



Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği



Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği

Nörogenetik Çalışma Grubu

Olgu Sunumu

Uzm. Dr. Elif Perihan Öncel

Antalya, 2025



Olgu1 : 7y 6 ay, E, Makrosefali, hipertansiyon etiyolojisi



G3P3Y3

Miad, C/S, DA: 4400 gr

2 aylıktan itibaren makrosefali tanısı

At nalı böbrek nedeniyle takipli

Akrabalık yok

Soygeçmiş: Özellik yok



Nörolojik muayene

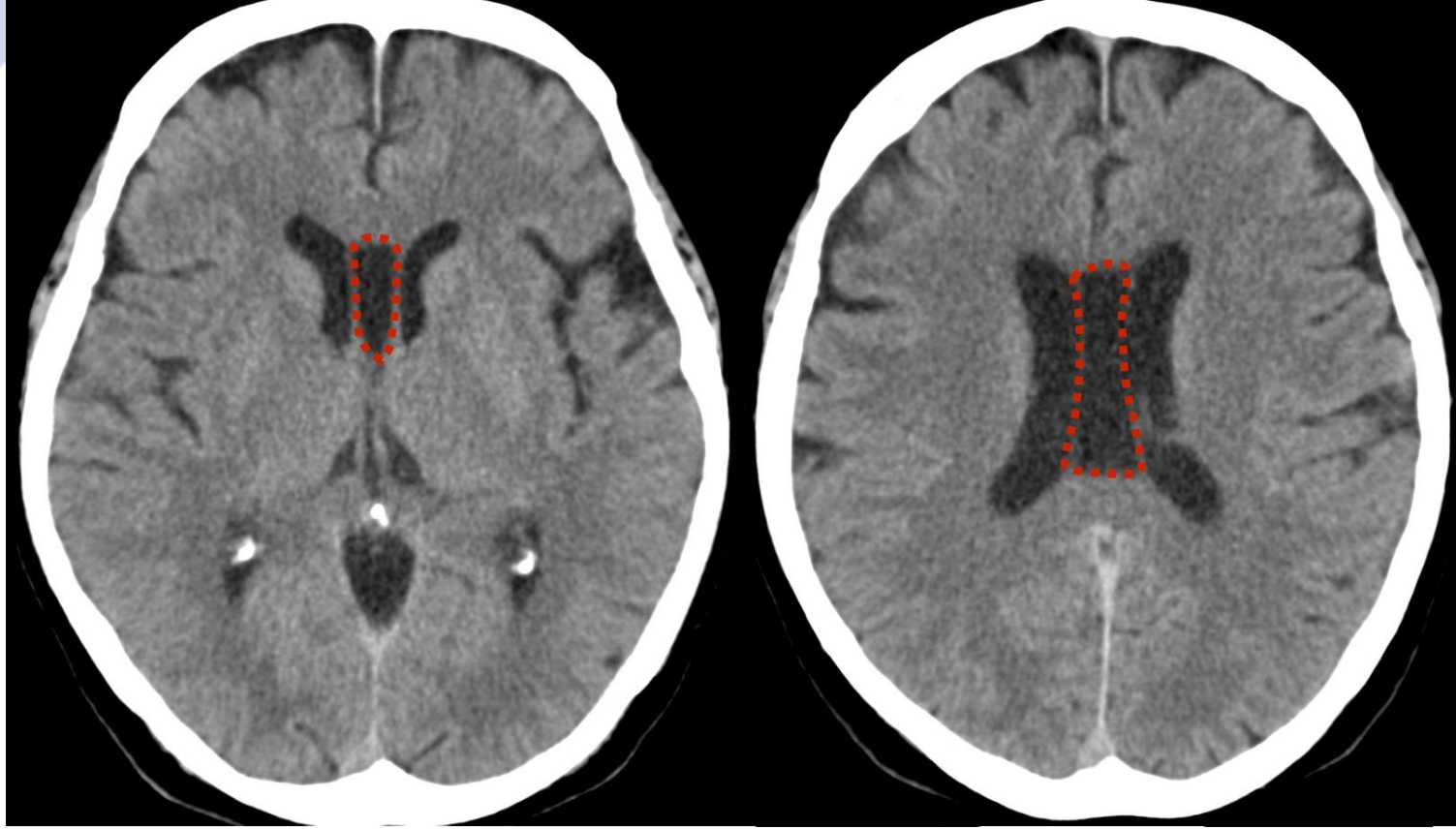


VA:32 kg (>97 p.)
Boy: 128 cm (90-97 p.)
BÇ: 54 cm (>97 p.)

Hipertelorizm
Aşağı doğru eğilimli palpebral fissürler
Elleri ve ayakları büyük
Parmakları kısa ,yassı ve kalın
Hiperlaksisite
Motor/duyu defisit yok



Laboratuvar ve tetkikler



tin

orı

tabolik parametreler

MRG

Psikometrik değerlendirmeler

Genetik

- Kavum septum pellisudi et verge
- Lateral ventriköl frontal hornlarında hafif genişleme
- Frontal eksternal subaraknoidal mesafe belirgin (Benign eksternal hidrocefali?)
- Bilateral sentrum semiovale düzeyinde milimetrik çaplı genişlemiş Virchow Robin aralığı

- Öğrenme güçlüğü



117550, SOTOS SYNDROME; SOTOS INHERITANCE

- Autosomal dominant

GROWTH

Height

- Mean full term birth length 55.2cm
- Length at or greater than 97th percentile through early adolescence
- Adult height often normal
- Mean male adult height 184.3cm
- Mean female adult height 172.9cm

