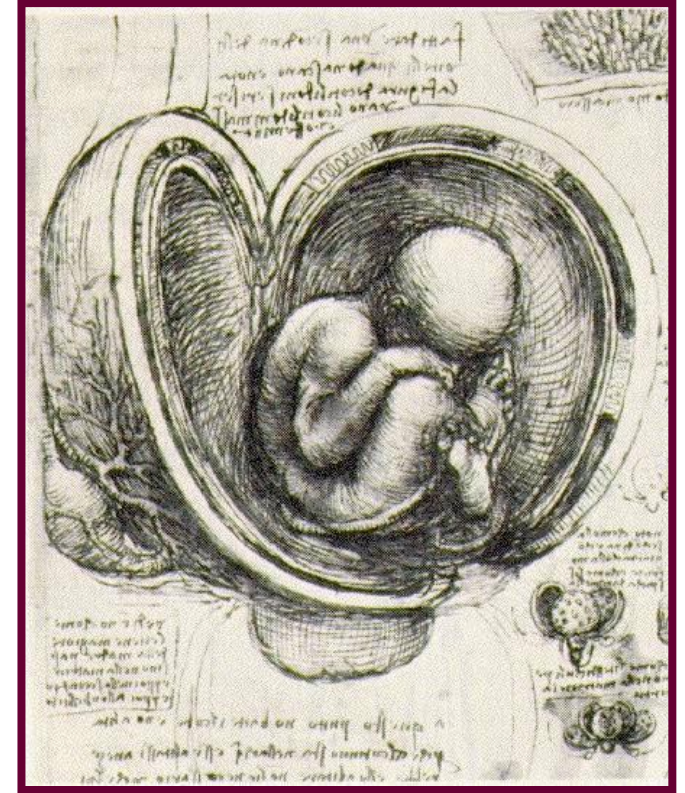


Tek Gen Hastalıklarında Prenatal Tanı

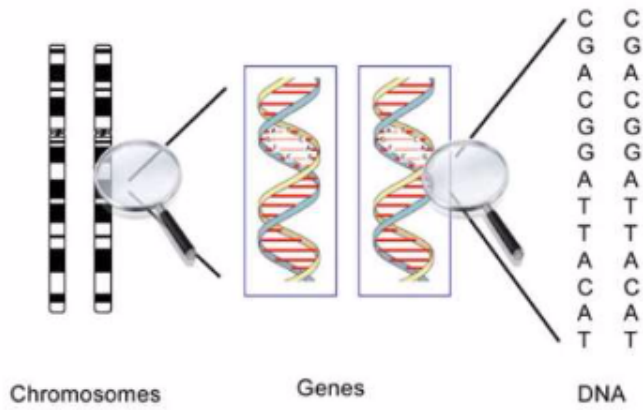
Uzm.Dr.Kadri Karaer

Gaziantep Dr.Ersin Arslan

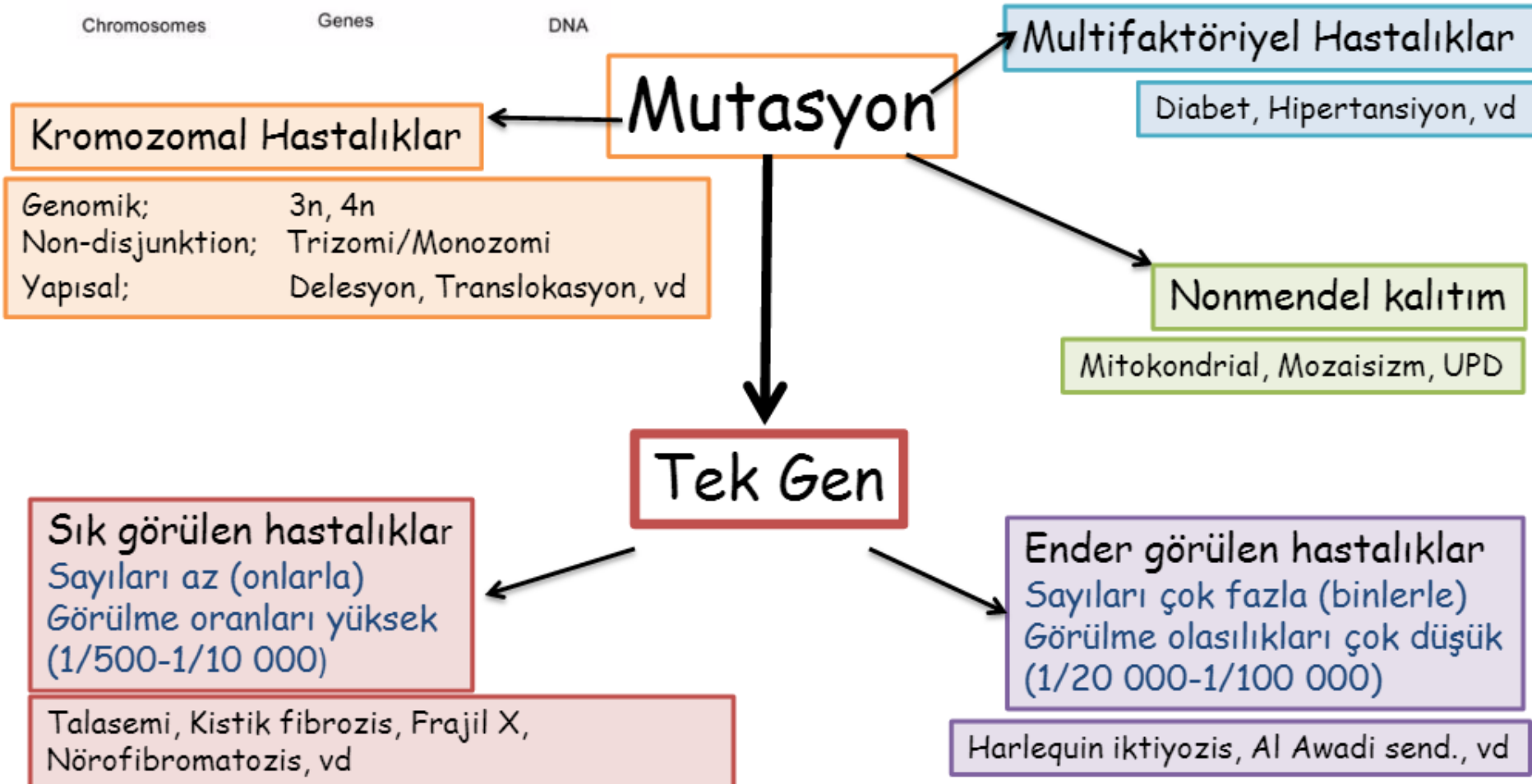
Eğitim Araştırma Hastanesi



Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği
ANKARA 10-11 HAZİRAN 2016



Genetik Hastalıkların Sınıflandırılması



Tek Gen Hastalıkları

Tek gen hastalıkları, **tek bir gende meydana gelen mutasyon sonucu** oluşan hastalıklardır

Otozomal dominant

Otozomal resesif

X kromozomuna bağlı dominant ve resesif

Y kromozomuna bağlı

OMIM Gene Map Statistics

OMIM Morbid Map Scorecard (Updated June 3rd, 2016) :

Total number of phenotypes* for which the molecular basis is known	5,751
Total number of genes with phenotype-causing mutation	3,564

* Phenotypes include (1) single-gene mendelian disorders and traits; (2) susceptibilities to cancer and complex disease (e.g., BRCA1 and familial breast-ovarian cancer susceptibility, [113705.0001](#), and CFH and macular degeneration, [134370.0008](#)); (3) variations that lead to abnormal but benign laboratory test values ("nondiseases") and blood groups (e.g., lactate dehydrogenase B deficiency, [150100.0001](#) and ABO blood group system, [110300.0001](#)); and (4) select somatic cell genetic disease (e.g., GNAS and McCune-Albright syndrome, [139320.0008](#) and IDH1 and glioblastoma multiforme, [147700.0001](#).)

Dissected OMIM Morbid Map Scorecard (Updated June 3rd, 2016) :

Class of phenotype	Phenotype	Gene*
Single gene disorders and traits	4,723	3,177
Susceptibility to complex disease or infection	700	499
"Nondiseases"	141	111
Somatic cell genetic disease	202	115

*Some genes may be counted more than once because mutations in a gene may cause more than one phenotype and the phenotypes may be of different classes (e.g., activating somatic BRAF mutation underlying cancer, [164757.0001](#) and germline BRAF mutation in Noonan syndrome, [164757.0022](#).)

