



Nadir ve Tanı Konulamayan Hastalıklarda Genetik Tanı Yaklaşımları: Zorluklar, Yeniden Analiz ve Gelecek Yönelimleri



**Hüseyin Bahadır Şenol¹, Ayça Yiğit², Ravza Nur Yıldırım², Mustafa Halk¹,
Didem Soydemir³, Emre Özzeybek², Ayşe İpek Polat^{1,2}, Adem Aydın¹,
Ahmet Okay Çağlayan², Uluç Yiş¹, Uğur Özbek², Ayşe Semra Hız^{1,2}**

¹: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²: Nadir ve Tanı Konulamayan Hastalıklar Platformu (RUDiP), IBG-İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

³: Bursa Şehir Hastanesi, Bursa, Türkiye

Giriş

- Nadir genetik hastalıkların tanı ve tedavisi devam eden zorluklar oluşturmaktadır ve şu ana kadar yaklaşık 7.000 ila 10.000 nadir hastalık tanımlanmıştır (1).
- Tanı gecikmesi sürecinde, etkilenen bireyler sıklıkla yanlış tanı almakta ve pahalı, ancak optimal olmayan tedavilere maruz kalmaktadırlar (2).

Giriş

- Nadir hastalıkların %70'inden fazlasının genetik kökenli olduğu bilinmektedir (3).
- Tanı başarısını arttırmak için genetik testlerin tutarlı kullanımı önemlidir. Hastalığın erken evrelerinde çoklu branşların birlikte (örneğin genetik, pediatri, nöroloji, psikiyatri) değerlendirmeleri nadir bir genetik hastalığın tanısının konulmasında ve yönetim stratejilerinin geliştirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir (4).

Amaç

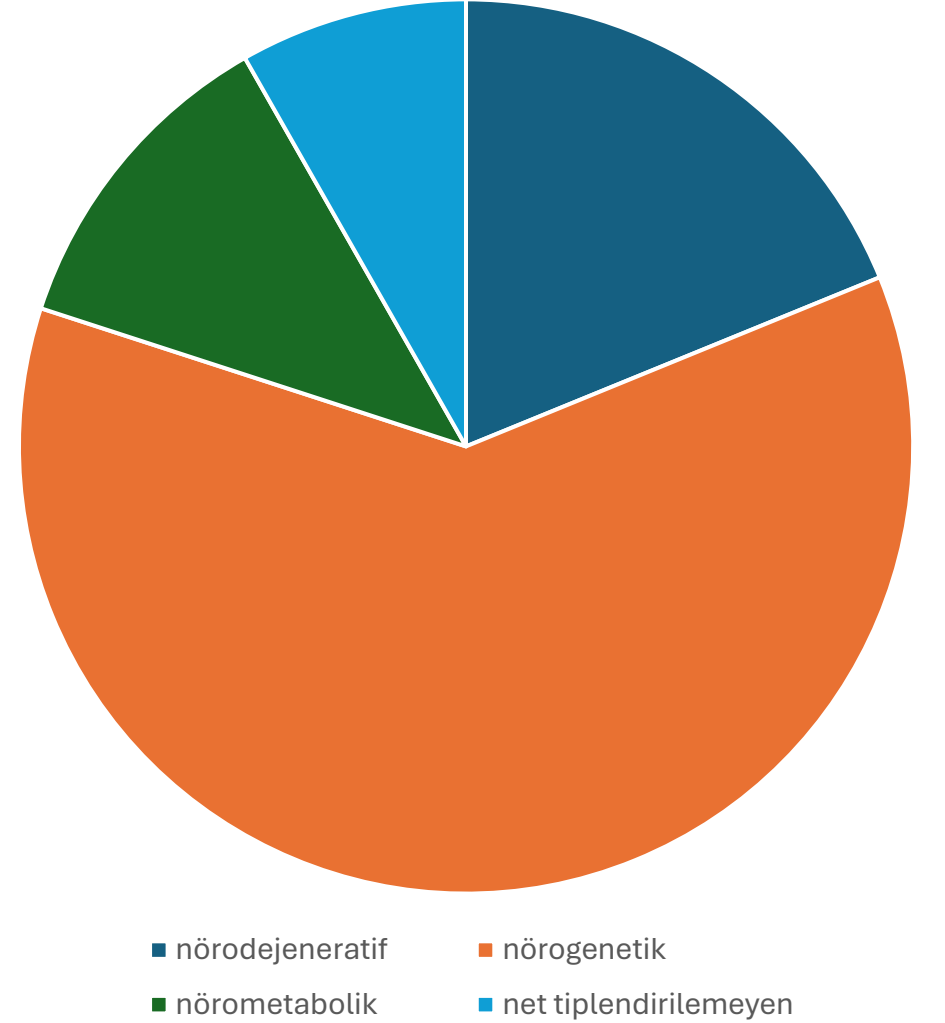
- Bu çalışma, pediatrik nöroloji ve klinik/temel genetik bölümlerini içeren disiplinler arası hasta konseylerinde değerlendirilen vakalar için genetik testlerin tanısal başarısını ve planlanan tanısal yaklaşımları belirlemeyi amaçlamaktadır. Ayrıca, bu iş birliğinin tanı sürecindeki rolü değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem

- 2019-2024 yılları arasında, mevcut testlerle tanı konulamayan ve WES uygulanan 61 hastanın WES sonuçları retrospektif olarak incelendi. Ayrıca, WES yeniden analizleri ve düzenli takip ve hasta tartışılmasının tanıya katkısı değerlendirildi.

Bulgular

- Medyan yaş; 5 yıl (3,10) iken 43 hasta (%70,5) erkekti
- 37 hastada (%60,7) akraba evliliği vardı



Değerler, Medyan (Aralık; 25-75 persantil) olarak verilmiştir.

Bulgular

- Çalışma grubunda en yaygın nörolojik durum **bilişsel gecikme** olup bunu **epilepsi** izledi.
- Hastalığın seyri **37 hastada(%60,6) stabil veya yavaş ilerleyici, 22 hastada(%36,0) ilerleyici** olarak değerlendirildi.

Klinik Bulgu	n (%)
Bilişsel Yetersizlik	40 (65,5)
Epilepsi	36 (59)
Motor Gerilik	17 (27,9)
Serebellar etkilenme	8 (13,1)
İstemsiz Hareketler	6 (9,8)
Oftalmolojik bozukluklar	4 (6,6)

Bulgular

- 45 hastaya (%73,8) karyotip analizi uygulanmıştı ve hepsi normal sonuçlandı
- 19 hastaya (%31,1) mikrodizi analizi uygulanmıştı ve birinde tanısaldı
- 34 hastaya (%55,7) kliniğine uygun yeni dizileme panelleri (NGS) çalışılmıştı ve 4 hastada tanıya ulaştırdı.

