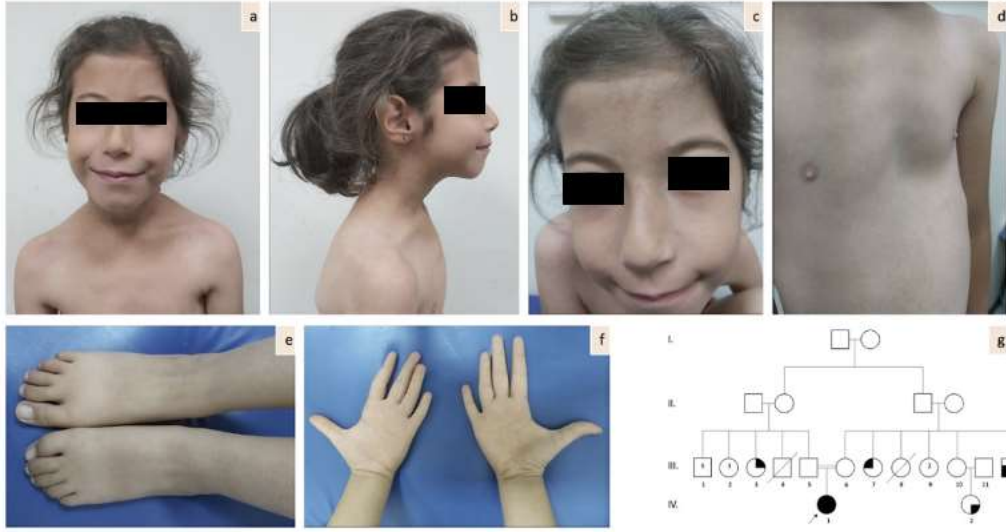
4 yaş 7 aylık kız olgu aort kökü dilatasyonu, pulmoner arterlerde dilatasyon, opere PDA, cihaz implante edilmiş rezidüel PDA, PFO ve sendromik görünüm nedeniyle polikliniğimize yönlendirildi.

Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği olan 33 yaşındaki sağlıklı anne ile 33 yaşında sağlıklı babanın 1. gebeliğinden 1. yaşayan çocukları (G1P1). Halasında fiziksel ve mental gerilik, teyzesinde ritim bozukluğu mevcut ve kemik tümörü nedeniyle operasyon öyküsü, dayısında Noonan benzeri fenotip, teyzesinin çocuğunda konjenital kalp anomalisi olduğu öğrenildi. Annenin babasında katarakt ve annenin annesinde anjiyografi öyküsü dile getirildi (Şekil 4.130.). Antenatal dönem takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 39. GH'da C/S (preeklampsi) ile 2600 gr olarak doğmuş. Siyanoz tariflenmedi. Kardiyak problemlerinden dolayı 1 aydan fazla yoğun bakım yatışı mevcut. Anne sütü 3 yaşına kadar, ek gıdaya 1 yaşında başlanmış. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi geri olarak ifade edildi. Desteksiz oturma 1-1.5 yaş, emekleme 2 yaş, yürüme 3 yaşından sonra, heceleme 1 yaş, cümle kurma 2 yaş, diş sürümü 7 ay. FTR 1 yıldır alıyor. 2 defa anjiyografi ve 1 defa bypass operasyon öyküsü mevcut. Babada geç yürüme (4 yaş) tariflendi. Yenidoğan dönemi işitme, görme testi ve kalça USG normal. Nöromotor gerilik (yürümede gecikme, dengesiz yürüme), hipotoni (periferik, alt ekstremite), hipotiroidi ve adenoid vejetasyon şikayetleri mevcut. Beyin BT normal.

4 yaş 7 aylık muayenesinde tartısı 14.5 kg (3-10 p), boyu 106 cm (25-50 p), baş çevresi 49 cm (3-10 p) idi. 6 yaş 1 aylık muayenesinde tartı 16.4 kg (-1.66 SD), boy 115.7 cm (50 p), baş çevresi 49.5 cm (12 p), el uzunluğu 13.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.116, ayak uzunluğu 18 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.155, kulaç uzunluğu 114.5 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 0.989 idi. Anne boyu 160 cm, baba boyu 179 cm dile getirildi. Ptozis, yukarı çekik palpebral fissürler, kısa palpebral fissür, epikantus, üçgen yüz, dar burun köprüsü, düz alın, displastik heliks, büyük kulaklar, uca doğru incelen parmaklar, ayak parmak 2-3 sindaktili, pektus ekskavatum, alında kapiller hemanjiom, ayaklarda içe basma mevcut.

6 yaş 1 aylık muayenesinde tartı 16.4 kg (-1.66 SD), boy 115.7 cm (50 p), baş çevresi 49.5 cm (12 p), el uzunluğu 13.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.116, ayak uzunluğu 18 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.155, kulaç uzunluğu 114.5 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 0.989 idi. Anne boyu 160 cm, baba boyu 179 cm dile getirildi. Düz alın, alın orta hatta yaklaşık 2*1 cm kapiller hemanjiom, yukarı çekik palpebral fissürler, hipertelorizm, epikantus, periorbital dolgunluk, malar hipoplazi, bulböz burun ucu, uzun filtrum, küçük çene, belirgin

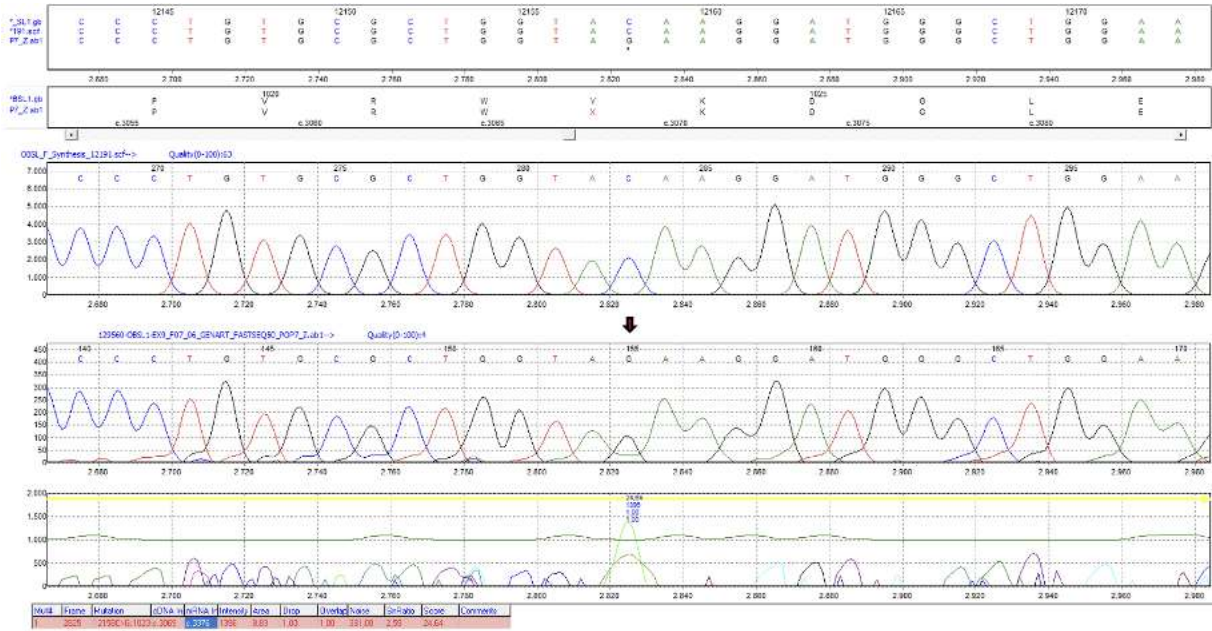
kulaklar, üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum, operasyon skar izleri, skapular asimetri, el ve ayak 5. parmaklar kısa, klinodaktili, DİF, dirsek ve diz ekleminde laksite artışı izlendi (Şekil 4.130).



Şekil 4.130. MH-50, olgumuzun 6 yaş 1 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Hipertelorizm, yukarı çekik palpebral fissürler, epikantus, mutlu yüz ifadesi, yukarı dönük burun delikleri (a), hafif basık burun kökü, antiheliks belirgin (b), alın orta hatta dev kapiller hemanjiom (c), pektus ekskavatum (d), halluks valgus, ayak parmak 2-3 sindaktili (e), el parmak 4-5 klinodaktili, hiperlaksite, sağ elde simian çizgisi (f) izlenmektedir. Aile ağacı (g). Probandın (IV-1, siyah ok ile işaretlenmiştir) teyzesi kardiyak ritim bozukluğu ile takipteymiş ve kemik tümörü nedeniyle opere olduğu dile getirildi. Teyzesinin çocuğunda (IV-2) konjenital kalp anomalisi mevcut. Dayısında (III-12) Noonan sendromu benzeri fenotip izlendi. Amcasında (III-3) fiziksel ve mental engellilik ifade edildi.

Moleküler Bulgular

Olgumuzun MFS sistemik skoru aort kökü dilatasyonunun yanında 3 puan olarak değerlendirildi. Ön planda *FBNI* geni ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünülmedi. Eklem laksitesi ve kardiyak anomalileri mevcut olan olgu TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. Gen paneli sonucunda klinik tabloyu açıklayabilecek ACMG kriterlerine göre hasar verici/muhtemel hasar verici OMIM ilişkili varyant saptanmamıştır. Ancak TED analizi sonucunda *OBSL1* geninde ekzon 9'da c.3069C>G, p.Tyr1023* homozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel hastalık yapıcı (PVS1, PM2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.131.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçları Mutation Taster, BayesDel, GenoCanyon ve fitCons zarar verici olarak değerlendirmektedir. *OBSL1* geni '3M sendromu 2' ile ilişkilendirilmektedir. İlgili varyant aile segregasyon çalışmasında anne ve babada heterozigot olarak tespit edilmiştir. Aileye mevcut değişimler hakkında genetik danışmanlık verildi.



Şekil 4.131. MH-50, olgumuzda saptanan *OBSL1* geni c.3069C>G, p.Tyr1023* homozigot varyantının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.

4.52.1. MH-52

Klinik Bulgular

18 yaş 3 aylık kız olgu göğüs ağrısı, pektus karinatum, EKO'da amplatzer septal okluder ile kapatılmış sekundum tip ASD, hipotansiyon ve marfanoid habitus bulguları ile tarafımıza konsülte edildi. 40. GH'da NSVY ile doğmuş, doğum sonrası adaptasyon sorunu tariflenmedi. Aile ağacı Şekil 144'de detaylı olarak paylaşıldı. İlk muayenesinde el bileği işareti bulgusu, pektus karinatum, minimal kifozite artışı, fasiyal dismorfizm bulguları ile Marfan sendromu sistemik skorlaması 5 puan olarak değerlendirildi. Şalazyon nedeniyle operasyon öyküsü ifade edildi. Marfan Sendromu açısından planlanan göz konsültasyonunda patoloji saptanmamıştır.

21 yaş olgu kontrol muayenesi açısından polikliniğimize başvurdu. Son muayene tarihinden bu zamana ek bir problem dile getirilmedi. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, normal olarak değerlendirildi. Yenidoğan dönemi iştme, görme muayenesi, kalça USG normal. Antenatal takiplerinin düzenli olduğu ve patoloji saptanmadığı dile getirildi. 40. GH'da dış merkezde 3000 gram olarak dünyaya gelmiş, doğum boyu ve baş çevresi hatırlanmıyor. Okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi. 17 yaşında anjio öyküsü dile getirildi.

21 yaş 5 aylık muayenesinde tartısı 43.5 kg (-2.72 SD), boyu 164 cm (56 p), baş çevresi 54.5 cm (-1.3 SD), el uzunluğu 16.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.10, ayak uzunluğu 23

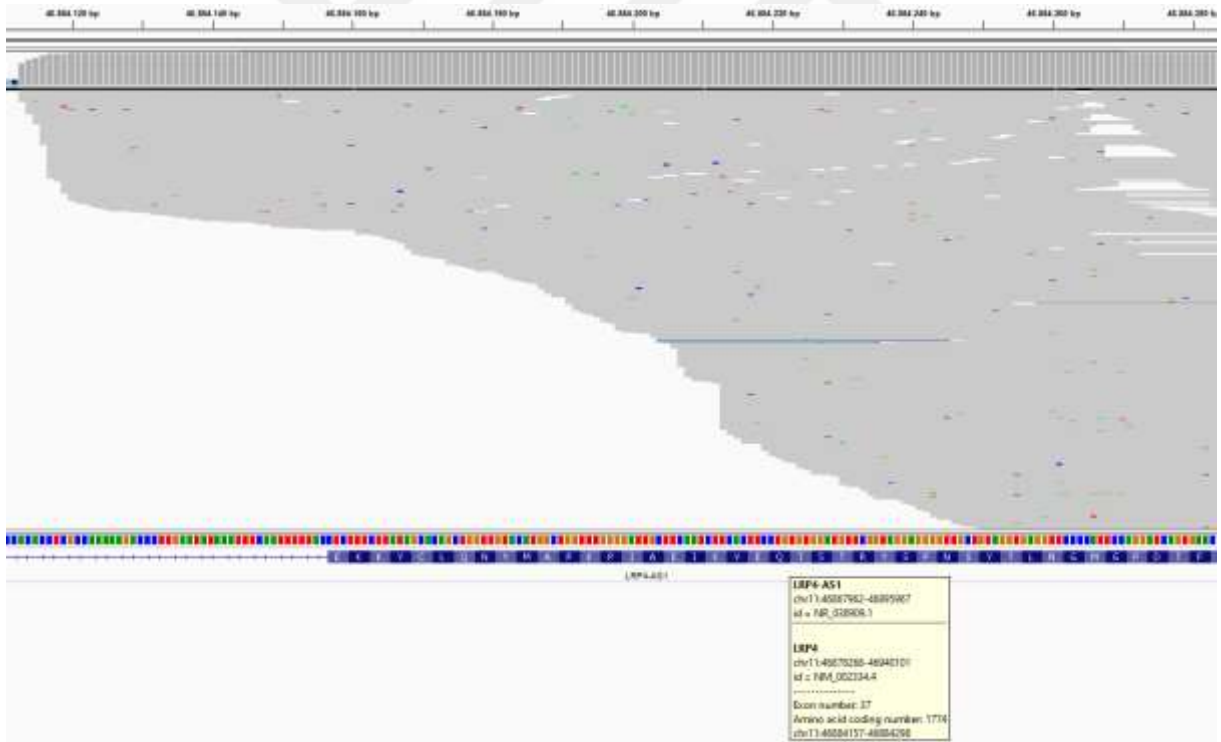
cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.14, kulaç uzunluğu 164 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1 idi. Anne boyu bilinmiyor, baba boyu 170 cm olarak dile getirildi. Yüksek damak, üçgen yüz, belirgin alın ve mandibula, yukarı çekik palpebral fissürler, derin yerleşimli gözler, hipertelorizm, üstte pektus karinatum altta pektus ekskavatum, sol diz ön yüzeyinde yaklaşık 2*1 cm boyutunda hiperpigmente lezyon, el başparmak metakarp kısalığı, distal falanks anomalisi, el parmakları ince ve uzun, ayak parmakları kısa, 2-3 parsiyel sindaktili, sandal gap, ayak 2. parmak laterale deviye izlendi (Şekil 4.132.).

Moleküler Bulgular

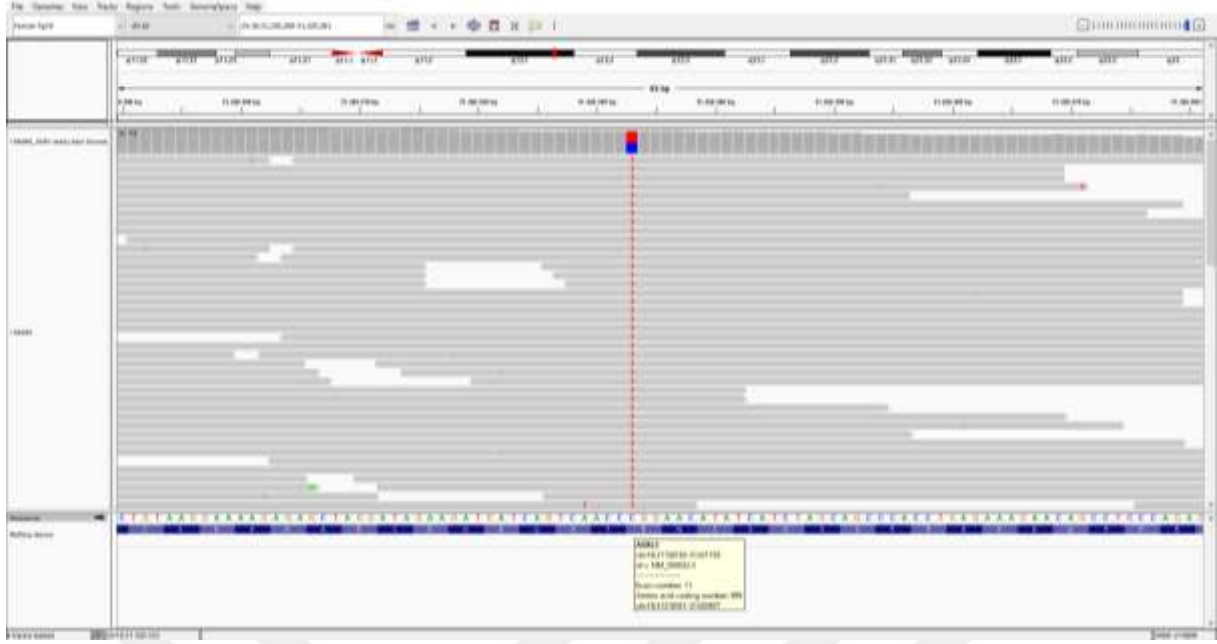
Olgumuz MFS sistemik skorlaması 7 puan olarak değerlendirildi. Aile öyküsü mevcut değildi. Ön planda MFS düşünülmesine de *FBNI* geni dizi analizi istendi. *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmamıştır. Marfanoid habitus gen paneli istendi. TED tabanlı marfanoid habitus yeni nesil dizileme gen panelinde klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. Ancak TED analizinde panelde yer almayan *LRP4* geni ekzon 37'de heterozigot c.5321A>G, p.Gln1774Arg, rs762257054 ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyant tespit edilmiştir (Şekil 145). *LRP4* geni 'Miyastenik sendrom, konjenital, 17 (MIM 616304)', 'Cenani-Lenz sindaktili sendromu (MIM 212780)' ve 'Sklerosteozis 2 (614305)' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Sklerosteozis 2 otozomal dominant ve resesif kalıtım paterni gösterir. Olgumuzda mevcut olan frontal bossing, hipertelorizm, sindaktili ilgili sendromda bildirilmiş klinik bulgular arasındadır. Olgumuzdan kemik survey istendi. İşitme açısından problem tariflemeyen olgu BERA testi açısından KBB polikliniğine yönlendirildi. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçlarına göre Mutation Taster, BayesDel, GenoCanyon ve fitCons zarar verici olarak değerlendirmektedir. Mevcut klinik bulgular olgumuzda saptanan varyantın patojenitesini değerlendirmek için yetersizdir. İlgili gen varyantı annede normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.134.). Babada ise heterozigot olarak saptandı (Şekil 4.135.).



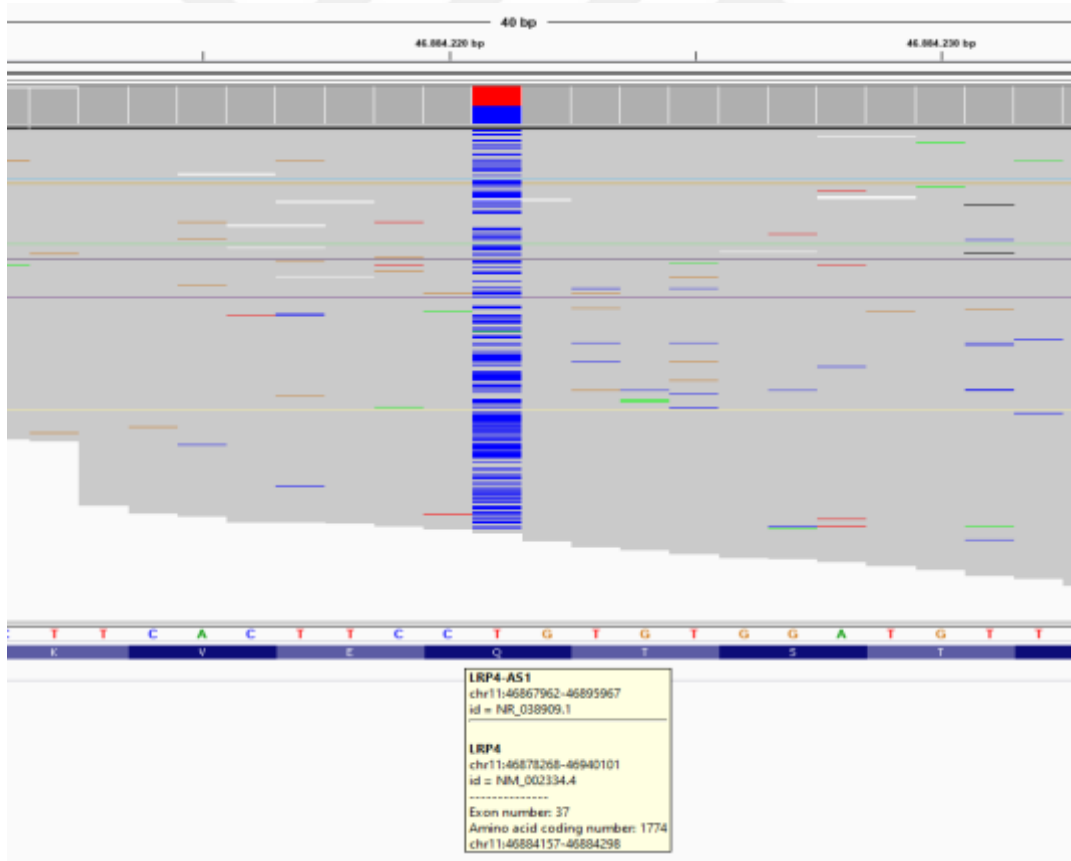
Şekil 4.132. Dolikosefali, üçgen yüz, geniş alın, yüksek ön saç çizgisi, yukarı çekik palpebral fissürler, derin yerleşimli gözler, belirgin burun kökü, uzun burun, malar hipoplazi, düşük yerleşimli kulak, küçük çene (a, b), baş parmak işaret bulgusu (c), uzun ve ince ayak parmakları (d), dizde hiperpigmente cilt lezyonu (e), mevcuttur. Aile ağacı (f): indeks olgumuzun (III-4) teyzesinde (II-2) GKD öyküsü olduğu dile getirildi.



Şekil 4.133. MH-52, olgumuzda tespit edilen *LRP4* geni heterozigot c.5321A>G, p.Gln1774Arg varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü.



Şekil 4.134. MH-52, olgumuzun annesinin ilgili gen varyantı açısından normal olduğunu gösteren yeni nesil dizileme görüntüsü.



Şekil 4.135. MH-52, olgumuzun babasının ilgili gen varyantı açısından heterozigot olduğunu gösteren yeni nesil dizileme görüntüsü.

4.53.1. MH-53

Klinik Bulgular

8 yaş 5 aylık erkek olgu idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle servis yatışı sırasında muayenede üfürüm duyulması üzerine yapılan EKO'sunda aort kökü dilatasyonu (33 mm, Z skoru 6), küçük sekundum ASD, izlemde düzelmiş DCM, PFO tespit edilmesi, hiperlaksite, GKD bulguları ile polikliniğimize Marfan sendromu ön tanısıyla yönlendirildi.

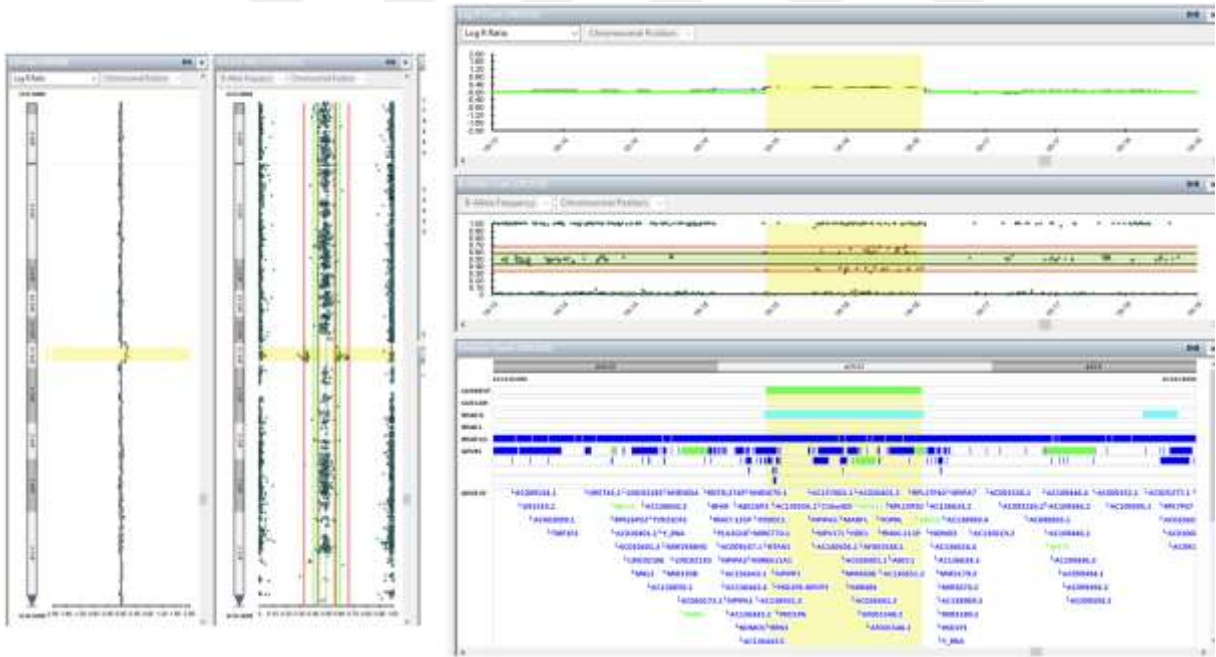
Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği olan 37 yaşında sağlıklı anne ile 40 yaşında sağlıklı babanın 4. gebeliğinden 4. yaşayan çocukları (G4P4). Halasının 3 çocuğunda adrenal yetmezlik ifade edildi.

Antenatal takiplerinde sorun olmadığı dile getirildi. 40. GH'da dış merkezde NSVY ile 3000 gram olarak doğmuş. 6 ay anne sütü almış, 6. ayda ek gıdaya başlanmış. Nöromotor gelişim basamakları aileye sorduğunda zamanlarını net olarak hatırlayamadı ancak yaşlılarına kıyasla geriden geldiğini belirttiler. 2. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı öğrenememiş, okul başarısı kötü. Kaynaştırma eğitimi alıyor. İlk nöbetini gözlerde kayma, dudaklarda morarma bir bacağına hafif atma şeklinde 3. ayda tarifleyen olgu epilepsi tanısı ile takibe alınmış, medikal tedavi başlanmış, en son 2 yıl önce nöbet geçirmiş. Gelişimsel kalça displazisi (USG evre 2a) ve sol vezikoureteral reflü nedeniyle sting amaçlı operasyon öyküleri mevcut. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, entelektüel gerilik ifade edildi. 2 aylık iken çekilen EEG'sinde sol hemisfer temporoparietooksipital bölgeden kaynaklı epileptik anormallik izlenmiştir. 2 aylıkken yapılan TFUSG normal olarak değerlendirilmiştir. Mikrosefali ve nöromotor gerilik bulguları ile istenen 1 yaş beyin MRG'sinde serebral parankim kısmen atrofik izlenmiştir. Difüzyon MRG normal olarak değerlendirilmiştir. 1 yaş kontrol EEG'si hemisfer arka kısımlarından köken alan fokal epileptik bozukluğun varlığını göstermiştir. Tandem MS, İKAA, İOA düzeylerinde anomali saptanmamıştır. 2 yaşında istenen beyin MRG'sinde ise bilateral talamus posterior kesimlerde diffüzyonda kısıtlama gösteren T2A hiperintens miilimetrik odaklar izlenmektedir. Bilateral orta kulak ve mastoid hücrelerde yumuşak doku intensitesi izlenmektedir. Geçtiğimiz yıl (7 yaş) yapılan EEG'sinde jeneralize epileptik anormallik izlenmiştir. 3 yaşında istenen renal sintigrafi (DTPA) normal olarak değerlendirilmiştir. 8 yaş 5 aylık muayenesinde tartısı 37 kg (97 P), boy 136 cm (90 p) idi. Pektus ekskavatum, pes planus izlendi.

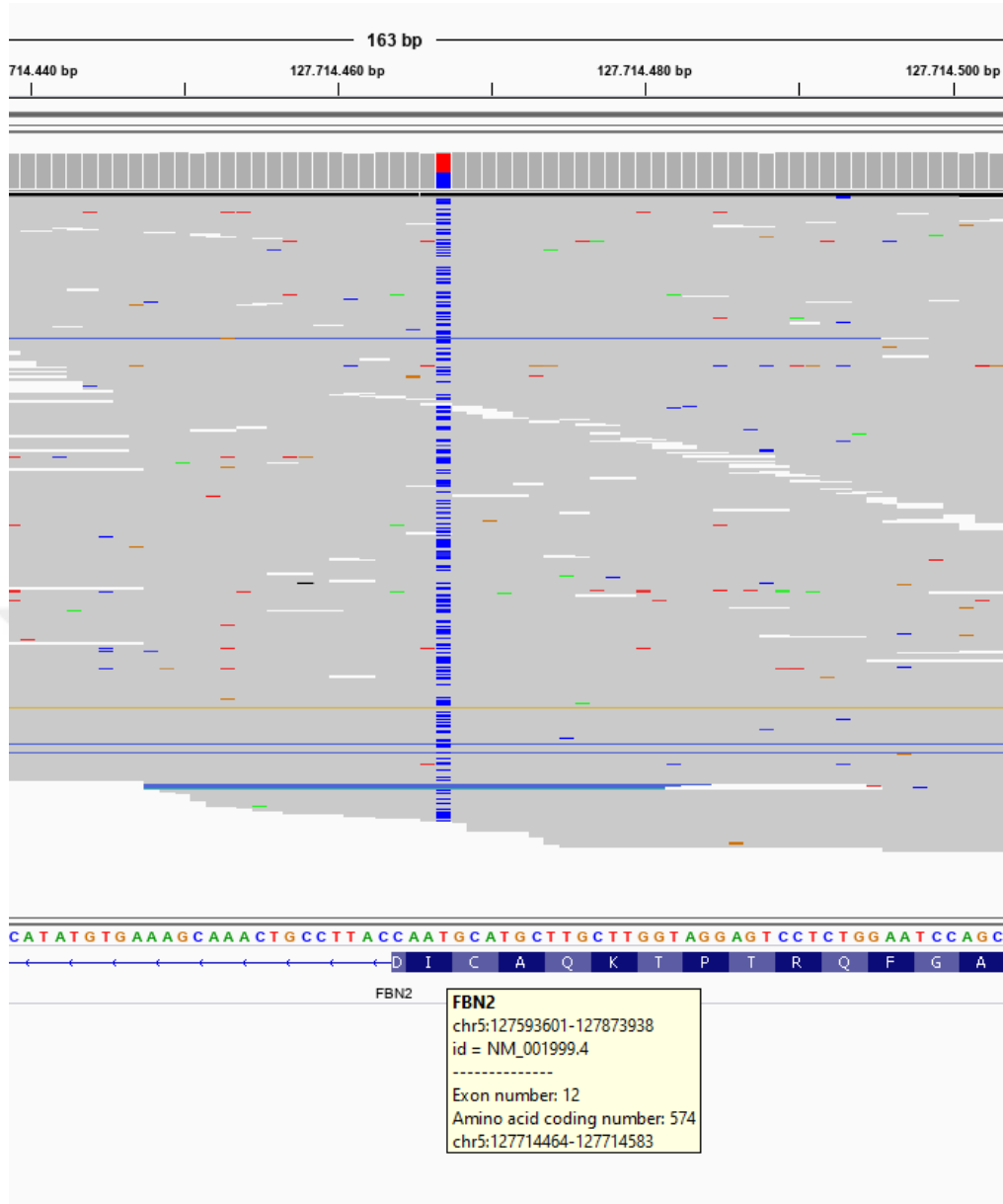
Moleküler Bulgular

Olguda nöromotor gelişim basamaklarına gecikme, entelektüel gerilik, beyin MRG bulguları olduğundan dolayı öncelikle karyotip analizi istendi. Skolyoz grafisi istendi. Göz

poliklinik konsültasyonu istendi. Karyotip analizi 46,XY olarak değerlendirildi. Sonrasında submikroskopik delesyon/duplikasyon sendromları açısından array-CGH analizi istendi ve 16p13.11(15053931_16195675) bölgesinde 1.1 MB'lık heterozigot duplikasyon ISCN:arr[GRCh38] 16p13.11(15053931_16195675)x3 saptandı (Şekil 4.136.). Sonrasında olgumuzda ilgili duplikasyon sendromunun açıklamadığı bulguların mevcut olması ile birlikte marfanoid özellikler de izlendiği için *FBN1* geni dizi analizi istendi. Klinik tabloyu açıklayabilecek patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmadı. TED tabanlı marfanoid habitus YND gen paneline alındı. *FBN2* geninde heterozigot c.1720A>G, p.Ile574Val, rs768073096 ACMG kriterlerine göre sınıf 3 (klinik önemi bilinmeyen) varyantı tespit edilmiştir (Şekil 149). *FBN2* geni 'Konjenital Kontraktürel Araknodaktili, Beals sendromu' ve 'Erken başlangıçlı maküler dejenerasyon' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Mevcut değişimin klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla olgudan, anne ve babasından ilgili varyant açısından Sanger dizileme istenmesi planlandı, ancak aile takiplerine düzenli devam etmediğinden istenemedi. Olgumuzda hem bir mikroduplikasyon sendromu hem de KKA olmak üzere harman fenotip olduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 4.136. MH-53, olgumuzun array-CGH analizi sonucu.