Prenatal Tanı

- Çeşitli yöntemlerle doğum öncesinde tanı koymaya “Prenatal Tanı” adı verilmektedir.
- Amniosentez, Kordosentez, CVS, Fetal cilt dokusu , Detaylı ultrasonografi, diğer
- Maliyet, maternal ve fetal riskler, komplikasyonlar, abortus, erken doğum, ölü doğum ve davalar.

Prenatal Tanı

Prenatal tanı yapılıp yapılmamasına gerekse tanı yöntemlerinin seçimi ve tanı sonrası davranış biçimlerinin belirlenmesi aşamalarının tümüne, özellikle karar verme aşamalarına, anne ve baba adayının aktif katılımı ve sorumlulukların paylaşımı sağlanmalıdır.

Prenatal tanının amacı

- Prenatal tanının amacı mükemmel-kusursuz bebekler üretmek değildir...

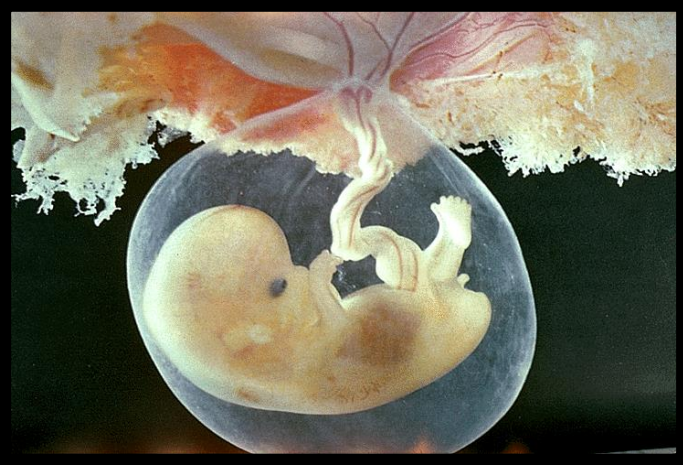


- *“There are no perfect human specimens - we are all genetically flawed in some way.”*

F. Collins

Prenatal tanının amacı

Ebeveynlerin kendi deęerlerine göre;
bebeęi, kendileri ve ailesi için bilinçli kararlar
vermesine yardımcı olmak için bebeğin sağlığı
hakkında bilmesi gerekenleri öęrenmelerine
yardımcı olmak....





Prenatal tanının faydaları

- Gebeliği yönetmek
- Potansiyel sonuçlarını belirlemek
- Doğumda olası komplikasyonlar için plan yapmak
- Gebeliğin devam edip etmeyeceğine karar vermek
- Gelecekteki gebelikleri etkileyebilecek koşullar keşfetmek

Prenatal Tanı hakkında Genel Uyarılar

- Tüm çiftlerin müdahale gerektiren doğumsal sorunları olan bir çocuğa sahip olma riski ~% 3
- % 100 garantisi yok –(prenatal testler'normal' olsa bile)
- Tüm çiftlere süreci, etnokültürel, ahlaki ve / veya dini bakış açılarına göre anlatmak
- Genetik danışmanlık kısmında yargılayıcı ve yönlendirici olmadan, ailelere onlar için en iyi seçimi yapmalarına yardımcı olmak önemlidir
- Anormal prenatal tanısı olan bir gebeliği sonlandırmak ya da devam etme kararı asla kolay bir karar değildir.

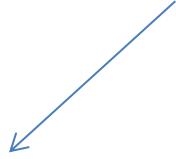
PRENATAL TANININ POSTNATAL TANIDAN AYIRAN EN ÖNEMLİ ÖZELLİĞİ;

