Araştırma Makalesi / *Research Article*

Ege Tıp Dergisi /*Ege Journal of Medicine* 2026; 65 (1): 82-90

Genomik imprinting bozukluklarda klinik bulgular ve genetik tanı

Clinical features and genetic diagnosis of genomic imprinting disorders

Pelin Ercoşkun[1] Serdar Bozlak[2] Alper Gezdirici[1] Mustafa Doğan[1]
Aydeniz Aydın Gümüş[1] Lale Yılmaz Çelik[1] Aynur İslamova[1] Tuna Eren Esen[1]

[1]Tıbbi Genetik, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul/Türkiye

[2]Çocuk Genetik, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul/Türkiye

ÖZ

Amaç: Genomik imprinting bozukluklar, çeşitli genetik değişikliklerle birlikte ortadan kalkan ebeveyne özgü baskılama mekanizmasının neden olduğu hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar arasında en sık Prader-Willi sendromu, Angelman sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Silver-Russell sendromu yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı, genomik imprinting bozukluklarda meydana gelen klinik bulguları ve hastaların genetik sonuçlarını kapsamlı bir şekilde incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2021-2024 yılları arasında imprinting bozukluk tanısı almış 28 hasta dahil edildi. Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak metilasyon spesifik MLPA çalışması gerçekleştirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 28 hastanın 13'ü Prader-Willi sendromu (PWS), sekizi Angelman sendromu, üçü Beckwith-Wiedemann sendromu, dördü ise Silver-Russell sendromu tanısı almıştı. Genetik tetkik sonuçları incelendiğinde, PWS tanılı 13 hastanın altısında kromozom 15q11 bölgesinde delesyon yedisinde ise PWS spesifik metilasyon paterni tespit edildi. Angelman sendromlu hastaların yedisinde kromozom 15q11 bölgesinde delesyon, bir hastada ise Angelman sendromu spesifik metilasyon paterni izlendi. Silver-Russell sendromlu hastaların tamamında *H19* hipometilasyonu, Beckwith-Wiedemann sendromlu hastaların tamamında ise *H19* hipermetilasyonu ve *KCNQ1OT1* hipometilasyonu saptandı. Hastaların klinik bulgularını değerlendirdiğimizde ise Prader-Willi sendromlu hastalarda daha önce bildirilmeyen selektif IgA eksikliği, retinal distrofi ve işitme kaybı bulgularını gözlemledik. Ayrıca PWS grubunda konjenital kardiyak anomali ve uyku apnesi sıklığı literatüre göre daha fazlaydı.

Sonuç: Genomik imprinting bozuklukların altında yatan karmaşık epigenetik mekanizmalar, hastalar arasındaki fenotipik değişkenlikler ve silik bulgular hastalığın tanısını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızın imprinting bozuklukların nadir görülen klinik bulguları ve genetik sonuçları açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Prader-Willi Sendromu, Angelman Sendromu, Beckwith-Wiedemann Sendromu

ABSTRACT

Aim: *Genomic imprinting disorders are a group of disorders caused by a parental imprinting mechanism that disappears with various genetic alterations. The most common of these disorders are Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome. The aim of this study was to comprehensively analyze the clinical manifestations and genetic outcomes of patients with genomic imprinting disorders.*

Sorumlu yazar: Pelin Ercoşkun
Tıbbi Genetik, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul/Türkiye
E-posta: *ercoskunpelin@gmail.com*
Başvuru tarihi: 11.02.2025 Kabul tarihi: 04.11.2025

Materials and Methods: *Our study included 28 patients diagnosed with imprinting disorder between 2021 and 2024. DNA was isolated from peripheral blood samples obtained from the patients and methylation-specific MLPA was performed.*