Şekil 4.137. MH-53, olgumuzda saptanan *FBN2* geni heterozigot c.1720A>G, p.Ile574Val varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü.

4.54.1. MH-54

Klinik Bulgular

14 yaş 5 aylık erkek olgu marfanoid görünüm nedeniyle tarafımıza konsülte edildi. Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği olan 40 yaşında uzun ve dar yüz, derin yerleşimli gözler, yukarı çekik palpebral fissürler ve eklem laksitesi, kalp kapak problemi mevcut olan anne ile 44 yaşında sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 2. yaşayan çocuklarıdır. Olgumuzun annesinde benzer dismorfik özellikler izlendi ve DİF eklemlerinde laksite gözlemlendi, ulnar sinirde denervasyon nedeniyle de 5 yaşında operasyon öyküsü dile getirildi. Annenin dayısının oğlu 19 yaşında lösemi nedeniyle vefat etmiş. Teyzesinde benzer fenotipik bulgular izlendi

(Şekil 150). Teyzesinin muayenesinde boyu 159 cm, tartısı 52.54 kg, baş çevresi 57 cm, kulaç uzunluğu 165 cm, el uzunluğu 18.5 cm ve ayak uzunluğu 25 cm olarak ölçüldü. Teyzesinin fizik muayenesinde ilave olarak derin yerleşimli gözler, malar hipoplazi, zigomatik ark belirgin, uzun yüz, sivri çene, yukarı çekik palpebral fissürler, sınırda düşük yerleşimli kulak, hafif belirgin kulaklar, bilateral el 5. parmak klinodaktili, sol skapula alt dış kenarında yaklaşık 1*0.5 cm boyutlarında cafe au lait, torakal skolyoz, pektus karinatum izlendi. Teyzesi torasik aort sendromu, Raynaud fenomeni ve guatr ile takip altında olduğunu ifade etti. Kolay morarma ve halsizlik de dile getirildi.

Olgumuzun 14 yaş 5 aylık muayenesinde tartısı 50 kg, boy 182 cm ve kulaç uzunluğu 190 cm olarak ölçüldü. El bileği ve başparmak işareti bulgusu, pektus karinatum, pes planus, kifozite artışı, dişlerde kalabalıklaşma, araknodaktili, DİF eklemlerinde laksite artışı, yukarı çekik palpebral fissürler, dar ve uzun yüz yapısı, sırtta ve belde stria, uzun ayaklar izlendi. 15 yaş 4 aylık kontrol muayenesinde tartı 53 kg (13 p), boy 183 cm (95 p), baş çevresi 55 p (10 p), el uzunluğu 21.5 cm, el uzunluğunun boya oranı 0.116, ayak uzunluğu 30 cm, ayak uzunluğunun boya oranı 0.16, kulaç uzunluğu 190.5 cm ve kulaç uzunluğunun boya oranı 1.04 idi. Dolikosefali, üçgen yüz, sivri çene, uzun yüz, yukarı çekik palpebral fissürler, displastik heliks, belirgin kulaklar, yüksek ve dar damak, dişlerde kalabalıklaşma, şekil bozukluğu, pektus karinatum, skolyoz, sırtta pembe strialar, araknodaktili, DİF ve dirsek eklemlerinde laksite artışı, bilateral el 5. parmak klinodaktili, ince ve uzun ayak parmakları, 1. ve 2. parmaklar arasında sandal gap, pes planovalgus, hindfoot deformitesi izlendi (Şekil 4.138.).

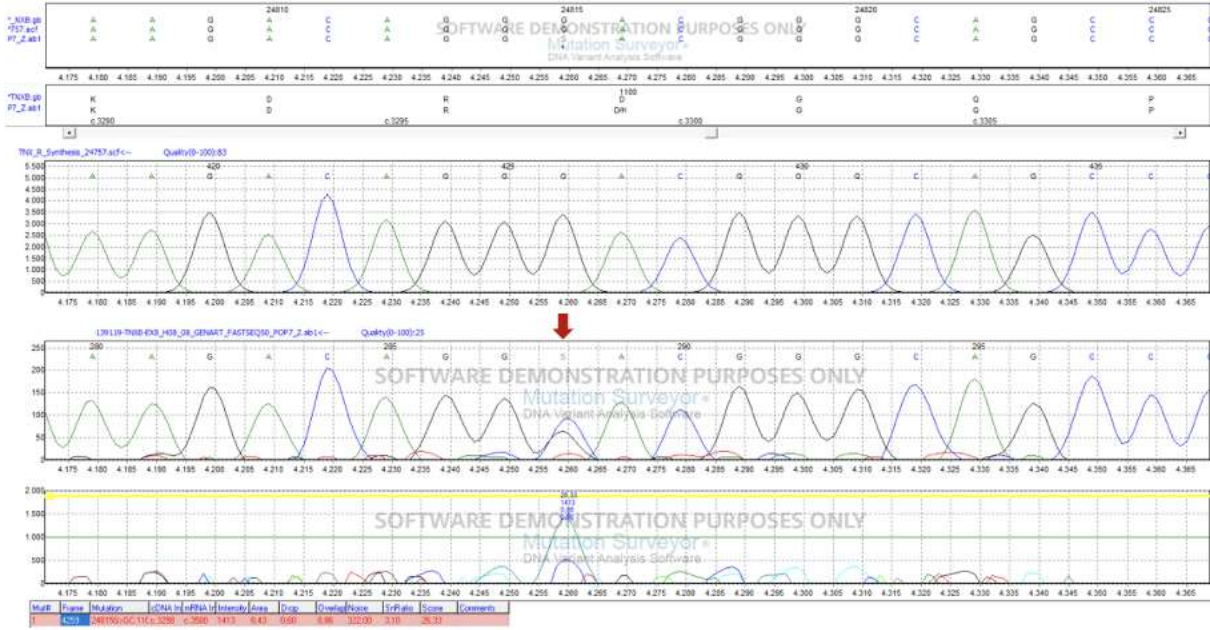


Şekil 4.138. MH-54, olgumuzun 15 yaş 4 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Uzun boy, artmış kulaç uzunluğu (a), pitozis, derin yerleşimli gözler, dolikosefali, displastik heliks (b, c), pektus karinatum (d), el bileği ve başparmak işaretli bulgusu (e, f), DİF eklemlerinde laksite artışı (g), cilt artmış elastikiyeti (h) izlenmektedir. Aile ağacı (i). Annede kalp kapak problemi, eklem laksitesi ve benzer fasiyal bulgular izlendi (III-5). Teyzede de torasik aort sendromu, guatr, Raynaud fenomeni ile takip öyküsü dile getirildi, muayenede benzer bulgular izlendi (III-7). Annenin babasında uzun boy, glokom ve kalp problemleri ifade edildi (II-3). Babanın babasında kalp kapak problemi ile takip öyküsü mevcut (II-1).

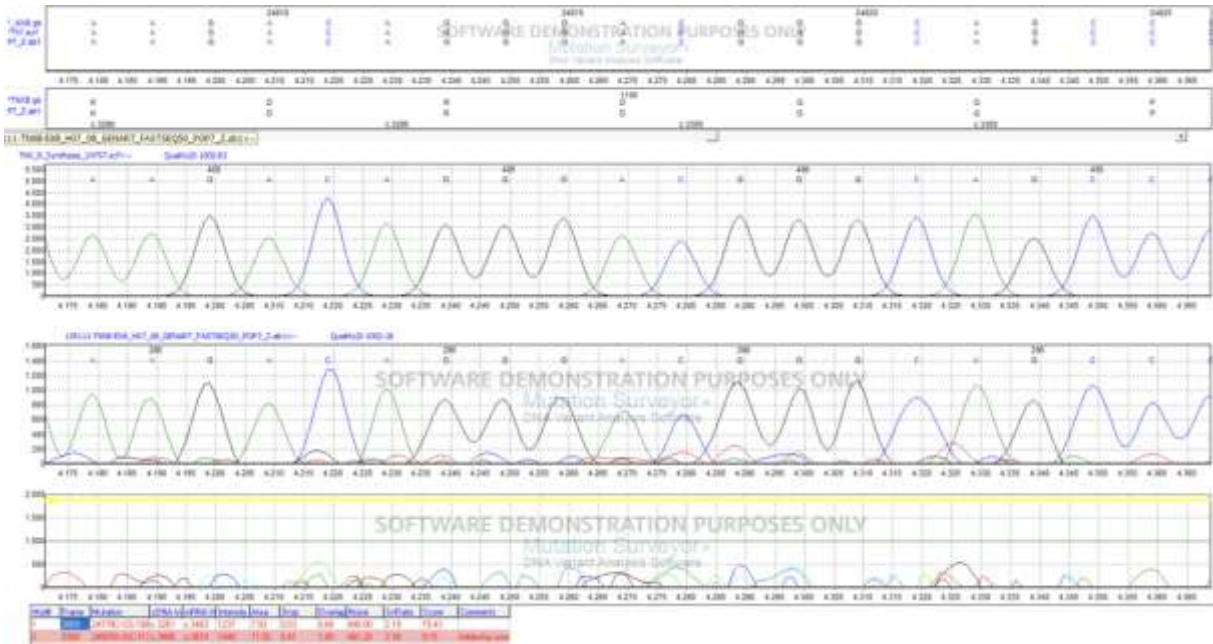
Moleküler Bulgular

Olgumuzda benzer etkilenmiş aile bireylerinin yanında MFS sistemik skorlaması 11 puan olduğundan ön tanıda ilk sırada MFS düşünüldü. *FBNI* geni dizi analizi istendi. Dizi analizi sonucunda klinik tabloyu açıklayabilecek patojenik/muhtemel patojenik varyant saptanmadı. Ayırıcı tanıda ikinci sırada Ehlers-Danlos sendromu düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneli istendi ve gen panelinde *TNXXB* geninde ekzon 3’de c.1624G>A, p.Val542Met, rs769839272 ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, BP4) varyantı ve ekzon 8’de c.3298G>C, p.Asp1100His ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyantı tespit edilmiştir (Şekil 4.139., 4.143.). Ekzon 3’de saptanan varyant açısından in siliko parametrelerin çoğunluğu iyi huylu olarak değerlendirmiştir. Clinvar veritabanında ilgili varyant açısından gönderi bulunmamaktadır. Ekzon 8’de saptadığımız varyant in siliko tahmin araçlarının çoğunluğuna göre iyi huylu olarak değerlendirilmesinin yanında Clinvar veritabanında da varyant açısından gönderi izlenmemiştir. *TNXXB* geni ‘Ehlers-Danlos sendromu, klasik benzeri, 1’ ve ‘Veziköüretal reflü 8’ allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Bu değişimlerin patojenitesinin ve birleşik heterozigotluk durumunun aydınlatılabilmesi amacıyla olgudan, anne ve babasından, teyzesinden ilgili varyantlar

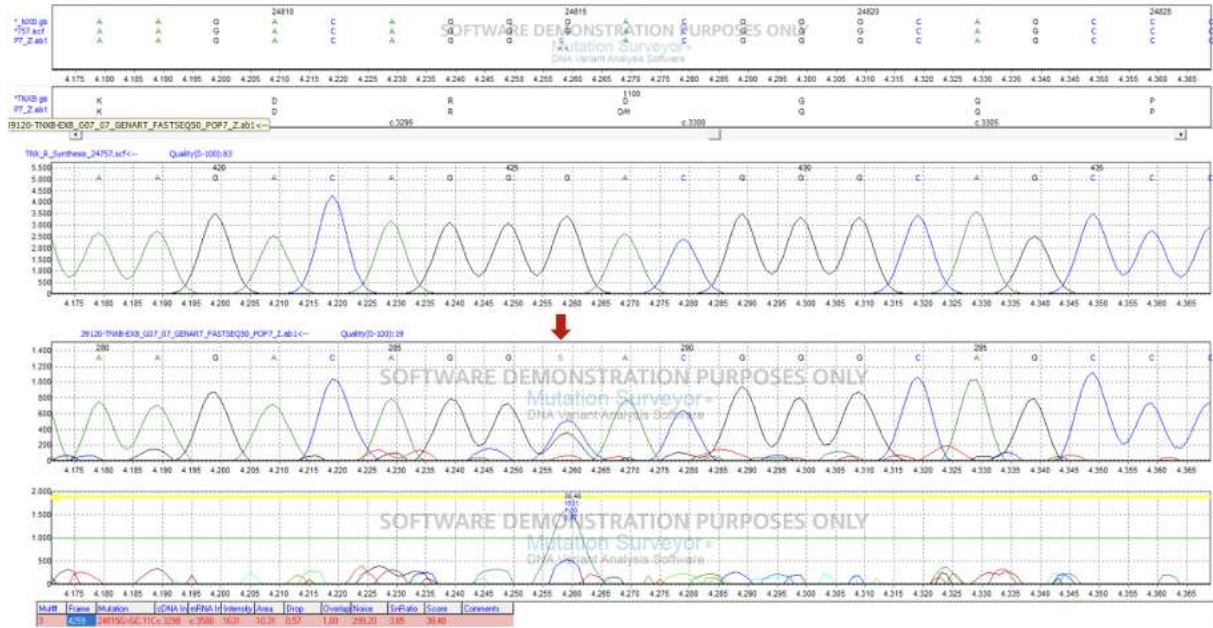
açısından moleküler test istendi. Annede c.1624G>A varyantı homozigot olarak saptandı, c.3298G>C varyantı izlenmedi (Şekil 4.140, 4.143.). Babada ise c.3298G>C varyantı heterozigot olarak saptanırken c.1624G>A varyantı normal olarak değerlendirildi (Şekil 4.142, 4.143). Benzer etkilenmiş teyzede ise iki varyant açısından olgunun babası ile aynı değişiklikler izlendi (Şekil 153, 155). Aileye mevcut değişimler hakkında genetik danışmanlık verildi.



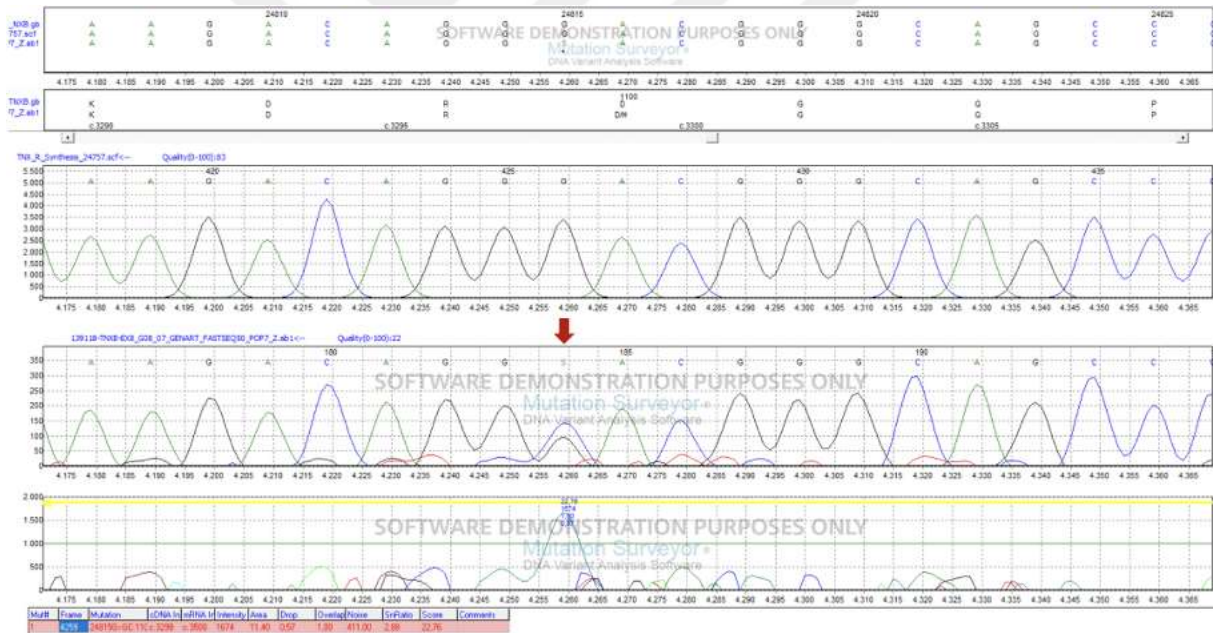
Şekil 4.139. MH-54, olgumuzda saptanan *TNXB* geni c. 3298G>C, p.Asp1100His heterozigot varyantlarının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



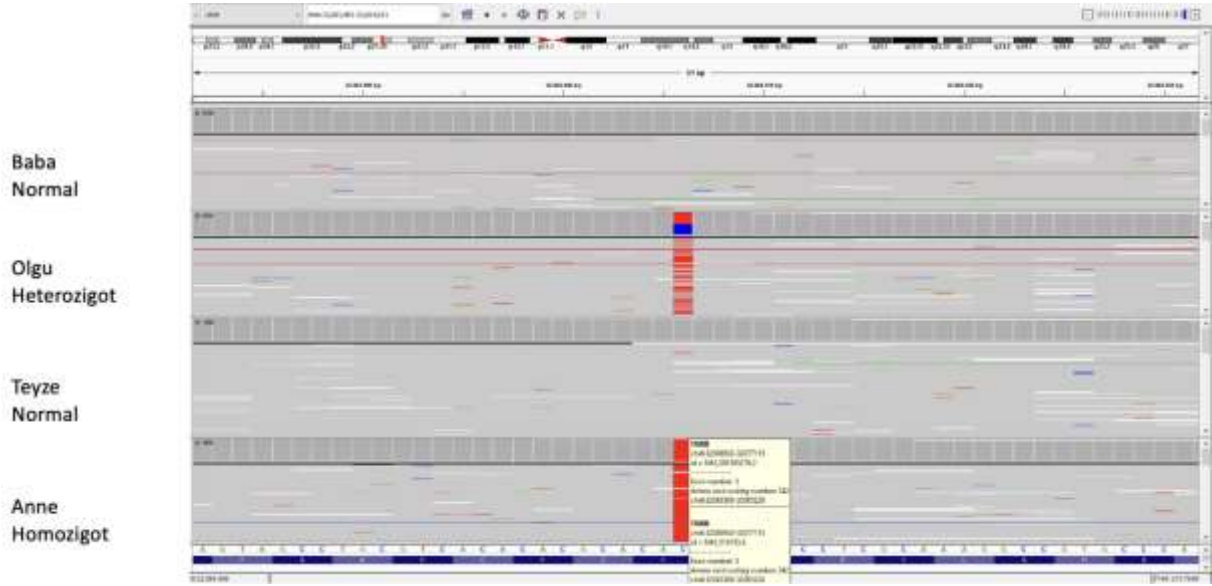
Şekil 4.140. MH-54, olgumuzun annesinin *TNXB* geni c. 3298G>C, p.Asp1100His varyantı açısından normal olduğunu gösteren Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.141. MH-54, olgumuzun teyzesinin *TNXB* geni c. 3298G>C, p.Asp1100His heterozigot varyantlarının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.142. MH-54, olgumuzun babasının *TNXB* geni c. 3298G>C, p.Asp1100His heterozigot varyantlarının (kırmızı ok) Sanger dizileme görüntüsü.



Şekil 4.143. MH-54, olgumuzda tespit edilen *TNXB* geni c.1624G>A, p.Val542Met heterozigot varyantının ve ilgili varyant açısından diğer aile üyelerinin durumunu gösteren yeni nesil dizileme görüntüsü.

4.56.1. MH-56

Klinik Bulgular

17 yaş 9 aylık erkek olgu Marfan sendromu ön tanısıyla polikliniğimize yönlendirildi. Doğduktan 1 ay sonra banyo yaparken bayılma öyküsü, dudak ve tırnaklarında siyanoz şikayetleri ile yapılan EKO’da çoklu kardiyak anomaliler saptanmıştır. 4 yaşındayken dış merkezde PS, 6 ay sonrasında da ASD, VSD ve 5 yaşındayken inguinal herni nedeniyle operasyon öyküsü dile getirildi. Yenidoğan dönemi işitme ve görme muayenesi normal.

Ebeveynler arasında 1. derece kuzen evliliği olan 43 yaşında sağlıklı anne ile MY ile takipli 43 yaşında sağlıklı babanın 3. gebeliğinden 3. yaşayan çocukları (G3P3). Amcasının 8 aylıkken vefat ettiği ifade edildi Diğer amcasının 13 yaşında erkek çocuğunun yarık dudak damak ve 9 aylık erkek çocuğunun ise yarık damak dudak ve hidrosefali ile takipli olduğu öğrenildi. Babanın amcasında ve çocuklarında işitme engeli belirtildi.

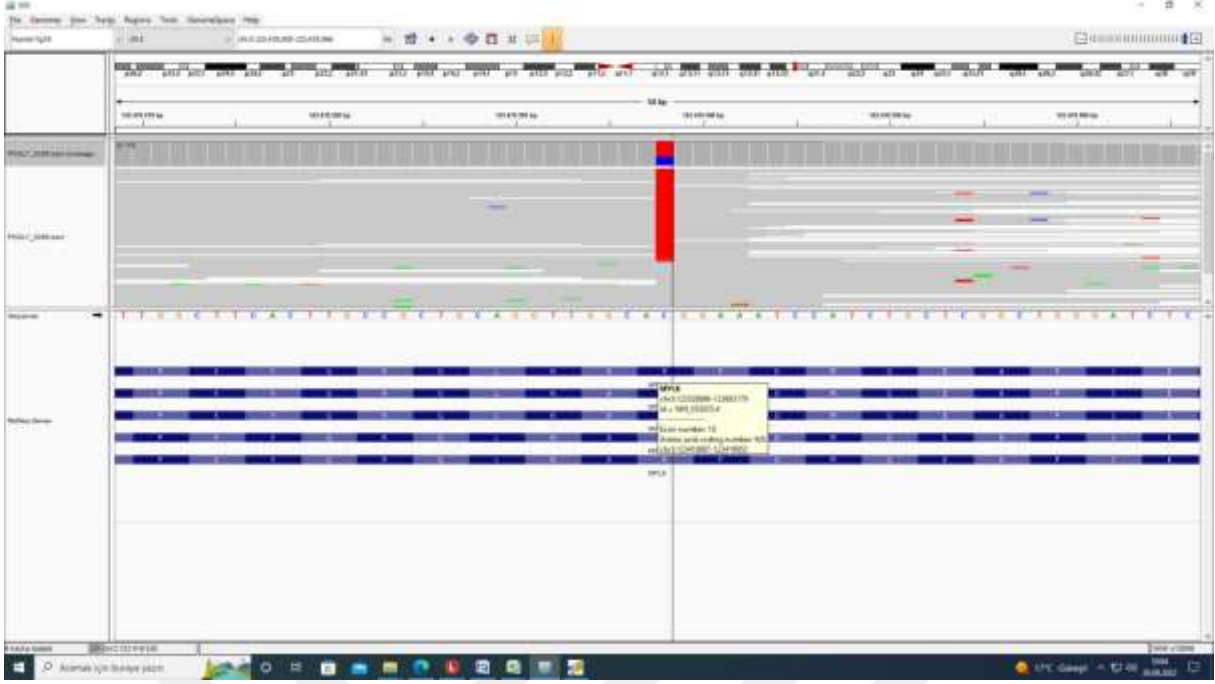
Antenatal dönem takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 40. GH’da dış merkezde NSVY ile doğmuş ancak antropometrik ölçümleri bilinmiyor. Doğar doğmaz ağlama mevcut, morarma tariflenmedi. Anne sütü 1,5 yaşına kadar almış, ek gıdaya 8. ayda başlanmış. Tartı alımı büyüme ve gelişmesi normal. Nöromotor gelişim basamakları doğal olarak değerlendirildi. İkili/üçlü kelimeleri 4 yaştan sonra başlamış. 11. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 2. dönemde öğrenmiş. Okul başarısı kötü. Son yapılan EKO’su opere (PVR)

sağ B-T şanlı mezokardi, (VSD, PS, ASD), persistan sol subklavian, azigos ven devamlılığı, hafif PS, supramitral hafif darlık olarak değerlendirildi.

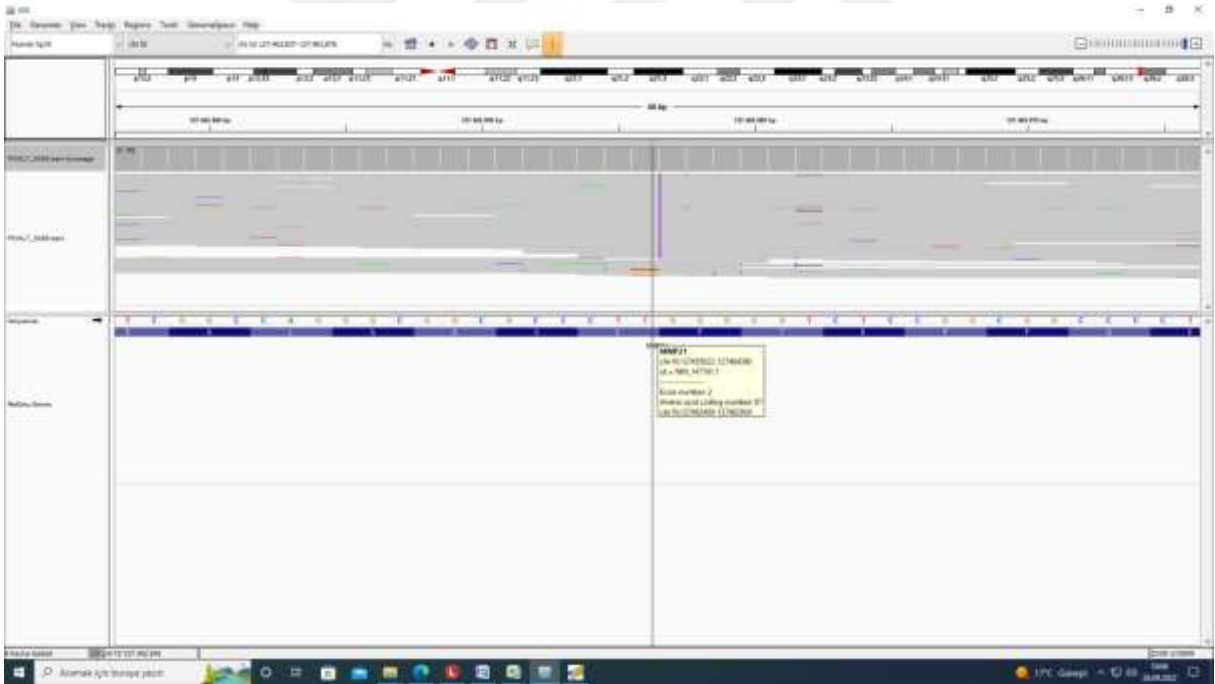
17 yaş 9 aylık muayenesinde tartısı 42 kg (-4.18 SD), boy 167 cm (3-25 p), baş çevresi 51 cm (-4.44 SD) idi. Mikrosefali, uzun ve dar yüz, aşağı çekik palpebral fissürler, dar burun köprüsü, hipoplastik burun kanatları, dolgun dudaklar, küçük ve geride yerleşimli çene, belirgin kulaklar, torakal kifozite artışı, genu varum, skolyoz izlendi, el bileği ve başparmak işareti bulgusu izlendi. Sistemik muayenesinde ek bulguya rastlanmadı.

Moleküler Bulgular

Olgumuzun MFS sistemik skoru 4 puan olarak değerlendirildi ve tanıda MFS'den uzaklaşıldı. Amcasının çocuklarında yarık damak, yarık dudak ve hidrosefali olduğu belirtildi. Mevcut klinik bulgularla olgumuzda ön tanıda Loeys-Dietz sendromu düşünüldü. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *MYLK* geninde heterozigot c.2777G>A, p.Arg926His, rs756465340 ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, BS2) varyant tespit edilmiştir (Şekil 4.144.). *MYLK* geni 'Ailesel torasik aort anevrizması 7' ve 'Megasistis-mikrokolon-bağırsak hipoperistalsis sendromu 1' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından Ailesel torasik aort anevrizması 7 ile ilişkili klinik önemi bilinmeyen giriş mevcuttur. İn siliko tahmin araçlarına göre Eve, Mutation Taster, MetaLR, GenoCanyon, fitCons zarar verici olarak değerlendirirken, SIFT, BayesDel, GERP bilinmeyen olarak değerlendirmiştir. Olgumuzda megasistis, bağırsak problemleri ve aort anomalisi olmadığından dolayı ilgili gen varyantının iyi huylu olduğu yönünde düşüncelerimiz mevcuttur. Aynı zamanda olgumuzun TED analizinde *MMP21* geninde c.240dupC, p.Lys81fs, rs886041273 homozigot ACMG kriterlerine göre hastalık yapıcı (sınıf 1) varyantı saptanmıştır (Şekil 4.145.). *MMP21* geni 'Visseral heterotaksi 7' ile ilişkilendirilmektedir. Olgumuzun kardiyak bulgularını (septal defektler, PS) bu değişim açıklamaktadır. Saptanan değişimlerin klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla anne ve babasından ilgili varyantlar açısından Sanger dizileme istenmesi planlandı, ancak aile kontrollere düzenli gelmediğinden dolayı çalışılmadı. YND verilerinin yıllık yeniden analizi planlandı. Array-CGH ve ileri moleküler analizler açısından poliklinik başvurusunda değerlendirilmesi düşünüldü.



Şekil 4.144. MH-56, olgumuzda saptanan *MYLK* geni c.2777G>A, p.Arg926His heterozigot (rs756465340) varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü.



Şekil 4.145. *MMP21* geninde tespit edilen c.240dupC, p.Lys81fs, rs886041273 homozigot varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü.

4.57.1. MH-57

Klinik Bulgular

13 yaş 10 aylık erkek olgu kardiyak üfürüm nedeniyle yapılan EKO'sunda MY ve MVP tespit edilmesi üzerine tarafımıza Marfan sendromu ön tanısıyla yönlendirildi.