- ❑ DOĞMAMIŞ BİR BİREYE DOĞRU VE GÜVENİLİR SONUÇ VERMEK
- ❑ BU SONUCA GÖRE AİLE BELKİ DE BU ÇOCUĞU TERMİNE EDECEK

Prenatal Tanı için başvuran çift



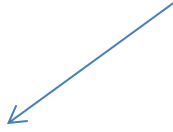
Gebeliğin kaçınıcı haftası



Terminasyonuna ılımlı



Terminasyonuna karşı



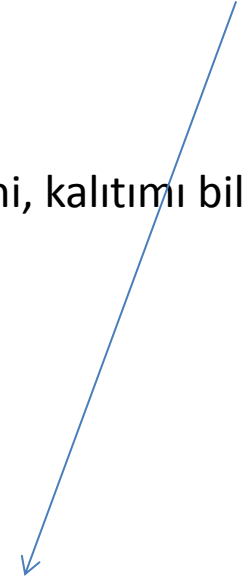
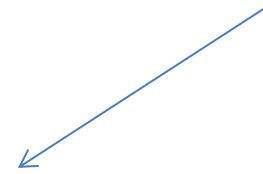
Hastalığın ismi, geni, kalıtımı biliniyor



Hastalığın ismi, geni, kalıtımı bilinmiyor



Hastalık araştırma



Prenatal test çeşidine karar verme

Prenatal tanı tedavisi veya natal müdahale için gerekli ise önerilebilir

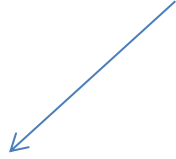
Gebelik Haftası

- **Gebeliğin sonlandırılması üzerinde uzlaşılamayacak konulardan biridir. Tıbbi açıdan gebelik sonlandırma endikasyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz:**
 - 1- Anne istemi (10.haftaya kadar)
 - 2- Medikal nedenler (anneye ve bebeğe ait)
 - 3- Fetal doku elde edilmesi
 - 4- Fetusta yaşamla bağdaşan veya bağdaşmayan genetik bozuklular
- Etik kabullerimize göre 22. gebelik haftası sonrası fetus ancak yasal olarak ve özellikle 2827 sayılı kanuna göre uygun raporlar sonrası gebelik doğuma kadar sonlandırılabilir

Prenatal Tanı için başvuran çift



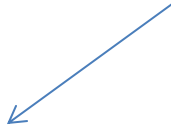
Gebeliğin kaçınıcı haftası



Terminasyonuna ılımlı

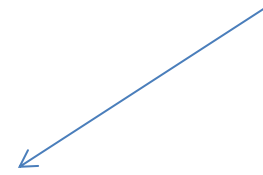


Terminasyonuna karşı

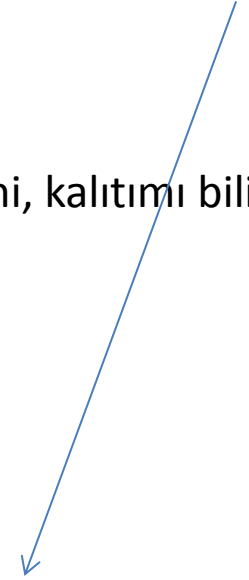


Hastalığın ismi, geni, kalıtımı biliniyor

Hastalığın ismi, geni, kalıtımı bilinmiyor



Hastalık araştırma



Prenatal test çeşidine karar verme

Prenatal tanı tedavisi veya natal müdahale için gerekli ise önerilebilir

21OH eksikliği

- Prenatal tanı koymak önemli!!
- Cinsiyet + Mutasyon analizi gebeliğin 9-11. haftasında

Poliklinik Hastaları-1

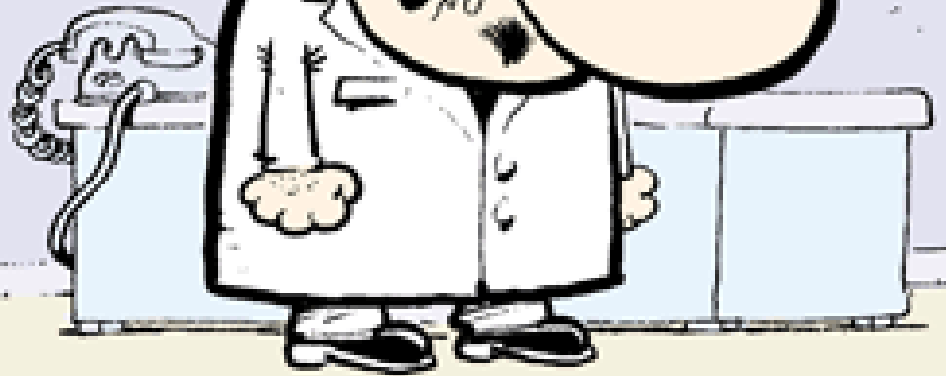
- Merhaba Doktor Bey benim 3 gebeliğim oldu, biri 1 yaşında, diğeri 6 aylık vefat etti.
- Bu çocukların tanıları konamadı. Bize yardımcı olabilir misiniz?
- Bir ayrıntı var Doktor bey, 28 haftalık gebeyim, bu çocuğumda böyle olmaz değil mi?