Results: *In the present study, 28 patients were included for analysis. Thirteen patients were diagnosed with Prader-Willi syndrome (PWS), eight with Angelman syndrome, three with Beckwith-Wiedemann syndrome, and four with Silver-Russell syndrome. The results of genetic tests were analyzed, revealing a deletion in the chromosome 15q11 region in six of the 13 patients with PWS and a PWS-specific methylation pattern in seven of them. In the cohort of patients diagnosed with Angelman syndrome, seven cases were found to have a deletion in the chromosome 15q11 region, while one patient exhibited an Angelman syndrome-specific methylation pattern. H19 hypomethylation was identified in all patients with Silver-Russell syndrome, and H19 hypermethylation and KCNQ1OT1 hypomethylation were observed in all patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. An evaluation of the clinical findings of the patients revealed the presence of selective IgA deficiency, retinal dystrophy, and hearing loss in patients with Prader-Willi syndrome, which has not been previously reported. Furthermore, the prevalence of congenital cardiac anomalies and sleep apnea was found to be higher in this patient group compared to the literature.*

Conclusion: *The intricate epigenetic mechanisms underlying genomic imprinting disorders, the variability in patient presentations, and the subtlety of the findings contribute to the complexity of the diagnostic process. We believe that our study will contribute to the literature in terms of rare clinical manifestations and genetic consequences of imprinting disorders.*

Keywords: *Prader-Willi Syndrome, Angelman Syndrome, Beckwith-Wiedemann Syndrome*

GİRİŞ

Genom boyunca yerleşen genlerin çoğu her iki ebeveynden kalıtılan allelden ifade edilirken bir kısım genler ebeveyn kökenine bağlı olarak ifade edilmektedir. Bu durum genomik baskılama (imprinting) mekanizmasıyla sağlanmaktadır. Genomik imprinting bozukluklar, çeşitli genetik değişimlerle beraber ortadan kalkan baskılama mekanizmasının neden olduğu hastalıklar grubudur. Bugüne kadar iyi tanımlanmış 15 imprinting ilişkili hastalık tanımlanmıştır (1). Bu hastalıklar içerisinde en sık Prader-Willi sendromu (PWS), Angelman sendromu (AS), Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) ve Silver-Russell sendromu (SRS) yer almaktadır. Genel olarak imprinting bozukluklar, büyüme gelişme geriliği, dismorfik görünüm bulgularıyla birlikte erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Genomik imprinting bozuklukların altında yatan karmaşık epigenetik mekanizmalar, hastalar arasındaki fenotipik değişkenlikler ve silik bulgular hastalığın tanısını zorlaştırmaktadır (2).

Ebeveyn kökenine bağlı gen ifadesi imprinting merkezi dediğimiz bölgelerle sağlanmaktadır. Anne karnında primordiyal germ hücrelerinde genom boyunca imprinting merkezlerini de içeren demetilasyon meydana gelmektedir. Gamet oluşumu sırasında ise metilasyon tetkrar düzenlenir ve imprinting merkezler bireyin cinsiyetine göre metillenir. Böylelikle meydana gelen zigotta genomik imprinting bölgeleri ebeveyne spesifik metilasyon paterni gösterebilmektedir. Zigot oluşumu sonrası blastokist evresinde imprinting merkezler korunarak genom boyu demetilasyon tekrar meydana gelir. Bu aşamadan sonra zigotun gelişim evrelerine spesifik metilasyon oluşumları görülmektedir (3). Genomik imprinting bozukluklara neden olan mekanizmalar arasında uniparental dizomi (UPD), kopya sayısı değişiklikleri, metilasyon bozuklukları ve tek nükleotid değişiklikleri yer almaktadır. Bu hastalık grubu açısından genomdaki en sık etkilenen bölgeler 11p15 ve 15q11-q13 olarak bilinmektedir. Kromozom 15q11-q13 lokasyonuyla ilişkili genomik imprinting bozukluklar Prader-Willi sendromu ve Angelman sendromudur (2).