Weight

- Mean full term birth weight 3.9kg

Other

- Birth length often more increased than weight

HEAD & NECK

Head

- Macrocephaly
- Dolichocephaly

Face

- Frontal bossing
- Prognathism
- Pointed chin

Ears

- Otitis media
- Conductive hearing loss

Eyes

- Downslanting palpebral fissures
- Nystagmus
- Strabismus
- Hyperopia

Mouth

- High arched palate

Teeth

- Premature tooth eruption
- Tooth agenesis, first and second premolars

CARDIOVASCULAR

Heart

- Atrial septal defect
- Ventricular septal defect

Vascular

- Patent ductus arteriosus

SKELETAL

- Advanced bone age

Limbs

- Joint laxity
- Genu valgum
- Long arm span

Hands

- Large hands
- Disharmonic maturation of phalanges and carpal bones

Feet

- Pes planus
- Large feet

SKIN, NAILS, & HAIR

Nails

- Thin brittle fingernails

Hair

- Sparse hair in frontoparietal area

Central Nervous System

- Developmental delay
- Variable mental retardation
- Neonatal hypotonia
- Hyperreflexia
- Poor coordination
- Seizures
- Behavioral problems
- Expressive language delay
- Partial to complete agenesis of corpus callosum
- Persistent cavum septum pellucidum
- Large cisterna magna
- Ventriculomegaly
- Prominent trigone and occipital horns

NEOPLASIA

- Wilms tumor

MISCELLANEOUS

- De novo mutation
- Majority of cases are sporadic
- Few familial (parent offspring) cases reported
- Slight increased risk for malignancy

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the nuclear receptor binding SET domain protein 1 gene (NSD1, 606681.0001)

- Karyotip: 46, XY
- a-CGH: Normal

Rasopati ilişkili genler: Normal

- WES:

NSD1 geninde (NM_172349.3)
c.5843a>c heterozigot (p.e1948a) varyantı, VUS
&
SOTOS Sendromu

Anne/baba sonucu bekleniyor

Olgu 2: 4 yaş 6 ay, E, nöbet geçirme



Miad, C/S, DA: 4200gr
Sarılık nedeniyle exchange transfüzyon öyküsü

Akrabalık yok

Aşırı büyüme
Farkındalığın kaybolduğu, atonik nöbet öyküsü
2-4 yaş arasında ANİ kullanımı
5 ay önce ilaç kesimi



Nörolojik muayene



VA: 22 kg (>97 p.)
Boy: 115 cm (>97 p.)
BÇ: 55 cm (>97 p.)

Aşağı doğru eğilimli palpebral fissürler
Belirgin burun, çıkık alın
Basık burun kökü
Mikroretrognati
Motor/duyu defisit yok



- Kalvaryal kemiklerde kalınlaşma
- Her iki ayak 1.parmakta hallux valgus deformitesi
 - Lomber lordoz
- El bilek kemik yaşı 6-7 yaş ile uyumlu

Kemik

EKO

EEG

MRG

Psikometrik değerlendirmeler
Genetik

- Minimal ventrikülomegali
Parsiyel empty sella

- Spinal MRG: T11-12 düzeyinde sağ parasantral fokal diskte bulging

MR alanında: Sağ akciğer üst lob posterior segmentte peribronşial kalınlaşmalar ve retikülonodüler infiltrasyon

- Dil alanında gerilik

117550, SOTOS SYNDROME; SOTOS

INHERITANCE

- Autosomal dominant

SKELETAL

- Advanced bone age

Limbs

- Karyotip: 46, XY
- a-CGH: Normal

SOTOS sendromu açısından hedef gen:

NSD1 geni NM_022455.4

c.2579_2580insT (p.Leu861PhefsTer14)
(pL861Ffs*14) (heterozigot) varyant

İnsiliko değerlendirme araçlarında
mutasyon test değerlendirmelerine göre
çerçeve kaymasına neden olması ve **erken
stop kodon** oluşturması nedeniyle bu
değişiklik yüksek olasılıkla hastalık
nedeni olarak değerlendirilmiştir.
Anne-baba taraması önerilir.

Anne/baba: Normal

Heart

- Atrial septal defect
- Ventricular septal defect

Vascular

- Patent ductus arteriosus

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the nuclear receptor
binding SET domain protein 1 gene
(NSD1, [606681.0001](#))

Olgu 3: 6yaş 2 ay, K , Konuşma bozukluğu etiyolojisi



G2P3Y3, ikiz eşi
35 GH, C/S, DA: 1900 gr
Destekli oturma: 8 ay
Yürüme: 19 ay

Konuşma gecikmesi, disleksi
Reflü nedeniyle 8 aylıkken opere
Astım öyküsü

Akrabalık: Kuzen torunları

Annenin hala çocuklarından ikisinde MMR
İkiz eşi sensörinöral işitme kaybı



Nörolojik muayene



VA:29 kg (>97 p.)
Boy: 136 cm (90-97 p.)
BÇ: 52 cm (>97 p.)