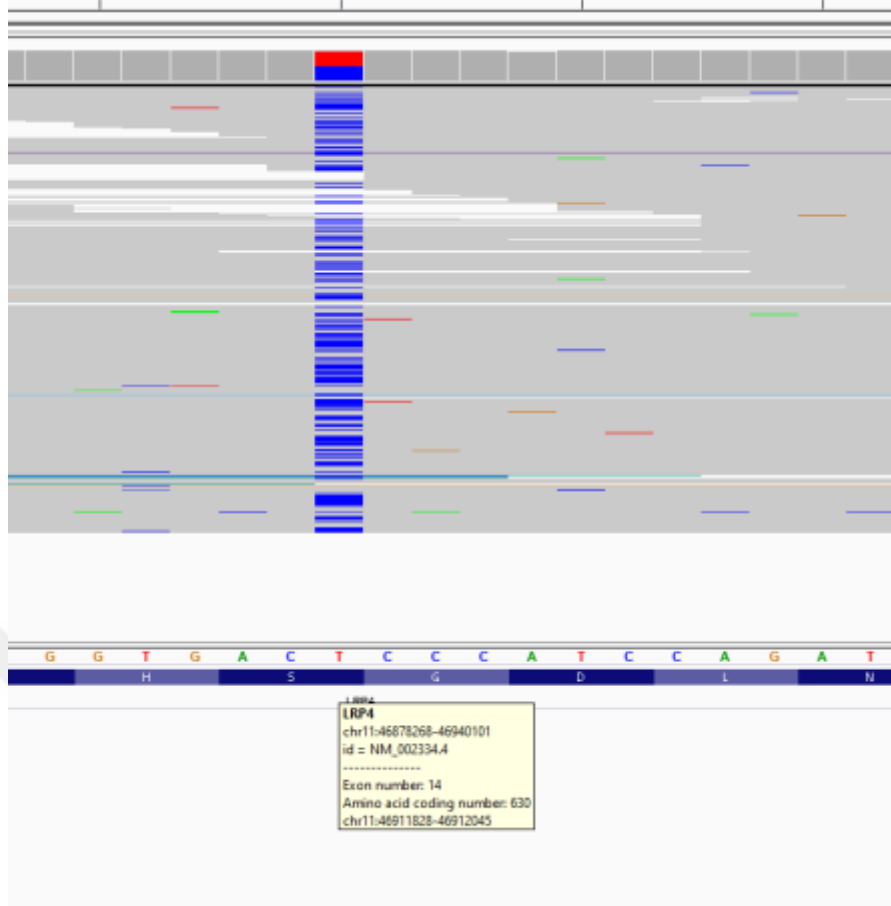
Ebeveynler arasında akraba evliliği olmayan (aynı köy) 38 yaşında MVP ile takipli anne ile 39 yaşında sağlıklı babanın 2. gebeliğinden 2. yaşayan çocukları (G2P2). Amcasında kalp ritim bozukluğu ve diğer amcasında ve teyzesinde MVP mevcut olduğu öğrenildi.

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 39. GH'da dış merkezde C/S ile 3100 gram olarak doğmuş. Tartı alımı, büyüme ve gelişmesi normal. Nöromotor gelişim basamakları detaylı sorgulandı, ancak zamanları net hatırlanmıyor. 9. Sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 1. dönemde öğrenmiş, okul başarısı iyi, kaynaştırma ya da özel eğitim almıyor. Yenidoğan dönemi işitme ve görme muayenesi normal.

13 yaş 10 aylık muayenesinde tartısı 44 kg (10-25 p), boyu 164.6 cm (50-75 p), baş çevresi 53 cm (3-10 p) idi. Dar ve uzun yüz, kalın gür kaşlar, sinofri, hipertelorizm, antevort burun delikleri, yukarı çekik palpebral fissürler, aşağı yerleşimli kolumella, uzun boyun, araknodaktili, ince üst dudak izlendi.

Moleküler Bulgular

Olgumuz MFS sistemik skorundan 2 puan almıştır. TED tabanlı marfanoid habitus gen panelinde olgunun klinik durumunu açıklayabilecek hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı OMIM ilişkili varyant saptanmamıştır. Olguda panelimizde yer almayan *LRP4* geninde ekzon 14'te c.1888A>G, P.Ser630Gly, rs1304183702 ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyant saptanmıştır (Şekil 4.146.). *LRP4* geni 'Sklerosteoz 2, otozomal resesif/dominant' hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi girişi izlenmemiştir. İn siliko tahmin araçlarına göre Mutation Taster, MetaLR, GenoCanyon ve fitCons zarar verici olarak değerlendirmektedir. Olgumuzun klinik bulguları ile birlikte değerlendirecek olursak olgumuzda ilgili sendrom bulgularının hiçbiri bulunmamaktadır. Bu yüzden mevcut varyant iyi huylu gibi görünmektedir, olgunun ilgili sendrom bulguları açısından detaylı değerlendirilmesi düşünüldü. Klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla anne ve babasından Sanger dizileme planlandı, ancak aile kontrollere düzenli devam etmediğinden dolayı çalışılmadı.



Şekil 4.146. MH-57, olgumuzda tespit edilen *LRP4* geni c.1888A>G, P.Ser630Gly heterozigot varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü.

4.58.1. MH-58

Klinik Bulgular

15 yaş 6 aylık erkek olgu marfanoid görünüm, entelektüel gerilik, eklem hiper mobilitesi, skolyoz, pektus ekskavatum, kubitus valgus bulgularıyla Homosistinüri ve Marfan Sendromu ön tanılarıyla genetik konsültasyon amacıyla yönlendirildi.

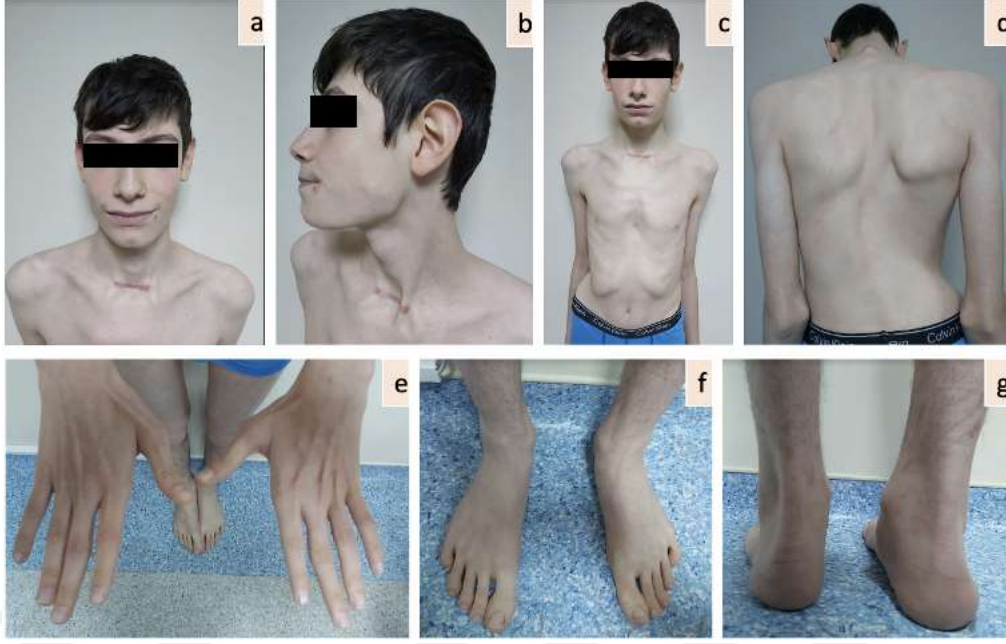
Olgumuz aralarında akraba evliliği olmayan 18 yıllık evli 41 yaşında 7-13 yaşları arasında epilepsi ile takipli anne ile 40 yaşında bir defa pnömotoraks öyküsü olan babanın 2. gebeliğinden olan 2. çocukları (G2P2). G1: Olgumuz. G2: 2014 doğumlu, erkek, SS. Amcasında pnömotoraks öyküsü olduğu öğrenildi ve boyu 175 cm olarak belirtildi. Babanın annesinde bipolar bozukluk veya şizofreni tanısının olduğu dile getirildi.

Antenatal takiplerinde özellik izlenmediği belirtildi. 38.GH'da NSVY ile dış merkezde 2900 gram tartı, 56 cm boy ile dünyaya gelmiş, baş çevresi hatırlanmıyor. Doğar doğmaz ağlaması olduğu ve siyanoz olmadığı dile getirildi. Anne sütü 2 yaşına kadar almış, ek gıdaya 6. ayda başlanmış. Hipotonisite tariflendi.

Yenidoğan dönemi işitme taraması, görme muayenesi ve kalça USG normal. Tartı alımı, büyüme-gelişmesi normal. Baş kontrolü 2,5 aylıkken, desteksiz oturma 7 aylıkken, sıralama 8 aylıkken, yürüme 11,5 aylıkken kazanılmış. Heceleme 10 aylıkken, iki/üç kelimeli cümle kurma 18 aylıkken başlamış. Diş sürümü 9 ay. Tuvalet terbiyesini 2,5 yaşında kazanmış. 5. sınıftan bu zamana özel eğitim desteği alıyor. 10. sınıf öğrencisi, okuma yazmayı 1. sınıf 2. dönemde öğrenmiş. Skolyoz açısından yeni takibe alındığı belirtildi. Sese karşı hassasiyet tariflendi.

4 yaşında yaklaşık 20 dk süren gözlerde kayma, tonik karakterde nöbet tarifleyen olgunun poliklinik başvurusunda EEG ve MR istendiği dile getirildi. EEG’de anomali saptandığı ifade edildi. Beyin MRG normal. Medikal tedavi başlandığı nöbetler devam edince çoklu ilaçlarla nöbetlerin kontrol altına alınmaya çalışıldığı belirtildi. Rutin kan tahlillerinde TSH 5,74 mLU/L (0,53-3,59) saptanınca istenen tiroid USG normal olarak değerlendirilmiştir. Hipotiroidi nedeniyle medikal tedavi almaktadır. Son yapılan kontrol USG’de timik kist, 3. brankial kleft kisti saptandığı ve bu sebeplerden dolayı opere edildiği öğrenildi. Skolyoz nedeniyle (yaklaşık 40 derece) poliklinik takibi altındadır. 8 yaşına kadar kardiyak üfürüm nedeniyle takip edildiği ve EKO planlandığı ifade edildi, sonuçlarını getirmesi istendi. Göz polikliniğine konsülte edildi.

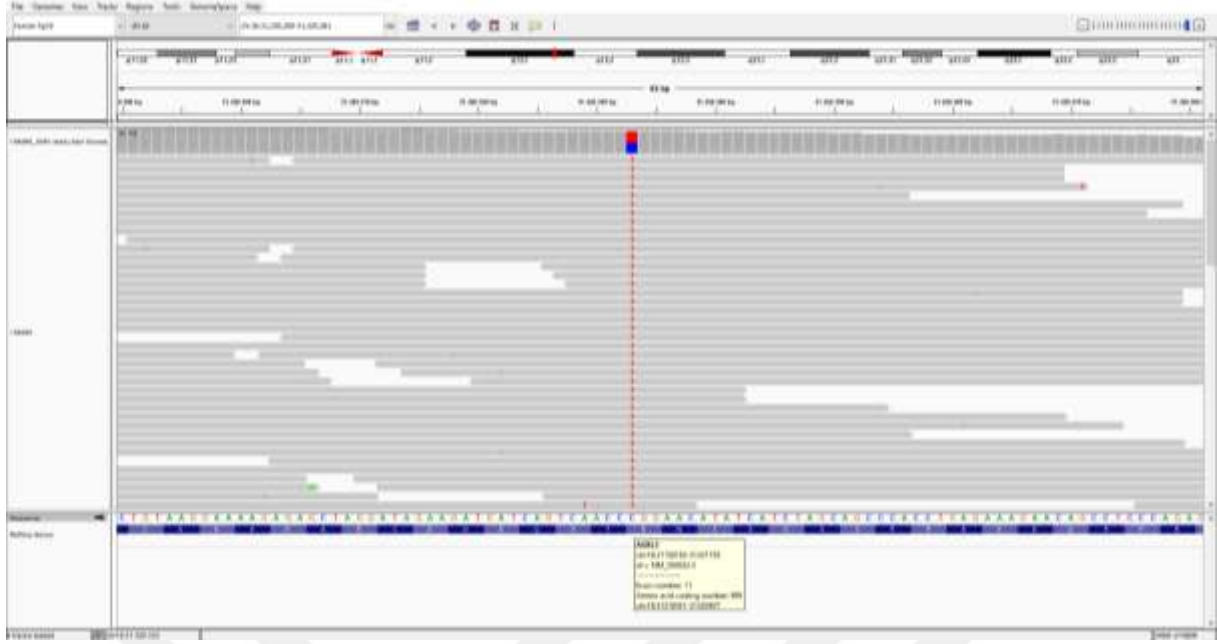
15 yaş 6 aylık muayenesinde tartısı 54.4 kg (13.7 p), boyu 187.5 cm (98.7 p, +2.25 SD), baş çevresi 56 cm (25 p), kulaç uzunluğu 193 cm, kulaç uzunluğunun boya oranı 1.029’du. Anne boyu 170 cm, baba boyu 175 cm olarak dile getirildi. Yüksek ve dar damak, dişlerde kalabalıklaşma, uzun yüz, brakisefali, düz oksiput, sinofri, eğimli alın, yukarı çekik palpebral fissürler, enoftalmus, hafif küçük çene, üstte pektus karinatum altta pektus ekskavatum, belirgin kulaklar, antiheliks belirgin, araknodaktili, DİF eklemlerinde laksite artışı, el bileği işareti bulgusu, dirseklerde ekstansiyon kısıtlılığı, halluks valgus, ayak 5. parmak göreceli kısa, hindfoot deformitesi, skapular asimetri, S skolyoz, kolay morarma mevcut (Şekil 4.147.).



Şekil 4.147. MH-58, olgumuzun 15 yaş 6 aylık fotoğrafları gösterilmektedir. Göz temasından kaçınma, uzun yüz, kalın kaşlar, sinofri, aşağı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, uzun burun, bülböz burun ucu (a), dolikosefali, büyük kulaklar, derin yerleşimli gözler (b), pektus ekskavatum (c), torakolomber skolyoz (d), uzun ve ince el ve ayak parmakları (e, f), hindfoot deformitesi (g) izlenmektedir.

Moleküler Bulgular

Olgumuzun MFS sistemik skoru 10 puan olarak değerlendirildi. Ön planda *FBNI* geni ilişkili bağ dokusu bozuklukları düşünüldü. Beraberinde Frajil X sendromu, Homosistinüri, *MED12* geni ilişkili Lujan-Fryns sendromu ve Synder-Robinson sendromu ön tanıda düşünülen diğer sendromlardı. TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *ASXL3* geni ekzon 11'de c.2965C>T, p.Arg989Trp (rs190659120) heterozigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2) varyantı saptandı (NM_030632.3) (Şekil 4.148.). Clinvar veritabanında ilgili gen varyantı açısından gönderi izlenmedi. *ASXL3* geni 'Bainbridge-Ropers sendromu' ile ilişkilendirilmektedir. İn siliko tahmin araçlarına göre SIFT, Mutation Taster, GenoCanyon, fitCons zarar verici olarak değerlendirmektedir. Klinik, laboratuvar ve radyografik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde olgumuzun tanısının Bainbridge-Ropers sendromu olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 4.148. MH-58, olgumuzda tespit edilen *ASXL3* geni ekzon 11’de c.2965C>T, p.Arg989Trp (rs190659120) heterozigot varyantının yeni nesil dizileme görüntüsü.

Tablo 4.2. Marfanoid Habitus YND Çoklu Gen Panelinde Varyant Saptanmayan Olgular

Olgu	Akraba evliliği	Pozitif Bulgular	Marfan Sendromu sistemik skor	İstenen tetkikler
MH-22	(+)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz (CK) enzimlerinin yüksekliği 2. Kaba ve ince motor yeteneklerde gecikme, azalma 3. Sınırdaki zeka, özgül öğrenme bozukluğu, özel eğitim desteği 4. Baldır psödohipertrofisi 5. Gowers arazi (+) 6. DTR alınmadı, taban derisi refleksi ekstansör 7. Kas gücü azalmış 	6 puan	<ul style="list-style-type: none"> • DMD MLPA: ekzon 14-44’de hemizigot delesyonu • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: <i>DMD</i> geninde hemizigot chrX:32235023-32591974 (YND) delesyonu tespit edilmiştir (ISCN: seq [GRCH37] Xp21.2-p21.1(32,235,023-32,591,974)x1)

		8. Yürüme bozukluğu 9. Pektus ekskavatum 10. Skolyoz 11. MVP 12. Uzun boy 13. El bileği işareti bulgusu 14. Pes planus 15. Stria 16. Eklem hiperlaksitesi 17. Astigmat, ambliyopi 18. Kronik bel ağrısı		
MH-23	(-)	1. Konjenital hipotoni 2. Annede hafif uzun yüz, kalça çıkığı öyküsü ve hafif DIF eklemlerinde laksite artışı 3. Göğüs asimetrisi, pektus ekskavatum, açıklığı sağa bakan skolyoz 4. MVP, MY 5. Miyopi 6. İnguinal herni 7. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile belirli dönem takip 8. Fasiyal dismorfizm (Uzun yüz, uzun burun, hipoplastik burun kanatları, hafif pitozis, kısa filtrum, orta yüz hipoplazisi, şaşılık, düzleşmiş heliks, alt 2. santral kesici diş hipoplastik, yüksek damak) 9. Ek muayene bulguları (DİF'lerde ve PİF'lerde	8 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/ muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır. • TED analizinde <i>COL12A1</i> geninde (NM_080645) c.4961G>A, p.G1654E homozigot varyantı saptandı ve <i>SLC2A10</i> geninde heterozigot c.1370C>T, p.Ala457Val değişimi saptandı.

		laksite artışı, ayak parmak 4-5 kısalık, araknodaktili, marfanoid habitus, hallux valgus, patella ön yüzünde atrofik skar)		
MH-24	(+)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Von Willebrand hastalığı tanımlı kardeş öyküsü 2. Dayısında uzun boy ve skolyoz 3. LGA doğum öyküsü 4. Vazovagal senkop öyküsü 5. Uzun ince vücut yapısı, hafif skolyoz ve pektus ekskavatum 6. Hiperekstansibilite 7. Hafif MVP, <i>floppy</i> mitral kapak 8. Miyopi, kornea distrofisi 9. Kronik bel ağrısı 10. Ayaklarda içe basma (pes planovalgus) 11. El bileği işareti bulgusu 	6 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.
MH-36	(-)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prematür doğum 2. Duodenal atrezi 3. Konjenital hipotoni, emme güçlüğü 4. Epilepsi 5. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHAB), öğrenme güçlüğü, aşırı çekingen 	5 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.

		<p>ve seslere aşırı duyarlılığı mevcut</p> <p>6. Yürüme bozukluğu</p> <p>7. Skolyoz</p> <p>8. Beyin MRG ve BT bulguları</p> <p>9. Fasiyal dismorfizm (üçgen yüz, strabismus, epikantus, yukarı çekik ve kısa palpebral fissürler, hipertelorizm, şişkin gözler, yüksek ve dar damak, malar hipoplazi, geniş burun köprüsü, uzun burun, küçük ve geride yerleşimli çene, dişlerde kalabalıklaşma, çift sıra dişler ve karmaşık diş yapısı, jinjival hipertrofi?, uzun boyun, belirgin kulak, dental maloklüzyon, dişlerde erken çürüme)</p> <p>10. Ek muayene bulguları (Dolikostenomeli, araknodaktili, el 5. parmak klinodaktili, pektus ekskavatum, batında operasyon skarı, kaşektik görünüm, bilateral ayak 2. parmakları laterale deviye, kifozite artmış, açıklığı sola bakan hafif skolyoz, hindfoot deformitesi, el 3 ve 4.</p>	
--	--	---	--

		parmakta 10 derece kamptodaktili)		
MH-43		<ol style="list-style-type: none"> 1. Mikrosefali 2. Konvülsiyon 3. Puberte bozukluğu, adet görememe 4. Sol renal dilatasyon, böbrek yetmezliği 5. HT'a sekonder olduğu düşünülen sol ventrikül hipertrofisi, aort kökü dilatasyonu, eser AY 6. Göz muayene bulguları (görme düzeyleri her iki gözde 0,8. Sağ fundusta makülaya yakın atrofik lezyon izlenmiş. Bilateral her iki optik disk soluk, optik atrofi? olarak değerlendirilmiştir) 7. Diz eklemlerinde aralıklı kasılmalar 8. Yüksek damak 9. <i>Kinky</i> saç 10. Üstte pektus karinatum, altta pektus ekskavatum 11. Skolyoz, kifozite artmış 12. El bileği ve baş parmak işareti bulgusu 13. Uzun el ve ayak parmakları 14. Hindfoot deformitesi 	9 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.
MH-46	(+)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sık enfeksiyon öyküsü 2. MVP 3. Marfanoid görünüm 	4 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM

		<ol style="list-style-type: none"> 4. Yünlü saçlar, saçlarda geç uzama, kaşların lateralinde seyreklik 5. Üçgen yüz 6. Prognatizm 7. Armut şeklinde burun 8. Pektus ekskavatum 9. Minimal skolyoz 		<p>ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.</p>
MH-48	(-)	<ol style="list-style-type: none"> 1. EKO bulguları (Biküspit pulmoner kapak, pulmoner arterlerde anevrizmatik dilatasyon, 1 derece PY, hafif PS, eser TY) 2. 2,5/2,5 D miyopi 3. Skolyoz 4. Pektus ekskavatum 5. DİF eklemlerde laksite artışı 6. El bileği işareti bulgusu 7. Fizik muayene bulguları (Yüksek damak, dolikosefali, hafif üçgen yüz, malar hipoplazi, enoftalmus sivri çene, belirgin kulaklar ve antiheliks, hindfoot deformitesi) 	6 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.
MH-51	(-)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biküspit aort kapağı, aort kökü dilatasyonu 2. Uzun boy, uzun yüz 3. Marfanoid görünüm 4. El bileği işareti bulgusu 5. Pektus karinatum, toraks asimetrisi 	5 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel

		6. Skolyoz? 7. Nazal kemiklerde deviasyon		hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.
MH-55	(+)	1. Annenin babasında marfanoid görünüm 2. ASD 3. Taşikardi, kardiyak arrest öyküsü 4. Kardiyak ritim bozukluğu, uzun QT 5. Nöbet 6. Mikrosefali 7. Gelişimsel gecikme 8. Kranial MR bulguları (T2A ve FLAIR görüntülerde sol oksipital subkortikal beyaz cevherde intens olarak izlenen difüzyon artışı gösteren fokal odak) 9. El bileği ve baş parmak işareti bulgusu 10. Yüksek ve dar damak 11. Uzun boy	3 puan	<ul style="list-style-type: none"> Marfanoid habitus YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.
MH-59	(+)	1. Balon valvüloplastili PS, pulmoner arterlerde anevrizmatik dilatasyon 2. Uzun boy 3. Artmış kulaç uzunluğu/boy oranı 4. Pektus deformitesi 5. Yüz dismorfizmi (uzun yüz, gaga burun, ince üst dudak, yüksek ve dar damak, belirgin kulaklar)	2 puan	<ul style="list-style-type: none"> Marfanoid habitus YND gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek varyant izlenmedi.
MH-60	(+)	1. Marfanoid görünüm	8 puan	<ul style="list-style-type: none"> <i>FBNI</i> geni dizi analizi: Klinik tabloyu

		<ol style="list-style-type: none"> 2. Aort anevrizması operasyon öyküsü 3. Erkek kardeşi asendan aort anevrizması nedeniyle 1 yaşında vefat etmiş 4. Benzer fenotipte aile bireyleri 5. Uzun boy 6. Skolyoz 7. El bilek ve başparmak işaretli bulgusu 8. Pektus ekskavatum 9. Kifozite artışı 10. Miyopi 11. Dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık 		<p>açıklayabilecek varyant saptanmadı.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus <p>YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.</p>
MH-61		<ol style="list-style-type: none"> 1. HT, AD 2. Kardeşinde glokom, lens dislokasyonu, uzun boy 3. Lens dislokasyonu 4. Retinal anomali? 5. Miyopi 6. Guatr 7. Migren 8. Dişlerde kalabalıklaşma 9. Yüksek ve dar damak 10. Kifozite artışı 11. Kamptodaktili 12. Kısmi ayak parmak 2-3 sindaktili 	2 puan	<ul style="list-style-type: none"> • <i>FBNI</i> geni dizi analizi: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili hastalık yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.
MH-62	(-)	<ol style="list-style-type: none"> 1. MVP, MY 2. İnguinal herni 3. Kriptorşidizm 4. Pektus karinatum 5. Eklem laksitesi 	5 puan	<ul style="list-style-type: none"> • Marfanoid habitus <p>YND çoklu gen paneli: Klinik tabloyu açıklayabilecek OMIM ilişkili fenotiplerle ilgili</p>

		6. Hafif dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık		hastalık
		7. Yüz dismorfizmi (dolikosefali, sinofri, uzun yüz, belirgin burun kökü, gaga burun, bülböz burun ucun, enoftalmus, malar hipoplazi, belirgin kulaklar, kare ve küçük çene, çenede gamze)		yapıcı/muhtemel hastalık yapıcı varyant saptanmamıştır.
		8. Aksesuar meme başı, klinodaktili		

4.2 Varyant tespit edilen olgular ile tespit edilemeyen olguların MFS sistemik skorları arasındaki ilişki

Olgularımız (n=62) Shapiro-Wilk normal dağılım testine tabi tutuldu ve normal dağılım göstermediği bilgisine ulaşıldı (p=0.028). Şekil 4.149.'da test sonuçları ve Q-Q plot eğrisi gösterilmektedir.

MFS sistemik skorları açısından değerlendirme yapıldığında olgu serimizin mod değeri 6.01, medyan değeri 5.50 (aralık 1-15 puan), standart sapması 3.11 sonucuna ulaşıldı.

Varyant tespit edilen 45 olgunun mod değeri 6.44, medyan değeri 6.00 (aralık 1-15 puan) ve standart sapması 3.29 olarak değerlendirildi.

Marfanoid habitus panelinde yer alan diğer genler açısından varyant tespit edilmeyen 17 olgumuzun MFS sistemik skorları değerlendirildiğinde mod değeri 4.88, medyan değeri 5.00 (aralık 2-9 puan) ve standart sapması 2.31 olarak değerlendirildi.

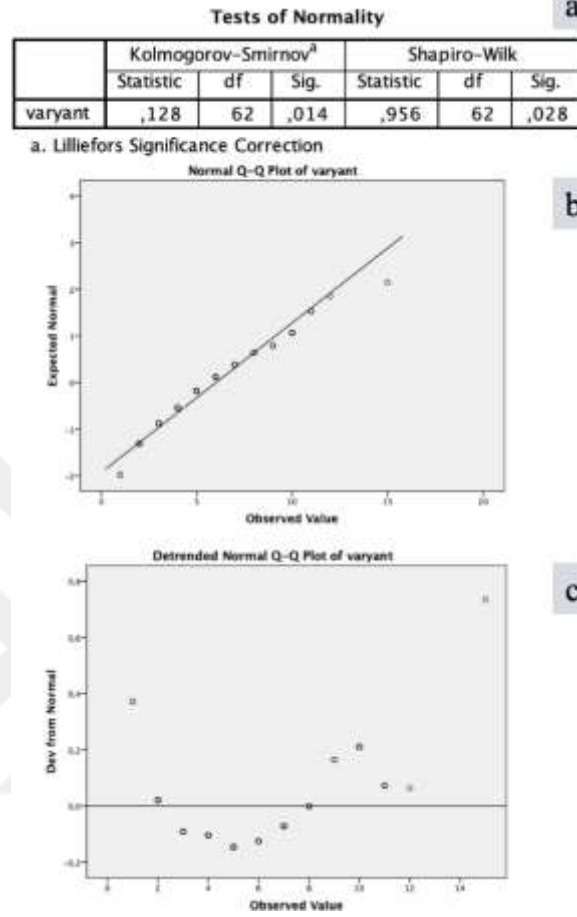
Varyant saptadığımız 45 olgu ile saptanmayan 17 olgunun MFS sistemik skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0.109) (Şekil 4.150.-a).

4.3 *FBNI* geninde varyant tespit edilen olgular ile panelde yer alan diğer genlerde varyant tespit edilen olguların MFS sistemik skorları arasındaki ilişki

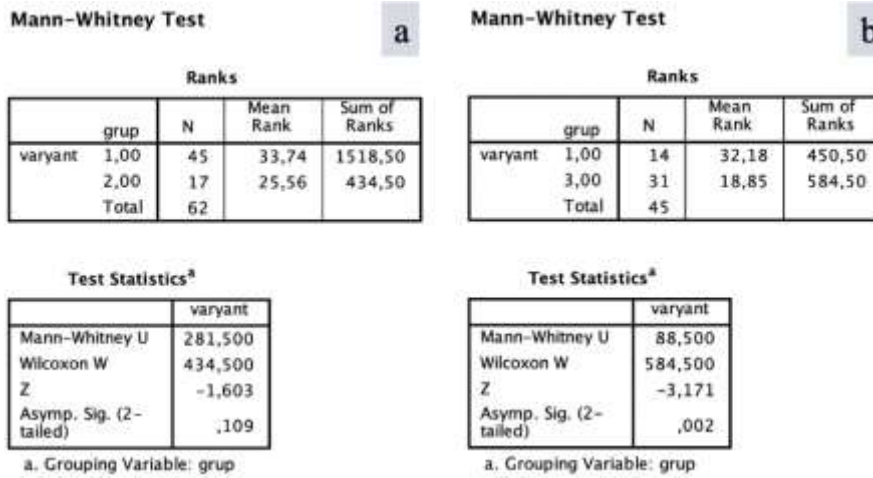
FBNI geninde varyant tespit edilen 14 olgunun MFS sistemik skorlarının mod değeri 8.92, medyan değeri 10 (aralık 3-15 puan) ve standart sapması 3.31 olarak değerlendirildi.

Diğer genlerde varyant tespit edilen 31 olgunun MFS skorlarının mod değeri 5.32, medyan değeri 5.00 (aralık 1-11 puan) ve standart sapması 2.63 olarak değerlendirildi.

FBNI geninde varyant saptadığımız 14 olgu ile marfanoid habitus gen panelinde yer alan diğer genlerde varyant saptadığımız 31 olgunun MFS sistemik skorları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.002$) (Şekil 4.150.-b).



Şekil 4.149. Shapiro-Wilk testi normallik dağılım sonuçları ve Q-Q plot eğrisi



Şekil 4.150. İki grubumuzun Mann-Whitney testi sonuçları.

5.TARTIŞMA

Marfanoid habitus, tanım olarak bakıldığında yüksek-dar damak, skolyoz, pektus ekskavatum veya pektus karinatum, araknodaktili, kulaç uzunluğunun boya oranının 1.03'den büyük olması, alt ekstremite uzunluğunun üst ekstremite uzunluğuna oranının 0.89'dan küçük olması, el uzunluğunun boya oranının 0.11'den büyük olması ve ayak uzunluğunun boya oranının 0.15'den fazla olmasıdır (1). Bunların yanında dolikosefali, dişlerdeki kalabalıklaşmaya ikincil çene problemleri, eklem laksitesi ve cilt hiperelastikiyeti de marfanoid habitus bulguları arasında bildirilmiştir (2, 4).

Marfanoid habitus veya özellikler beklendiği üzere en sık, spesifik Marfan sendromunda izlenir. Marfan sendromu tanısı karmaşık gibi görünse de 2010 yılında revize edilen Ghent nosoloji tanı kriterleri günümüzde klinisyenler tarafından uygulanmaktadır (38). Tanıya gitme sürecinde ilk sorgulanacak bilgi aile hikayesidir. Aile öyküsünün olmadığı durumlarda; aort kökü dilatasyonu (20 yaş üstü Z skor ≥ 2 , 20 yaş altı $Z \geq 3$) mevcutsa bunun yanında ektopia lentis ve/veya *FBNI* geni dizi analizinde varyant saptanması ve/veya Marfan sendromu sistemik skoru (≥ 7) varlığında tanı Marfan sendromudur. Aile öyküsü yokluğunda ektopia lentis ve *FBNI* geni dizi analizinde varyant mevcudiyetinde (AD olsun veya olmasın) tanı yine Marfan sendromudur. Aile hikayesi mevcudiyetinde ise tanıya gitmek daha kolaydır. Aile hikayesinin yanında ektopia lentis ve/veya aort kökü dilatasyonu ve/veya sistemik skor ≥ 7 herhangi biri varsa tanı Marfan sendromu olarak bildirilmiştir. MFS sistemik skor hesaplaması Tablo 24'de gösterilmiştir. Burada dikkat çekilmesi gereken önemli bir husus ise *FBNI* geni varyantları sadece Marfan sendromuna neden olmamaktadır. *FBNI* ile ilişkili OMIM veritabanında Marfan sendromu, MASS fenotipi, Ailesel ektopia lentis sendromu, Akromikrik displazi, Geleofizik displazi tip 2, Marfan lipodistrofi sendromu, Sert cilt sendromu, Weill-Marchesani sendromu olmak üzere 8 fenotip bildirilmiştir. Bunlara ilave olarak Shprintzen-Goldberg sendromlu bazı vakalarda *FBNI* gen varyantı bildirilmiştir (276). Marfan sendromu genotip-fenotip korelasyonu açısından çalışmalar olsa da tam anlamıyla bir sonuca ulaşılamamıştır. Olgu serimizde *FBNI* geni dizi analizinde varyant saptanan 14 olgudan 10 tanesi *FBNI* tek gen dizi analizi ile tanı almıştı. MH-1, MH-3, MH-9 ve MH-14 dizayn ettiğimiz TED tabanlı marfanoid habitus gen paneli ile tanı aldı. Çalışma ile 3 ailede MASS fenotipi, 10 aileden 11 olguda ise Marfan sendromu tanısı klinik ve moleküler olarak doğrulanmış oldu (Tablo 4.1.). Olgularımızda saptadığımız mutasyonlar, etkilediği protein alanları Tablo 25 ve Şekil 163'te sunulmuştur. Saptadığımız mutasyonların %46'sı yanlış anlamlı, %23'ü anlamsız, %23'ü

kırılma defekti ve kabaca %8'i tüm gen delesyonu şeklindedir. UMD-*FBNI* mutasyon veritabanında şimdiye kadar toplamda 3077 mutasyon bildirilmiştir. 1815 (%59) yanlış anlamlı, 434 (%14) anlamsız, 317 (%10) kırılma defekti, 48 (%1) büyük gen delesyonları şeklindedir. 14 vaka serisi bu değerlendirme için yetersiz olsa da yanlış anlamlı mutasyonlar literatüre benzer şekilde ağırlıklı olarak saptanmıştır ancak yine de literatür verilerine kıyasla daha az olduğu izlenmektedir. Tam tersine anlamsız mutasyonlar literatürden bariz şekilde daha yoğundur. Kırılma defekti açısından değerlendirme yapacak olursak da aynı ailede 2 olguda saptadığımız mutasyonu tek örnek olarak değerlendiresek bile oran yüksektir. Tüm gen delesyonları da literatürde çok nadir olarak bildirilmiştir. MH-9 bu açıdan değerlendirildiğinde literatüre katkı sağlaması açısından önemlidir.