Prader-Willi sendromu ağır infantil hipotoni, emme güçlüğü, gelişme geriliği, dismorfik yüz görünümü, çocukluk çağı başlangıçlı hiperfaji, obezite, hipogonadizm ve endokrin bozukluklarla karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır. Küçük el ve ayaklar, bilişsel gerilik ve badem şeklinde palpebral fissürler tanıyı kolaylaştırıcı temel bulgulardır. İnfantil dönemde belirgin olarak hipotoni görülen hastalarda yaklaşık 2 yaş sonrası hiperfaji ile birlikte kilo artışı başlamaktadır. Büyüme hormonu, seks hormonu eksiklikleri, skolyoz ve obstrüktif uyku apnesi bulguları sık görülmektedir. Bu açıdan Prader-Willi sendromlu

hastaların takibi ve semptomların tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (4,5). Prader-Willi sendromlu hastaların yüzde 65-75'inden paternal 15. kromozomun imprinting merkezini içeren q11-q13 bölgesindeki 5-6 megabazlık delesyon sorumludur. Bununla birlikte maternal 15. kromozomun uniparental dizomisi hastaların yaklaşık yüzde 20-30'unda görülmektedir. İmprinting merkezindeki küçük delesyonlar ve epimutasyonlar ise daha az oranda saptanmaktadır. Bütün bu mekanizmalar imprinting merkezinde metilasyon anomalilerine yol açarak Prader-Willi sendromu fenotipine neden olmaktadır (6).

Angelman sendromu ağır bilişsel gerilik, konvulziyon, hiperaktivite, mutlu görünüm ve otizm bulgularıyla karakterizedir. Nöbetlerin hastaların büyük çoğunluğunda ilk 3 yaşta görülmektedir. Bununla birlikte hareket ve uyku bozuklukları sık görülen bulgulardır (7). Kromozom 15q11-q13 bölgesinde *UBE3A* alelinin maternal kopyasının silinmesi hastaların yüzde 70-80'inden sorumludur. Paternal kopyanın uniparental dizomisi (%2-7), maternal *UBE3A* ifadesini bozan imprinting bozuklukları (%3-5) ve maternal *UBE3A* geni mutasyonları (%10-20) Angelman sendromundan sorumlu diğer mekanizmalardır (8). *UBE3A* nokta mutasyonlarında 15q11-q13 bölgesinde metilasyon kaybı saptanmazken diğer oluşum mekanizmalarında anormal metilasyon paterni görülmektedir. Delesyon saptanan hastalarda diğer türlere göre daha ağır bişisel gerilik ve daha sık konvülziyon bulgusu saptanmaktadır. *UBE3A* mutasyonlarında ise hafif klinik ve neredeyse normale yakın gelişim paterni gözlenmektedir (9).

İmprinting bozukluklardan sorumlu bir diğer bölge olan kromozom 11p15 bölgesi Silver-Russell sendromu ve Beckwith-Wiedemann sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Silver-Russell sendromunda prenatal ve postnatal büyüme geriliği, rölatif makrosefali, ekstremite asimetrisi ve üçgen yüz klinik bulguları görülmektedir. Kromozom 11p15 lokasyonunda iki farklı imprinting merkezi bulunmaktadır (IC1, IC2). IC1, *H19* ve *IGF2* genlerinin ekspresyonundan sorumluyken IC2 ise *KCNQ10T1* ve *CDKN1C* genlerinin ekspresyonundan sorumludur. Paternal kalıtılan IC1 bölgesinin metilasyon kaybı *IGF2*'de ekspresyon azalmasına neden olarak Silver-Russell sendromu ile sonuçlanır (10). Hastaların çoğunluğundan 11p15.5 bölgesinde yer alan imprinting merkezindeki (IC1) hipometilasyon sorumludur. Yaklaşık yüzde 10'unda ise maternal 7. kromozomun UPD'si gözlenmektedir (11).