El ve ayakları büyük
Göğüs ön duvarında meme başları arasında geniş
hipopigmente lezyon
Hafif hiperlaksisite
Motor/duyu defisit yok



Laboratuvar ve tetkikler



Rutin parametreler
Hormonal testler
Metabolik taramalar
Minimal ventrikülomegali
EEG
MRG
Psikometrik değerlendirme
Genetik

Gelişme geriliği
Dil alanında baskın gerilik
Sınırdaki zeka



117550, SOTOS SYNDROME; SOTOS INHERITANCE
- Autosomal dominant

GROWTH
Height
- Mean full term birth length 55.2cm
- Length at or greater than 97th percentile through early adolescence
- Adult height often normal
- Mean male adult height 184.3cm
- Mean female adult height 172.9cm

Weight
- Mean full term birth weight 3.9kg

Other
- Birth length often more increased than weight

HEAD & NECK
Head
- Macrocephaly
- Dolichocephaly

Face
- Frontal bossing
- Prognathism
- Pointed chin

Ears
- Otitis media
- Conductive hearing loss

Eyes
- Downslanting palpebral fissures
- Nystagmus
- Strabismus
- Hyperopia

Mouth
- High arched palate

Teeth
- Premature tooth eruption
- Tooth agenesis, first and second premolars

CARDIOVASCULAR
Heart
- Atrial septal defect
- Ventricular septal defect

Vascular
- Patent ductus arteriosus

SKELETAL
- Advanced bone age

Limbs
- Joint laxity
- Genu valgum
- Long arm span

Hands
- Large hands
- Disharmonic maturation of phalanges and carpal bones

Feet
- Pes planus
- Large feet

SKIN, NAILS, & HAIR

Nails
- Thin brittle fingernails

Hair
- Sparse hair in frontoparietal area

NEUROLOGIC
Central Nervous System
- Developmental delay
- Variable mental retardation
- Neonatal hypotonia
- Hyperreflexia
- Poor coordination
- Behavioral problems
- Expressive language delay
- Partial to complete agenesis of corpus callosum
- Large cisterna magna
- Ventriculomegaly

NEOPLASIA
- Wilms tumor

MISCELLANEOUS
- De novo mutation
- Majority of cases are sporadic
- Few familial (parent offspring) cases reported
- Slight increased risk for malignancy

MOLECULAR BASIS
- Caused by mutation in the nuclear receptor binding SET domain protein 1 gene (NSD1, 606681.0001)

- Karyotip: 46, XY
- a-CGH: Normal

- Aşırı Büyüme Sendromları: Sotos Sendromu?

NSD1 GENİ; (NM_022455.5) c.6313_6314insA c.6315dupA (p.Arg2107AlafsTer6) heterozigot, yüksek olasılıkla patojenik

- Anne/baba: Normal



5q35.3 kromozomu üzerinde, *NSD1* geni

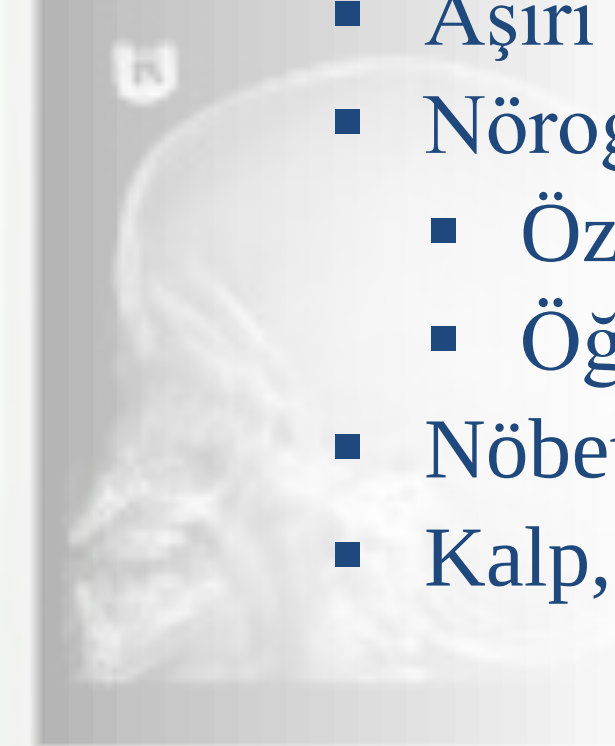
Histon metiltransferazı kodlayan SET domain proteini kodlar