İlginç bir şekilde ekzon 54 mutasyonları olgularımız arasında herhangi bir akrabalık olmamasına rağmen 4 olgumuzda saptanmıştır ve 13 vakalık serimizin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Ekzon 54 mutasyonları coğrafi bölgemiz açısından hot-spot mutasyon gibi görünmektedir, ileri çalışmalara ve vaka serilerine ihtiyaç olduğu görülmektedir. *FBNI* geni varyantları ve ilişkili yayın ya da çalışma olup olmadığı UMD *FBNI* mutasyon veritabanında değerlendirildi (334). HGMD online veritabanının ücretsiz erişim sağladığı varyantlar da gözden geçirildi (335).

Tablo 5.1. Marfan Sendromu Sistemik Skorlaması

Özellik	Puan
El bileği ve baş parmak bulgusu	3
El bileği veya baş parmak bulgusu	1
Pektus karinatum deformitesi	2
Pektus ekskavatum deformitesi veya göğüs asimetrisi	1
Hindfoot deformitesi	2
Düz tabanlık	1
Spontan pnömotoraks	2
Dural ektazi	2

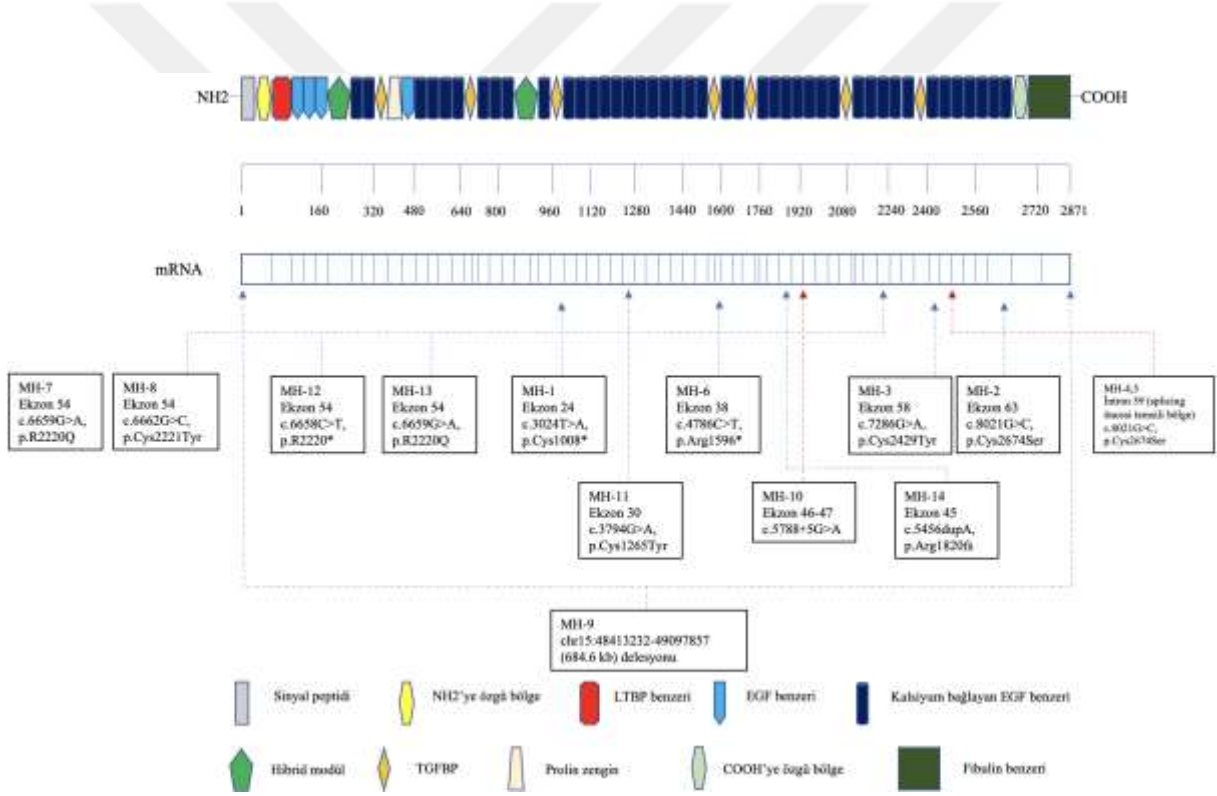
Protrüzyo asetabuli	2
Azaltılmış üst segment / alt segment (<0.85) VE artan kol açıklığı/yükseklik oranları (>1.05)**	1
Skolyoz veya torakolomber kifoz	1
Dirsek ekstansiyonunda kısıtlılık	1
5 fasiyal özelliğin en az 3 üne sahip olma (dolikosefali, enoftalmus, aşağı çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, geride yerleşimli çene)	1
Stria	1
Miyopi	1
MVP	1
Total	

*Detaylı açıklaması Ulusal Marfan Vakfı web sitesinde bulunabilir (<https://marfan.org>).

Tablo 5.2. *FBNI* Geninde Saptanan Varyantların Listesi

Olgu	Saptanan mutasyon	Mutasyon Tipi	Ekzon	Alan
MH-1	c.3024T>A, p.Cys1008* (NM_000138.4)	Anlamsız Erken stop kodonu oluşumu	24	TGFBP #03
MH-2	c.8021G>C, p.Cys2674Ser (NM_000138.4)	Yanlış anlamlı	63	Cb EGF- benzeri #43
MH-3	c.7286G>A, p.Cys2429Tyr	Yanlış anlamlı	58	Cb EGF- benzeri #37
MH-4,5	c.7330+3_7330+6delAAGT	Kırılma defekti	İntron 58	-
MH-6	c.4786C>T, p.R1596*	Anlamsız Erken stop kodonu oluşumu	38	TGFBP #04
MH-7	c.6659G>A, p.R2220Q	Yanlış anlamlı	54	Cb EGF- benzeri #34
MH-8	c.6662G>C, p.Cys2221Tyr	Yanlış anlamlı	54	Cb EGF- benzeri #34

MH-9	chr15:48413232-49097857 (684.6 kb) delesyonu	Delesyon	Tüm gen	
MH-10	c.5788-5G>A	Kırılma defekti	İntron 48/ ekzon 46'nın atlanmasına neden olur	-
MH-11	c.3794G>A, p.Cys1265Tyr	Yanlış anlamlı	30	Cb EGF-benzeri #16
MH-12	c.6658C>T, p.R2220*	Anlamsız Erken stop kodonu oluşumu	54	Cb EGF-benzeri #34
MH-13	c.6659G>A, p.R2220Q	Yanlış anlamlı	54	Cb EGF-benzeri #34
MH-14	c.5456dupA, p.Arg1820fs	İnseriyon Çerçeve kayması	45	Cb EGF-benzeri #30



Şekil 5.1. Olgularımızda *FBN1* geninde saptadığımız varyantların fibrillin-1 proteininin etkilediği alanlar gösterilmiştir (334 numaralı referanstan uyarlanmıştır).

Olgularımızda saptadığımız varyantların patojenitesi ve literatür taraması hakkında bilgi vererek ve benzer çalışmalarla karşılaştırma yaparak klinik ile olan ilişkilerini değerlendirdik.

MH-1, olgumuzda saptanan varyant açısından literatür taramasında mevcut varyant ile ilgili çalışmaya ulaşılmadı, yeni mutasyon olarak kabul edildi. Ancak bir çalışmada 20 yaşında erkek olguda aile hikayesi pozitifliği, el bileği ve başparmak işareti bulgusu, cerrahi ihtiyacı olan pektus ekskavatum, AD, MVP, ektopia lentis, miyopi, stria atrofika ve spontan

pnömotoraks bulgularıyla çalışılan *FBNI* geni dizi analizinde c.3023G>A, p.Cys1008Tyr heterozigot varyantı saptanmıştır. Mevcut olgumuz ile aynı kodonda varyant tanımlanan olgu ile MH-1 olgumuzu karşılaştırdığımızda ektopia lentis ve spontan pnömotoraks harici klinik bulguları benzemektedir. Olgumuzda ilave olarak skolyoz ve pes planus mevcuttu.

MH-2, olgumuzda tespit ettiğimiz varyant Clinvar veritabanında muhtemel patojenik olarak bildirilmesinin yanında literatür taramamızda mevcut varyanta sahip olgunun klinik bilgileri hakkında bilgiye ulaşamadı. HGMD online veritabanında da hem olgumuzun mutasyonu hem de aynı kodonu etkileyen mutasyon izlenmedi. *FBNI* proteinin kalsiyum bağlayan EGF benzeri alan 43'ü etkilemektedir ve genin 63. ekzonunda yer almaktadır.

MH-3, olgumuzda saptadığımız *FBNI* geni c.7286G>A, p.Cys2429Tyr heterozigot varyantı daha önce 34 yaşında aort kökü dilatasyonu ve MVP bulguları olan bir erkek hastada bildirilmiştir (314). MH-3, olgumuzda MVP ve aort kökü dilatasyonu mevcut olduğundan literatürle uyumlu idi. İlave olarak literatür taraması yapıldığında 2674. kodonu etkileyen c.7285C>T heterozigot varyantı ailesel klasik MFS fenotipi gösteren bir olguda bildirilmiştir (336). Çalışmada olgunun klinik bulgularıyla ilgili yeterince veri paylaşılmadığından dolayı net bir karşılaştırma yapılamadı, ancak mevcut olgumuzun da klasik MFS bulgularını göstermesi yönünden benzerlik taşıdığı sonucuna varıldı. *FBNI* proteinin kalsiyum bağlayan EGF benzeri alan 37'i etkilemektedir ve genin 58. ekzonunda yer almaktadır.

MH-4 ve 5 aynı aileden iki olguda tespit edilen varyant açısından literatür taraması yaptığımızda intron 58'de c.7330+3_7330+6delAAGT heterozigot varyantı saptadıkları olguda transkripsiyonun etkilendiği ve kardiyovasküler sistem ve dural tutulumun yanında olgunun Ghent kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (315). MH-4, olgumuzda kemik, sırt ve bel ağrısı tariflenmesinin yanında spinal MRG'si bulunmamaktadır, dural ektazi açısından retrospektif değerlendirmemizde veriye ulaşamadı. MH-4, olgumuzda kardiyovasküler sistem bulguları mevcuttu ancak çocuğunun EKO'su normal olarak değerlendirildi. Aynı varyantı taşıyan olgularda hatta aile içi olgularda bile klinik bulgular farklılık gösterebilmektedir ve ilgili çalışmadaki olgu ile mevcut olgularımızın değişkenliğe iyi bir örnek teşkil ettiği kanaatindeyiz. Başka bir çalışmada ise ekzon 58'in atlanmasına yol açan olgularımızın varyantına yakın konumda bulunan c.7330+3_7330+8delins15 varyantı saptadıkları olguda aile öyküsü mevcudiyetinin yanında iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem tutulumun olduğu bildirilmiştir (316).

MH-6, olgumuzda literatür taraması yaptığımızda ilgili varyant günümüze kadar 11 farklı çalışmada bildirilmiştir. 35 yaşında AD, erken başlangıçlı tip B aort diseksiyonu, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofinin yanında MFS'nin diğer fenotipik bulgularını göstermeyen bir

erkek olguda tanımlanmıştır (337). Başka bir yayında 29 yaşında MFS'nin oküler, kardiyovasküler sistem ve dura tutulumu belirgin olan, iskelet ve cilt tutulumu daha geri planda olan, pulmoner sistem tutulumu olmayan kadın hastada bildirilmiştir (338). Konjenital diyafraim hernisi, inguinal herni ve tekrarlayan umbilikal herni şikayetleri olan kız çocuğunda eklem laksitesi, ayak 4. parmak klinodaktili, aort kökü dilatasyonu, pes planus, pektus karinatum, skolyoz, baş parmak işareti bulgusu, GER bulgularıyla istenen TED analizinde *FBNI* geninde mevcut olgumuz ile aynı varyant saptanmıştır. Bu olguda aynı zamanda makrosefali, gelişim geriliği, hipotoni, yüz dismorfizmi gibi klinik bulgular da mevcutmuş. Aynı zamanda çalışmadaki olguda TED analizinde *TRPS1* geninde c.1630C>T, p.R544X heterozigot varyantı da saptanmıştır (318). *FBNI* geni varyantı açısından değerlendirdiğimizde olgumuzda aort kökü dilatasyonu yoktu, mitral ve triküspid kapak prolapsusu mevcuttu. İlave olarak el bileği işareti bulgusu ve hindfoot deformitesi izlendi. Aynı varyantın saptandığı 4 yaş erkek olguda uzun boy, araknodaktili, pes planus, pektus ekskavatum, aort kökü dilatasyonu ve inguinal herni bildirildi. Aynı çalışmada aynı varyant ailede 6 kişi de daha saptanmasına rağmen onlar hafif fenotip gösterdi (317). 533 Japon probandinin mikroarray tabanlı yeniden dizileme sistemiyle Ghent kriterlerini karşılayan olgulardaki %71'e varan başarı oranı yakaladığı çalışmasında da olgumuzda saptanan varyant tespit edilmiştir (339). Şu ana kadar bildirilen olgularda aort kökü dilatasyonu varyant saptanan olgularda izlenmiştir, ancak olgumuzda mevcut değildi.

MH-7 ve MH-13, olgularımızı birlikte değerlendirecek olursak literatür taramasında Güney Çin Han popülasyonunda aort diseksiyonunun tanısına yönelik yapılan bir çalışmada 52 yaşında Tip B aort diseksiyonu olan kadın olguda c.6659G>A, p.R2220Q varyantı saptanmıştır (319). Ek klinik bilgi mevcut olmadığından dolayı olgumuzla fenotipik olarak karşılaştırma yapılamadı. MH-7 ve MH-13 aynı varyant saptanan olgularımızın klinik bulgularını karşılaştırdığımızda ise ortak yönleri iki olgumuzda da marfanoid yüz özellikleri, skolyoz, pektus ekskavatum yer alması idi. İki olgumuzun da MFS sistemik skorlaması benzerdi (4 puan ve 3 puan). Ancak MH-7 olgumuzda oküler bulgular yok iken, MH-13 olgumuz mikrosferofaki, lens subluksasyonu ve anterior sineşi bulguları ile 2 defa opere edildi. Bütün veriler ışığında olgularımızda *FBNI* geni ilişkili MASS fenotipi klinik tanısı olduğu kanaatine varıldı. Benzer varyantı taşıyan olguların sayısı arttıkça ve klinik özellikler hakkında daha fazla bilgi sahibi olundukça daha net değerlendirme fırsatımız olacaktır. Bu iki olgumuz bir kez daha MFS veya *FBNI* geni ilişkili bağ dokusu bozukluklarında genotip-fenotip korelasyonu yapmanın zor olduğunu bize göstermektedir.

İlave olarak MH-13 olgumuzda çok sayıda cafe au lait, nörofibrom, skolyoz, entelektüel gerilik ve lateral ventriküllerde hafif genişleme gibi klinik bulgularla ön tanıda düşünülen Nörofibromatozis Tip 1 açısından MLPA analizi çalışılması planlandı. Ancak olgumuzdaki tekrarlayan otitis mediaya bağlı operasyon öyküleri ve işitme kaybı (iletim tipi ve sensörinöral), belirgin oksiput, yüz asimetrisi, belirgin santral kesici dişler, izole ayak baş parmak büyüklüğü vb. klinik bulgular hala açıklanamamaktadır. Olgumuzda MASS fenotipi ve Nörofibromatozis Tip 1'in yanında üçüncü bir genotipik değişiklik olduğu düşünülmektedir. Array-CGH analizinde submikroskopik delesyon/duplikasyon saptanmamıştır.

MH-8, olgumuzda literatür taraması yaptığımızda ilgili gen varyantının yanlış anlamlı mutasyonların EGF-benzeri alanlarda kümelenmesine dair çalışmada bildirildiği tespit edildi (320). Ancak ilgili çalışmadaki olgunun fenotipi hakkında bilgiye ulaşılamadı. Olgumuzda bifid tırnak ve sindaktili gibi MFS'de bildirilmemiş bulgular mevcuttu. TED analizi çalışılmadığından dolayı olgudaki ilave bulguların MFS'de yeni bulgular mı yoksa ikinci bir genotipik değişiklikten mi kaynakladığı şu an için belirsizliğini korumaktadır.

MH-9 olgumuzda tespit ettiğimiz *FBNI* tüm gen delesyonu ile ilişkili yaptığımız araştırmalar sonucunda 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada tüm *FBNI* gen delesyonu tanımlayan altı vakanın olduğu ve bunların sadece beşinde klasik MFS fenotipi ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir ve ilgili çalışmadaki vaka ile bu sayı yedi olmuştur. Aynı çalışmada 18 olguda *FBNI* gen delesyonu bildirildiğini ve bu olgulardan 12 tanesinin Ghent kriterlerini karşılayarak fenotipik olarak klasik MFS ile uyumlu olduğu ifade edilmiştir (370). 76 kesin veya şüpheli MFS Türkiye'deki olguların sunulduğu bir çalışmada bir olguda array-CGH analizinde MFS genini de içeren yaklaşık 10000 kb'lık delesyon saptanan ve klasik MFS bulguları olan 8 yaşında bir olgu da bildirilmiştir. *FBNI* geni ile birlikte bu delesyonu bölgesi 75 gen içermektedir. Olguda ilave olarak entelektüel gerilik ve nöromotor gerilik mevcut olduğu rapor edilmiştir (371). Ancak bizim olgumuzda DECIPHER veritabanı incelendiğinde OMIM ilişkili *FBNI* ve *CEP152* genleri harici gen bulunmamaktadır. *CEP152* geni 'Seckel sendromu' ve 'Otozomal resesif primer mikrosefali tip 9' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. İlgili hastalıklar otozomal resesif kalıtım paterni gösterdiğinden ve olgumuzda saptanan delesyon heterozigot olduğundan klinik tabloya yansımaları beklenmemektedir. Başka bir çalışmada 32 yaşında kulaç uzunluğunun boy uzunluğuna oranının >1.05 olduğu, >20 derece skolyoz, el bileği ve baş parmak işareti bulgusu, pes planus, dişlerde kalabalıklaşma, yüksek damak, stria, geride yerleşimli çene ve >3 D miyopi, aort kökü dilatasyonu ve MVP olan kadın olguda YND analizinde *FBNI* geninde 32 kb delesyon bildirildi. Annede ve kız kardeşinde de benzer fenotip tarif edildi ve aynı çalışmada CNV

(kopya sayısı değişiklikleri) analiz imkanı sağlayan YND çalışmalarının önemi vurgulanmıştır (372). Marfan ve Loeys-Dietz sendromlu olguların tanısına yönelik 87 vakalık bir çalışmada ise 1 olguda büyük bir duplikasyon ve 3 olguda büyük bir delesyon saptanmıştır (373). Büyük bir Çinli şüpheli MFS veya erken başlangıçlı anevrizmal diseksiyon bulguları mevcut olan kohort üzerinde yapılan çalışmada ise ekzon 43 delesyonu saptadıkları olgu 24 yaşında ve klasik MFS fenotipini sergiliyordu, ekzon 56 delesyonu saptadıkları olgu 38 yaşında ve klasik MFS fenotipi gösteriyordu, ekzon 54 delesyonu saptadıkları 5 yaşında olgu şüpheli MFS fenotipini, ekzon 50 delesyonu saptanılan 14 yaş olgu şüpheli MFS fenotipini ve ekzon 44-66 delesyonu saptadıkları 37 yaşında olgunun klasik MFS fenotipini gösterdiği bildirildi (374). Ekzon 1-36 delesyonu saptanılan ve klasik MFS fenotipi gösteren bir olgu da mevcuttur. Aynı alışmada *FBNI* haployetmezliğinin klasik MFS fenotipine yol açtığı da bildirilmiştir (375). *FBNI* genini de içeren bitişik gen delesyonları olan olgular da bildirilmiştir. 15q21.1 bölgesini içeren yaklaşık 2.17 Mb delesyon saptanılan bir olguda MFS fenotipine ilave olarak nöromüsküler, nöropsikiyatrik bulgular, yüz dismorfizmi gibi bulgular bildirilmiştir. İlgili bölgenin 13 OMIM ilişkili gen içerdiği ifade edilmiştir (376). *FBNI* tüm gen delesyonu bulunan 10 olguluk bir vaka serisinin paylaşıldığı çalışmada bir aileden 5 olguda sadece *FBNI* genini içeren chr15: 46.434.718- 46.742.196 bölgesinde yaklaşık 307478 baz çifti içeren delesyon tespit edilmiştir. Olguların tamamında aort kökü dilatasyonunun mevcut olduğu ve Ghent tanı kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (377). Başka bir çalışmada *FBNI* genini de içeren yaklaşık 1.9 Mb delesyon tespit edilen ve MFS fenotipine ek olarak kraniosinostoz, hipotiroidi ve entelektüel gerilik bulguları mevcut olan olgu da rapor edilmiştir (378). Ancak tespit edebildiğimiz kadarıyla bizim olgumuz ile aynı delesyon bölgesini içeren olguya literatür taramasında rastlanılmamıştır.

MH-10 olgumuzda tespit edilen varyant açısından literatür taraması yaptığımızda ektopia lentisli Çin kohortunda çalışılan YND analizi sonuçlarının paylaşıldığı bir çalışmada aynı varyant EL'li 2 olguda ve EL, mikrosferofaki oküler bulguları olan bir olguda bildirildiği izlenmiştir (340). Mevcut varyantın kırılmayı etkilediği ve ekzon 46'nın atlanmasına yol açtığı gösterilmiştir (341). c.5788-5G>A varyantı Marfan sendromunda ilk tanımlanan ve 2009 yılında kaleme alınan bir çalışmada 18 defa ile mutasyon veritabanlarında en sık tekrarlayan mutasyon olarak bildirilmiştir (336). 15 yaşında aile öyküsü pozitif olan ektopia lentis ve oküler bulguların ön planda olduğu iskelet ve cilt tutulumunun daha geri planda olduğu bir olguda da aynı varyant saptanmıştır (328). 4 yaşında AD, MVP, MY, EL, göz küresinin aksiyel uzunluğunda artış ve 9 yaşında AD, MVP, EL olan iki kız çocuğunda da aynı varyant gösterilmiştir (322). Aynı varyant 6 yaşında ektopia lentis, AD, MVP, el bileği ve başparmak

işareti bulgusu, skolyoz, pes planus, protrüzyo asetabuli, eklem laksitesi, yüksek damak ve dişlerde kalabalıklaşma, marfanoid yüz özellikleri olan olguda da bildirilmiştir (342). 4,5 ve 7 yaşlarında minör iskelet tutulumu ile birlikte majör kardiyovasküler tutulumun iki olguda belirgin, bir olguda da bilinmediği klasik MFS fenotipinde olan üç olgu yayınlanmıştır (343). AD ve ektopia lentis bulguları olan başka bir olguda da aynı varyant tespit edilmiştir (344). 2007 yılında yayınlanan olgumuzla aynı varyant taşıyan iki olgunun ilkinde dural ektazi, EL, göz küresi uzunluğunda artış, el bileği ve baş parmak işareti bulgusu, kulaç uzunluğunun boya oranının 1.05'den büyük olması, skolyoz veya spondilolistezis, protrüzyo asetabuli, AC'de apikal pulmoner blebler mevcuttu. Beraberinde kardiyovasküler sistem ve cilt tutulumun olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ikinci olguda EL, göz küresi uzunluğunda artış, düz kornea, AD, pektus karinatum, skolyoz veya spondilolistezis, protrüzyo asetabuli ve marfanoid yüz özellikleri mevcuttu (345). İskelet tutulumu, EL, AD, diseksiyonu, MVP, pulmoner arter dilatasyonu, olan 32 yaş kadın olguda da aynı varyant bildirilmiştir (346). 29 yaş kadın hastada akut aort diseksiyonu, lens dislokasyonu ve retina dekolmanı bulguları tariflenen aynı varyantın saptandığı başka bir çalışmada mevcuttu (321). 35 yaş aynı varyant saptanan başka bir kadın hastada da tariflenen el bileği ve başparmak işareti bulgusu, pektus ekskavatum, eklem laksitesi, yüksek damak, dişlerde kalabalıklaşma, ektopia lentis, aort kökü dilatasyonu, asendan aort diseksiyonu, abdominal aort diseksiyonu, cilt tutulumu ve dural ektazi izlenmiştir (347). Literatüre ilave olarak olgumuzda ailenin verdiği bildiler doğrultusunda sosyal fobi ve çekingen kişilik bozukluğu olabileceği düşünüldü. Bunun yanında bu kadar sık tekrarlayan varyant olmasına rağmen izole ektopia lentisten klasik MFS fenotipine kadar uzanan geniş bir fenotip yelpazesinin olduğu görülmektedir.

MH-11, olgumuzda literatürde ilgili gen varyantının 5 yaş tanılı, AD, MVP, EL, pektus karinatum, stria bulguları olan MFS fenotipi olarak tanımlanan erkek bir olguda saptandığı görüldü (324). Olgumuzda ilave olarak parsiyel empty sella, MRG'de bilateral optik sinir çevresi BOS miktarında kısmi artış, cafe au lait, klinodaktili ve çentikli simian çizgisi izlendi ve bu klinik bulgular şimdiye kadar MFS'li olgularda bildirilmemişti. İlgili klinik bulgular açısından ikinci bir genetik sendroma sahip olabileceği düşünüldü.

MH-12, olgumuzda saptadığımız varyant açısından literatür taraması yaptığımızda aynı varyant 40 yaşında hafif iskelet tutulumu, belirgin kardiyovasküler bulgular, cerrahi gerektiren aort kökü dilatasyonu, evre 3 dural ektazi, stria ve MFS sistemik skorlamasının 4 puan olduğu, MFS tanılı kadın olgu da bildirilmiştir (325). Başka bir vaka sunumunda aynı varyant 30 yaşında doğum sonrası hipotansiyon ve sağ hemiparezi gelişen kadın olguya yapılan transtorasik EKO'da tip A aort diseksiyonu, aort kökü dilatasyonu saptanması ve ciddi miyopi

de izlenmesi sonrası çalışılan *FBNI* geni dizi analizinde saptanmıştır (327). 47 yaş tanılı başka bir olguda ise iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumunun belirgin olduğu, beraberinde cilt ve oküler sistem bulgularının geri planda olduğu bildirilmiştir (328). Olgumuzla aynı varyant saptanan 3 vakanın sunulduğu diğer bir çalışmada 51 yaş torasik aort anevrizmasının yanında sistemik skoru <7 olan kadın olgu, 37 yaş torasik aort anevrizması ve sistemik skoru >7 olan kadın olgu ve 9 yaşında hafif AD, ciddi miyopi, sistemik skor >7 olan erkek olgu bildirilmiştir (326). Olgumuzda literatür verilerine ilave olarak cilt hiperelastikyeti bulunmaktadır. Şu ana kadar MFS'li olgularda çeşitli cilt bulguları bildirilmekle beraber elastikiyet artışı bildirilmemişti. Bağ dokusu bozukluğu olduğu için cilt elastikiyeti sürpriz gibi görünmese de benzer fenotipe sahip olan diğer sendromlar ile MFS'nin ayırıcı tanısında sık kullanılan bir parametredir. Olgumuzda mevcut olması literatüre ciddi katkı sağlayacağı yönünde düşüncelerimizi güçlendirmektedir. MFS'de torasik aort anevrizması klinik bulgu olarak bildirilse de olgumuzda izlenen abdominal aort anevrizması ve diseksiyonu bildirilmemiştir, beraberinde bilateral el baş parmak fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Birlikte ele alındığında olgumuzda şu ana kadar MFS'de bildirilmemiş klinik bulgular mevcuttur.

MH-14, olgumuzda saptanan *FBNI* gen varyantı açısından literatür taraması yaptığımızda herhangi bir çalışma izlenmedi ve yeni mutasyon olarak değerlendirildi. Ancak c.5458C>T, p.Arg1820Cys heterozigot yanlış anlamlı varyantı bir çalışmada bildirilmişti ancak yayındaki olgunun klinik bilgisi hakkında bilgiye ulaşamadı (379). Mevcut varyant ekzon 45-66 arası çerçeve kaymasına yol açtığından dolayı hasarlayıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Olgumuzun fenotipik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde Ghent tanı kriterlerine göre aort kökü dilatasyonu ve MFS sistemik skoru 5 puan olduğundan dolayı tanısının MASS fenotipi olduğu kanaatine varıldı.

MH-15, olgumuz açısından literatür taraması yaptığımızda ilgili gen varyantının 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada 3 yaş tanılı majör kardiyovasküler bulguların izlendiği, iskelet sistemi tutulumunun geri planda olduğu, oküler ve pulmoner sistem bulgularının olmadığı, muhtemel MFS olarak tanımlanan bir kız çocuğunda bildirildiği izlendi (329). Olgumuz bu vakanın aksine klasik Loeys-Dietz sendromu (LDS) sendromu bulgularının neredeyse tamamını göstermekteydi. İlave olarak oligohidramnios, nöbet, kulak zarı perforasyonu sonrası ventilasyon tüpü takılması ve enürezis noktürna, aksesuar meme başı gibi şu ana kadar literatürde LDS olgularında bildirilmemiş bulgular içermekteydi. Olgumuzda dışa bakış kısıtlılığı (Duane sendromu) ilginç bulgular arasında yer almaktaydı. Literatürü incelediğimizde *TGFBR2* geni IV55-IG>A mutasyonuna sahip, ekstraoküler kaslarında atrofi

ve Duane sendromu bulguları tariflenen 19 yaşında erkek olguda bildirildiği izlenmiştir (252). Aile segregasyon çalışmasında ilgili varyantın de novo olduğu saptandı.

MH-28, olgumuzda tespit edilen varyant açısından literatür taraması yaptığımızda ve HGMD online veritabanını incelediğimizde mevcut varyantın daha önce bildirilmediği izlendi. Olgumuzun AD, MVP, miyopi, pektus ekskavatum, pes planus, yüz dismorfizmi, algılama güçlüğü gibi klinik bulguları Loeys-Dietz sendromu Tip 1 ile uyumlu görünmektedir. Ancak olgumuzda ilave olarak dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, halüsinasyon, sanrı gibi psikotik bulgular, beyin MRG bulguları, kuşaksal tarzda büyük hiperpigmente cilt lezyonu bulunmakta idi ve bu klinik bulguların daha önce Loeys-Dietz sendromunda bildirilmediği izlendi.

MH-29, olgumuzda izlenen bulguların çoğunluğu Loeys-Dietz sendromlu olgularda şimdiye kadar bildirilmiştir. Ancak olgumuzda mevcut olan DEHB, dürtüsellik ve kriptorşidizm şu ana kadar bildirilmemiştir. Olgunun YND verileri yeniden incelendiğinde ilgili fenotipik bulguları açıklayabilecek ekstra genotipik değişiklik izlenmemiştir. Loeys-Dietz sendromu açısından ilave bulguların değerli olabileceği ve literatüre katkı sağlayabileceği kanaatine varıldı. Literatür taraması yaptığımızda olgumuzda saptanan *TGFBR2* geni varyantı ile ilgili çalışmaya ulaşılamadı. Yalnız aynı kodonu etkileyen c.1411G>A, p.Asp471Asn varyantı Loeys-Dietz sendromlu olguların vertebra tutulumunun değerlendirildiği bir çalışmada bildirilmiştir (359).