Beckwith-Wiedemann sendromu makroglossi, hemihiperplazi, omfalosel, neonatal hipoglisemi, makrozomi, embriyonal tümörler ve organomegali ile karakterize bir büyüme bozukluğudur. Kromozom 11p15 bölgesinde yer alan baskılama merkezlerinde IC2'nin metilasyon kaybı ve IC1'in metilasyon kazanıyla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak paternal kalıtılan kromozom 11p15'in UPD'si hastaların yaklaşık yüzde 20'sinden sorumlu tutumaktadır. *CDKN1C* patojenik varyantları ise hastalık oluşumunda yer alan nadir görülen bir diğer mekanizmadır.

Bu çalışmanın amacı imprinting bozukluğa sahip hastaların genetik mekanizmalarının ve klinik bulgularının incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu

Çalışmaya 2021-2024 yılları arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniklerine başvurmuş ve imprinting bozukluk tanısı almış 28 hasta dahil edildi. Hastalardan 13 hastaya PWS, 8 hastaya AS, dört hastaya SRS ve üç hastaya BWS tanısı konuldu. Genetik olarak tanı konulamamış hastalık fenotipine sahip bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ebeveynlerinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Çalışmamız Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır (22.01.2025).

MS-MLPA reaksiyonu

Hastalardan alınan periferik kan örneklerinde DNA izolasyonu yapılarak metilasyon spesifik MLPA çalışması gerçekleştirildi. MRC Holland Salsa MLPA kiti (Amsterdam, Hollanda) kullanılarak üreticinin talimatları uygulandı. İzole edilen DNA örnekleri ilk aşamada 95 C°'de beş dakika denatüre edildi. Denatüre DNA, kit içerisinde yer alan prob karışımı ile birlikte 95 C°'de bir dakika ve sonrasında 60 C°'de 20 saat bekletilerek hibridizasyon sağlandı. Hibridize karışım iki ayrı tüpe ayrıldı. Sonraki aşamada ligasyon sağlayan enzimleri içeren iki farklı karışım sırasıyla tüplere eklendi. Metilasyon bölgelerini tanıyan *Hhal* enzimi içeren ligasyon/dijesyon karışımı ikinci tüplere eklendi. 48 C°'de 30 dakika boyunca karışımın inkübasyonu sağlanarak 35 siklusu içeren PCR adımına geçildi. Kit protokolüne uygun adımlarla PCR çalışması tamamlandı.

Fragman ayrışması

PCR amplikonları daha sonra ABI 3500 kapiler sekanslayıcı (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) cihazında uzunluklarına göre ayrıldı. Elde edilen örneğe özgü elektroferogramlar Coffalyser.Net (Amsterdam, Hollanda) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Örneklerden elde edilen veriler benzer şekilde işlem görmüş referans örneklerle karşılaştırıldı.

İstatiksel analiz

Çalışmadan elde edilen veriler ve hastaların demografik verileri SPSS programı (versiyon 26.0, SPSS Inc.) kullanılarak analiz edildi. Literatürle yapılan sıklık karşılaştırmalarında Ki-Kare testi ve Yates süreklilik düzeltmesi uygulandı. P değeri 0,05'ten küçük veriler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 28 hastanın 13'ü PWS, sekizi Angelman sendromu, üçü BWS, dördü ise SRS tanısı almıştı. Hastaların yaş ortalaması 2,71 toplamı 76'ydı. Yirmi sekiz hastanın 12'si kız 16'sı erkekti. Hastaların hiçbirinde aile öyküsü mevcut değildi. Hastaların yaklaşık yüzde 25'inde anne-baba arasında akraba evliliği mevcuttu (6/23).