GİTMEDİĞİMİZ DOKTOR KALMADI...
SON ÜMİDİMİZ SİZSİNİZ...

ABİ VALLA İLK ŞANA
GELİCEKTİK...

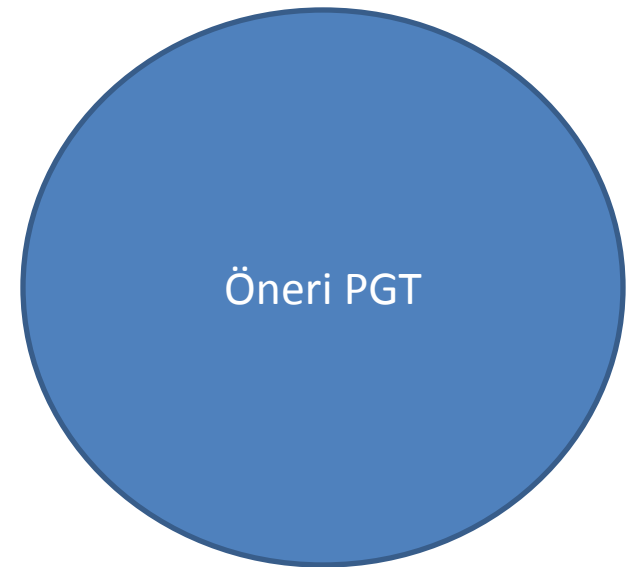
OH. BENDEN ÖNCE Bİ SÜRÜ
DOKTORA GİT... EN SON BANA
GEL...

GİDİN BURDAN DİNLEMELİK
İSTEMİYORUM! GİDİN!..
ÜHÜ
ÜHÜ!



Geç Başlangıçlı Tek Gen Hastalıkları

- Huntington
- Erişkin Polikistik Böbrek
- Ailesel Adenomatöz Polipozis
- Myotonik Distrofi
- Retinitis Pigmentoza
- Ailesel Hiperkolesterolemi
- Uzun QT-Brugada



Poliklinik Hastaları-2

- Merhaba Doktor Bey

3 gebeliğim oldu, üçü de özürlü...

- Kayınvalidemde(aynı zamanda teyzesi) de aynısı olmuş 4. sü sağlam!!! Komşularım da böyle dedi..

Bende 30 haftalık gebeyim, benimde 4.

gebeliğim ama bu çocuğumda özürlü imiş...

Neyi yanlış yaptık acaba!!!

OĞLUNUZUN HASTALIĞI HİPOLEPTİK
ANASEMİ ...YANI HALK ARASINDAKİ İSMİYLE
TOTOŞ GÖTÖMEŞ...

OLMAZ OLSUN
ÖYLE HALK !!!



Poliklinik Hastaları-3

- Akraba mısınız?
- Yok Dr. Bey
- Emin misin?
- Çok uzaktan var Dr. Bey eşim teyzemin kızının kızı
- O zaman akrabasınız!!!
- Gerçekten mi!!!

BÜTÜN SÜLALE
AKRABA EVLİLİĞİ
YAPMIŞ BANA
NİYE İZİN VERMİ-
YOSUNUZ?!!!







Genetik neden daha önce bulunmamış

Genetik neden daha önce bulunmuş

Etkilenmiş birey hayatta mı?

-

+

Kalıtım modeline göre karar verme

Hastalığa ait neden biliniyorsa
ona yönelik moleküler çalışma planlama

Detaylı klinik değerlendirme
Anne-baba
Akrabalarda benzer şikayeti olan var mı??