MH-42, olgumuzda saptadığımız ilgili gen varyantı ile ilgili literatür taraması yaptığımızda mevcut varyantın daha önce bildirilmediği sonucuna ulaşıldı. Aynı varyant olgu grubumuzda yer alan MH-28 numaralı olgumuzda da saptandı. İlginç bir şekilde literatürde ve HMGD online veritabanında yer almayan varyant bizim vaka serimizde 2 akraba olmayan bireyde saptandı. Klinik olarak benzer ve farklı yönleri açısından değerlendirme yapacak olursak iki olguda da algılama güçlüğü ve pektus deformitesi, araknodaktili mevcuttu. MH-28 olgumuzda MVP ve aort kökü dilatasyonu, MH-42 olgumuzda MVP, MY, TY, PFO ve biküspid aort izlendi. MH-42 olgumuzda cilt bulgusu olarak stria izlenirken MH-28 olgumuzda kuşaksal tarzda büyük hiperpigmente cilt lezyonu izlendi. Farklı olarak özellikle ilk olgumuzda psikotik, psikiyatrik bulgular belirgin olarak izlenirken, ikinci olgumuzda entelektüel gerilik izlendi. MH-42 olgumuzda PİF eklemlerinde laksite artışı ve bilateral el 5. parmak DİF eklemlerinde fleksiyon kontraktürü izlendi. Bu çalışmada benzer yönleri olan iki vakada aynı varyant saptayarak ilgili gen varyantının patojenitesini kendi açımızdan değerlendirme ve güçlendirme imkanı bulduk. Olgularımızın klinik ve moleküler açıdan Loeys-Dietz sendromu

tip 1 ile uyumlu olduğu kanaatine varılmıştır. İki olgumuzda izlenen cilt bulguları ve psikotik, psikiyatrik problemler şu ana kadar Loeys-Dietz sendromu tip 1 olgularında bildirilmemiş bulgulardı. Loeys-Dietz sendromu ile ilişkili olgularda saptadığımız varyantların özeti Tablo 5.3.'da özetlenmiştir.

Tablo 5.3. LDS Olgularımızda Saptanan Varyantların Listesi

Olgu	Gen	Varyant	Ekzon	Domain	ACMG	Clinvar	Tanı
MH-15	<i>TGFBR2</i>	c.1574C>G, p.Pro525Arg heterozigot	7	Cyt protein kinaz DXI	MP	-	Loeys- Dietz tip 2
MH-29	<i>TGFBR2</i>	c.1413G>T, p.Glu471Asp heterozigot	6	Cyt protein kinaz DIX	KÖB	-	Loeys- Dietz tip 2
MH-28	<i>TGFBR1</i>	c.71C>T, p.Ala24Val heterozigot	1	Ekstraselüler domain	KÖB	*RCV000794608 *RCV001805861	Loeys- Dietz tip 1
MH-42	<i>TGFBR1</i>	c.71C>T, p.Ala24Val heterozigot	1	Ekstraselüler domain	KÖB	*RCV000794608 *RCV001805861	Loeys- Dietz tip 1

MP: muhtemel patojenik, KÖB: klinik önemi bilinmeyen.

MH-26, olgumuzda saptadığımız varyant hakkında araştırma yaptığımızda aynı varyant bildirilen olgu saptanmayınca yeni mutasyon olarak değerlendirildi. Olgumuzda saptanan birçok bulgu KKA vakalarında bildirilmiştir. Ancak şunu da belirtmek gerekir KKA'nın karakteristik bulgularından olan buruşuk kulaklar olgumuzda mevcut değildi. İlave olarak olgumuzda sağ multikistik böbrek ve buna bağlı nefrektomi öyküsü, kriptorşidizm, pes planovalgus izlenmiştir. KKA'lı olgularda piyeloüretal darlık bildirilmiştir. *FBN2* genini içeren 5q22.3q23.3 gen delesyonuna sahip bazı olgularda böbrek problemleri tarif edilmiştir (348). Bu da aslında kistik böbrek gibi anomalilerinin fenotipik olarak izlenebileceğini düşündürmektedir ancak ileri çalışmalar ile aydınlatılması gerekmektedir. Kriptorşidizm ve pes planovalgus da literatüre katkı sağlayabileceğini düşündüğümüz bulgulardı. *ASPH* gen varyantı

açısından literatür taraması yaptığımızda aynı varyanta sahip yüz dismorfizmi, lens sublüksasyonu, yüksek miyopi, spontan subkonjonktival bleb oluşumu, keratokonus, mikrosferofaki bulguları izlenen iki Suriyeli kardeş olguda bildirildiği izlendi (360).

MH-53, olgumuzun 16p13.11 duplikasyon sendromu açısından klinik bulgularını değerlendirecek olursak geniş 45 vaka serilik bir çalışmada duplikasyon sendromuna sahip bireylerde hipotoni, beslenme güçlükleri, gelişimsel gecikme, motor becerilerde gecikme, konuşmada gecikme, öğrenme güçlüğü, entelektüel gerilik, nöbet, otizm spektum bozukluğu, uyku bozuklukları, benzer yüz dismorfizmi (epikantus, kısa palpebral fissürler vb.), kardiyak anomaliler (AD, AY, AS, sol ventrikül hipertrofisi, PS, biküspit aort), oküler problemler (okülomotor apraksi, hipermetropi, miyopi, ambliyopi, iki taraflı optik nöropati, strabismus, nistagmus, ptozis, korneal opasite), beyin MRG bulguları (vermis hipoplazisi, displastik serebellar hemisfer, silvian anevrizma, parsiyel korpus kallozum agenezisi, Dandy-Walker malformasyonu, hipoplastik koklear sinir, miyelinizasyonda gecikme) ve ekstremitte anomalileri (uzun el parmakları, derin palmar kırışıklıklar, klinodaktili, tek transvers palmar çizgi, kısa el parmakları, proksimale yerleşimli el baş parmağı, pes ekinovarus, valgus deformitesi, pes planus), intrauterin gelişme geriliği, hemanjiom, yarık dudak, umbilikal herni, inguinal herni, renal duplikasyon, ektopik testis, kriptorşidizm ve sağırılık bildirilmiştir (361). Aynı çalışmada duplike olan segmentin büyüklüğünün fenotipin şiddeti üzerinde etkili olmadığı da dile getirilmiştir. DECIPHER veritabanı (<https://www.deciphergenomics.org>) incelendiğinde olgumuzda duplike olan bölgede hastalık ilişkili *ABCC1*, *MYH11*, *ABCC6* ve *NDE1* genleri yer almaktadır. *ABCC1* geni ‘Sağırılık, otozomal dominant 77 (MIM 618915)’ hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. *ABCC6* geni otozomal dominant kalıtım paterni gösteren ‘Psödoksantoma elastikum, forme fruste’ hastalığı ile ilişkilendirilmektedir. *MYH11* geni otozomal dominant kalıtım paterni gösteren ‘Ailesel torasik aort anevrizması 4’ ile ilişkilendirilmektedir. *NDE1* geni ise otozomal resesif kalıtım paterni gösteren ‘Lisensefali 4 (mikrosefali ile) (MIM 614019)’ ve ‘Mikrohidranensefali (MIM 605013) allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Olgumuzun klinik bulgularının neredeyse tamamı 16p13.11 duplikasyon sendromu ile uyumludur, ilave olarak olgumuzda DEHB, GKD, VÜR, ASD, pektus ekskavatum ve bildirilmemiş beyin MRG bulguları mevcuttu. Olgumuzda marfanoid özellikler ve eklem laksitesi de mevcut olduğundan ilave bulgular açısından TED tabanlı marfanoid habitus gen paneline alındı. *FBN2* geninde ekzon 12’de ve proteinin TGFBP domaini etkileyen heterozigot değişim saptanması ile KKA moleküler tanısı da konulmuş oldu. KKA olgumuzda saptanan ASD’yi açıklamaktadır. Eklem dislokasyonları sendromda bildirildiğinden dolayı

olarak olgumuzda mevcut olan GKD’de açıklanabilir. VÜR ve DEHAB bildirilmeyen bulgular arasındadır. KKA ilişkili iki olgumuzda tespit ettiğimiz varyantların özeti Tablo 5.4.’de özetlenmiştir.

Tablo 5.4. KKA Olgularımızda Saptanan Varyantların Listesi

Olgu	Gen	Varyant	Ekzon/İntron	Domain	ACMG	Clinvar	Tam
MH-26	FBN2	c.255-9C>A heterozigot	İntron 1	-	KÖB	-	Konjenital kontraktürel araknodaktili
MH-53	FBN2	c.1720A>G, p.Ile574Val heterozigot	Ekzon 12	TGFBP #05	KÖB	KÖB • RCV000246071 • RCV000765802 • RCV000810490	Konjenital kontraktürel araknodaktili

KÖB: klinik önemi bilinmeyen

MH-39, olgumuzda saptanan heterozigot *COL9A1* geni varyantı açısından OMIM ilişkili fenotipleri değerlendirdiğimizde olgumuzun klinik bulgularını tam anlamıyla karşılayan bir fenotip izlenmemiştir. Olgumuzda mevcut olan yüksek frekanslardaki işitme kaybı ve skolyoz Stickler sendromunda bildirilmiş bulgular arasında yer almaktadır. Ancak oküler tutulum lehine bulgu muayenesinde saptanmamıştır. Olgumuzun klinik tanısı şu an için belirsizliğini korumaktadır. Literatür taramasında ilgili gen varyantı ile ilgili çalışmaya ulaşılamadı. Tek bir vaka bu çıkarımda bulunmak için yeterli olmasa da *COL9A1* geni ilişkili fenotipik özellikleri Stickler sendromundan farklı yeni bir fenotip olma ihtimali açısından yeterince veri olmasa da fonksiyonel çalışmalar planlanabilir.

MH-32, olgumuzda işitme testinde patoloji saptanmaması ve kalıtım paterni göz önüne alındığında ilgili sendromlardan önceden Stickler sendromu tip 3 olarak bilinen otozomal dominant kalıtım paterni gösteren Otospondilomegalepifizyel displazi klinik tanısı diğerlerine göre bir adım öne çıkmaktadır. Ancak olgumuzun fenotipik bulguları bu sendrom açısından da yetersizdir. Klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla çalışılan aile segregasyonunda annede de aynı varyant heterozigot saptanmıştır. Annenin bilinen bir rahatsızlık öyküsü olmadığı ifade edildi. Bu durumda ilgili gen varyantının olgumuzun klinik durumunu açıklamadığı yönünde güçlü kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Ancak dayıda MVP, MY gibi benzer kardiyak bulgular olduğundan dolayı annede ekspresivite farklılığı veya azalmış penetrans ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır.

MH-44, olgumuzu saptadığımız varyantın sebep olduğu allelik hastalıklar açısından değerlendirdiğimizde Fibrokondrojenezis 1 otozomal resesif kalıtım paterni gösterdiğinden ve kısa boy, rizomelik kısalık gibi fenotipik bulgular gösterdiğinden klinik tabloyu açıklaması ön planda beklenmemektedir. Marshall sendromu da benzer şekilde kısa boy ve spondiloepifizyel displazi gibi klinik bulgular içerdiğinden dolayı ekarte edildi. İşitme açısından problem tariflemeyen olgu yakın zamanda KBB poliklinik başvurusunun olmadığını ifade etti. Yüksek frekanslı işitme kaybı açısından değerlendirilmek üzere konsülte edilmesi planlandı. Stickler sendromu tip 2 açısından değerlendirme yapacak olursak işitme ve göz bulguları olgumuzda mevcut değildi, sadece uzun ve ince el, ayak parmakları kısmi karşılayabilecek iskelet bulguları arasında düşünülebilirdi fakat bu bulgular spesifik olmadığından dolayı mevcut sendrom açısından elimizde yeterince bulgu yoktu. Olgumuz göz muayenesinin doğal olduğunu dile getirdiğinden dolayı *ADAMTSL4* geni ilişkili genotipik değişikliklerin olgumuzun klinik tablosunu açıklamadığı kanaatine varılmıştır. Olası yeni bağ dokusu bozukluğu fenotipi açısından fonksiyonel çalışmalara ve ileri moleküler analizlere ihtiyaç olduğu da açıktır.

MH-18, olgumuzda tespit edilen varyant açısından literatür taramasında ilgili gen varyantı ile ilgili çalışmaya ulaşamadı ve yeni mutasyon olarak değerlendirildi. 'Mikrosferofaki ve/veya megalokornea, ektopia lentisli ve sekonder glokomlu veya glokomsuz' tanısı konulan olguda ilgili sendrom bulguları açısından değerlendirdiğimizde kulaç uzunluğunun boya oranı artmamıştı, pektus deformitesi mevcut değildi, ancak cilt ve dişleri de benzer şekilde normaldi. Oküler bulgularının tamamı da sendromda bildirilen klinik bulgular arasındaydı. Aynı zamanda TED analizinde *GLE1* geninde ekzon 7 c.1091delC, p.Pro364fs heterozigot ACMG kriterlerine göre muhtemel hasar verici (PVS1, PM2) varyant saptanmıştır. *GLE1* geni 'Ön boynuz hücre hastalığı olan doğuştan artrogripozis' ve 'Ölümcül doğuştan kontraktür sendromu 1' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. *GLE1* geni ile ilişkili iki fenotip de otozomal resesif kalıtım paterni göstermektedir, varyant heterozigot olduğundan saptanan değişimin hastalık tablosu oluşturmaması beklenmemektedir.

MH-21, olgumuzda saptanan varyant açısından araştırma yapıldığında mevcut değişimin daha önce literatürde bildirilmiş olması ile birlikte çalışmadaki olgunun klinik bulgularına ulaşamadığıdır. Klasik tip Ehlers-Danlos sendromu tanı kriterlerinde majör bulgular arasında yer alan cilt hiperekstansibilitesi ve atrofik skar, jeneralize eklem hiper mobilitesi olgumuzda mevcut değildir. Minör bulgular arasında yer alan kolay morarma, yumuşak, kadifemsi cilt, cilt fragilitesi, molluskoid psödötümör, subkutanöz sferoidler, herni, epikantus, eklem hiper mobilitesi komplikasyonları ve alie öyküsü de mevcut değildi. Birlikte

değerlendirildiğinde olgumuzda saptanan genotipik değişikliğin klinik tablosunu açıklamadığı kanaatine varılmıştır. Diğer allelik hastalık olan Fibromusküler displazi, multifokal hastalığı açısından değerlendirdiğimizde ise uvulanın normal olması, eklem ve cilt bulguları olmaması, arteriyel anevrizma saptanmaması ile klinik tabloyu açıklamadığı düşünüldü. Patojenitesinin aydınlatılabilmesi amacıyla aile segregasyonu planlandı.

MH-33, ilgili gen varyantı açısından literatür taramasında ve HGMD online veritabanında ilgili varyant tespit edilmedi ve yeni mutasyon olarak değerlendirildi. Aynı zamanda insidental olarak TED analizinde *TBX22* geninde intron 4'de c.459-5T>A, rs200060292 hemizigot ACMG kriterlerine göre klinik önemi bilinmeyen (PM2, BS2) varyant ve *ALG8* geninde ekzon 10'da c.1090C>T, p.Arg364* rs376161880 heterozigot patojenik (PVS1, PM2, PP5) varyant tespit edilmiştir.

MH-45, olgumuzda literatür taramasında ilgili gen varyantı açısından gönderiye ulaşamadı. Yeni mutasyon olarak değerlendirildi. ACMG kılavuzlarına göre splicing (ekzon/intron kesişim) bölgesinde yer aldığından hasarlayıcı etkisi olabileceği bildirilmiştir. Olgumuz fenotipik olarak da çoğu bulgusu ile Ehlers-Danlos sendromu, kifoskolyotik tip 1 ile uyumludur. Ancak olgumuzda skolyoz olmaması ilginç bir bulgu olarak kaydedilmelidir.

MH-54, olgumuzda *TNXB* geni ekzon 3'de saptanan c.1624G>A, p.V542M varyantı açısından literatür taraması yaptığımızda önceden bildirildiği saptandı, ancak bildirilen olgunun klinik bulguları hakkında bilgiye ulaşamadı. Ekzon 8'de saptadığımız c.3298G>C, p.Asp1100His heterozigot varyantı literatür taramasında tespit edilmedi ve yeni mutasyon olarak değerlendirildi. Ehlers-Danlos sendromu klasik benzeri tip 1 hastalığı açısından klinik değerlendirme yaptığımızda ise olgumuzda saptanan eklem laksitesi, kolay morarma, yüksek-dar damak, dişlerde kalabalıklaşma, pes planus, klinodaktili, stria, Raynaud fenomeni ve eklem ağrısı uyumlu bildirilen bulgular arasında idi. İlgili sendromda izlenen bulgular açısından kardiyolojik olarak değerlendirmesinde anomali saptanmadı. Genitoüriner sistem muayenesi de normal olarak değerlendirildi. Miyopatik özellikler bildirildiğinden dolayı EMG açısından yönlendirildi. Olgumuzda literatür verilerinden farklı olarak skolyoz ve pektus karinatum mevcut idi. Panel testimiz TED tabanlı gerçekleştirildiği için sonrasında bu klinik özellikleri açıklayabilecek genotipik değişiklikler açısından değerlendirme yaptığımızda ek varyant izlenmedi. Aile segregasyon çalışması sonrasında olgumuzda birleşik heterozigotluk durumu kesinleştirildi. Bunun yanında c.1624G>A varyantı annede homozigot olarak saptandı ve bu durum bize annenin de Ehlers-Danlos sendromu klasik benzeri tip 1 fenotipine sahip olduğunu göstermektedir. Farklı olarak teyzede ilgili fenotip açısından klinik bulgular yüksek oranda uyumlu olmasına rağmen moleküler analiz sonuçları bu tanıyı desteklememektedir. Teyzede

sadece ilgili gen varyantları açısından Sanger dizileme çalışıldı, tüm gen dizi analizinin tanısında faydalı olabileceği düşünöldü. Aynı zamanda olgumuzun teyzesinde torasik aort sendromu mevcuttur. Olgumuz, anne ve teyzesinin yüz bulguları birbirine benzemektedir bunun yanında ilgili sendromun yüz dismorfizmi hakkında yeterince bilgiye ulaşamadı.

MH-35, olgumuzda tekrarlayan fraktürler, kardiyak anomali, gri-mavi sklera ve skolyoz bulunmadığından dolayı allelik hastalıkların olgumuzun klinik tablosunu açıklamadığı kanaatine varıldı. Klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla çalıştığımız aile segregasyon çalışmasında aynı varyant heterozigot olarak annede de saptanmıştır. Annede *COLIA2* ilişkili fenotiplerle ilgili klinik bulgu olmadığından dolayı ilgili genotipik değişikliğin olgunun mevcut klinik tablosunu açıklamadığı kanaatine varılmıştır.

MH-47, olgumuzda *COLIA1* geni varyantı açısından literatür taraması yaptığımızda 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada aynı gen varyantı tespit edilen erkek olgunun tanısı Osteogenezis İmperfekta tip 4 olarak bildirilmiştir. Olguda mavi sklera ve Dİ izlenmediği, yıllık olarak kırık sayısının 0.3 olduğu ve kırık bölgesinin de femur olduğu, ilave olarak da olguda entelektüel gerilik mevcut olduğu çalışmadan ulaşabildiğimiz bilgiler arasında yer almaktaydı (362). MH-47, olgumuzda mavi sklera ve dentinogenezis imperfekta literatürle uyumlu olarak izlenmedi. Olgumuzun entelektüel durumu normaldi. Sağ radius başında düşme sonrası 2 defa fraktür öyküsü dile getirildi. Aynı zamanda olgumuzda tibiada eğilme mevcut idi. Bütün bulguları birlikte değerlendirdiğimizde ilgili gen varyantının Kombine osteogenez imperfekta ve Ehlers-Danlos sendromu 1 fenotipine yol açtığı yönündeki düşüncelerimiz devam etmektedir. Çünkü Osteogenezis İmperfekta tip 4 fenotipinde işitme kaybı ve Dİ beklenen klinik bulgular arasında yer almaktadır. Ayrıca olgumuzda eklem laksitesi mevcuttu ve kolay morarma, yüzeysel venöz damarlarda belirginleşme de izlendi. Aynı zamanda pektus ekskavatum, pes planovalgus, GER, astım, üriner inkontinans, yüz dismorfizmi gibi klinik bulgular da *COLIA1* geni ilişkili fenotiplerde bildirilmemiş klinik bulgular arasında idi. Olgumuzun literatüre klinik ve moleküler olarak katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Tablo 5.5. NOTCH1 Geninde Saptanan Varyantların Listesi

Olgu	Gen	Varyant	ACMG	Clinvar
MH-17	NOTCH1	c.1750G>A, p.Val584Ile heterozigot (rs763886355)	KÖB (PP2)	KÖB RCV001349486 RCV001527334

MH-25	NOTCH1	c.1972A>G, p.Lys658Glu heterozigot (rs1260932753)	KÖB (PM2, PP2)	KÖB Kardiyovasküler fenotip (RCV000617959)Adams- Oliver sendromu tip 5 (RCV000703349)
MH-30	NOTCH1	c.4918G>A, p.Ala1640Thr heterozigot (rs97618697)	KÖB (PM2, PP2, BP4)	KÖB Adams-Oliver sendromu tip 5 (RCV000544764)
MH-38	NOTCH1	c.4918G>A, p.Ala1640Thr heterozigot (rs976118697)	KÖB (PM2, PP2, BP4)	KÖB Adams-Oliver sendromu tip 5 (RCV000544764)
MH-40,41	NOTCH1	c.454G>A, p.Gly152Ser heterozigot (rs750242131)	KÖB (PM2, PP2)	KÖB Adams-Oliver sendromu tip 5 (RCV000476532) KÖB Ailesel torasik aort anevrizması ve diseksiyonu (RCV001798838) KÖB (RCV001805069)

KÖB: klinik önemi bilinmeyen

TED tabanlı marfanoid habitus YND gen panelinde yer alan *NOTCH1* gen varyantı olgu serimizde aralarında akrabalık olmayan 5 aileden 6 farklı olguda varyant tespit edilmiştir ve Tablo 28’de özetlenmiştir.

MH-17, olgumuzda *NOTCH1* ve *LTBP2* genlerinde saptanan varyantlar daha önce literatürde bildirilmiş olmakla birlikte ilgili çalışmalardaki olguların fenotipleri hakkında bilgiye ulaşamadı. MH-30 olgumuzun klinik tanısı Ehlers-Danlos sendromu vasküler tip gibi görünse de aynı varyant annede de saptanmıştır ancak aile takiplere düzenli devam

etmediğinden ayrıntılı bilgi elde edilemedi. *NOTCH1* geni varyantı bu anlamda hala olgumuzun moleküler tanısı için adaylığını korumaktadır. MH-38, olgumuzda mevcut olan klinik bulgular *NOTCH1* geni ilişkili iki fenotipte de bildirilmemiştir. İn siliko tahmin araçları, OMIM ilişkili fenotiplerle klinik olarak uyumsuzluk vb. göz önünde bulundurulduğunda varyantın iyi huylu olma ihtimali güçlü görünmektedir, ancak Tablo 29’da görüldüğü üzere olgunun klinik bulguları aynı gende varyant saptadığımız diğer olgularla benzerlik göstermektedir. Olgumuzun bulgularının literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz, fonksiyonel çalışmalara ve ileri moleküler analizlere, aile segregasyonuna ihtiyaç olduğunu da belirtmek gerekmektedir. MH-40 ve MH-41, iki kardeş olgumuzda *NOTCH1* geninde saptadığımız varyant açısından literatür taramasında ilgili gen varyantı 2015 yılında yayınlanan biküspit aorta genetik etyolojisi ile ilgili bir çalışmada bildirilmiştir (363). Kardiyolojik açıdan değerlendirmelerinde herhangi bir problem saptanmamıştır. Klinik öneminin belirlenebilmesi amacıyla aile çalışması planlandı. Annede de ilgili gen varyantı heterozigot olarak saptandı. Benzer etkilenmiş iki kardeşte aynı varyantın saptanması bizim açımızdan oldukça değerlidir, annede aynı varyantın saptanması değişken fenotip ihtimalini güçlendirmektedir. Annenin ilgili gen varyantı açısından ayrıntılı bir klinik değerlendirmeye tabi tutulması gereklidir. MH-25, olgumuzda ise ilgili gen varyantı açısından literatür taraması yaptığımızda Clinvar veritabanında Adams-Oliver sendromu tip 5 ile ilişkili önemi bilinmeyen 3 giriş tespit edilse kendi olgumuz açısından değerlendirdiğimizde ilgili fenotipe benzemediği düşünüldü. Aynı zamanda çalışma veya yayın da tespit edilememiştir. Olgumuzda aort kökü dilatasyonu ve MFS sistemik skoru 10 puan olmasından dolayı marfanoid özellikler belirgindi ve ilginç bulgu olarak not edildi.

NOTCH1 gen varyantı saptanan bireylerde kardiyak anomalilerin yanı sıra miyoklonik epilepsi, öğrenme güçlüğü, yüksek derecede miyopi bildirilen bulgular arasındadır. Olgularımızda belirtilen klinik bulguların hiçbiri mevcut değildi, olgu serimizde tablo 29’da izlendiği üzere marfanoid özellikler ve bağ dokusu bozuklukları bulguları belirgin olarak izlenmekteydi. Olgularımızda benzer klinik bulguların mevcut olması *NOTCH1* geni ile ilişkili yeni bir fenotipin tanımlanması ihtimalinin çok da uzak olmadığını bize göstermektedir. Olgu serimizde fonksiyonel çalışmalar ve ileri moleküler analizler yapılması gerekmektedir. Literatüre ciddi katkı sağlayacağı düşüncesi içerisindeyiz.

Tablo 5.6. NOTCH1 Gen Varyantı Tespit Edilen Olguların Klinik Özellikleri

	MH-17	MH-25	MH-30	MH-36	MH-40-41
Kas-iskelet sistemi	Araknozdağıllı Klinikdağıllı Pektus ekskavatum/karınatum Hindfoot deformitesi	Araknozdağıllı Pes planovalgus Pektus ekskavatum/karınatum Uzun boy Hindfoot deformitesi	Araknozdağıllı Artrik kılıç uzunluğu/boy oranı Pektus ekskavatum Uzun boy PİF eklemlerinde belirginleşme	Araknozdağıllı	Araknozdağıllı Hindfoot deformitesi
Kardiyovasküler	MVP, MY	AD	PY	MVP, MY	
Oküller		Normal	Normal		Miyopi Astigmatizm
Cilt	Sıra Cafe au lait		Sıra	* Kolay morarma * Yarılarında geç iyileşme	Göz kapığında hipopigmente cilt lezyonu (yünlüğü?) (MH-41) Hiperpigmente cilt lezyonu (MH-41)
Düzenli	(+)	(++)	(+)	(+)	(++)
Vertebra	Omuz asimetrisi Skolyoz	Skolyoz	Skolyoz	Skolyoz	Skolyoz
Diğer	• Akseptuar menek boğu • Precauriküler tag	• Eyre 2 osteokondral lezyon • Tarti alınında gerilik • Tek transvers palmar çizgi • Eklemler laksetisi	• Beyin MRG bulgusu (heteroloji?) • EEG anomalisi (odbet yok) • Mikroserfali (sinirde) • Hipospadias • Adenoid hipertrofi	• Tarti alınında geçikme • Protrüzyo asenbali • Madding deformitesi • Geniş ayak baş parmağı	• İcine kapamılık (MH-40) • PİF ve DİF eklemler bölgelelerinde belirginleşme • Örtner inkoninans (MH-41) • Eklemler laksetisi • Konuşmada geçikme • Tekrarlayan inguinal herni • Polihidramniyoz
MFS sistematik skora	5 puan	10 puan	4 puan	4 puan	5 puan
Ayrıca evliliği	(-)	(++)	(-)	(-)	(-)

MH-19, olgumuzda saptanan varyant açısından literatür taraması yaptığımızda herhangi bir çalışmada tespit edilmediği sonucuna ulaşıldı. Yeni mutasyon olarak değerlendirildi. Olgumuzda radioulnar sinostoz ve kraniosinostoz mevcut değildi. EKO'da patoloji saptanmadı. *SMAD6* geni ile ilişkili fenotipler ile klinik olarak olgumuz uyumlu değildi. *SMAD6* proteininin TGFB (Transforming growth faktör beta) sinyal yolağında görev aldığını düşündüğümüzde bağ dokusu bozukluğuna sebep olabilmesi bizim açımızdan sürpriz değildir, tek olgu ile ve fonksiyonel çalışmalar olmadan bu çıkarım eksik kalsa da olgumuz klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde yeni bir bağ dokusu bozukluğu olabileceği düşünüldü. Mevcut değişimin patojenitesinin aydınlatılabilmesi amacıyla aile üyelerine segregasyon istendi.

LTBP3 geninde varyant saptadığımız MH-20 ve MH-49 olgularımız açısından değerlendirme yapılırsa iki olgumuzda da saptanan varyant hakkında literatür taramasında çalışmaya ulaşılamadı. MH-20, olgumuz OMIM'de belirtilen *LTBP3* geni ilişkili iki fenotip açısından değerlendirildiğinde olgumuzun boyu normal aralıkta olduğundan ve brakiyolmi izlenmediğinden iki allelik hastalık ile bazı noktalarda klinik örtüşme olsa da klinik tabloyu açıklamadığı sonucuna varılmıştır. Olgumuzda makrozomik doğum, konjenital hipotonisite, ASD, VSD, strabismus, pektus ekskavatum, skolyoz, araknodaktili ve klinodaktili gibi *LTBP3* ilişkili fenotipler de bildirilmemiş bulgular mevcuttu. İn siliko parametrelerin hasar verici olabileceği tahminleri ile birlikte mevcut varyantın olgumuzun klinik tablosunu açıklayabileceği düşünüldü. MH-20, MH-49 olgularımız birlikte değerlendirildiğinde *LTBP3* geni ilişkili marfanoid özelliklerin belirgin olduğu yeni bir bağ dokusu bozukluğu fenotipi tanımlanması gerektiği konusunda kanıtlarımız güçlü görünmektedir. Fonksiyonel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

MH-27, olgumuzda tespit edilen *FLNA* geni varyantı açısından değerlendirme yapıldığında 'FG sendromu 2', 'Kardiyak kapak displazisi, X'e bağlı', 'Konjenital kısa bağırsak sendromu', 'Frontometafizyal displazi 1', 'Heterotopi, periventriküler, 1', 'Bağırsak psödoobstrüksiyonu, nöronal', 'Melnick-Needles sendromu', 'Otopalatodijital sendrom, tip 1', 'Otopalatodijital sendrom, tip 2' ve 'Terminal kemik displazisi' allelik hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Aynı varyant annede heterozigot olarak saptandı, dayıda da benzer fenotipik bulgular tariflenmesi üzerine ön planda X'e bağlı resesif kalıtılan hastalıklar düşünüldü. *FLNA* geni ilişkili fenotipler açısından değerlendirme yaptığımızda olgumuzun klinik bulgularını açıkladığını düşündüğümüz biküspit aorta ve kardiyak anomalilerden dolayı Kardiyak kapak displazisi, X'e bağlı hastalığıdır. Ancak ilgili fenotip de olgumuzun bulgularının büyük çoğunluğunu karşılamamaktadır. Aynı zamanda *MYLK* geninde varyant

saptanan olguda aort anomalilerinin nedeni iki genotipik değişiklik de olabilir veya ikisi birlikte fenotipi ağırlaştırabilir. Tüm bu bilgiler ışığında *FLNA* geni ilişkili X'e bağlı kalıtılan yeni bir fenotip olduğu ve olgumuzda harman fenotip olduğu düşüncesi içerisindeyiz. Fonksiyonel çalışmalar ve aynı varyanta sahip olguların bildirilmesiyle bu tezimizin güçleneceği yönünde şüphemiz yoktur.

MH-56, olgumuzda saptanan *MYH11* geni varyantı açısından literatür taramasında aortopatili olgulara çalışılan YND verilerinin paylaşıldığı bir çalışmada aynı varyant bildirilmiştir (333). Olgumuzun kardiyolojik bulguları haricindeki mikrosefali, tartı alımında gerilik, konuşmada gecikme, inguinal herni, skolyoz, araknodaktili, el bileği ve başparmak işareti bulgularını açıklayabilecek herhangi bir varyant saptanmadı.