Bulgular

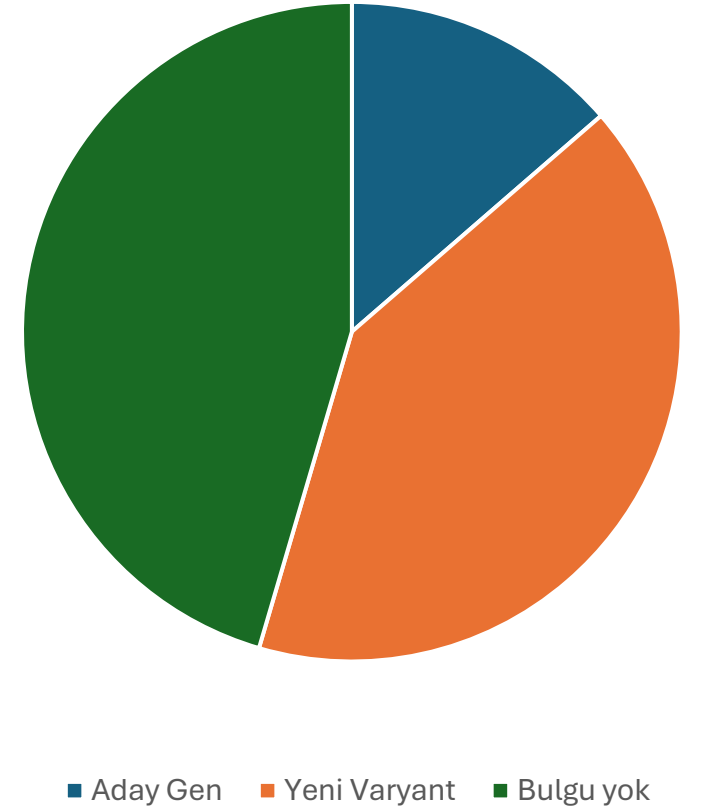
- Tüm ekzom sekanslama (WES), 13 hastada (%21) tanıya ulaştırmıştı
- Bunların 4 tanesinde eş zamanlı çalışılan NGS panelleri ile aynı varyantlar mevcuttu
- Ayrıca tanı konulan hastaların 9'unda (%69,2) yeni varyantlar mevcuttu. İki hasta konseyde tartışılarak son tanısı kararlaştırıldı.

Bulgular

- Toplamda 22 hasta (%36) konseyde değerlendirildi
- Tüm bu hastalara WES datası re-analizi uygulandı

Bulgular /22 hasta

- Bu 22 hastanın üç tanesinde (%13,6) daha öncesinde tanımlanmamış aday bir gen mevcuttu
- Dokuz hastada (%40,9) ise daha öncesinde tanımlanmamış yeni bir varyant vardı, iki hasta konseyde tartışılarak tanı aldı
- 10 hastada ise araştırılacak bir bulguya rastlanmadı



Bulgular

- Aday gen saptanan 3 hasta ve yeni varyant saptanan 3 hastaya fonksiyonel çalışma planlandı

Kalıtım paterni farklı

İn frame varyant

Gen	Klinik
<i>FGF22</i>	- Progresif dirençli epilepsi - ID - Dismorfik bulgular
<i>BECN2</i>	- Ataksi - İlerleyici kas güçsüzlüğü
<i>PYROXD2</i>	- Hipotoni - Motor gerilik
<i>CAMTA1 (2)</i>	- Serebellar disfonksiyon - Dismorfik bulgular
<i>GTPB2</i>	- Epilepsi - Bilişsel gerilik - İskelet bozuklukları - Dismorfolojik bulgular

Bulgular

- Bulgu saptanmayan 10 hastanın 7'sine WGS planlandı, 4 hastaya ise RNA sekanslama planlandı
- WGS' si sonuçlanan 2 hastadan birine tanı konuldu, diğeri klinikle uyumlu değildi

Bulgular/Konseyle tanı imkanı

- 22 hastadan
 - 3 tanesi (%13,6) mevcut WES dataları ile
 - 1 hasta (%4,5) WGS ile
- } Kesin Tanı
- 6 tanesinde planlanan çalışmalarla (%27,2)
- } Olası Kesin Tanı
- 3 hastanın (%13,6) ise tetkikleri devam etmekte

Tartışma

- Hasta grubumuzun tamamı nörolojik bulgusu olan hastalardan oluşmaktaydı; ancak bilindiği üzere nadir hastalıkların en sık etkilediği sistemler nöroloji ve psikiyatri olarak öne çıkmaktadır (2).
- Hastalarımızda ilk tanısı WES yüzdesi, mevcut literatüre göre alt sınırlarda olarak normal de olsa akraba evliliğinin yüksek olduğu bu hasta grubunda düşük kalmaktaydı (5).