PWS tanılı 13 hastanın tetkik sonucunda altı kişinin 15q11 bölgesinde delesyon mevcuttu. Diğer yedi hastada ise delesyon saptanmayıp PWS spesifik metilasyon paterni tespit edildi. On üç hastanın dokuzu hipotoni, üçü gelişim geriliği ve biri hiperfaji endikasyonuyla tetkik edildi. Hastaların hepsinde gelişme geriliği, infantil dönemde emme güçlüğü ve hipotoni bulguları mevcuttu. Hastaların dördü epilepsi tanısı almıştı. On üç hastanın yedisi uyku apnesi açısından değerlendirilmiş olup tamamında uyku apnesi mevcuttu. Sadece bir hastada göz bulguları arasında nistagmus, bilateral soluk optik diskler ve yaygın retinal atrofi mevcuttu. Ayrıca bir hastanın işitme kaybı tanısı vardı. PWS tanılı hastaların altısına EKO yapılmış olup beşinde patent foramen ovale (PFO), patent duktus arteriozus (PDA), atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD) ve pulmoner stenoz olmak üzere çeşitli anomaliler mevcuttu. Erkek hastaların çoğunda kriptoorşidizm bulgusu vardı. Küçük el ayak, badem göz, hiperfaji gibi PWS'nin ayırt edici bulguları ise dört yaş üzeri hastalarda belirgindi.

Angelman sendromlu sekiz hastanın tamamına bir yaş ve üzerinde tanı konuldu. Bu hastaların yedisinde 15q11 bölgesinde *UBEA3* genini içeren delesyon mevcuttu. Bir hastada ise delesyon saptanmayıp Angelman sendromu spesifik metilasyon paterni izlendi. Hastaların tamamında gelişme geriliği mevcut olup beşinde ek olarak epilepsi tanısı vardı. Beyin MR görüntülemede hastaların çoğunda normal bulgular varken bir hastada bilateral ak madde sinyal artışları saptandı. Hastaların oftalmik sistem değerlendirmesinde bir hastada optik disk ödemi varken bir hastada ise astigmatizm tespit edildi.

Hastalarımızdan dört SRS tanılı hastanın *H19* hipometilasyonu mevcuttu. Büyüme geriliği olan dört hastanın birinde ek olarak ASD, ikisinde kriptoorşidizm saptandı. BWS tanısı konulan üç hastada ise *H19* hipermetilasyon ve *KCNQ1OT1* hipometilasyonu saptandı. Hastaların BWS özelinde makroglossi, omfalosel ve hemihipertrofi bulguları tespit edildi. Ayrıca bir hastada PFO ve PDA'yı içeren kardiyak anomaliler tespit edildi (Tablo-1, Şekil-1).

TARTIŞMA

Genomik imprinting bozuklukların altında yatan mekanizmaların karmaşıklığı hastalığın tanı koyma ve genetik danışmanlık sürecini oldukça zorlaştırmaktadır. Özellikle yenidoğan ve infantil dönemde hastalık ilişkili bulgular gizli kalabilmekte ve tanı koyma sürecini uzatabilmektedir.

İnfantil dönemde hipotoni ve zayıf emme bulgusuyla gelen hastalarda her zaman Prader-Willi sendromu akılda tutulmalıdır. Çalışmaya dahil edilen PWS grubu hastalarımızın klinik başvuru tanısı çoğunlukla hipotoniydi ve PWS tanısını çoğunlukla infantil dönemde aldılar. PWS hastalarının yüzde 90-100'ünde hipotoni, nöromotor gerilik, obezite ve hiperfaji bulguları bildirilmiştir (6). Bu bulgular açısından literatürle uyumlu bulgular saptandı. Bir hastada hipotoni, büyüme geriliği, kriptoorşidizm bulgularına ek olarak selektif IgA eksikliği mevcuttu. Nadiren de olsa literatürde PWS hastalarında primer immun yetmezlik bulguları bildirilmiştir (12). Yapılan bir çalışmada Prader-Willi sendromuna sahip bir hastada düşük miktarda IgG, IgM antikorları, B hücresi defekti, T hücresi fonksiyonel defekti, düşük NK hücresi ve düşük sınıf değiştirmiş (class switching) B lenfositi sayısını içeren immünolojik bulgular bildirilmiştir (13). İmmünoglobulin A eksikliği, azalmış serum IgA miktarı ve eşlik eden salgı IgA eksikliği ile karakterize en yaygın primer immün yetmezliktir. Selektif IgA eksikliğinin, B hücresini IgA salgılayan bir plazma hücresine

dönüştüren (IgA switching) B hücresi olgunlaşması aşamasında meydana gelen hatalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (14). Daha önce rapor edilen hastada benzer bulguların görülmesi Prader-Willi sendromlu hastalarda B hücre sınıf değişiminde bir defekt olabileceğini düşündürmektedir. PWS'li hastalarda immünolojik bozukluklar açısından daha geniş kapsamlı fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır.