Haftasına göre Prenatal tanı yöntemine karar verme

Tek gen hastalıklarında moleküler yöntemler

- ❑ Eski yöntemlere yeni yöntemlerin katkısı- Yeni jenerasyon dizi analizi
- ❑ Yeni jenerasyon dizi analizi yüzlerce genin aynı anda analizini sağlar.
- ❑ İnsandaki 21000 genin aynı anda analizini sağlar.
- ❑ Bir insanın tüm DNA'sının analizini sağlar

Tek gen hastalıklarında moleküler yöntemler

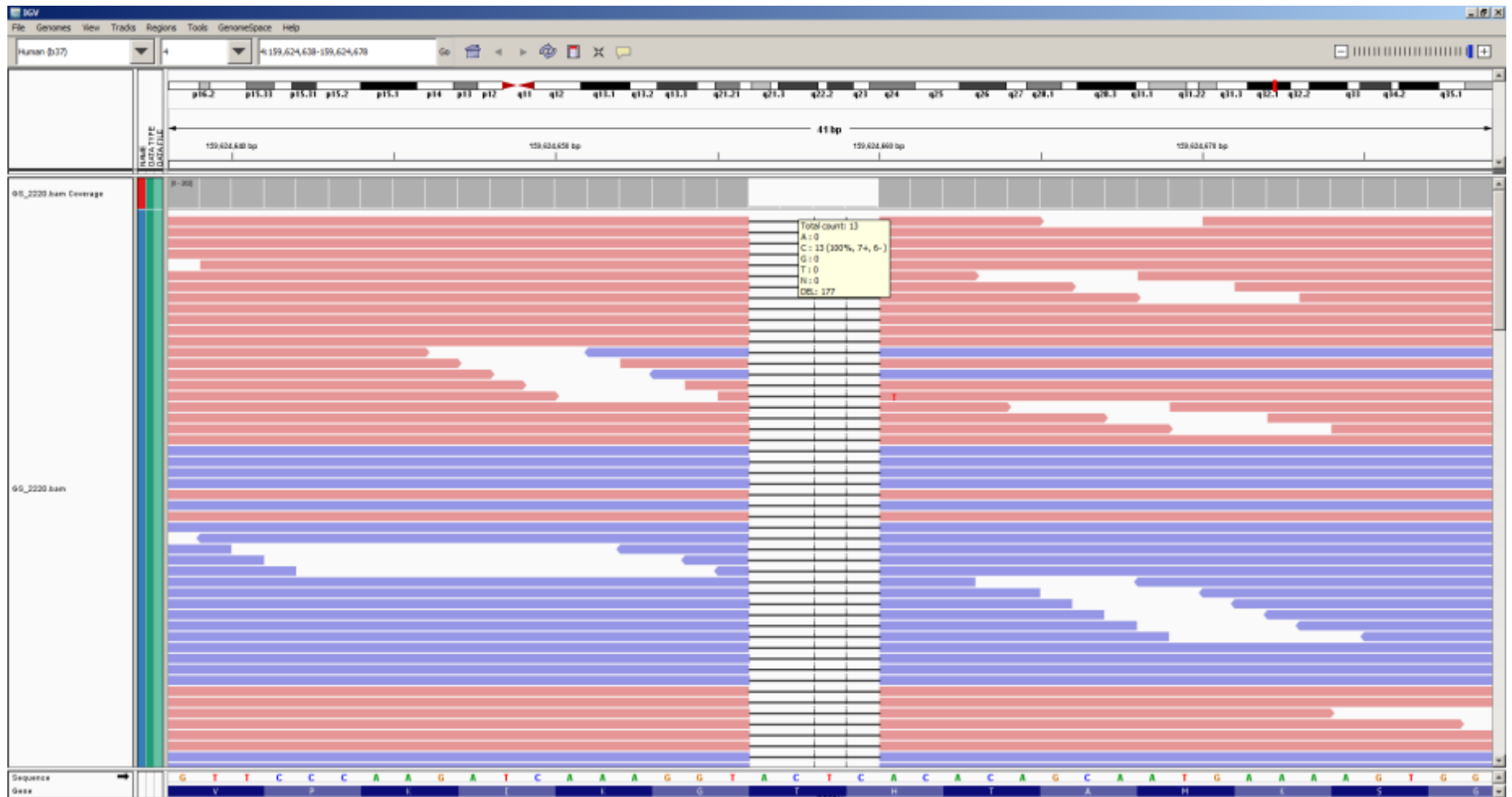
- DNA dizileme ucuzlamakta:
 - tüm genom (\$1,500-\$5,000)
 - tüm ekzom (\$800-\$900).
- Bu iyi bir şey mi???