Tartışma

- Beklenenden daha düşük WES yüzdesi, hastaların öncesinde mikrodizi analizi ve yeni nesil gen panel sonuçlarından da sonuç alamayan grubun çoğunluğunu oluşturması ile açıklanabilir
- Ayrıca tanı ihtimali düşük olabilecek bu grupta multidisipliner yaklaşım ile mevcut tetkikleri ile tanı alamayan hastaların yarısından fazlasında olası ve kesin tanılara ulaştıracak bulgular elde ettik. Bu da tanı yüzdemizi etkiledi

Kısıtlılıklar

- Çalışmamızın retrospektif ve örneklem boyutunun küçük olmasının sınırlılık olarak belirtilmesi gerekmektedir.

Sonuç

- Bu çalışmada **WES'in tanısal başarısının literatürle uyumlu olduğu** bulunmuş ve doğru endikasyonlarla talep edilmesinin tanı koymadaki önemini ortaya koymuştur
- Ayrıca, tanı yüzdemizin konsey toplantıları ile arttırılması **çözülememiş/tanı konulamamış hastaların disiplinler arası bir yaklaşımla düzenli olarak yeniden değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.**

Kaynaklar

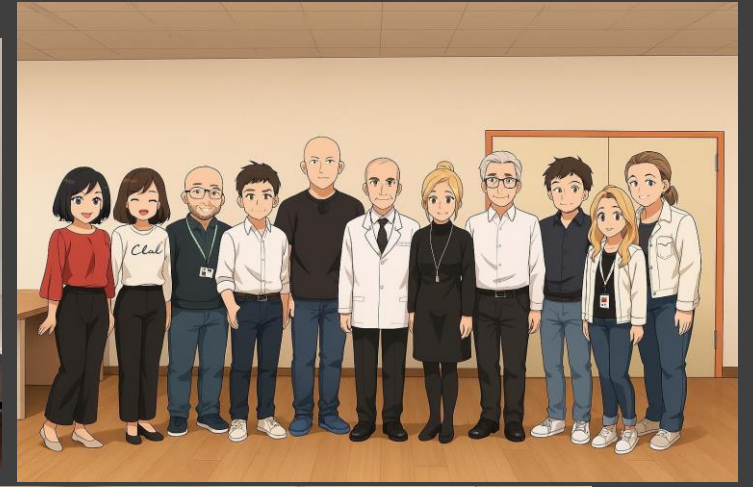
1. Haendel, Melissa, et al. "How many rare diseases are there?." *Nature reviews drug discovery* 19.2 (2020): 77-78.
2. Zurynski, Yvonne, et al. "Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays." *Orphanet journal of rare diseases* 12 (2017): 1-9.
3. Kernohan, Kristin D., and Kym M. Boycott. "The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases." *Nature Reviews Genetics* 25.6 (2024): 401-415.
4. Siegel, Isaac J., et al. "Diagnostic Delays in Rare Genetic Disorders with Neuropsychiatric manifestations: A Systematic Review." *European Journal of Medical Genetics* (2025): 105016.
5. Semra Hiz Kurul, Yavuz Oktay, et al. "High diagnostic rate of trio exome sequencing in consanguineous families with neurogenetic diseases." *Brain*, Volume 145, Issue 4, April 2022, Pages 1507–1518