PWS hasta grubunun dördünde beyin MR görüntülemesinde, korpus kallozum agenezisi, hidrosefali, serebral ve serebellar atrofi bulguları saptandı. Literatürde PWS'li hastalarda santral sinir sistemi anomalisi olarak beyaz cevher anomalileri, ventrikülomegali, oksipital ve parietal loblarda atrofi ve korpus kallozum agenezi/hipogenezisi bulguları bildirilmiştir (15).

Çalışma grubunda yer alan PWS'li hastaların beşinde PFO, ASD, VSD ve sağ arkus aorta olmak üzere konjenital kardiyak defektler saptandı. 2013 yılında yapılan bir çalışmada PWS'li 180 hastanın sekizinde (%4,4) konjenital kalp anomalisi mevcut olduğu görülmüş ve kardiyak anomalilerin PWS'li hastalarda genel popülasyona göre dört kat daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda PWS hastaların kardiyak anomali oranı literatüre göre istatiksel olarak daha fazlaydı (*p-değeri: 0,0006*). Bununla birlikte, PWS ve kardiyak anomaliler arasındaki ilişki net bir şekilde tanımlanmamıştır. PWS'de kardiyak anomalilerin patogenezini açıklamak için daha ayrıntılı fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, çalışma grubunda polisomnografi ile değerlendirilen yedi hastanın tamamında uyku apnesi veya santral apne mevcuttu. Literatürde ise PWS tanılı hastaların yüzde 30-40'ında uyku apnesi olduğu bildirilmiştir (16). Bu açıdan çalışma grubumuzda literatüre göre daha fazla sıklıkta uyku apnesi saptadık fakat bu sıklık istatiksel olarak anlamlı değildi (*p-değeri: 0,38*). Bir hastada şaşılık ve yaygın retinal distrofi, diğer bir hastada ise konjenital işitme kaybı saptadık. Literatürde PWS ilişkili şaşılık, miyop astigmatizm sık olarak saptansa da retinal distrofi ve işitme kaybı hakkında veri elde edemedik (17). Konjenital işitme kaybının patofizyolojisi, kulağın morfolojik anomalilerinden kohlear sinir bozukluklarına kadar çeşitli anormallikleri kapsamaktadır. Patojenik CNV veya tek nükleotit değişikliklerini içeren birçok gen konjenital sağırlığın hem sendromik hem de izole formlarının etyolojisinde önemli rol oynamaktadır (18) Kalıtsal retina distrofileri ise korioretinal hücreleri, özellikle de fotoreseptörleri etkileyen spesifik gen mutasyonlarının neden olduğu heterojen bir genetik bozukluk grubudur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, çeşitli retinal distrofi klinikleriyle alakalı yaklaşık 300'den fazla gen tanımlanmıştır (19). Hastalarımızda tespit edilen işitme kaybı ve retinal distrofi bulgularına 15. Kromozomda meydana gelen UPD nedenli heterozigotluk kaybının neden olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, MS-MLPA yönteminin UPD ayrımını yapamaması ve hastalara tüm ekzom dizileme gibi ileri moleküler yöntemler çalışılmamış olması bir kısıtlılıktır (20).

Çalışmamıza dahil olan hastaların yüzde 46'sında (6/13) 15q11 bölgesinde delesyon tespit ettik. Bununla birlikte yüzde 54'ünde ise delesyon olmadan PWS ilişkili metilasyon paterni tespit edilmiştir. Literatürde PWS'li hastaların yaklaşık yüzde 75'inde 15q11 delesyonu, yüzde 20-30'unda ise UPD saptandığı bilinmektedir (4). Literatüre göre daha az oranda delesyona sahip hasta saptamış olsak da bu oran istatiksel olarak anlamlı değildi (*p-değeri: 0,48*).