LRP4 geninde varyant saptadığımız MH-52 ve MH-57 olguları açısından değerlendirme yapacak olursak ilgili gen varyantının olgularımızın klinik tablosunu açıklamadığı düşünülmektedir, ancak olguların ilgili gen ilişkili fenotipler açısından değerlendirebilmek için elimizdeki veri yeterli değildir, yeniden muayene edilmesi ve değerlendirilmesi gerekmektedir. ACMG kriterleri iki olgumuzdaki varyant için klinik önemi bilinmeyen olarak sınıflandırma yapsa da klinik açıdan iyi huylu gibi görünmektedir. İki varyant da literatürde bildirilmiş olmasına rağmen olgular hakkında klinik bilgiye ulaşılamadı. İki olgu açısından varyant sınıflaması takibi, detaylı muayene ve YND verilerinin yıllık yeniden analizi en ideal seçenekler olarak düşünüldü.

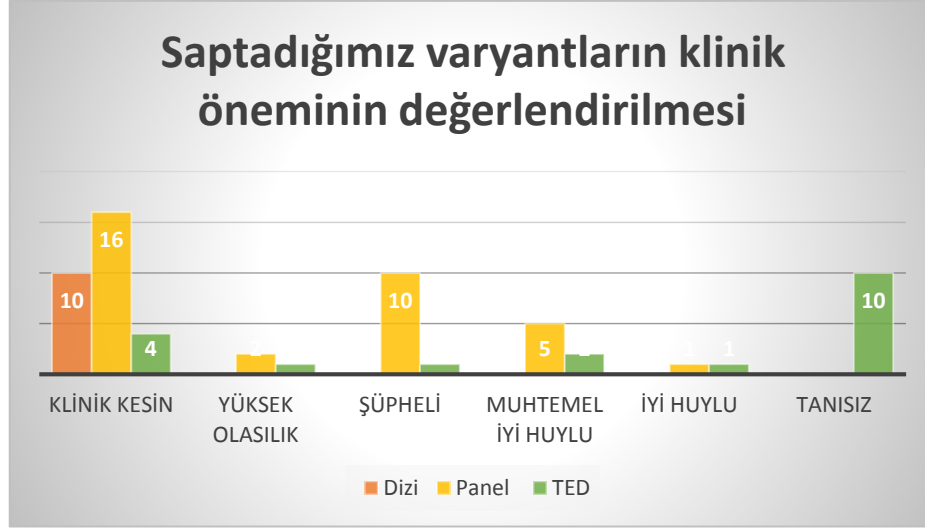
MH-34, olgumuzda saptanan *TRPM4* geni varyantı açısından literatür taraması yaptığımızda gönderi tespit edilmedi ve yeni mutasyon olarak değerlendirildi. Mevcut değişim olgumuzun senkoplarını açıklamaktadır. Ancak olgumuzda izlenen pektus ekskavatum, uzun boy, araknodaktili, hafif artmış kulaç uzunluğu, MY gibi bulguları açıklamamaktadır. TED analizinde ilave klinik bulguları açıklayabilecek varyant izlenmemiştir. Şu an için olgumuzun tanısı Ailesel ilerleyici kalp bloğu tip 1b olsa da ek bulgular açısından YND verilerinin yıllık yeniden analizi hakkında aileye ek önerilerde bulunuldu.

MH-50, olgumuz açısından değerlendirme yapacak olursak *OBSLI* geninde saptanan varyant daha önce literatürde bildirilmemiş olmakla birlikte ACMG kılavuzlarına göre erken terminasyona yol açtığından hasarlayıcı etkisi olabileceği belirtilmiştir. Klinik anlamda ise olgumuzda mevcut olan 5. parmak kısalığı, hafif yüz dismorfizmi, pektus deformitesi gibi bulguları açıklamaktadır. Olgumuzda belirgin topuk yoktu. Birlikte değerlendirildiğinde

olgumuzun tanısının 3M sendromu tip 2 olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak hipotoni, nöromotor gerilik, kardiyak anomaliler ve hipotiroidi bildirilmemiş bulgular arasındadır. Olgumuzda ikinci bir genotipik değişiklik olduğu açıktır. Mevcut klinik bulgularla olguda ön planda Williams-Beuren sendromu düşünüldü. Karyotip analizi ve Williams-Beuren sendromu FISH istendi, normal olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanıda düşünülen diğer mikrolelesyon sendromları açısından array-CGH istenmesi düşünüldü.

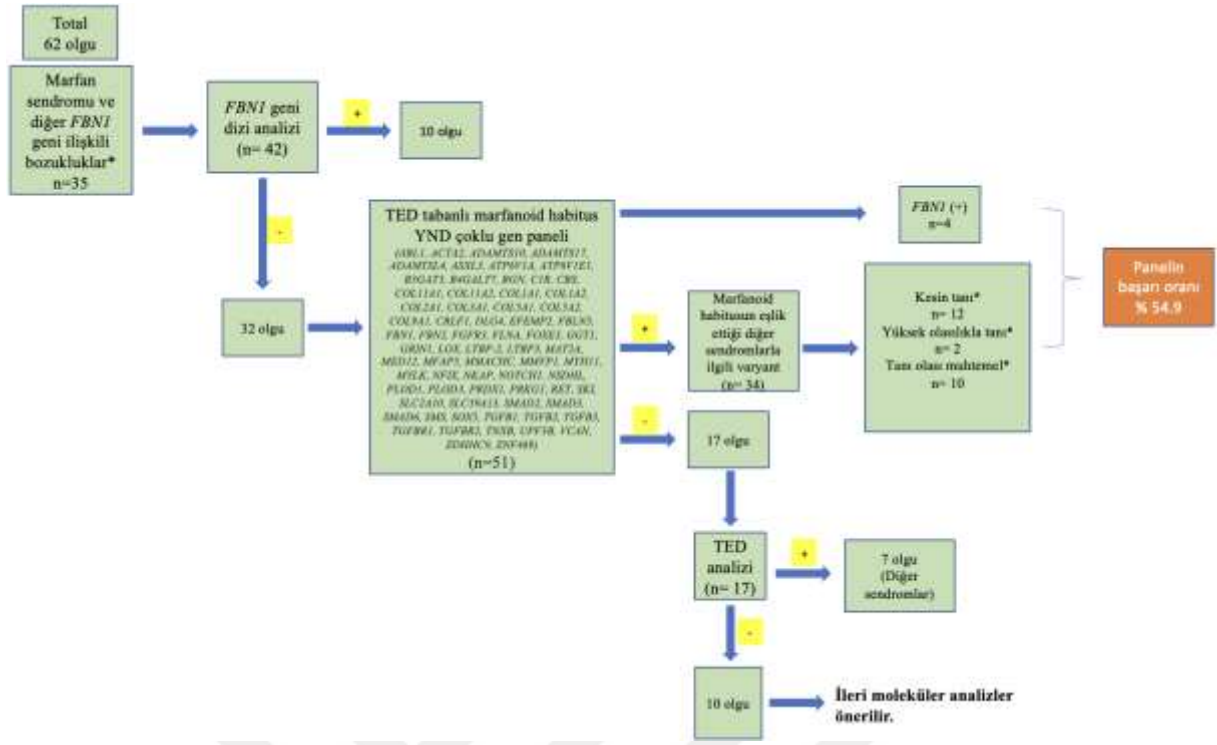
MH-58, olgumuzda saptanan *ASXL3* geni varyantı açısından literatür taraması yaptığımızda çalışma olmadığı izlendi ve yeni mutasyon olarak değerlendirildi. Olgumuzun klinik bulgularının çoğu ilgili genotipik değişiklik ile uyumlu olarak değerlendirildi ve olgumuzun tanısının kesinleştiği kanaatine varıldı. Bunun yanında olgumuzda Bainbridge-Ropers sendromunda şimdiye kadar bildirilmemiş hipotiroidi, timik kist ve 3. brankial kleft kisti, hindfoot deformitesi, el bileği işareti bulgusu, dirseklerde ekstansiyon kısıtlılığı ve kolay morarma bulguları mevcuttu. Olgumuza ek fenotipik bulgular açısından çalışılan TED analizinde bulguları açıklayabilecek varyant saptanmadı. Ek fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç olduğu açık olsa da belirttiğimiz klinik bulguların literatüre ciddi katkı sağlayacağı düşünüldü.

Olgu grubumuzda tespit edilen varyantların klinik öneminin tam manasıyla belirlenebilmesi amacıyla ACMG sınıflaması, Clinvar ve HGMD veri tabanı sonuçları ve olguların klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri kliniğimizde değerlendirilerek sonuçlar 5 kategoriye (klinik olarak kesin, klinik olarak yüksek olasılık, klinik olarak şüpheli, muhtemel iyi huylu ve iyi huylu) ayrıldı. İlk 3 kategoride varyant tespit edilen olgular pozitif kapsamında değerlendirildi. 16 olguda klinik olarak kesin, 2 olguda klinik olarak yüksek olasılık ve 10 olguda ise klinik olarak şüpheli sonucuna varıldı. Şekil 164'de *FBNI* geni dizi analizi, marfanoid habitus YND çoklu sanal gen paneli ve TED analizi sonuçlarında tespit edilen varyantların klinik ilişkileri gösterilmektedir.



Şekil 5.2. Tespit edilen varyantların klinik önemi.

Panel testimiz sonucunda 62 vakalık serimizde 51 olgumuza çalışılan YND gen paneli sonuçları değerlendirildiğinde 4 olguda *FBNI* geninde olmak üzere toplamda 16 olguda klinik olarak kesin tanı, 2 olguda yüksek olasılıkla klinik tanı ve 10 olguda klinik şüpheli olmak üzere 28 olgumuzda varyant tespit edilmiştir. Dizayn ettiğimiz panelin başarı oranı klinik olarak kesin, yüksek olasılıklı ve şüpheli varyantlar özelinde değerlendirildiğinde yaklaşık olarak %54.9 olarak saptandı. Klinik değerlendirme ve moleküler analiz sonuçlarına göre kesin tanı olan olgular özelinde değerlendirildiğinde ise panel başarı oranı %31.3'dür. Vaka serimizdeki 10 olgumuz *FBNI* geni dizi analizi ile tanı almıştı. Bu 10 olgumuz da panel grubuna dahil edildiğinde yeni nesil dizileme gen panelimizin başarı oranı %62.2'lere çıkmaktadır. Panelimiz TED tabanlı olduğundan dolayı varyant saptanmayan olgulara yönelik gerçekleştirdiğimiz TED analizi sonucunda sadece 7 olguda 6 farklı gende (*ASPH*, *COL10A1*, *TRPM4*, *OBSL1*, *LRP4*, *MMP21*) varyant saptanmıştır. Bu da aslında bizim panelimizin gayet verimli olduğunu bize gösteren bir bulgudur. TED analizi ile birlikte total olarak değerlendirildiğinde ise 49 olguda varyant saptanmıştır. 10 olguda ise gerçekleştirdiğimiz moleküler testler sonucunda klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmadı. Şekil 5.3.'de moleküler tanı sürecinde uyguladığımız strateji ve başarı oranları detaylı şekilde belirtilmiştir.



Şekil 5.3. Marfanoid habituslu olgularda moleküler tanı stratejisi. Önce Ghent tanı kriterlerine göre MFS ve veya diğer *FBNI* geni ilişkili bozukluklar ön tanıda düşünülen olgulara *FBNI* geni dizi analizi çalışıldı. Sonrasında *FBNI* geni dizi analizinde klinik tabloyu açıklayabilecek varyant saptanmayan olgular ile birlikte tüm marfanoid habitus ilişkili sendrom düşünülen olgular dizayn ettiğimiz TED tabanlı marfanoid habitus YND çoklu sanal gen paneline alındı. Varyant saptanmayan olgular sonrasında TED analizi ile diğer kodlayan bölge genleri açısından değerlendirildi.

* Varyantların ACMG sınıflaması, Clinvar ve HGMD veritabanı değerlendirilmesi ve olgularımızın klinik, laboratuvar ve radyografik verilerinin kombine değerlendirilmesi sonucunda oluşturduğumuz 3 kategori belirtilmiştir.

Literatürde çoklu YND gen panellerinin tanı tespit etme süreciyle ilgili çalışmalar da farklı başarı oranları dikkat çekmektedir. 2020 yılında Marfan sendromu ve marfanoid habitus (sistemi skor en az 5 puan olan olguları kapsam içerisine almışlar) nedeniyle konsülte edilen 136 vaka serilik iki fazlı bir çalışmada *FBNI* dizi analizi, MLPA analizi ve 9 gen içeren panel testinin sonucunda 84 olguda varyant saptanmıştır ve %62 saptama oranı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde bu çalışmada mutasyon saptanan grup ile saptanmayan grup karşılaştırıldığında sistemik skorlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada panel içeriğinde yer alan *FBNI* geni harici genlerde patojenik/muhtemel patojenik/VUS (klinik önemi belirsiz) varyantlar saptanması bizim de ifade ettiğimiz şekilde panel testinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (364). Bu çalışmaya benzer şekilde totalde varyant saptadığımız olgular ile saptanmayan olguların MFS sistemik skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.109$).

Ancak *FBNI* geninde varyant saptanan 14 olgu ile diğer genlerde varyant saptadığımız 31 olgunun MFS sistemik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0.002$). Özetle MFS sistemik skoru Marfan sendromu tanısı için gayet başarılı iken diğer marfanoid habitus paylaşılan sendromlar da aynı başarıyı gösteremediği sonucuna varıldı. 2016 yılında Çin popülasyonunda aort hastalığı öyküsü olan veya Marfan sendromu tanısı ya da şüphesi olan kohortta bizim panelimizde de tamamı mevcut olan 15 gen içeren panel testi kullanımı sonrasında %37,1 başarı oranı saptanmıştır (365). Başka bir çalışmada Marfan ve Marfan benzeri sendromlara yönelik oluşturulan aortopati grubu hastalıklar açısından 10 genlik çoklu gen paneli kullanımı sonrasında çalışmaya dahil edilen 175 hastanın 18'inde klinik tabloyu açıklayabilecek ACMG kriterlerine göre patojenik varyant saptanmış ve başarı oranı kabaca 18/175 olarak tespit edilmiştir (366). Çalışmalardaki başarı oranı değerlendirildiğinde bu süreçte birden fazla faktörün etkili olduğu tahmin edilmektedir. Birinci olarak marfanoid özellikler nedeniyle tecrübeli ekipler tarafından olguların konsülte edilmesi önemlidir (365), ikinci olarak bahsedilmesi gereken husus ise sekans analizinde derin intronik varyantların saptanamayabileceği ve ileri çalışmalara ihtiyaç olabileceğidir (367). Üçüncü olarak ise marfanoid habitus paylaşılan sendromların tanı sürecinde tek nükleotid polimorfizmleri açısından sekans analizi, gen hedefli delesyon/duplikasyonları saptayabilmek amacıyla MLPA analizi gibi moleküler tanı yöntemleri kullanıldığından olguların tanısında hangi testlerin seçilip kullanıldığına bağlı olarak tanı eksik kalabilmektedir ve tespit etme oranları değişebilmektedir. Dördüncü olarak ise olguların çalışmalara dahil edilme kriterlerindeki farklılıklar başarı oranlarını etkiliyor olarak görünmektedir. Beşinci olarak marfanoid habitus paylaşılan sendromlarda Marfan sendromu başta olmak üzere fenotipik varyasyon görülebileceğinden (368) tanısı ilerleyen yaşlara kadar gözden kaçabilmektedir veya atlanabilmektedir. Son olarak da marfanoid habitus paylaşılan sendromlarda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulan çok sayıda konu vardır ve bu özellikleri paylaşılan sendromlardan genotipi aydınlatılmamış olanların olabileceği de akılda tutulmalıdır (365). Bu olgular açısından TED veya TGD'nin önemi de gün geçtikçe artmaktadır. YND çoklu gen panelinin fenotipik olarak örtüşme gösteren bu sendrom grubunda özellikle klinik bulguların belirli sendrom ya da sendromlara yönlendirmediği olgularda ön tanı oluşturma süreci gerektirmemesi, maliyet ve zaman açısından kazanç sağlaması avantajlarından bazılarıdır (369).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Marfanoid habitus izlenen sendromların özellikle kardiyovasküler ve oküler sistemi belirgin olarak etkilediği izlenmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü üzere yaklaşık olarak olgularımızın başvuru yaşı ve tanı yaşı göz önüne alındığında tanı yaşında yaklaşık 2 yıl kadar gecikme izlenmektedir. Aort kökü dilatasyonu, anevrizması ve diseksiyonu gibi ölümcül bulgular izlenebileceğinden dolayı bu hastalık grubunda zaman kazanmak erken tedavi planlanması açısından oldukça önemli görünmektedir. Maliyet olarak da tek gen dizi analizi ile kıyaslandığında tabiki pahalıdır ancak TED analizi ile kıyaslandığında yaklaşık olarak %33 oranında daha tasarrufludur. Marfanoid habitus izlenen sendromlar fenotipik olarak iç içe olduğundan ayırıcı tanı yapabilmek kolay değildir. İlgili sendrom grubunda kopya sayısı değişikliklerinin de tanıda yeri mevcuttur. Panelimizde aynı zamanda kopya sayısı değişiklikleri açısından CNV analizi de yapılmıştır, çalışmamızı değerli kılan bir diğer özelliktir. Birlikte değerlendirildiğinde marfanoid özellikleri çeşitli derecelerde klinik bulgu olarak gösteren olgularda bu tanı sürecindeki zorluğu kolaylaştırabilmek amacıyla panel test dizaynı gerekmektedir. Dizayn ettiğimiz YND çoklu gen panelinin başarı oranı göz önüne alındığında marfanoid habitus paylaşan sendromların tanı sürecinde klinisyenlere ve ilgili fenotipi paylaşan hastalara fayda sağlayacağı net olarak izlenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Hakim, A., F. Malfait, and A. De Paepe, *The heritable disorders of connective tissue: Epidemiology, nosology and clinical features*. Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain, 2010: p. 3-17.
2. Lewandowska-Walter, A., et al., *Families of people with Marfan syndrome. The relationship between the functioning of the family system and the life quality of the affected persons*. Psychiatr Pol, 2021. **55**(4): p. 815-834.
3. Richards, S., et al., *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*. Genet Med, 2015. **17**(5): p. 405-24.
4. Grahame, R. and A.J. Hakim, *Arachnodactyly--a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue*. Nat Rev Rheumatol, 2013. **9**(6): p. 358-64.
5. McKusICK, V.A., *The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue*. Circulation, 1955. **11**(3): p. 321-342.
6. Carey, J.C., et al., *Elements of morphology: standard terminology for the lips, mouth, and oral region*. Am J Med Genet A, 2009. **149a**(1): p. 77-92.
7. Gripp, K.W., et al., *Handbook of Physical Measurements*. 2014: Oxford University Press.
8. Walker, B.A. and J.L. Murdoch, *The wrist sign. A useful physical finding in the Marfan syndrome*. Arch Intern Med, 1970. **126**(2): p. 276-7.
9. Steinberg, I., *A simple screening test for the Marfan syndrome*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1966. **97**(1): p. 118-24.
10. Cobben, J.M., R.J. Oostra, and F.S. van Dijk, *Pectus excavatum and carinatum*. Eur J Med Genet, 2014. **57**(8): p. 414-7.
11. Brochhausen, C., et al., *Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **14**(6): p. 801-6.
12. Kelly, R.E., Jr., et al., *Pectus excavatum in a 112-year autopsy series: anatomic findings and the effect on survival*. J Pediatr Surg, 2005. **40**(8): p. 1275-8.
13. Abid, I., et al., *Pectus Excavatum: A Review of Diagnosis and Current Treatment Options*. Journal of Osteopathic Medicine, 2017. **117**(2): p. 106-113.
14. Pilegaard, H. and P.B. Licht, *Minimal Invasive Repair of Pectus Excavatum and Carinatum*. Thorac Surg Clin, 2017. **27**(2): p. 123-131.
15. Desmarais, T.J. and M.S. Keller, *Pectus carinatum*. Curr Opin Pediatr, 2013. **25**(3): p. 375-81.

16. Nuss, D., et al., *A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(4): p. 545-52.
17. Ravitch, M.M., *The Operative Treatment of Pectus Excavatum*. Ann Surg, 1949. **129**(4): p. 429-44.
18. Zaki, A.L., et al., *Modified Ravitch Procedure for Pectus Excavatum Combined With Complex Cardiac Surgery*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2021. **33**(4): p. 1146-1153.
19. Goretsky, M.J., et al., *Chest wall anomalies: pectus excavatum and pectus carinatum*. Adolesc Med Clin, 2004. **15**(3): p. 455-71.
20. Fonkalsrud, E.W., *Surgical correction of pectus carinatum: lessons learned from 260 patients*. J Pediatr Surg, 2008. **43**(7): p. 1235-43.
21. McHam, B. and L. Winkler, *Pectus Carinatum*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
22. Emil, S., et al., *Pectus carinatum treatment in Canada: current practices*. J Pediatr Surg, 2012. **47**(5): p. 862-6.
23. Hoffmann, T., et al., *Surgical correction of pectus carinatum*. Multimed Man Cardiothorac Surg, 2020. **2020**.
24. Fan, Y., et al., *Effectiveness of scoliosis-specific exercises for alleviating adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review*. BMC Musculoskelet Disord, 2020. **21**(1): p. 495.
25. Giampietro, P.F., et al., *Clinical, genetic and environmental factors associated with congenital vertebral malformations*. Mol Syndromol, 2013. **4**(1-2): p. 94-105.
26. Wynne- Davies, R., *Congenital vertebral anomalies: aetiology and relationship to spina bifida cystica*. Journal of Medical Genetics, 1975. **12**: p. 280 - 288.
27. Carter, O.D. and S.G. Haynes, *Prevalence rates for scoliosis in US adults: results from the first National Health and Nutrition Examination Survey*. Int J Epidemiol, 1987. **16**(4): p. 537-44.
28. Sanders, A.E., et al., *Clinically Significant Psychological and Emotional Distress in 32% of Adolescent Idiopathic Scoliosis Patients*. Spine Deform, 2018. **6**(4): p. 435-440.
29. Théroux, J., et al., *Prevalence of low back pain in adolescents with idiopathic scoliosis: a systematic review*. Chiropr Man Therap, 2017. **25**: p. 10.
30. Weinstein, S.L., *The Natural History of Adolescent Idiopathic Scoliosis*. J Pediatr Orthop, 2019. **39**(Issue 6, Supplement 1 Suppl 1): p. S44-s46.
31. Mackel, C.E., et al., *A comprehensive review of the diagnosis and management of congenital scoliosis*. Child's Nervous System, 2018. **34**(11): p. 2155-2171.
32. Kuznia, A.L., A.K. Hernandez, and L.U. Lee, *Adolescent Idiopathic Scoliosis: Common Questions and Answers*. Am Fam Physician, 2020. **101**(1): p. 19-23.

33. Hong, J.Y., et al., *Reliability of Coronal Curvature Measures in Premature Scoliosis: Comparison of 4 Methods Using Inverted Digital Luminescence Radiography*. Spine (Phila Pa 1976), 2015. **40**(12): p. E701-12.
34. Cowell, H.R., J.N. Hall, and G.D. MacEwen, *Genetic aspects of idiopathic scoliosis. A Nicholas Andry Award essay, 1970*. Clin Orthop Relat Res, 1972. **86**: p. 121-31.
35. Gomez, J.A., M.T. Hresko, and M.P. Glotzbecker, *Nonsurgical Management of Adolescent Idiopathic Scoliosis*. J Am Acad Orthop Surg, 2016. **24**(8): p. 555-64.
36. Hacquebord, J.H. and S.S. Leopold, *In Brief: The Risser Classification: A Classic Tool for the Clinician Treating Adolescent Idiopathic Scoliosis*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2012. **470**(8): p. 2335-2338.
37. Chan, G. and J.P. Dormans, *Update on congenital spinal deformities: preoperative evaluation*. Spine (Phila Pa 1976), 2009. **34**(17): p. 1766-74.
38. Loeys, B.L., et al., *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome*. J Med Genet, 2010. **47**(7): p. 476-85.
39. Garg, V., et al., *Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease*. Nature, 2005. **437**(7056): p. 270-4.
40. Freylikhman, O., et al., *Variants in the NOTCH1 gene in patients with aortic coarctation*. Congenit Heart Dis, 2014. **9**(5): p. 391-6.
41. Kerstjens-Frederikse, W.S., et al., *Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families*. Genetics in Medicine, 2016. **18**(9): p. 914-923.
42. Page, D.J., et al., *Whole exome sequencing reveals the major genetic contributors to nonsyndromic tetralogy of Fallot*. Circulation research, 2019. **124**(4): p. 553-563.
43. Irtyuga, O., et al., *Role of the NOTCH1 gene in formation of aortic aneurysm*. Russian Journal of Cardiology, 2018(7): p. 53-59.
44. Foffa, I., et al., *Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve*. BMC Medical Genetics, 2013. **14**(1): p. 44.
45. McBride, K.L., et al., *NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling*. Hum Mol Genet, 2008. **17**(18): p. 2886-93.
46. Malashicheva, A., et al., *Notch signaling in the pathogenesis of thoracic aortic aneurysms: A bridge between embryonic and adult states*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020. **1866**(3): p. 165631.

47. Yuan, H., et al., *Concurrent pathogenic variants in SLC6A1/NOTCH1/PRIMPOL genes in a Chinese patient with myoclonic-atonic epilepsy, mild aortic valve stenosis and high myopia.* BMC Med Genet, 2020. **21**(1): p. 93.
48. Debiec, R.M., et al., *Contribution of NOTCH1 genetic variants to bicuspid aortic valve and other congenital lesions.* Heart, 2022. **108**(14): p. 1114-1120.
49. Gould, R.A., et al., *ROBO4 variants predispose individuals to bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm.* Nat Genet, 2019. **51**(1): p. 42-50.
50. Park, J.E., et al., *A novel SMAD6 variant in a patient with severely calcified bicuspid aortic valve and thoracic aortic aneurysm.* Mol Genet Genomic Med, 2019. **7**(5): p. e620.
51. Luyckx, I., et al., *Confirmation of the role of pathogenic SMAD6 variants in bicuspid aortic valve-related aortopathy.* Eur J Hum Genet, 2019. **27**(7): p. 1044-1053.
52. Kloth, K., et al., *Biallelic variants in SMAD6 are associated with a complex cardiovascular phenotype.* Human Genetics, 2019. **138**(6): p. 625-634.
53. Musfee, F.I., et al., *Rare deleterious variants of NOTCH1, GATA4, SMAD6, and ROBO4 are enriched in BAV with early onset complications but not in BAV with heritable thoracic aortic disease.* Mol Genet Genomic Med, 2020. **8**(10): p. e1406.
54. Timberlake, A.T., et al., *Two locus inheritance of non-syndromic midline craniosynostosis via rare SMAD6 and common BMP2 alleles.* Elife, 2016. **5**.
55. Gillis, E., et al., *Candidate Gene Resequencing in a Large Bicuspid Aortic Valve-Associated Thoracic Aortic Aneurysm Cohort: SMAD6 as an Important Contributor.* Front Physiol, 2017. **8**: p. 400.
56. Boel, A., et al., *Slc2a10 knock-out mice deficient in ascorbic acid synthesis recapitulate aspects of arterial tortuosity syndrome and display mitochondrial respiration defects.* Hum Mol Genet, 2020. **29**(9): p. 1476-1488.
57. Wang, X., et al., *Germline mutations in ABL1 cause an autosomal dominant syndrome characterized by congenital heart defects and skeletal malformations.* Nat Genet, 2017. **49**(4): p. 613-617.
58. Iossifov, I., et al., *The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder.* Nature, 2014. **515**(7526): p. 216-21.
59. Kosmicki, J.A., et al., *Refining the role of de novo protein-truncating variants in neurodevelopmental disorders by using population reference samples.* Nat Genet, 2017. **49**(4): p. 504-510.

60. Ritelli, M., et al., *Arterial Tortuosity Syndrome: homozygosity for two novel and one recurrent SLC2A10 missense mutations in three families with severe cardiopulmonary complications in infancy and a literature review*. BMC Med Genet, 2014. **15**: p. 122.
61. Longoni, M., B.R. Pober, and F.A. High, *Congenital Diaphragmatic Hernia Overview*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
62. Faiyaz-Ul-Haque, M., et al., *A novel missense and a recurrent mutation in SLC2A10 gene of patients affected with arterial tortuosity syndrome*. Atherosclerosis, 2009. **203**(2): p. 466-71.
63. Boel, A., et al., *Arterial Tortuosity Syndrome: An Ascorbate Compartmentalization Disorder?* Antioxid Redox Signal, 2021. **34**(11): p. 875-889.
64. Morisaki, T. and H. Morisaki, *Genetics of hereditary large vessel diseases*. J Hum Genet, 2016. **61**(1): p. 21-6.
65. Takahashi, Y., et al., *Artery tortuosity syndrome exhibiting early-onset emphysema with novel compound heterozygous SLC2A10 mutations*. Am J Med Genet A, 2013. **161a**(4): p. 856-9.
66. Callewaert, B., A. De Paepe, and P. Coucke, *Arterial Tortuosity Syndrome*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
67. Zaidi, S.H., et al., *Congenital diaphragmatic abnormalities in arterial tortuosity syndrome patients who carry mutations in the SLC2A10 gene*. Clin Genet, 2009. **75**(6): p. 588-9.
68. Kocova, M., et al., *Clinical Variability in Two Macedonian Families with Arterial Tortuosity Syndrome*. Balkan J Med Genet, 2018. **21**(1): p. 47-52.
69. Pérez Gaspar, M., et al., *Arterial tortuosity syndrome: relevance in pediatric surgery. A case report*. Cir Pediatr, 2021. **34**(4): p. 223-227.
70. Beyens, A., et al., *Arterial tortuosity syndrome: 40 new families and literature review*. Genet Med, 2018. **20**(10): p. 1236-1245.
71. de Marcellus, C., et al., *Severe neonatal hypertension revealing arterial tortuosity syndrome*. Kidney Int, 2018. **93**(2): p. 526.
72. Callewaert, B.L., et al., *Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families*. Hum Mutat, 2008. **29**(1): p. 150-8.
73. Schirwani, S., et al., *Expanding the phenotype of ASXL3- related syndrome: A comprehensive description of 45 unpublished individuals with inherited and de novo pathogenic variants in ASXL3*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2021. **185**(11): p. 3446-3458.

74. Li, J.R., et al., *Novel mutation in the ASXL3 gene in a Chinese boy with microcephaly and speech impairment: A case report*. World J Clin Cases, 2020. **8**(24): p. 6465-6472.
75. Giri, D., et al., *Novel compound heterozygous ASXL3 mutation causing Bainbridge-ropers like syndrome and primary IGF1 deficiency*. Int J Pediatr Endocrinol, 2017. **2017**: p. 8.
76. Myers, K.A., et al., *Childhood-onset generalized epilepsy in Bainbridge-Ropers syndrome*. Epilepsy Res, 2018. **140**: p. 166-170.
77. Balasubramanian, M., et al., *Delineating the phenotypic spectrum of Bainbridge-Ropers syndrome: 12 new patients with de novo, heterozygous, loss-of-function mutations in ASXL3 and review of published literature*. J Med Genet, 2017. **54**(8): p. 537-543.
78. Schirwani, S., et al., *Mosaicism in ASXL3-related syndrome: Description of five patients from three families*. Eur J Med Genet, 2020. **63**(6): p. 103925.
79. Bainbridge, M.N., et al., *De novo truncating mutations in ASXL3 are associated with a novel clinical phenotype with similarities to Bohring-Opitz syndrome*. Genome Med, 2013. **5**(2): p. 11.
80. Micheal, S., et al., *Identification of a Novel ZNF469 Mutation in a Pakistani Family With Brittle Cornea Syndrome*. Cornea, 2019. **38**(6): p. 718-722.
81. Rohrbach, M., et al., *ZNF469 frequently mutated in the brittle cornea syndrome (BCS) is a single exon gene possibly regulating the expression of several extracellular matrix components*. Mol Genet Metab, 2013. **109**(3): p. 289-95.
82. Abu, A., et al., *Deleterious mutations in the Zinc-Finger 469 gene cause brittle cornea syndrome*. Am J Hum Genet, 2008. **82**(5): p. 1217-22.
83. Skalicka, P., et al., *Brittle cornea syndrome: Disease-causing mutations in ZNF469 and two novel variants identified in a patient followed for 26 years*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2020. **164**(2): p. 183-188.
84. Yildiz, E., et al., *Novel Zinc Finger Protein Gene 469 (ZNF469) Variants in Advanced Keratoconus*. Curr Eye Res, 2017. **42**(10): p. 1396-1400.
85. Dhooge, T., et al., *More than meets the eye: Expanding and reviewing the clinical and mutational spectrum of brittle cornea syndrome*. Hum Mutat, 2021. **42**(6): p. 711-730.
86. Stein, R., M. Lazar, and A. Adam, *Brittle cornea. A familial trait associated with blue sclera*. Am J Ophthalmol, 1968. **66**(1): p. 67-9.
87. Burkitt Wright, E.M., et al., *Brittle cornea syndrome: recognition, molecular diagnosis and management*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 68.