Destekleyici Veriler-1

Sıra	Yaş	Klinik	Varyant	Konsey Kararı	Tanı
1	8	İnfanıl başlangıçlı, progresif dirençli epilepsi, bilişsel gerilik	<i>SPTBN2</i> (NM_006946.4):c.1241G>A	Uyumsuz WGS	Tetkikler devam ediyor
2	16	Ataksi, işitme Kaybı, ilerleyici Kas Güçsüzlüğü	<i>BECN2</i> (NM_001290693.1):c.1291_1292del (Hom)	Aday gen Fonksiyonel çalışma	Tetkikler devam ediyor
3	4	Serebellar Hipoplazi, mikrosefali	<i>CASK</i> c.1315-4_1315-1dup Hemizigot (3 okuma)	Sanger konfirmasyon	OMIM: #300172
4	1	Mikrosefali, koloboma, serebellar Atrofi	<i>POLR3A</i> c.3337-11T>C, c.1909+22G>A, c.3436G>A (BH)	Varyant aile segregasyonu	OMIM:#264090
5	10	Otizm , sterotipik hareketler, bilişsel gerilik	-	WGS	Tetkikler devam ediyor
6	17	Otizm, sterotipik hareketler, bilişsel gerilik	-	WGS	Tetkikler devam ediyor
7	6	İnfanıl başlangıçlı, progresif dirençli epilepsi, bilişsel gerilik	<i>OSGEP</i> (NM_017807.4):c.539T>C (p.Ile180Thr) (Hom)	Tanı uyumlu	OMIM:#610107
8	5	Ataksi, serebellar testlerde bozukluk, dismorfolojik Bulgular	<i>CAMTA1</i> c.218G>T(p.Arg73Leu) (Hom)	Kalıtım paterni RNA sekanslama Fonksiyonel çalışma	OMIM:#614756
9	11	Ataksi, serebellar testlerde bozukluk, dismorfolojik Bulgular	<i>CAMTA1</i> c.218G>T(p.Arg73Leu) (Hom)	Kalıtım paterni RNA sekanslama Fonksiyonel çalışma	OMIM:#614756
10	2	Epilepsi, bilişsel Gerilik, hipotoni,dilate kardiyomiyopati, dismorfolojik bulgular	<i>HERC2</i> (NM_004667.6) c.7645C>T p.Gln2549Ter (Hom)	Tanı uyumlu KMP yeni bulgu	OMIM:#605837
11	16	Bilateral görme Kaybı, kafa içi basınç artışı, area postrema sendromu	<i>DNAJC30</i> (NM_032317.3):c.352G>T(p.Glu118Ter) (Hom)	Tanı uyumlu	OMIM:#619382

Destekleyici Veriler-2

Sıra	Yaş	Klinik	Varyant	Konsej Kararı	Tanı
12	2	İnfanıl başlangıçlı, progresif dirençli epilepsy bilişsel gerilik	NBEA: c.7618-2A>T het (3 okuma)	Sanger ve aile segregasyonu	Tanı uyumsuz
13	6	Epilepsi, bilişsel gerilik , ateşli enfeksiyon sonrası bilişsel ve motor regresyon	ADPRHL2 (NM_017825.3) c.235A>C (p.Thr79Pro) Hom	WGS ile tanı	OMIM:#618170
14	17	Epilepsi, ataksi, koloboma, serebellar Atrofi	WGS: NAXE	NAXE varyantı	-
15	5	Hareket bozuklukları, bilişsel gerilik	WDFY3(NM_014991.6): c.3151T>A (het)	Aile segregasyonu	Tanı uyumsuz
16	11	Progresif dirençli epilepsi, bilişsel gerilik	FGF22 (NM_020637.1) c.17G>A (p.Trp6*) Hom	Aday gen Fonksiyonel çalışma	
17	10	Epilepsi, bilişsel gerilik, iskelet bozuklukları,dismorfik bulgular	GTPBP2:c.934_936del (p.Phe312del) Hom	İn-frame varyant Fonksiyonel çalışma	OMIM:#617988
18	10	Hipotoni, güçsüzlük, arefleksi	-	RNA sekanslama sonrası tekrar değerlendirme	Tetkikler devam ediyor
19	8	Hipotoni, güçsüzlük, arefleksi	-	RNA sekanslama sonrası tekrar değerlendirme	Tetkikler devam ediyor
20	10	Motor alanda belirgin gelişim geriliği, arefleksi, myopatik yüz	CHD2(NM_001271.4): c.4173dup (p.Q1392Tfs*17) het	WGS	Tetkikler devam ediyor
21	2	Hipotoni, motor Gerilik, epilepsi		WGS	Tetkikler devam ediyor
22	9	Distoni, motor gerilik, mikrosefali, MRG'da bazal ganglion tutulumu	DARS2 (NM_018122.5): c.492+2T>C	WGS	Tetkikler devam ediyor



TEŞEKKÜRLER