Hasta Örnekleri-1

- 21 haftalık gebe
- USG de İnfantil polikistik böbrek hastalığı
- Aile erken prenatal tanı ve PGT istediği için mutasyon analizi planlanıyor.
- Kliniğinde polikistik böbrek bulgusunda olan tam 177 hastalık OMIM taramasında gözükmemekte...
- Ekzom sekanslama yapıldı

Glutarik asidüri tip 2

Homozigot ETFDH: c.1198_1201del (p.His401GlnfsX3)



Literatür

Eur J Pediatr (1982) 139 : 60–65

European Journal of
Pediatrics
© Springer-Verlag 1982

Multiple Acyl-CoA Dehydrogenation Deficiency (Glutaric Aciduria Type II), Congenital Polycystic Kidneys, and Symmetric Warty Dysplasia of the Cerebral Cortex in Two Newborn Brothers

II. Morphology and Pathogenesis*

N. Böhm¹*, J. Uy¹, M. Kießling², and W. Lehnert³

¹ Sektion Kinderpathologie, Pathologisches Institut der Universität Freiburg, Albertstraße 19, D-7800 Freiburg i. Br.

² Abteilung Neuropathologie, Pathologisches Institut der Universität Freiburg, Albertstraße 19, D-7800 Freiburg i. Br.

³ Universitäts-Kinderklinik, Mathildenstraße 1, D-7800 Freiburg i. Br., Federal Republic of Germany

Abstract. The post mortem and microscopic findings of two newborn male siblings of Turkish origin suffering from multiple acyl-CoA-dehydrogenation deficiency (glutaric aciduria type II) are reported in detail for the first time. The morphological disease pattern was strikingly identical in both siblings: enlarged bilateral polycystic kidneys, symmetric warty dysplasia of the cerebral cortex, and bile duct hypoplasia, cholestasis, siderosis and fatty degeneration of the liver were found in both infants. In addition, features of Potter syndrome (pulmonary hypoplasia and 'Potter face') were observed only in sibling I, and focal hypoplasia and dysplasia of pancreatic ducts only in sibling II.

ers with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency,¹ and in conclusion offer our hypothesis as to the formal pathogenesis of the observed developmental defects. We suggest that the cellular damages caused by this inborn error of metabolism may manifest themselves already in utero and then lead to a characteristic pattern of secondary maldevelopment of the kidneys, liver and brain.

Material and Methods

The corpses of the newborns were autopsied at 36 h and 5 h

Hasta Örnekleri-2





Hasta Örnekleri -3

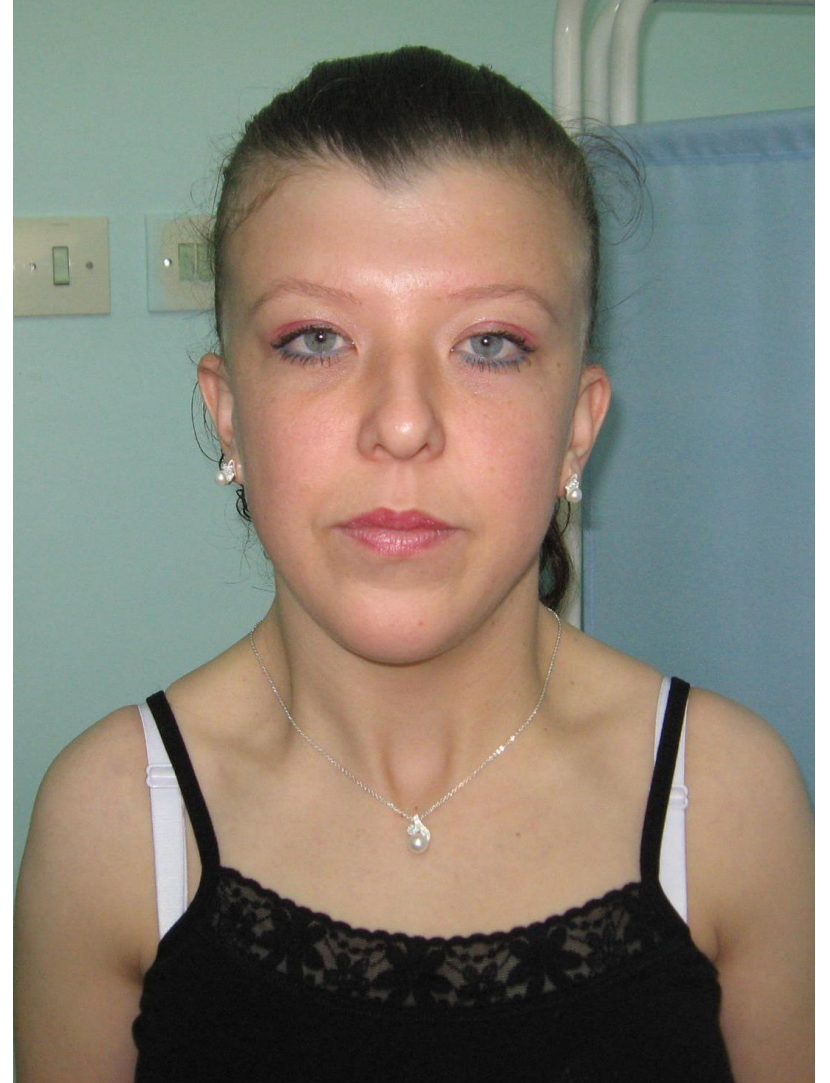
- 20 haftalık gebe, fetüs erkek
- USG de hidrosefali ve başparmak uzunluk? anomalisi
- 1 erkek fetuste benzer bulgular
- Pedigri analizinde X'e bağlı kalıtım
- Exom sekanslama