İntragenik mutasyonlar/mikrodelesyonlar

Sotos Syndromu

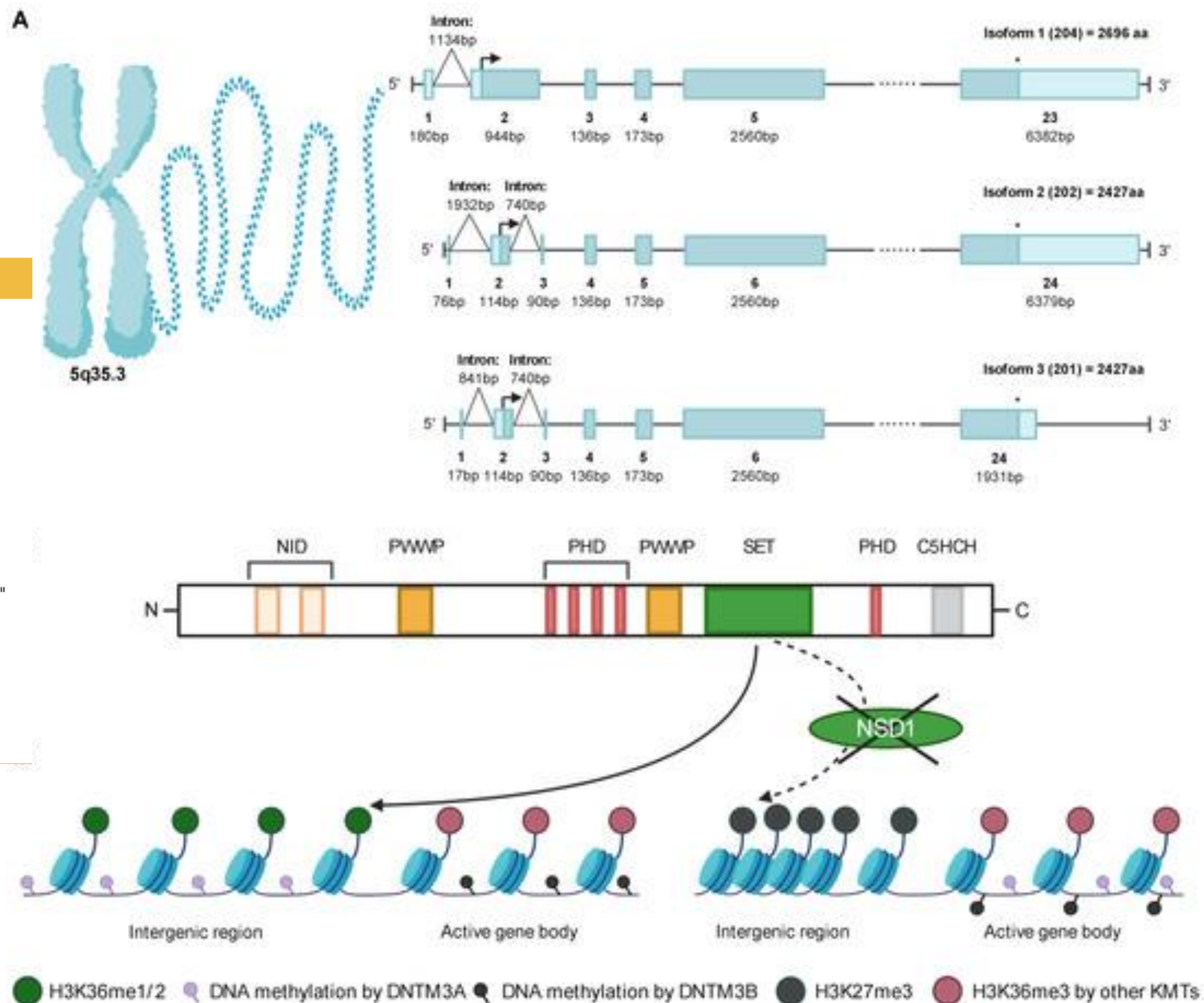
Aşırı Büyüme (Overgrowth) Sendromu

- Embriyonik gelişimden itibaren
- Gen ekspresyonunun düzenlenmesini bozuk
- Aşırı büyüme, makrosefali, ileri kemik yaşı
- Nörogelişimsel bozukluklar
 - Özellikle dil gecikmesi
 - Öğrenme güçlükleri
- Nöbet , hipotoni
- Kalp, böbrek anomalileri eşlik eder

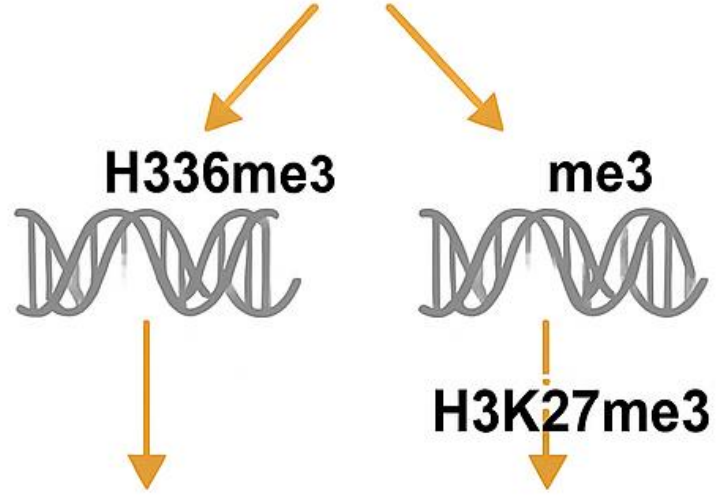


HGNC data for NSD1

Approved symbol	NSD1
Approved name	nuclear receptor binding SET domain protein 1
Locus type	gene with protein product
HGNC ID	HGNC:14234
Symbol status	Approved
Previous symbols	STO
Previous names	" Sotos syndrome "
Alias symbols	ARA267; FLJ22263; KMT3B
Alias names	" histone-lysine N-methyltransferase, H3 lysine-36 specific "
Chromosomal location	5q35.3
Gene groups	- PHD finger proteins - Non-histone lysine methyltransferases - PWWP domain containing - SET domain containing



NSD1 deęişiklikleri



DNA hipometilasyonu

Kromatin sessizleşmesi

Gelişimsel bozukluklar
ve kanserler

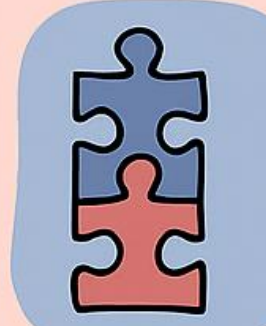
H3K4 metilasyonundaki düzensizlikler

Nörogelişimsel Bozukluklar

- Zihinsel Yetn.sizlikler (örn. Claes-Jensen sendromu)
- Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB)

Madde Kullanımına Bağlı ve Bağımlılıkla İlişkili Bozukluklar

Şizofreni



Örneğin:
Opiold
İlişkili
Bozukluklar

Örneğin:
Opiold
İlişkili
Bozukluklar



Sotos Sendromu & Literatür

Collins et al. *Epigenetics & Chromatin* (2019) 12:7
<https://doi.org/10.1186/s13072-018-0251-8>

Epigenetics & Chromatin

REVIEW

Open Access

Histone H3 lysine K4 methylation and its role in learning and memory



Bridget E. Collins, Celeste B. Greer, Benjamin C. Coleman and J. David Sweatt*

Summary

During postnatal development the DNA methyltransferase DNMT3A deposits high levels of non-CG cytosine methylation in neurons. This methylation is critical for transcriptional regulation, and loss of this mark is implicated in DNMT3A-associated neurodevelopmental disorders (NDDs). Here we show in mice that genome topology and gene expression converge to shape histone H3 lysine 36 dimethylation (H3K36me2) profiles, which in turn recruit DNMT3A and pattern neuronal non-CG methylation. We show that NSD1, a H3K36 methyltransferase mutated in NDD, is required for patterning of megabase-scale H3K36me2 and non-CG methylation in neurons. We find that brain-specific deletion of NSD1 causes altered DNA methylation that overlaps with DNMT3A disorder models to drive convergent dysregulation of key neuronal genes that may underlie shared phenotypes in NSD1- and DNMT3A-associated NDD. Our findings indicate that H3K36me2 deposited by NSD1 is important for neuronal non-CG DNA methylation and suggest that the H3K36me2-DNMT3A-non-CG-methylation pathway is likely disrupted in NSD1-associated NDD.