88. Skalicka, P., et al., *Brittle cornea syndrome: A systemic review of disease-causing mutations in ZNF469 and two novel variants identified in a patient followed for 26 years*. Biomedical papers, 2019.
89. Christensen, A.E., et al., *Brittle cornea syndrome associated with a missense mutation in the zinc-finger 469 gene*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(1): p. 47-52.
90. Hughes, P., et al., *Observations on the Natural History of Camurati-Engelmann Disease*. J Bone Miner Res, 2019. **34**(5): p. 875-882.
91. Yonezawa, H., et al., *Significant Improvement After Surgery for a Symptomatic Osteblastoma in a Patient with Camurati–Engelmann Disease: Case Report and Literature Review*. Calcified Tissue International, 2021. **108**(6): p. 819-824.
92. Van Hul, W., et al., *Camurati–Engelmann disease*. Calcified Tissue International, 2019. **104**(5): p. 554-560.
93. Kim, Y.M., et al., *Clinical characteristics and treatment outcomes in Camurati-Engelmann disease: A case series*. Medicine (Baltimore), 2018. **97**(14): p. e0309.
94. Sun, X., et al., *Fgfr3 mutation disrupts chondrogenesis and bone ossification in zebrafish model mimicking CATSHL syndrome partially via enhanced Wnt/ β -catenin signaling*. Theranostics, 2020. **10**(16): p. 7111-7130.
95. Makrythanasis, P., et al., *A novel homozygous mutation in FGFR3 causes tall stature, severe lateral tibial deviation, scoliosis, hearing impairment, camptodactyly, and arachnodactyly*. Hum Mutat, 2014. **35**(8): p. 959-63.
96. Kim, H.Y. and J.M. Ko, *Clinical management and emerging therapies of FGFR3-related skeletal dysplasia in childhood*. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2022. **27**(2): p. 90-97.
97. Toydemir, R.M., et al., *A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome*. Am J Hum Genet, 2006. **79**(5): p. 935-41.
98. Escobar, L.F., M. Tucker, and M. Bamshad, *A second family with CATSHL syndrome: Confirmatory report of another unique FGFR3 syndrome*. Am J Med Genet A, 2016. **170**(7): p. 1908-11.
99. McLarren, K.W., et al., *Hypomorphic temperature-sensitive alleles of NSDHL cause CK syndrome*. Am J Hum Genet, 2010. **87**(6): p. 905-14.
100. du Souich, C., et al., *Characterization of a new X- linked mental retardation syndrome with microcephaly, cortical malformation, and thin habitus*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2009. **149**(11): p. 2469-2478.
101. Garg, M., et al., *CK syndrome: a rare cause of developmental delay in a young boy*. Clin Dysmorphol, 2021. **30**(4): p. 201-203.

102. du Souich, C., et al., *NSDHL-Related Disorders*, in *GeneReviews*(®), M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle

Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).

103. Preiksaitiene, E., et al., *A novel missense mutation in the NSDHL gene identified in a Lithuanian family by targeted next-generation sequencing causes CK syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2015. **167**(6): p. 1342-8.
104. Tüysüz, B., et al., *Multiple small hyperintense lesions in the subcortical white matter on cranial MR images in two Turkish brothers with cold-induced sweating syndrome caused by a novel missense mutation in the CRLF1 gene*. *Brain Dev*, 2013. **35**(6): p. 596-601.
105. Knappskog, P.M., et al., *Cold-induced sweating syndrome is caused by mutations in the CRLF1 gene*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(2): p. 375-83.
106. Crisponi, L., et al., *Crisponi syndrome is caused by mutations in the CRLF1 gene and is allelic to cold-induced sweating syndrome type 1*. *Am J Hum Genet*, 2007. **80**(5): p. 971-81.
107. Yamazaki, M., et al., *Cold-induced sweating syndrome with neonatal features of Crisponi syndrome: longitudinal observation of a patient homozygous for a CRLF1 mutation*. *Am J Med Genet A*, 2010. **152a**(3): p. 764-9.
108. Hakan, N., et al., *Novel CRLF1 gene mutation in a newborn infant diagnosed with Crisponi syndrome*. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2012. **52**(4): p. 216-8.
109. Piras, R., et al., *Expanding the mutational spectrum of CRLF1 in Crisponi/CISS1 syndrome*. *Hum Mutat*, 2014. **35**(4): p. 424-33.
110. Buers, I., et al., *Crisponi/cold-induced sweating syndrome: Differential diagnosis, pathogenesis and treatment concepts*. *Clin Genet*, 2020. **97**(1): p. 209-221.
111. Yilmaz Gulec, E., et al., *Clinical and molecular genetic findings of Crisponi/cold-induced sweating syndrome (CS/CISS) spectrum in patients from Turkey*. *Clin Genet*, 2022.
112. Renard, M., et al., *Altered TGFβ signaling and cardiovascular manifestations in patients with autosomal recessive cutis laxa type I caused by fibulin-4 deficiency*. *European Journal of Human Genetics*, 2010. **18**(8): p. 895-901.
113. Loeys, B., A. De Paepe, and Z. Urban, *EFEMP2-related cutis laxa*. 2020.
114. Hoyer, J., et al., *Lethal cutis laxa with contractural arachnodactyly, overgrowth and soft tissue bleeding due to a novel homozygous fibulin-4 gene mutation*. *Clin Genet*, 2009. **76**(3): p. 276-81.
115. Letard, P., et al., *Severe phenotype of cutis laxa type 1B with antenatal signs due to a novel homozygous nonsense mutation in EFEMP2*. *Molecular Syndromology*, 2018. **9**(4): p. 190-196.

116. Al-Hassnan, Z.N., et al., *Recessively inherited severe aortic aneurysm caused by mutated EFEMP2*. The American journal of cardiology, 2012. **109**(11): p. 1677-1680.
117. Iascone, M., et al., *Extensive arterial tortuosity and severe aortic dilation in a newborn with an EFEMP2 mutation*. Circulation, 2012. **126**(23): p. 2764-2768.
118. Mauger, T.F., et al., *Keratoglobus with ARCL1B (EFEMP2 gene) cutis laxa*. American Journal of Ophthalmology Case Reports, 2019. **15**: p. 100477.
119. Hebson, C., et al., *Severe aortopathy due to fibulin-4 deficiency: molecular insights, surgical strategy, and a review of the literature*. European Journal of Pediatrics, 2014. **173**(5): p. 671-675.
120. Van Maldergem, L. and B. Loeys, *FBLN5-related cutis laxa*. GeneReviews®[Internet], 2018.
121. Tekedereli, I., et al., *Autosomal recessive cutis laxa: a novel mutation in the FBLN5 gene in a family*. Clin Dysmorphol, 2019. **28**(2): p. 63-65.
122. *Leaf-nosed bat*, in *Encyclopædia Britannica*. 2009, Encyclopædia Britannica Online.
123. Markova, D., et al., *Genetic heterogeneity of cutis laxa: a heterozygous tandem duplication within the fibulin-5 (FBLN5) gene*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **72**(4): p. 998-1004.
124. Tekmenuray-Unal, A. and C.D. Durmaz, *FBLN5-Related Cutis Laxa Syndrome: A Case with a Novel Variant and Review of the Literature*. Molecular Syndromology, 2022: p. 1-8.
125. Gharesouran, J., et al., *New insight into clinical heterogeneity and inheritance diversity of FBLN5-related cutis laxa*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2021. **16**(1): p. 1-13.
126. Kantaputra, P.N., et al., *Cutis laxa with pulmonary emphysema, conjunctivochalasis, nasolacrimal duct obstruction, abnormal hair, and a novel FBLN5 mutation*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2014. **164**(9): p. 2370-2377.
127. Berk, D.R., et al., *Cutis laxa: a review*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **66**(5): p. 842. e1-842. e17.
128. Morava, É., et al., *Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited*. European Journal of Human Genetics, 2009. **17**(9): p. 1099-1110.
129. Rad, E.M., et al., *Novel FBLN5 mutation of congenital autosomal recessive cutis Laxa with isolated right ventricular non-compaction (RVNC): new findings on echocardiographic speckle-tracking strain imaging of RVNC*. Iranian Journal of Pediatrics, 2016. **26**(6).
130. Van Damme, T., et al., *Mutations in ATP6V1E1 or ATP6V1A cause autosomal-recessive cutis laxa*. The American Journal of Human Genetics, 2017. **100**(2): p. 216-227.
131. Vogt, G., et al., *Expanding the clinical and molecular spectrum of ATP6V1A related metabolic cutis laxa*. Journal of inherited metabolic disease, 2021. **44**(4): p. 972-986.

132. Beyens, A., et al., *Cutis laxa: a comprehensive overview of clinical characteristics and pathophysiology*. Clinical Genetics, 2021. **99**(1): p. 53-66.
133. Li, Y., et al., *Severe phenotypes of B3GAT3-related disorder caused by two heterozygous variants: a case report and literature review*. BMC Med Genomics, 2022. **15**(1): p. 27.
134. Colman, M., et al., *The clinical and mutational spectrum of B3GAT3 linkeropathy: two case reports and literature review*. Orphanet J Rare Dis, 2019. **14**(1): p. 138.
135. Yauy, K., et al., *B3GAT3-related disorder with craniosynostosis and bone fragility due to a unique mutation*. Genetics in Medicine, 2018. **20**(2): p. 269-274.
136. Ritelli, M., et al., *Further Defining the Phenotypic Spectrum of B3GAT3 Mutations and Literature Review on Linkeropathy Syndromes*. Genes, 2019. **10**(9): p. 631.
137. Bloor, S., et al., *Novel Splicing Mutation in B3GAT3 Associated with Short Stature, GH Deficiency, Hypoglycaemia, Developmental Delay, and Multiple Congenital Anomalies*. Case Rep Genet, 2017. **2017**: p. 3941483.
138. Bolund, A.C., et al., *B3GAT3-related linkeropathy and an in-frame homozygous deletion in an adult patient*. European Journal of Medical Genetics, 2021. **64**(12): p. 104342.
139. Al-Salameh, A., C. Baudry, and R. Cohen, *Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2*. Presse Med, 2018. **47**(9): p. 722-731.
140. Zendran, I., et al., *MEN2B syndrome - paediatric case report*. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2020. **26**(4): p. 211-215.
141. Babovic-Vuksanovic, D., et al., *Multiple orbital neurofibromas, painful peripheral nerve tumors, distinctive face and marfanoid habitus: a new syndrome*. European Journal of Human Genetics, 2012. **20**(6): p. 618-625.
142. Cunliffe, W., et al., *A calcitonin-secreting thyroid carcinoma*. The Lancet, 1968. **292**(7559): p. 63-66.
143. Williams, E. and D. Pollock, *Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease*. The Journal of Pathology and Bacteriology, 1966. **91**(1): p. 71-80.
144. Stanley, S., Z. Balic, and D. Hubmacher, *Acromelic dysplasias: how rare musculoskeletal disorders reveal biological functions of extracellular matrix proteins*. Ann N Y Acad Sci, 2021. **1490**(1): p. 57-76.
145. Zhu, G., et al., *Novel LTBP3 mutations associated with thoracic aortic aneurysms and dissections*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2021. **16**(1): p. 513.
146. Zhao, T., et al., *Common variants in LTBP3 gene contributed to the risk of hip osteoarthritis in Han Chinese population*. Bioscience reports, 2020. **40**(6).

147. Dugan, S.L., et al., *New recessive truncating mutation in LTBP3 in a family with oligodontia, short stature, and mitral valve prolapse*. Am J Med Genet A, 2015. **167**(6): p. 1396-9.
148. Flex, E., et al., *A Rare Case of Brachyolmia with Amelogenesis Imperfecta Caused by a New Pathogenic Splicing Variant in LTBP3*. Genes, 2021. **12**(9): p. 1406.
149. Huckert, M., et al., *Mutations in the latent TGF-beta binding protein 3 (LTBP3) gene cause brachyolmia with amelogenesis imperfecta*. Human molecular genetics, 2015. **24**(11): p. 3038-3049.
150. Bertola, D., et al., *Brachyolmia with amelogenesis imperfecta: further evidence of a distinct entity*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2009. **149**(3): p. 532-534.
151. Guo, D.-c., et al., *LTBP3 pathogenic variants predispose individuals to thoracic aortic aneurysms and dissections*. The American Journal of Human Genetics, 2018. **102**(4): p. 706-712.
152. Colombi, M., et al., *Delineation of Ehlers-Danlos syndrome phenotype due to the c.934C>T, p.(Arg312Cys) mutation in COL1A1: Report on a three-generation family without cardiovascular events, and literature review*. Am J Med Genet A, 2017. **173**(2): p. 524-530.
153. Morabito, L.A., et al., *Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Overlap Syndrome and Neuroblastoma-Case Report and Review of Literature*. Genes (Basel), 2022. **13**(4).
154. Duong, J., et al., *A family with Classical Ehlers-Danlos Syndrome (cEDS), mild bone fragility and without vascular complications, caused by the p. Arg312Cys mutation in COL1A1*. European Journal of Medical Genetics, 2020. **63**(2): p. 103730.
155. Adham, S., et al., *Classical Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant*. Clinical Genetics, 2020. **97**(2): p. 357-361.
156. Budsamongkol, T., et al., *A novel mutation in COL1A2 leads to osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos overlap syndrome with brachydactyly*. Genes & diseases, 2019. **6**(2): p. 138-146.
157. Morlino, S., et al., *COL1-related overlap disorder: A novel connective tissue disorder incorporating the osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome overlap*. Clinical Genetics, 2020. **97**(3): p. 396-406.
158. Malfait, F., et al., *Helical mutations in type I collagen that affect the processing of the amino-propeptide result in an Osteogenesis Imperfecta/Ehlers-Danlos Syndrome overlap syndrome*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2013. **8**(1): p. 78.
159. Frank, M., et al., *The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome*. European Journal of Human Genetics, 2015. **23**(12): p. 1657-1664.

160. Leistritz, D.F., et al., *COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy*. *Genetics in Medicine*, 2011. **13**(8): p. 717-722.
161. Chiarelli, N., et al., *Transcriptome analysis of skin fibroblasts with dominant negative COL3A1 mutations provides molecular insights into the etiopathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome*. *PLoS One*, 2018. **13**(1): p. e0191220.
162. Plancke, A., et al., *Homozygosity for a null allele of COL3A1 results in recessive Ehlers–Danlos syndrome*. *European Journal of Human Genetics*, 2009. **17**(11): p. 1411-1416.
163. Ghali, N., et al., *Atypical COL3A1 variants (glutamic acid to lysine) cause vascular Ehlers–Danlos syndrome with a consistent phenotype of tissue fragility and skin hyperextensibility*. *Genetics in Medicine*, 2019. **21**(9): p. 2081-2091.
164. Jørgensen, A., et al., *Vascular Ehlers–Danlos Syndrome in siblings with biallelic COL3A1 sequence variants and marked clinical variability in the extended family*. *European Journal of Human Genetics*, 2015. **23**(6): p. 796-802.
165. Wan, T., et al., *Recurrent pneumothorax and intrapulmonary cavitory lesions in a male patient with vascular Ehlers-Danlos syndrome and a novel missense mutation in the COL3A1 gene: a case report*. *BMC Pulmonary Medicine*, 2020. **20**(1): p. 149.
166. Germain, D.P. and Y. Herrera-Guzman. *Vascular Ehlers–Danlos syndrome*. in *Annales de Genetique*. 2004. Elsevier.
167. Monroe, G.R., et al., *Familial Ehlers- Danlos syndrome with lethal arterial events caused by a mutation in COL5A1*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2015. **167**(6): p. 1196-1203.
168. Borck, G., et al., *Arterial rupture in classic Ehlers–Danlos syndrome with COL5A1 mutation*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2010. **152**(8): p. 2090-2093.
169. Ritelli, M., et al., *Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers–Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2013. **8**(1): p. 58.
170. Malfait, F., R.J. Wenstrup, and A. De Paepe, *Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type*. *Genetics in medicine*, 2010. **12**(10): p. 597-605.
171. Malfait, F. and A. De Paepe. *Molecular genetics in classic Ehlers–Danlos syndrome*. in *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2005. Wiley Online Library.

172. Junkiert-Czarnecka, A., et al., *New variants in COL5A1 gene among Polish patients with Ehlers-Danlos syndrome—analysis of nine cases*. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2019. **36**(1): p. 29-33.
173. Micale, L., et al., *Gonosomal Mosaicism for a Novel COL5A1 Pathogenic Variant in Classic Ehlers-Danlos Syndrome*. *Genes*, 2021. **12**(12): p. 1928.
174. Errichiello, E., et al., *Low penetrance COL5A1 variants in a young patient with intracranial aneurysm and very mild signs of Ehlers-Danlos syndrome*. *European Journal of Medical Genetics*, 2021. **64**(1): p. 104099.
175. Colman, M., et al., *Clinical and molecular characteristics of 168 probands and 65 relatives with a clinical presentation of classical Ehlers–Danlos syndrome*. *Human Mutation*, 2021. **42**(10): p. 1294-1306.
176. Wallman, D., J. Weinberg, and A.D. Hohler, *Ehlers–Danlos syndrome and postural tachycardia syndrome: a relationship study*. *Journal of the neurological sciences*, 2014. **340**(1-2): p. 99-102.
177. Abel, M.D. and L.R. Carrasco, *Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2006. **102**(5): p. 582-590.
178. Giunta, C., A. Randolph, and B. Steinmann, *Mutation analysis of the PLOD1 gene: an efficient multistep approach to the molecular diagnosis of the kyphoscoliotic type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS VIA)*. *Molecular genetics and metabolism*, 2005. **86**(1-2): p. 269-276.
179. Tosun, A., et al., *A case of Ehlers-Danlos syndrome type VIA with a novel PLOD1 gene mutation*. *Pediatric Neurology*, 2014. **51**(4): p. 566-569.
180. Shin, Y.-L., Y.N. Park, and M.-A. Jang, *Rare Cases of PLOD1-Related Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome in a Korean Family Identified by Next Generation Sequencing*. *Journal of Korean Medical Science*, 2020. **35**(10).
181. Ni, X., et al., *The first case report of Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome of chinese origin with a novel PLOD1 gene mutation*. *BMC Medical Genetics*, 2020. **21**(1): p. 214.
182. Zhao, Y., et al., *Two novel variants in PLOD1 causing hydrocephalus in female newborn with kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome*. *European Journal of Medical Genetics*, 2021. **64**(9): p. 104269.
183. Yan, X., et al., *Case Report: Identification and Functional Analysis of a Homozygous Synonymous Variant in the PLOD1 Gene in a Chinese Neonatal With the Ehlers-Danlos Syndrome*. *Front Pediatr*, 2022. **10**: p. 813758.

184. Guo, M.H., et al., *Redefining the progeroid form of Ehlers–Danlos syndrome: Report of the fourth patient with B4GALT7 deficiency and review of the literature*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2013. **161**(10): p. 2519-2527.
185. Faiyaz- Ul- Haque, M., et al., *A novel missense mutation in the galactosyltransferase- I (B4GALT7) gene in a family exhibiting facioskeletal anomalies and Ehlers–Danlos syndrome resembling the progeroid type*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2004. **128**(1): p. 39-45.
186. Lorenz, D., et al., *Report of two siblings with spondylodysplastic Ehlers-Danlos syndrome and B4GALT7 deficiency*. BMC Pediatrics, 2021. **21**(1): p. 293.
187. Salter, C.G., et al., *Further defining the phenotypic spectrum of B4GALT7 mutations*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2016. **170**(6): p. 1556-1563.
188. Miyake, N., T. Kosho, and N. Matsumoto, *Ehlers-Danlos syndrome associated with glycosaminoglycan abnormalities*. Adv Exp Med Biol, 2014. **802**: p. 145-59.
189. Mihalic Mosher, T., et al., *Expansion of B4GALT7 linkeropathy phenotype to include perinatal lethal skeletal dysplasia*. European Journal of Human Genetics, 2019. **27**(10): p. 1569-1577.
190. Kaufman, C.S. and M.G. Butler, *Mutation in TNXB gene causes moderate to severe Ehlers-Danlos syndrome*. World J Med Genet, 2016. **6**(2): p. 17-21.
191. Rymen, D., et al., *Clinical and molecular characterization of classical-like Ehlers-Danlos syndrome due to a novel TNXB variant*. Genes, 2019. **10**(11): p. 843.
192. Micale, L., et al., *Novel TNXB variants in two Italian patients with classical-like ehlers-danlos syndrome*. Genes, 2019. **10**(12): p. 967.
193. Al- Harbi, T.M., et al., *Rare neurological manifestations in a Saudi Arabian patient with Ehlers–Danlos syndrome and a novel homozygous variant in the TNXB gene*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2022. **188**(2): p. 618-623.
194. Giunta, C., et al., *Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome—an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13*. The American Journal of Human Genetics, 2008. **82**(6): p. 1290-1305.
195. Kumps, C., et al., *The connective tissue disorder associated with recessive variants in the SLC39A13 zinc transporter gene (spondylo-dysplastic Ehlers–Danlos syndrome type 3): insights from four novel patients and follow-up on two original cases*. Genes, 2020. **11**(4): p. 420.
196. Dusanic, M., et al., *Novel nonsense mutation in SLC39A13 initially presenting as myopathy: case report and review of the literature*. Molecular Syndromology, 2018. **9**(2): p. 100-109.

197. Kapferer-Seebacher, I., et al., *Periodontal Ehlers-Danlos syndrome is caused by mutations in C1R and C1S, which encode subcomponents C1r and C1s of complement*. The American Journal of Human Genetics, 2016. **99**(5): p. 1005-1014.
198. Nakajima, K., et al., *A familial case of periodontal Ehlers–Danlos syndrome lacking skin extensibility and joint hypermobility with a missense mutation in C1R*. The Journal of Dermatology, 2022.
199. Seo, G.H., et al., *Ehlers–Danlos syndrome VIII with novel C1R variant accompanying white matter changes*. Journal of Genetic Medicine, 2019. **16**(1): p. 43-47.
200. Kapferer-Seebacher, I., et al., *Periodontal Ehlers–Danlos syndrome is associated with leukoencephalopathy*. neurogenetics, 2019. **20**(1): p. 1-8.
201. El Chehadeh, S., et al., *Periodontal (formerly type VIII) Ehlers–Danlos syndrome: Description of 13 novel cases and expansion of the clinical phenotype*. Clinical Genetics, 2021. **100**(2): p. 206-212.
202. Cruysberg, J. and A. Pinckers, *Ectopia lentis et pupillae syndrome in three generations*. British journal of ophthalmology, 1995. **79**(2): p. 135-138.
203. Goldberg, M.F., *Clinical manifestations of ectopia lentis et pupillae in 16 patients*. Ophthalmology, 1988. **95**(8): p. 1080-1087.
204. Lelieveld, S.H., et al., *Meta-analysis of 2,104 trios provides support for 10 new genes for intellectual disability*. Nature Neuroscience, 2016. **19**(9): p. 1194-1196.
205. Moutton, S., et al., *Truncating variants of the DLG4 gene are responsible for intellectual disability with marfanoid features*. Clin Genet, 2018. **93**(6): p. 1172-1178.
206. Feyder, M., et al., *Association of mouse Dlg4 (PSD-95) gene deletion and human DLG4 gene variation with phenotypes relevant to autism spectrum disorders and Williams' syndrome*. Am J Psychiatry, 2010. **167**(12): p. 1508-17.
207. Rodríguez-Palmero, A., et al., *DLG4-related synaptopathy: a new rare brain disorder*. Genet Med, 2021. **23**(5): p. 888-899.
208. Hammond, J.W., et al., *Siblings with gamma-glutamyltransferase deficiency*. J Inherit Metab Dis, 1995. **18**(1): p. 82-3.
209. Darin, N., et al., *γ -glutamyl transpeptidase deficiency caused by a large homozygous intragenic deletion in GGT1*. Eur J Hum Genet, 2018. **26**(6): p. 808-817.
210. Chen, W., et al., *GRIN1 mutation associated with intellectual disability alters NMDA receptor trafficking and function*. Journal of Human Genetics, 2017. **62**(6): p. 589-597.
211. Lemke, J.R., et al., *Delineating the GRIN1 phenotypic spectrum: a distinct genetic NMDA receptor encephalopathy*. Neurology, 2016. **86**(23): p. 2171-2178.

212. Li, D., et al., *GRIN2D* recurrent *de novo* dominant mutation causes a severe epileptic encephalopathy treatable with NMDA receptor channel blockers. *The American Journal of Human Genetics*, 2016. **99**(4): p. 802-816.
213. Ohba, C., et al., *GRIN 1* mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia*, 2015. **56**(6): p. 841-848.
214. Rahman, M., et al., *Homocystinuria and ocular complications - A review*. *Indian J Ophthalmol*, 2022. **70**(7): p. 2272-2278.
215. Gowda, V.K., V.M. Srinivasan, and S.K. Shivappa, *Homocystinuria Due to MTHFR Variant Presenting As Infantile Tremor Syndrome*. *Indian Journal of Pediatrics*, 2021. **88**(11): p. 1153-1153.
216. Morrison, T., et al., *Homocystinuria patient and caregiver survey: experiences of diagnosis and patient satisfaction*. *Orphanet J Rare Dis*, 2021. **16**(1): p. 124.
217. Almuqbil, M.A., et al., *Revising the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria*. *Genet Med*, 2019. **21**(8): p. 1827-1831.
218. Gupta, A., M. Kabra, and N. Gupta, *Combined Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria Presenting as Pulmonary Hypertension*. *Indian J Pediatr*, 2021. **88**(12): p. 1244-1246.
219. Kaur, R., et al., *Seven novel genetic variants in a North Indian cohort with classical homocystinuria*. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 17299.
220. Zahid, S., et al., *Homocystinuria in a 14-year old girl manifesting as central retinal artery occlusion: A case report*. *J Pak Med Assoc*, 2020. **70**(7): p. 1263-1265.
221. Boone, P.M., et al., *The Genetics of Pneumothorax*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019. **199**(11): p. 1344-1357.
222. Guo, D.-c., et al., *LOX mutations predispose to thoracic aortic aneurysms and dissections*. *Circulation research*, 2016. **118**(6): p. 928-934.
223. Van Gucht, I., et al., *Novel LOX variants in five families with aortic/arterial aneurysm and dissection with variable connective tissue findings*. *International journal of molecular sciences*, 2021. **22**(13): p. 7111.
224. Cirnu, A., et al., *Novel mutation in LOX associates with a complex aneurysmal vascular and cardiac phenotype*. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 2021. **14**(1): p. e003217.
225. McKenzie, F., et al., *Severe congenital cutis laxa: Identification of novel homozygous LOX gene variants in two families*. *Clinical Genetics*, 2021. **100**(2): p. 168-175.
226. Gadelha, D.N.B., et al., *Screening for Novel LOX and SOD1 Variants in Keratoconus Patients from Brazil*. *J Ophthalmic Vis Res*, 2020. **15**(2): p. 138-148.

227. Guo, D.-C., et al., *Mutations in smooth muscle α -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections*. *Nature Genetics*, 2007. **39**(12): p. 1488-1493.
228. Regalado, E.S., et al., *Aortic disease presentation and outcome associated with ACTA2 mutations*. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2015. **8**(3): p. 457-464.
229. Guo, D.-C., et al., *Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease*. *The American Journal of Human Genetics*, 2009. **84**(5): p. 617-627.
230. Chen, C.A., et al., *The expanding clinical phenotype of germline ABL1- associated congenital heart defects and skeletal malformations syndrome*. *Human mutation*, 2020. **41**(10): p. 1738-1744.
231. Wang, X., et al., *Germline mutations in ABL1 cause an autosomal dominant syndrome characterized by congenital heart defects and skeletal malformations*. *Nature Genetics*, 2017. **49**(4): p. 613-617.
232. Meerschaut, I., et al., *A clinical scoring system for congenital contractural arachnodactyly*. *Genetics in Medicine*, 2020. **22**(1): p. 124-131.
233. Tunçbilek, E. and Y. Alanay, *Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome)*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2006. **1**(1): p. 20.
234. Viljoen, D., *Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome)*. *Journal of medical genetics*, 1994. **31**(8): p. 640-643.
235. Callewaert, B.L., et al., *Comprehensive clinical and molecular assessment of 32 probands with congenital contractural arachnodactyly: report of 14 novel mutations and review of the literature*. *Human mutation*, 2009. **30**(3): p. 334-341.
236. Takeda, N., et al., *Congenital contractural arachnodactyly complicated with aortic dilatation and dissection: case report and review of literature*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2015. **167**(10): p. 2382-2387.
237. Lavillaureix, A., et al., *Mosaic intragenic deletion of FBN2 and severe congenital contractural arachnodactyly*. *Clinical genetics*, 2017. **92**(5): p. 556-558.
238. Matsumoto, T., et al., *Transient cardiomyopathy in a patient with congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome)*. *Journal of Nippon Medical School*, 2006. **73**(5): p. 285-288.
239. Inbar- Feigenberg, M., et al., *Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly): prenatal ultrasound findings and molecular analysis*. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2014. **44**(4): p. 486-490.
240. Kloth, K., et al., *Severe congenital contractural arachnodactyly caused by biallelic pathogenic variants in FBN2*. *European Journal of Medical Genetics*, 2021. **64**(3): p. 104161.

241. Zawerton, A., et al., *Widening of the genetic and clinical spectrum of Lamb-Shaffer syndrome, a neurodevelopmental disorder due to SOX5 haploinsufficiency*. Genet Med, 2020. **22**(3): p. 524-537.
242. Nesbitt, A., et al., *Exome sequencing expands the mechanism of SOX5-associated intellectual disability: A case presentation with review of sox-related disorders*. Am J Med Genet A, 2015. **167a**(11): p. 2548-54.
243. Lie, M.U., et al., *Low Back Pain With Persistent Radiculopathy; the Clinical Role of Genetic Variants in the Genes SOX5, CCDC26/GSDMC and DCC*. Front Genet, 2021. **12**: p. 757632.
244. Innella, G., et al., *Clinical spectrum and follow-up in six individuals with Lamb-Shaffer syndrome (SOX5)*. Am J Med Genet A, 2021. **185**(2): p. 608-613.
245. Gkirgkinoudis, A., et al., *A SOX5 gene variant as a possible contributor to short stature*. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2020. **2020**.
246. Salo, A.M., et al., *A connective tissue disorder caused by mutations of the lysyl hydroxylase 3 gene*. The American Journal of Human Genetics, 2008. **83**(4): p. 495-503.
247. MacCarrick, G., et al., *Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management*. Genet Med, 2014. **16**(8): p. 576-87.
248. Lynch, C.P., et al., *Orthopaedic Management of Loeys-Dietz Syndrome: A Systematic Review*. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev, 2021. **5**(11).
249. Iqbal, R., et al., *Loeys–Dietz syndrome pathology and aspects of cardiovascular management: A systematic review*. Vascular, 2021. **29**(1): p. 3-14.
250. Minhas, K.S., et al., *Cardiovascular Manifestations and Complications of Loeys-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings I*. Radiographics, 2018. **38**: p. 275-286.
251. Gouda, P., et al., *Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review*. International Journal of Cardiology, 2022.
252. Sathappan, V.S., et al., *Novel finding of atrophic extraocular muscles in Loeys-Dietz syndrome: a case report and review of the literature*. J aapos, 2021. **25**(2): p. 119-121.
253. Valenzuela, I., et al., *Arthrogryposis as neonatal presentation of Loeys-Dietz syndrome due to a novel TGFBR2 mutation*. Eur J Med Genet, 2017. **60**(6): p. 303-307.
254. Hitchcock, E. and W.T. Gibson, *A Review of the Genetics of Intracranial Berry Aneurysms and Implications for Genetic Counseling*. J Genet Couns, 2017. **26**(1): p. 21-31.
255. Chesneau, B., et al., *Clinical and genetic data of 22 new patients with SMAD3 pathogenic variants and review of the literature*. Mol Genet Genomic Med, 2020. **8**(5): p. e1132.
256. Geniş, B., F. Şahin, and B. Coşar, *Lujan-Fryns Syndrome Phenotype with Autism-Like Behavior and Atypical Psychotic Symptoms: Case Report*. Turk Psikiyatri Derg, 2020. **31**(3): p. 216-220.