FANCB GENI NM_001018113

c.2041A>T, p.Lys681*

[Wang et al. \(1993\)](#) reported a pedigree in which 4 affected males in 3 sibships connected through possible carrier females in 2 generations of a family presented with a VACTERL phenotype with hydrocephalus. This family had previously been reported by [Hunter and MacMurray \(1987\)](#), [Evans et al. \(1989\)](#), and [Sommer et al. \(1989\)](#). [Wang et al. \(1993\)](#) found that affected members of this family had spontaneous chromosome breakage and rearrangements, suggesting that some cases of VACTERL-H hydrocephalus represent severe Fanconi anemia.

Hasta Örnekleri-4





Hasta Örnekleri-5

- 12 haftalık gebelik
- 2010 erkek 5 gün sonra ex. Hirschprung hastalığı
- 2011 erkek işitme kaybı+kabızlık
- 2014 erkek 3 ay sonra ex. Hirschprung hastalığı



BEYAZ PERÇEM

Waardenburg-Shah syndrome

- Waardenburg-Shah syndrome (WSS) is a neurocristopathy characterized by the association of Waardenburg syndrome (sensorineural hearing loss and pigmentary abnormalities; see this term) and Hirschsprung disease (see this term).

Prevalence is unknown but over 50 cases have been reported in the literature so far.

Patients present in the neonatal period with pigmentary anomalies (including white forelock, white eyebrows and eyelashes, white skin patches and pigmentary anomalies of the irides) in association with intestinal obstruction. Neurosensorial deafness is common and early, and may be unilateral. Psychomotor development is normal.

Three disease-causing genes have been identified so far: *EDNRB* (13q22.3) encoding the endothelin-B receptor, *EDN3* (20q13.32) encoding an endothelin receptor ligand and *SOX10* (22q13.1) encoding the *SOX10* transcription factor. Mutations in the *EDNRB* and *EDN3* genes are inherited in an autosomal recessive manner, with individuals carrying homozygous mutations manifesting WSS and those with heterozygous mutations in either gene presenting with isolated Hirschsprung disease or often being asymptomatic. *SOX10* mutations are inherited in autosomal dominant manner and specific mutations (particularly those involving the 2 terminal coding exons) appear to result in a more severe WSS variant with neurologic findings characterized by peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease (PCWH; see this term). Conversely, some patients with type 2 Waardenburg syndrome (Waardenburg syndrome without Hirschsprung disease; see this term) are carriers of heterozygous *SOX10* mutations. No mutations in any of the three disease-causing genes are detected in between 20 and 40% of WSS/PCWH patients.

Hipokrat Andı 3. paragraf

“Yeteneğim ve hakimiyetim ölçüsünde hastalarımın iyiliği için tedaviler önereceğim ve asla kimseye zarar vermeyeceğim.”