Review > [Front Genet.](#) 2021 Jan 8:11:613098. doi: 10.3389/fgene.2020.613098.

eCollection 2020.

Impaired Regulation of Histone Methylation and Acetylation Underlies Specific Neurodevelopmental Disorders

Merrick S Fallah^{1 2}, Dora Szarics^{1 2}, Clara M Robson^{1 2}, James H Eubanks^{1 2 3 4 5}

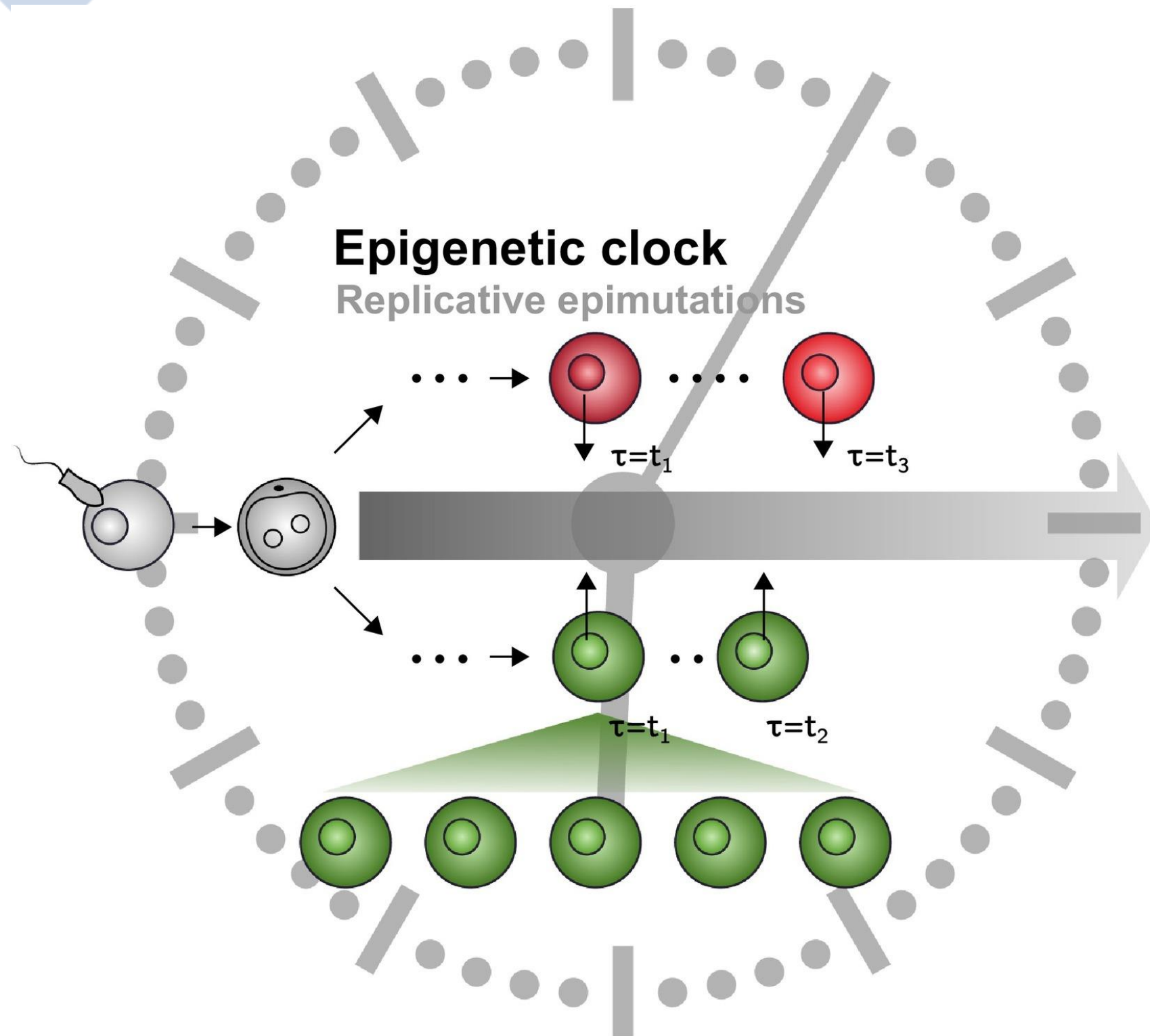
Affiliations + expand

PMID: 33488679 PMCID: [PMC7820808](#) DOI: [10.3389/fgene.2020.613098](#)

Abstract

Epigenetic processes are critical for governing the complex spatiotemporal patterns of gene expression in neurodevelopment. One such mechanism is the dynamic network of post-translational histone modifications that facilitate recruitment of transcription factors or even directly alter chromatin structure to modulate gene expression. This is a tightly regulated system, and mutations affecting the function of a single histone-modifying enzyme can shift the normal epigenetic balance and cause detrimental developmental consequences. In this review, we will examine select neurodevelopmental conditions that arise from mutations in genes encoding enzymes that regulate histone methylation and acetylation. The methylation-related conditions discussed include Wiedemann-Steiner, Kabuki, and Sotos syndromes, and the acetylation-related conditions include Rubinstein-Taybi, KAT6A, genitopatellar/Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson, and brachydactyly mental retardation syndromes. In particular, we will discuss the clinical/phenotypic and genetic basis of these conditions and the model systems that have been developed to better elucidate cellular and systemic pathological mechanisms.