257. Fryns, J.P., *X-linked mental retardation with marfanoid habitus*. Am J Med Genet, 1991. **38**(2-3): p. 233.
258. Van Buggenhout, G. and J.P. Fryns, *Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus)*. Orphanet J Rare Dis, 2006. **1**: p. 26.
259. Williams, M.S., *Neuropsychological evaluation in Lujan–Fryns syndrome: Commentary and clinical report*. 2006, Wiley Online Library. p. 2812-2815.
260. Mégarbané, A., et al., *Marfanoid habitus, inguinal hernia, advanced bone age, and distinctive facial features: a new collagenopathy?* Am J Med Genet A, 2012. **158a**(5): p. 1185-9.
261. Lerma-Carrillo, I., et al., *Psychopathology in the Lujan-Fryns syndrome: report of two patients and review*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(24): p. 2807-11.
262. Hu, Y.-S., et al., *Association between TGFBR1*6A and osteosarcoma: A Chinese case-control study*. BMC Cancer, 2010. **10**(1): p. 169.
263. Meester, J.A., et al., *Loss-of-function mutations in the X-linked biglycan gene cause a severe syndromic form of thoracic aortic aneurysms and dissections*. Genetics in Medicine, 2017. **19**(4): p. 386-395.
264. Meester, J.A.N., et al., *Meester-Loeys Syndrome*. Adv Exp Med Biol, 2021. **1348**: p. 265-272.
265. Jezela-Stanek, A., et al., *Malan syndrome (Sotos syndrome 2) in two patients with 19p13. 2 deletion encompassing NFIX gene and novel NFIX sequence variant*. Biomedical Papers, 2016. **160**(1): p. 161-167.
266. Martinez, F., et al., *Novel mutations of NFIX gene causing Marshall-Smith syndrome or Sotos-like syndrome: one gene, two phenotypes*. Pediatric Research, 2015. **78**(5): p. 533-539.
267. Robinson, P.N., et al., *Mutations of FBNI and genotype–phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies*. Human mutation, 2002. **20**(3): p. 153-161.
268. Sakai, L.Y., et al., *FBNI: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders*. Gene, 2016. **591**(1): p. 279-291.
269. Faivre, L., et al., *Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBNI mutations: an international study*. The American Journal of Human Genetics, 2007. **81**(3): p. 454-466.
270. Aydin, A., et al., *Observational cohort study of ventricular arrhythmia in adults with Marfan syndrome caused by FBNI mutations*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e81281.
271. Xiao, Y., et al., *A novel FBNI mutation causes autosomal dominant Marfan syndrome*. Molecular medicine reports, 2017. **16**(5): p. 7321-7328.

272. Maeda, J., et al., *Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24–32*. Heart and Vessels, 2016. **31**(10): p. 1717-1723.
273. Overwater, E., et al., *Autosomal dominant Marfan syndrome caused by a previously reported recessive FBN1 variant*. Molecular Genetics & Genomic Medicine, 2019. **7**(2): p. e00518.
274. Kayhan, G., et al., *Identification of three novel FBN1 mutations and their phenotypic relationship of Marfan syndrome*. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 2018. **22**(8): p. 474-480.
275. Haine, E., et al., *Muscle and bone impairment in children with Marfan syndrome: correlation with age and FBN1 genotype*. Journal of Bone and Mineral Research, 2015. **30**(8): p. 1369-1376.
276. Kosaki, K., et al., *Molecular pathology of Shprintzen–Goldberg syndrome*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2006. **140**(1): p. 104-108.
277. Arnaud, P., et al., *A new mutational hotspot in the SKI gene in the context of MFS/TAA molecular diagnosis*. Hum Genet, 2020. **139**(4): p. 461-472.
278. Nayak, S.S., et al., *Clinically relevant variants in a large cohort of Indian patients with Marfan syndrome and related disorders identified by next-generation sequencing*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 764.
279. Choi, J.H., et al., *Eye Manifestations of Shprintzen-Goldberg Craniosynostosis Syndrome: A Case Report and Systematic Review*. Case Rep Genet, 2020. **2020**: p. 7353452.
280. Yadav, S. and G. Rawal, *Shprintzen-Goldberg syndrome: a rare disorder*. Pan Afr Med J, 2016. **23**: p. 227.
281. Takano, H., et al., *Scoliosis in Shprintzen-Goldberg Syndrome*. Case Rep Orthop, 2020. **2020**: p. 8857463.
282. Robinson, P.N., et al., *Shprintzen-Goldberg syndrome: fourteen new patients and a clinical analysis*. Am J Med Genet A, 2005. **135**(3): p. 251-62.
283. Boothe, M., R. Morris, and N. Robin, *Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation*. J Pers Med, 2020. **10**(3).
284. Coussa, R.G., J. Sears, and E.I. Traboulsi, *Stickler syndrome: exploring prophylaxis for retinal detachment*. Curr Opin Ophthalmol, 2019. **30**(5): p. 306-313.
285. McArthur, N., et al., *Stickler syndrome in children: a radiological review*. Clin Radiol, 2018. **73**(7): p. 678.e13-678.e18.
286. Hanson-Kahn, A., et al., *Autosomal recessive Stickler syndrome resulting from a COL9A3 mutation*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(12): p. 2887-2891.

287. Higuchi, Y., et al., *A novel mutation in the COL2A1 gene in a patient with Stickler syndrome type 1: a case report and review of the literature*. J Med Case Rep, 2017. **11**(1): p. 237.
288. Kloeckener-Gruissem, B. and C. Amstutz, *VCAN-related vitreoretinopathy*. GeneReviews, 2009.
289. Faivre, L., et al., *Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill-Marchesani syndrome*. Am J Med Genet A, 2003. **123a**(2): p. 204-7.
290. Sengle, G., et al., *Microenvironmental regulation by fibrillin-1*. PLoS Genet, 2012. **8**(1): p. e1002425.
291. Haji- Seyed- Javadi, R., et al., *LTBP2 mutations cause Weill–Marchesani and Weill–Marchesani- like syndrome and affect disruptions in the extracellular matrix*. Human mutation, 2012. **33**(8): p. 1182-1187.
292. Shah, M.H., et al., *Whole exome sequencing identifies a novel splice-site mutation in ADAMTS17 in an Indian family with Weill-Marchesani syndrome*. Molecular vision, 2014. **20**: p. 790.
293. Saeedi, O., et al., *Delineation of novel compound heterozygous variants in LTBP2 associated with juvenile open angle glaucoma*. Genes, 2018. **9**(11): p. 527.
294. Al Motawa, M.N., et al., *Weill-Marchesani Syndrome, a Rare Presentation of Severe Short Stature with Review of the Literature*. The American Journal of Case Reports, 2021. **22**: p. e930824-1.
295. Lopez, C.E.R., G.F.M. González, and G.D.J. García, *Weill–Marchesani syndrome: A case report and literature review*. The Pan-American Journal of Ophthalmology, 2020. **2**(1): p. 10.
296. Steinkellner, H., et al., *Identification and molecular characterisation of a homozygous missense mutation in the ADAMTS10 gene in a patient with Weill–Marchesani syndrome*. European Journal of Human Genetics, 2015. **23**(9): p. 1186-1191.
297. Yang, G.-Y., et al., *Weill-Marchesani-like syndrome caused by an FBNI mutation with low-penetrance*. Chinese Medical Journal, 2021. **134**(11): p. 1359-1361.
298. Mularczyk, E.J., et al., *ADAMTS10-mediated tissue disruption in Weill–Marchesani syndrome*. Human molecular genetics, 2018. **27**(21): p. 3675-3687.
299. Schirwani, S., et al., *Expanding the molecular basis and phenotypic spectrum of ZDHHC9-associated X-linked intellectual disability*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(5): p. 1238-1244.
300. Baker, K., et al., *Epilepsy, cognitive deficits and neuroanatomy in males with ZDHHC9 mutations*. Ann Clin Transl Neurol, 2015. **2**(5): p. 559-69.
301. Masurel-Paulet, A., et al., *Expanding the clinical phenotype of patients with a ZDHHC9 mutation*. Am J Med Genet A, 2014. **164a**(3): p. 789-95.

302. Han, J.Y., et al., *The first patient with sporadic X-linked intellectual disability with de novo ZDHHC9 mutation identified by targeted next-generation sequencing*. Eur J Med Genet, 2017. **60**(10): p. 499-503.
303. Domingo, D., et al., *A synonymous UPF3B variant causing a speech disorder implicates NMD as a regulator of neurodevelopmental disorder gene networks*. Hum Mol Genet, 2020. **29**(15): p. 2568-2578.
304. Lynch, S.A., et al., *Broadening the phenotype associated with mutations in UPF3B: two further cases with renal dysplasia and variable developmental delay*. Eur J Med Genet, 2012. **55**(8-9): p. 476-9.
305. Xu, X., et al., *Exome sequencing identifies UPF3B as the causative gene for a Chinese non-syndrome mental retardation pedigree*. Clin Genet, 2013. **83**(6): p. 560-4.
306. Callier, P., et al., *Systematic molecular and cytogenetic screening of 100 patients with marfanoid syndromes and intellectual disability*. Clin Genet, 2013. **84**(6): p. 507-21.
307. Tarpey, P.S., et al., *Mutations in UPF3B, a member of the nonsense-mediated mRNA decay complex, cause syndromic and nonsyndromic mental retardation*. Nat Genet, 2007. **39**(9): p. 1127-33.
308. Fiordaliso, S.K., et al., *Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment*. Am J Hum Genet, 2019. **105**(5): p. 987-995.
309. Hackmann, K., et al., *Tentative clinical diagnosis of Lujan-Fryns syndrome--A conglomeration of different genetic entities?* Am J Med Genet A, 2016. **170a**(1): p. 94-102.
310. Mouskou, S., et al., *Novel Hemizygous Missense Variant of Spermine Synthase (SMS) Gene Causes Snyder-Robinson Syndrome in a Four-Year-Old Boy*. Mol Syndromol, 2021. **12**(3): p. 194-199.
311. Marhabaie, M., et al., *Maternal mosaicism for a missense variant in the SMS gene that causes Snyder-Robinson syndrome*. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2021. **7**(6).
312. Starks, R., et al., *Snyder-Robinson syndrome*. Autops Case Rep, 2018. **8**(3): p. e2018031.
313. Larcher, L., et al., *The complete loss of function of the SMS gene results in a severe form of Snyder-Robinson syndrome*. Eur J Med Genet, 2020. **63**(4): p. 103777.
314. Hicks, K.L., et al., *Testing patterns for genetically triggered aortic and arterial aneurysms and dissections at an academic center*. J Vasc Surg, 2018. **68**(3): p. 701-711.
315. Hung, C.C., et al., *Mutation spectrum of the fibrillin- 1 (FBN1) gene in Taiwanese patients with Marfan syndrome*. Annals of Human Genetics, 2009. **73**(6): p. 559-567.

316. Magyar, I., *Molecular basis of Marfan syndrome: In vitro and in silico analyses of exonic and intronic sequence variants in the FBN1 gene*. 2011, University of Zurich.
317. De Backer, J., et al., *Utility of molecular analyses in the exploration of extreme intrafamilial variability in the Marfan syndrome*. *Clinical genetics*, 2007. **72**(3): p. 188-198.
318. Zastrow, D.B., et al., *Exome sequencing identifies de novo pathogenic variants in FBN1 and TRPS1 in a patient with a complex connective tissue phenotype*. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017. **3**(1): p. a001388.
319. Zheng, J., et al., *Genetic diagnosis of acute aortic dissection in South China Han population using next-generation sequencing*. *International Journal of Legal Medicine*, 2018. **132**(5): p. 1273-1280.
320. Dietz, H.C., et al., *Clustering of fibrillin (FBN1) missense mutations in Marfan syndrome patients at cysteine residues in EGF-like domains*. *Hum Mutat*, 1992. **1**(5): p. 366-74.
321. Rommel, K., et al., *Mutation screening of the fibrillin- 1 (FBN1) gene in 76 unrelated patients with Marfan syndrome or Marfanoid features leads to the identification of 11 novel and three previously reported mutations*. *Human Mutation*, 2002. **20**(5): p. 406-407.
322. Arbustini, E., et al., *Identification of sixty- two novel and twelve known FBN1 mutations in eighty- one unrelated probands with Marfan syndrome and other fibrillinopathies*. *Human mutation*, 2005. **26**(5): p. 494-494.
323. Sakai, H., et al., *Comprehensive genetic analysis of relevant four genes in 49 patients with Marfan syndrome or Marfan- related phenotypes*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2006. **140**(16): p. 1719-1725.
324. Attanasio, M., et al., *FBN1 mutation screening of patients with Marfan syndrome and related disorders: detection of 46 novel FBN1 mutations*. *Clin Genet*, 2008. **74**(1): p. 39-46.
325. Attanasio, M., et al., *Dural ectasia and FBN1 mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: role of dural ectasia for the diagnosis*. *European Journal of Medical Genetics*, 2013. **56**(7): p. 356-360.
326. Becerra-Muñoz, V.M., et al., *The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018. **13**(1): p. 16.
327. Lomarat, N., *Type A Aortic Dissection in a Postpartum Woman with Undiagnosed Marfan Syndrome*. *Siriraj Medical Journal*, 2018. **70**(4): p. 359-362.
328. Comeglio, P., et al., *The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: Report of 193 FBN1 mutations*. *Human mutation*, 2007. **28**(9): p. 928-928.

329. Stheneur, C., et al., *Identification of 23 TGFBR2 and 6 TGFBR1 gene mutations and genotype-phenotype investigations in 457 patients with Marfan syndrome type I and II, Loays- Dietz syndrome and related disorders*. Human mutation, 2008. **29**(11): p. E284-E295.
330. Van Hoorde, T., et al., *Expanding the clinical spectrum and management of Traboulsi syndrome: report on two siblings homozygous for a novel pathogenic variant in ASPH*. Ophthalmic Genetics, 2021. **42**(4): p. 493-499.
331. Dargis, N., et al., *Identification of gender-specific genetic variants in patients with bicuspid aortic valve*. The American journal of cardiology, 2016. **117**(3): p. 420-426.
332. Erbaş İ, M., et al., *Clinical, genetic characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a two-center experience*. Connect Tissue Res, 2022. **63**(4): p. 349-358.
333. Wooderchak- Donahue, W., et al., *Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan- like syndromes featuring aortopathy*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2015. **167**(8): p. 1747-1757.
334. Collod- Béroud, G., et al., *Update of the UMD- FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database*. Human mutation, 2003. **22**(3): p. 199-208.
335. Stenson, P.D., et al., *Human gene mutation database (HGMD®): 2003 update*. Human mutation, 2003. **21**(6): p. 577-581.
336. Stheneur, C., et al., *Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the FBN1 gene*. Eur J Hum Genet, 2009. **17**(9): p. 1121-8.
337. Han, Q., et al., *Whole exome sequencing identifies FBN1 mutations in two patients with early-onset type B aortic dissection*. Mol Med Rep, 2017. **16**(5): p. 6620-6625.
338. Loays, B., et al., *Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome*. Arch Intern Med, 2001. **161**(20): p. 2447-54.
339. Ogawa, N., et al., *Evaluating Japanese patients with the Marfan syndrome using high-throughput microarray-based mutational analysis of fibrillin-1 gene*. Am J Cardiol, 2011. **108**(12): p. 1801-7.
340. Chen, Z., et al., *Fibrillin-1 gene mutations in a Chinese cohort with congenital ectopia lentis: spectrum and genotype-phenotype analysis*. Br J Ophthalmol, 2021.
341. Nijbroek, G., et al., *Fifteen novel FBN1 mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons*. Am J Hum Genet, 1995. **57**(1): p. 8-21.
342. Biggin, A., et al., *Detection of thirty novel FBN1 mutations in patients with Marfan syndrome or a related fibrillinopathy*. Hum Mutat, 2004. **23**(1): p. 99.

343. Li, J., et al., *Mutation survey of candidate genes in 40 Chinese patients with congenital ectopia lentis*. *Mol Vis*, 2014. **20**: p. 1017-24.
344. Zarate, Y.A., et al., *Aortic dilation, genetic testing, and associated diagnoses*. *Genet Med*, 2016. **18**(4): p. 356-63.
345. Rand-Hendriksen, S., et al., *Search for correlations between FBN1 genotype and complete Ghent phenotype in 44 unrelated Norwegian patients with Marfan syndrome*. *Am J Med Genet A*, 2007. **143a**(17): p. 1968-77.
346. Rommel, K., et al., *Identification of 29 novel and nine recurrent fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan syndrome*. *Hum Mutat*, 2005. **26**(6): p. 529-39.
347. Søylen, B., et al., *Prevalence of dural ectasia in 63 gene-mutation-positive patients with features of Marfan syndrome type 1 and Loeys-Dietz syndrome and report of 22 novel FBN1 mutations*. *Clin Genet*, 2009. **75**(3): p. 265-70.
348. Garcia-Miñaur, S., et al., *Interstitial deletion of the long arm of chromosome 5 in a boy with multiple congenital anomalies and mental retardation: Molecular characterization of the deleted region to 5q22.3q23.3*. *Am J Med Genet A*, 2005. **132a**(4): p. 402-10.
349. Milewicz, Dianna M, and Ellen Regalado. "Heritable Thoracic Aortic Disease Overview." *GeneReviews*®, edited by Margaret P Adam et. al., University of Washington, Seattle, 13 February 2003.
350. Barbier, Mathieu et al. "MFAP5 loss-of-function mutations underscore the involvement of matrix alteration in the pathogenesis of familial thoracic aortic aneurysms and dissections." *American journal of human genetics* vol. 95,6 (2014): 736-43. doi:10.1016/j.ajhg.2014.10.018
351. Monteleone, P L, and L F Fagan. "Possible X-linked congenital heart disease." *Circulation* vol. 39,5 (1969): 611-4. doi:10.1161/01.cir.39.5.611
352. Ritelli, Marco et al. "Ehlers-Danlos syndrome with lethal cardiac valvular dystrophy in males carrying a novel splice mutation in FLNA." *American journal of medical genetics. Part A* vol. 173,1 (2017): 169-176. doi:10.1002/ajmg.a.38004
353. Di Ferrante, N et al. "Lysyl oxidase deficiency in Ehlers-Danlos syndrome type V." *Connective tissue research* vol. 3,1 (1975): 49-53. doi:10.3109/03008207509152341
354. Balaji, S et al. "Familial Ebstein's anomaly: a report of six cases in two generations associated with mild skeletal abnormalities." *British heart journal* vol. 66,1 (1991): 26-8. doi:10.1136/hrt.66.1.26

355. Newbury-Ecob, R A et al. "Sex linked valvular dysplasia." *Journal of medical genetics* vol. 30,10 (1993): 873-4. doi:10.1136/jmg.30.10.873
356. Kyndt, Florence et al. "Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy." *Circulation* vol. 115,1 (2007): 40-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622621
357. Kyndt, F et al. "Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28." *American journal of human genetics* vol. 62,3 (1998): 627-32. doi:10.1086/301747
358. Mercer, Catherine L., et al. "Familial Ebstein anomaly: whole exome sequencing identifies novel phenotype associated with FLNA." *Circulation: Cardiovascular Genetics* 10.6 (2017): e001683.
359. Prablek, Marc Andrew et al. "Evaluation of cervical spine pathology in children with Loeys-Dietz syndrome." *Surgical neurology international* vol. 13 96. 18 Mar. 2022, doi:10.25259/SNI_48_2022
360. Van Hoorde, Tom, et al. "Expanding the clinical spectrum and management of Traboulsi syndrome: report on two siblings homozygous for a novel pathogenic variant in ASPH." *Ophthalmic Genetics* 42.4 (2021): 493-499.
361. Allach El Khattabi, Laila et al. "16p13.11 microduplication in 45 new patients: refined clinical significance and genotype-phenotype correlations." *Journal of medical genetics* vol. 57,5 (2020): 301-307. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105389
362. Erbaş, İbrahim Mert et al. "Clinical, genetic characteristics and treatment outcomes of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a two-center experience." *Connective tissue research* vol. 63,4 (2022): 349-358. doi:10.1080/03008207.2021.1932853
363. Dargis, Natasha et al. "Identification of Gender-Specific Genetic Variants in Patients With Bicuspid Aortic Valve." *The American journal of cardiology* vol. 117,3 (2016): 420-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.10.058
364. Stengl, Roland et al. "Optimising the mutation screening strategy in Marfan syndrome and identifying genotypes with more severe aortic involvement." *Orphanet journal of rare diseases* vol. 15,1 290. 15 Oct. 2020, doi:10.1186/s13023-020-01569-4
365. Yang, Hang et al. "Genetic testing of 248 Chinese aortopathy patients using a panel assay." *Scientific reports* vol. 6 33002. 9 Sep. 2016, doi:10.1038/srep33002
366. Wooderchak- Donahue, Whitney, et al. "Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan- like syndromes featuring aortopathy." *American Journal of Medical Genetics Part A* 167.8 (2015): 1747-1757.

367. Gillis, Elisabeth, et al. "An FBN 1 Deep Intronic Mutation in a Familial Case of Marfan Syndrome: An Explanation for Genetically Unsolved Cases?." *Human Mutation* 35.5 (2014): 571-574.
368. de Bustamante, Aránzazu Díaz, et al. "Phenotypic variability in Marfan syndrome in a family with a novel nonsense FBN1 gene mutation." *Revista española de cardiología (English ed.)* 65.4 (2012): 380-381.
369. Dietz, Harry. "FBN1-Related Marfan Syndrome." *GeneReviews*®, edited by Margaret P Adam et. al., University of Washington, Seattle, 18 April 2001.
370. Colovati, Mileny Es et al. "Marfan syndrome with a complex chromosomal rearrangement including deletion of the FBN1 gene." *Molecular cytogenetics* vol. 5 5. 19 Jan. 2012, doi:10.1186/1755-8166-5-5
371. Gezirici, Alper et al. "An integrated clinical and molecular study of a cohort of Turkish patients with Marfan syndrome harboring known and novel FBN1 variants." *Journal of human genetics* vol. 66,7 (2021): 647-657. doi:10.1038/s10038-021-00899-w
372. Benke, Kálmán et al. "Hungarian Marfan family with large FBN1 deletion calls attention to copy number variation detection in the current NGS era." *Journal of thoracic disease* vol. 10,4 (2018): 2456-2460. doi:10.21037/jtd.2018.04.40
373. Baetens, Machteld et al. "Applying massive parallel sequencing to molecular diagnosis of Marfan and Loeys-Dietz syndromes." *Human mutation* vol. 32,9 (2011): 1053-62. doi:10.1002/humu.21525
374. Yang, Hang et al. "Identification of gross deletions in FBN1 gene by MLPA." *Human genomics* vol. 12,1 46. 4 Oct. 2018, doi:10.1186/s40246-018-0178-y
375. Li, Jiacheng et al. "Gross deletions in FBN1 results in variable phenotypes of Marfan syndrome." *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* vol. 474 (2017): 54-59. doi:10.1016/j.cca.2017.08.023
376. Dordoni, Chiara et al. "Marfan syndrome: Report of a complex phenotype due to a 15q21.1 contiguous gene deletion encompassing FBN1, and literature review." *American journal of medical genetics. Part A* vol. 173,1 (2017): 200-206. doi:10.1002/ajmg.a.37975
377. Hilhorst-Hofstee, Yvonne, et al. "The clinical spectrum of complete FBN1 allele deletions." *European journal of human genetics* 19.3 (2011): 247-252.
378. Colovati, Mileny Es et al. "Marfan syndrome with a complex chromosomal rearrangement including deletion of the FBN1 gene." *Molecular cytogenetics* vol. 5 5. 19 Jan. 2012, doi:10.1186/1755-8166-5-5

379. Groth KA, Von Kodolitsch Y, Kutsche K, et al. Evaluating the quality of Marfan genotype-phenotype correlations in existing FBN1 databases. *Genet Med*. 2017;19(7):772-777. doi:10.1038/gim.2016.181
380. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1544-1557. doi:10.5858/arpa.2016-0501-RA
381. Sah S, Chen L, Houghton J, et al. Functional DNA quantification guides accurate next-generation sequencing mutation detection in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor biopsies. *Genome Med*. 2013;5(8):77. Published 2013 Aug 30. doi:10.1186/gm481
382. Lohmann, K., Klein, C. Next Generation Sequencing and the Future of Genetic Diagnosis. *Neurotherapeutics* **11**, 699–707 (2014). <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0288-8>
383. Pagnamenta AT, Lise S, Harrison V, et al. Exome sequencing can detect pathogenic mosaic mutations present at low allele frequencies. *J Hum Genet* 2012;57:70-72.
384. Tapper WJ, Foulds N, Cross NC, et al. Megalencephaly syndromes: exome pipeline strategies for detecting low-level mosaic mutations. *PLoS One* 2014;9:e86940.
385. Bruel AL, Vitobello A, Tran Mau-Them F, et al. Next-generation sequencing approaches and challenges in the diagnosis of developmental anomalies and intellectual disability. *Clin Genet*. 2020;98(5):433-444. doi:10.1111/cge.13764
386. Jennings LJ, Kirschmann D. Genetic Testing Requires NGS and Sanger Methodologies. *Pediatr Neurol Briefs*. 2016;30(9):36. doi:10.15844/pedneurbriefs-30-9-1

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı



Ek-2. Hasta İzlem Formu



GENETİK TANI MERKEZİ
GENETİK KONSÜLTASYON FORMU

Hast. Prot. No:

Tarih:

Adı Soyadı:

D.T:

Anne adı:

D. T:

D.Yeri/Memleket

Eğitim/Meslek/Sağlık

Baba adı:

D. T:

D.Yeri /Memleket

Eğitim/Meslek/Sağlık

Adres:

Tel (ev/cep):

mail:

Akraba evliliği:

Gönderen Dr. veya Kurum/Başvuru Şikayeti:

Tanı:

DNA bankalama: Olgu / Anne / Baba

Fotoğraf:

Onam:

Planlanan Genetik Testler:

FİZİK VE MENTAL GELİŞİM ÖYKÜSÜ

Prenatal Evre

İlaç Kullanımı/Radyasyona Maruz Kalma/Enfeksiyon:

Tarama Test:

USG:

İnvazif Girişim /Karyotip /Moleküler:

Gebelik Takibini Yapan Hekim:

Perinatal Evre

Gebelik Haftası: GH

Yeri:

Doğum Şekli:

Perinatal Asfiksi /APGAR:

Neonatal Evre

Doğum Ağırlığı/Doğum Boyu/Baş Çevresi:

Anomali:

Sarıklık:

Beslenme:

1 AY – 3 YAŞ

Tartı Alımı/Büyüme – Gelişme:

Baş Kontrolü:

Desteksiz Oturma:

Sıralama/Yürüme:

Heceleme:

Tek Kelimeler:

İkili Kelimeler/Üçlü Kelimeler:

Tuvalet Terbiyesi:

Diş sürümü:

3 – 6 YAŞ

Okuma – Yazma Öğrenme Zamanı:

Okul Başarısı:

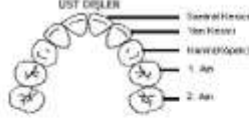
Kaynaştırma Eğitimi Alıyor mu:



GENETİK TANI MERKEZİ
GENETİK KONSÜLTASYON FORMU

ÖYKÜ:

Büyüme Parametreleri
Disomorfoloji Listesi
Fizik Muayene



GD: Soluk, ikterik, trunkal obezite, kaşektik

Kafatası: ÖF/AF mikrosefali, makrosefali, brakisefali

Yüz (uzun, dar) **Alın** (dar, bombe, kısa, belirgin)

Saç çizgisi, döngüsü, saç şekli, saçlı deri

Perioküler: Hiper/Hipotel., epikantus, ptozis, badem

Kaş (sinofürü, düzleşmiş kaş, belirgin kaş kemerleri)

Kirpik (kıvrık, entropion, ekotropion)

Palpebral fissür (çekik) **Maksiila** (hipoplazik)

Göz: Mikroftalmi, enoftalmi, egzoftalmi

Strabismus, ezotropiya, ekzotropiya, refraksiyon kusuru

Mavi sklera, telenjektazi, epibulbar dermoid

Korneal opasite, kolobom, Lisch, Brushfield

Burun: **Burun** (kısa, tubuler, gaga), burun ucu (bulböz)

Burun kökü (belirgin, basık, geniş)

Kolumella (kısa, uzun, belirgin), nazal pit

Burun delikleri anteverte, hipoplazik ala nazi

Oral Bölge: Makrostomi, mikrostomi, balık ağız

Dudak (ince, aşağı çekik komisür), filtrum (uzun, kısa)

Çene (prognati, mikrognati, retrognati, makrognati)

Oral Kavite: **Diş** (üst-alt), diş şekli bozukluğu

Damak (yüksek, dar), bifid uvula, YDD

Sekonder alveolar kemer, gingival hiperplazi

Dil (makroglossi), frenulum (yok/multipl/kısa)

Kulak: **Kulak** (basit-düşük-belirgin-geride), pit/tag,

Heliks (katlanmış, belirgin), Darwin tüberkülü

Kulak memesi (çizilenme, geniş)

Boyun/göğüs kafesi: **Boyun** (kısa, yele)

Ense derisi (bol), ense saç çizgisi (düşük), tortikolis

Toraks (pektus ekskavatum/karinatum), kalkan göğüs

Meme başı (aksesuar, ayrık, çökük), P.major (unilateral) **Sırt** (skolyoz, asimetri)

Karın: Omfalosel, gastroşizis, umblikus

Diastasis rekti, umbikal/inguinal herni

Cilt: Deri (elastisite, yumuşak, kuru), venöz kapiller, telenjektazi, nevüs,

hemanjiyom, hiper-hipopigmente

Eklemler: Hiperelastisite, FL/E kontraktürü/kısıtlılığı **ÜST**

(el/bilek/dirsek/omuz) ALT (kalça/diz/bilek)

El: **El ipi çizgileri** (Simian-Sydney-Hokey), yelpaze el

Klinodaktilli, kamptodaktilli, sindaktilli, brakidaktilli

Ektrodaktilli, polidaktilli, uzun/uca doğru ince parmaklar

Başparmak geniş, parmak arası perdelenme, finger pad, **Metakarp** 4-5

geriliği, **tırnak** (hiperkonveks, distrofik)

Ayak: Plantar çizgi, birbiri üzerine binmiş parmaklar, talipes ekinovarus,

planovalgus, planus, calcenovalgus

Erkek genitali: **Testis** (sağ/sol) PB (dorsal/ventral) hidrosel, hipospadias,

çıl-sağ-hipoplazik skrotum

Dişi genitali: Hipoplazik labia minör/major

Anal bölge: **Anüs** (öne yerleşimli, ektopik, deri uzantısı) **Sakral** gamze,

sakral sinüs, anal stenoz

Sistem muayeneleri:

Nörolojik muayene: Göz kontağı, izlemi

YD (emme, arama, yakalama, moro)

Tonus (santral hipotonisite/ periferik hipertonisite)

CNV intakt /R

Spastisite

DTR/kas gücü

Klonus/Babinski

Tremor/Ataksi/Dismetri/Disdiokinezi

Yürüme paterni/Romberg

Davranış paterni

Anne boy:

Baba boy:

Tartı:	Boy:	BÇ:
Kulaç:	İK:	İKM:

FİZİK MUAYENE
yaş aylık kız/erkek olgu

Konsültasyon Öncesi Aldığı Tedaviler

İzlendiği Poliklinikler:

Medikasyon (Tarih / Süre):

Fizik Tedavi / Eğitim (Tarih / Süre):

Operasyon (Tarih / Kurum / Endikasyon)

Aşılar:

Konsültasyon öncesi yapılan tetkikler: _____ (Yer ve Tarih)

MSS Görüntüleme:

EEG:

Denver Gelişim Testi:

Kardiyoloji Konsültasyonu:

Batın/Renal/Abdominal/Pelvik USG:

DMH Tarama:

İdrarda organik asit analizi:

EMG:

VEP / ERG:

BERA:

Rutin Biyokimya/Tam kan sayımı:

Tiroid Fonksiyon Testleri:



Akrabalık :	Benzer Kardeş Öyküsü:
PSMG: <u>Progresif</u> <u>Statik</u>	Dismorfizm:
Büyüme – Gelişme Geriliği: <u>Prenatal</u> <u>Postnatal</u>	
Mikrosefali:	
Major Sistem Malformasyonları:	
Aile Öyküsü:	

Genetik Analiz:

Pozitif Bulgular

ÖNERİLER

İstenen Tetkikler

Karyotip Analizi FISH CGH

Moleküler Tetkik

DNA Bankalama Araştırma

Fotoğraf

Diğer:

Tanı

G P A SEK

Adı, Soyadı	Doğum tarihi ve yaşı	Sağlık durumu

Bilişsel gerilik, epilepsi, nörolojik hastalık, malignite, bilinen tanı sendromlar, özel mama kullanımı (FKU), maternal FKU, kistik fibrozis