Sotos Sendromu & Literatür

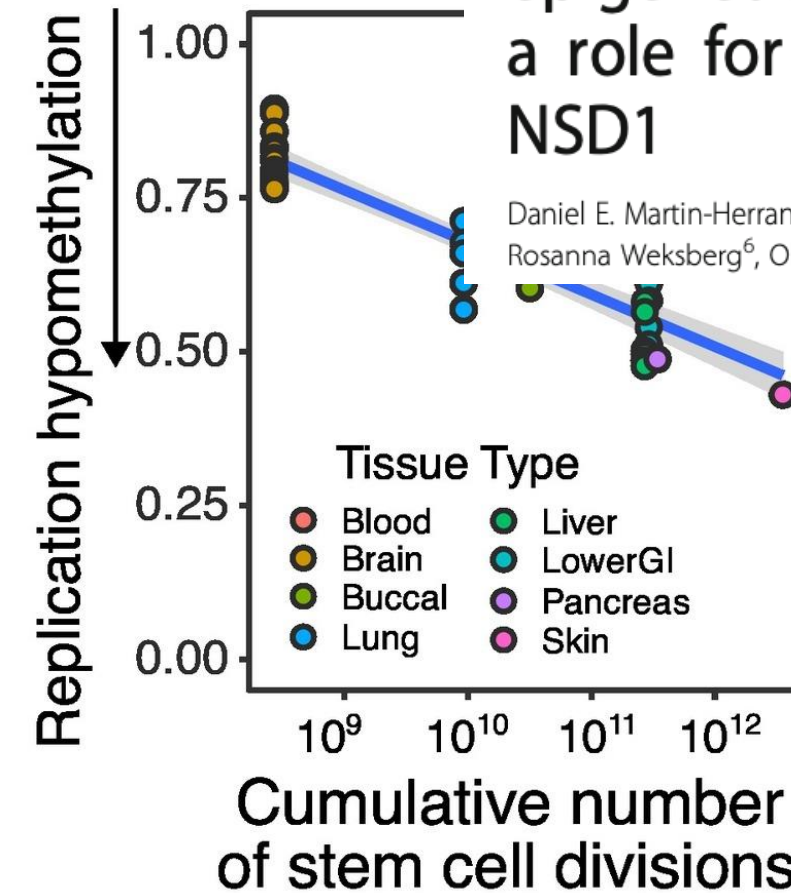


RESEARCH

Open Access

Screening for genes that accelerate the epigenetic aging clock in humans reveals a role for the H3K36 methyltransferase NSD1

Daniel E. Martin-Herranz^{1,2*}, Erfan Aref-Eshghi^{3,4}, Marc Jan Bonder^{1,5}, Thomas M. Stubbs², Sanaa Choufani⁶, Rosanna Weksberg⁶, Oliver Stegle^{1,5,7}, Bekim Sadikovic^{3,4}, Wolf Reik^{8,9,10*†} and Janet M. Thornton^{1*†}



Biology of aging
development
cancer origin
regenerative medicine
stem cell

Sotos Sendromu & Literatür

ARTICLE OPEN

Check for updates

Genetics and Epigenetics

Metabolic syndrome and epigenetic aging: a twin study

Tiina Föhr¹, Arne Hendrix², Anna Kankaanpää¹, Eija K. Laakkonen¹, Urho Kujala¹, Kirsi H. Pietiläinen^{3,4}, Terho Lehtimäki⁵, Mika Kähönen⁶, Olli Raitakari^{7,8,9}, Xiaoling Wang¹⁰, Jaakko Kaprio¹¹, Miina Ollikainen^{11,12} and Elina Sillanpää^{1,13}

© The Author(s) 2024

npj | aging

Published in partnership with the Japanese Society of Anti-Aging Medicine

Article



<https://doi.org/10.1038/s41514-025-00217-0>

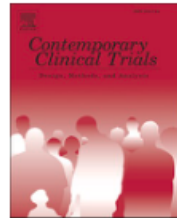
Relationship between physical activity and DNA methylation-predicted epigenetic clocks



Contents lists available at ScienceDirect

Contemporary Clinical Trials

journal homepage: www.elsevier.com/locate/conclintrial



DO-HEALTH: Vitamin D3 - Omega-3 - Home exercise - Healthy aging and longevity trial - Design of a multinational clinical trial on healthy aging among European seniors

Heike A. Bischoff-Ferrari^{a,b,c,*}, Caroline de Godoi Rezende Costa Molino^a, Sandrine Rival^a, Bruno Vellas^{d,o}, René Rizzoli^e, Reto W. Kressig^f, John A. Kanis^{g,p}, JoAnn E. Manson^h, Bess Dawson-Hughesⁱ, Endel J. Orav^j, José A.P. da Silva^k, Michael Blauth^l, Dieter Felsenberg^{m,1}, Stephen M. Ferrariⁿ, Robert Theiler^{a,b}, Andreas Egli^a, for the DO-HEALTH Research Group²

nature aging



Letter

<https://doi.org/10.1038/s43587-022-00357-y>

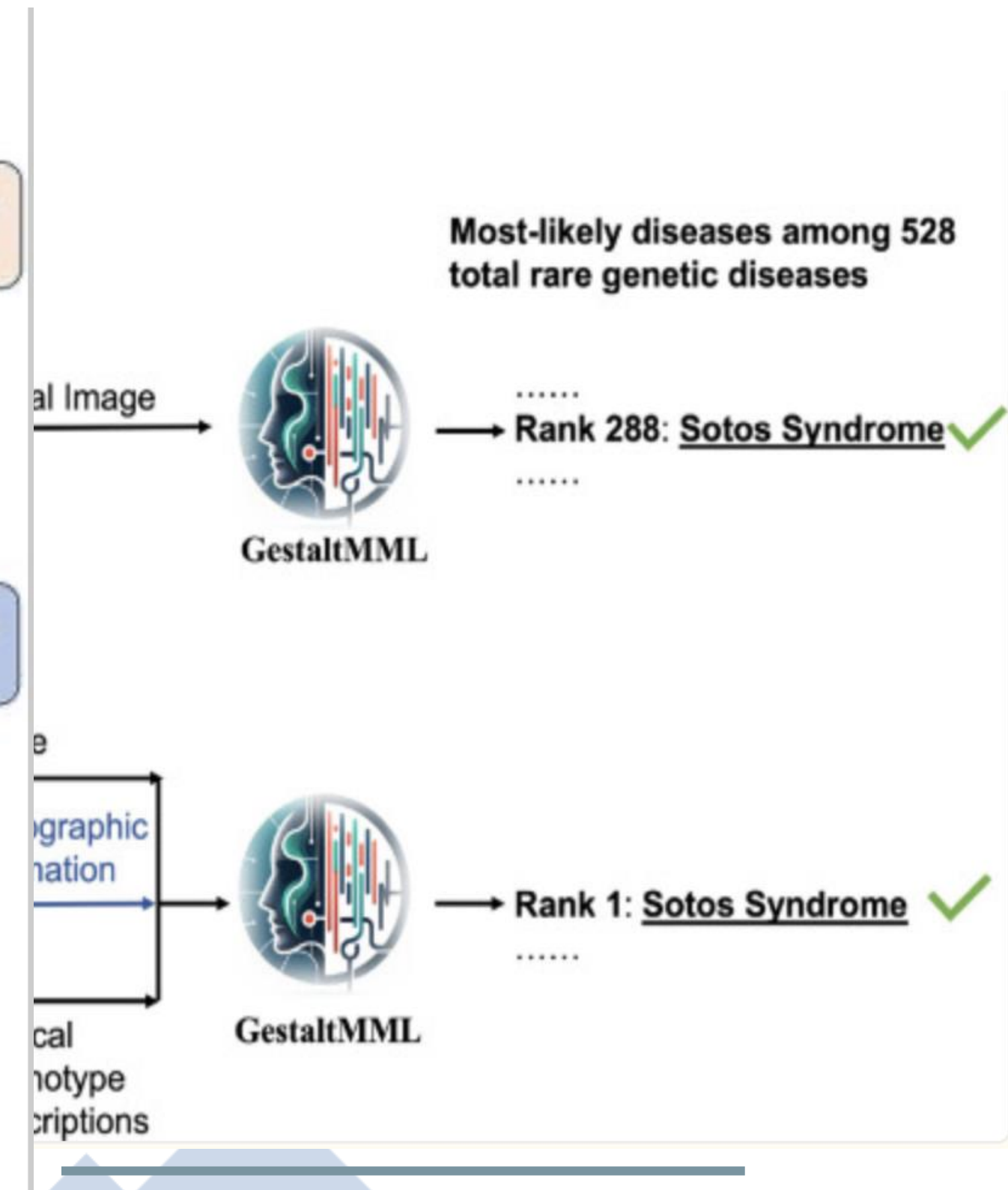
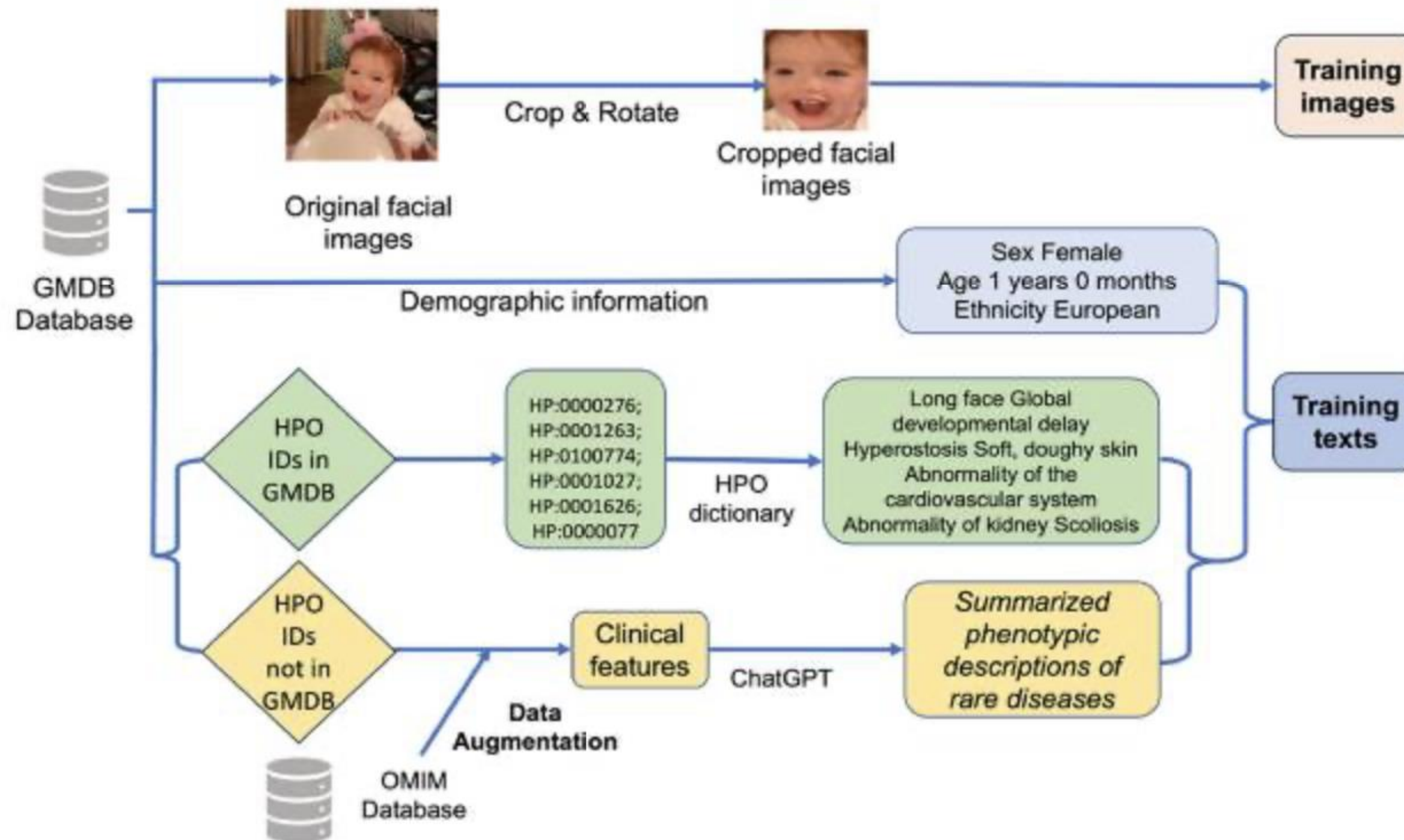
Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial

Sotos Sendromu & Literatur

GestaltMML: Enhancing Rare Genetic Disease Diagnosis through Multimodal Machine Learning Combining Facial Images and Clinical Texts

Da Wu¹, Jingye Yang¹, Cong Liu², Tzung-Chien Hsieh³, Elaine Marchi⁴, Justin Blair⁵, Peter Krawitz³, Chunhua Weng², Wendy Chung⁶, Gholson J. Lyon^{4,7}, Ian D. Krantz⁵, Jennifer M. Kalish^{5,8,9}, Kai Wang^{1,10*}

B: Data Preprocessing Pipeline



 **Fonksiyonel doğrulama** VUS varyantların patojen olup olmadığını test etmek için kullanılabilir.

 **Yeni hastalık yolakları keşfi** Normal genetik panellerde bulunamayan, ama epigenetik mekanizmalardan kaynaklanan bozukluklar saptanabilir.

 **Fenotip-genotip eşleştirmesi** Sotos-benzeri fenotipi olan ama NSD1 mutasyonu bulunmayan hastalarda alternatif metiltransferazların incelenmesi.

 **Biyobelirteç adayı** Aktivite azlığı biyobelirteç olarak tanımlanabilir → kişiselleştirilmiş tedavi izlemine katkı sağlar.

Histon metilasyonu & Yapay zeka

1. H3K36me2 (Histon Modifikasyonu) Nasıl Ölçülür?

✓ a. Western Blotting (Immunoblotting)

- **Amaç:** H3 proteini üzerindeki K36me2 modifikasyonunu saptamak.
- **Nasıl yapılır?:**
 - Hücre çekirdeğinden histonlar izole edilir.
 - H3K36me2'ye özgü antikorlarla prob uygulanır.
- ✓ Yarı kantitatif sonuç verir.

✓ b. ELISA (Histone Modification ELISA Kits)

- Özelleşmiş H3K36me2 ELISA kitleri kullanılır.
- Mikrotitre plaklarında kantitatif ölçüm yapılır.
- ✓ Yüksek verimli ve çok örnekli çalışmalara uygun.

✓ c. ChIP-qPCR veya ChIP-Seq (Chromatin Immunoprecipitation)

- **Kromatin immünopresipitasyonu**, histon modifikasyonlarının genom üzerinde hangi bölgelerde yoğunlaştığını gösterir.
- H3K36me2'ye özgü antikorla bağlanıp, ardından **qPCR** ya da **sekanslama (ChIP-seq)** yapılır.
- ✓ Hem kantitatif hem konum bilgisini sağlar. ↓

2. Metiltransferaz Aktivitesi (NSD1 veya DNMT3A) Nasıl Ölçülür?

✓ a. Metiltransferaz Aktivite Assay Kitleri

- **NSD1, DNMT3A gibi enzimlerin** hedeflerine metil grubu ekleyip eklemediği ölçülür.
- Genellikle **S-adenosylmethionine (SAM)** kullanılır; metil grubu donörüdür.
- ✓ Enzimatik aktiviteyi kantitatif olarak gösterir.

✓ b. RT-qPCR / Western Blot (İfade Düzeyi için)

- Enzimin sadece varlığı değil, **ifade seviyesi** (mRNA veya protein düzeyinde) de ölçülmek isteniyorsa:
 - **RT-qPCR:** mRNA düzeyini ölçer.
 - **Western blot:** protein düzeyini saptar.

✓ c. LC-MS/MS (Kütle Spektrometresi)

- En hassas tekniklerden biri.
- H3K36me2 gibi modifiye histon peptitleri doğrudan ölçülebilir.
- Aynı örnekte birden fazla modifikasyonu (örneğin H3K27me3, H3K9ac) da eş zamanlı ölçülebilir.

Nörogenetik Çalışma Grubu



Teşekkür ederim