Çalışmamızda yer alan Angelman sendromuna sahip sekiz hastanın beşinde epilepsi ve tamamında gelişme geriliği bulguları mevcuttu. Angelman sendromlu bireylerin yüzde 90'ında tipik olarak 1-3 yaş arası başlangıçlı epileptik nöbetler bildirilmektedir. Çalışma grubunda yer alan Angelman sendromlu hastaların yüzde 63'ünde epilepsi tespit edilmiş olup bu durumun epilepsi başlangıç yaşıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Genetik tetkik sonuçları incelendiğinde yedi hastada 15q11 bölgesinde *UBEA3* genini içeren delesyon birinde ise delesyon olmadan AS ilişkili metilasyon paterni saptanmıştır. Literatürde AS'li hastaların yaklaşık %75-80'inde hastalıktan delesyon mekanizmasının sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, paternal UPD15 hastaların yaklaşık %3-7'sinden UBE3A'da tek nükleotit değişikliği yaklaşık %11 hastada bildirilmiştir (21,22). Bu açıdan verilerimiz literatürle uyumlu bulunmuştur *(p value: 0,98*).

SRS tanısı konulan dört hastanın dördünde de büyüme geriliği, üçgen yüz, mikrognati bulguları mevcuttu. Buna ek olarak bir hastada ASD, bir hastada ise astigmatizm bulguları saptandı. Hastaların tamamında *H19* hipometilasyonu tespit edildi. Silver-Russell sendromu, prenatal ve postnatal büyüme geriliği, üçgen yüz ve mikrognati bulguları içeren dismorfik yüz görünümü ile karakterizedir (11). Bizim hastalarımızda da bu bulguların tamamı mevcuttu.

Ek olarak, kardiyak bulgular ve göz bulguları SRS'de yaygın olarak bildirilmese de literatürde SRS'li hastalarda gözlemlenmiştir (5). Hastaların yaklaşık yüzde 40'ına moleküler yöntemlerle tanı konulamamakla birlikte tanı konulan hastaların büyük kısmında genetik mekanizma olarak ICR1'in hipometilasyonu (*H19* hipometilasyonu) rol oynamaktadır (%35-67). Maternal UPD7 ise hastaların %7-10'undan sorumlu olmaktadır. Çalışmamızda hasta sayımızın az olmasından kaynaklı nadir moleküler mekanizmaları tespit edemedik. Bununla birlikte verilerimiz literatürle uyumluydu.

BWS tanısı mevcut olan 3 hastanın genetik test sonucunda *KCNQ1OT1* hipometilasyon tespit edildi. Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak BWS'nin kardinal semptomları olan makroglossi, hemihipertrofi ve omfalosel bulguları mevcuttu. Ek olarak bir hastada PFO ve PDA'yı içeren kardiyak anomaliler saptandı. Literatürde, BWS'nin en belirgin özellikleri arasında yer alan makroglossi ve hemihipertrofiye ek olarak hastaların yaklaşık yüzde 13'ünde kardiyak anomaliler bildirilmiştir ve bu hastaların kardiyak izlem gereksiniminin önemli olduğu vurgulanmaktadır (23). BWS'li hastaların yaklaşık yarısından IC2'nin ve bu bölgede yer alan *KCNQ1OT1*'in hipometilasyon mekanizması sorumludur. Yaklaşık yüzde 20 hastadan paternal kromozom 11p15'in UPD'si yüzde beş hastadan ise IC1 bölgesi hipermetilasyonu sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte hastaların yüzde 20'sine genetik olarak tanı konulamamaktadır (24). Mevcut BWS tanılı hastalarımızın klinik bulguları ve genetik sonuçlarını literatürle uyumlu saptadık

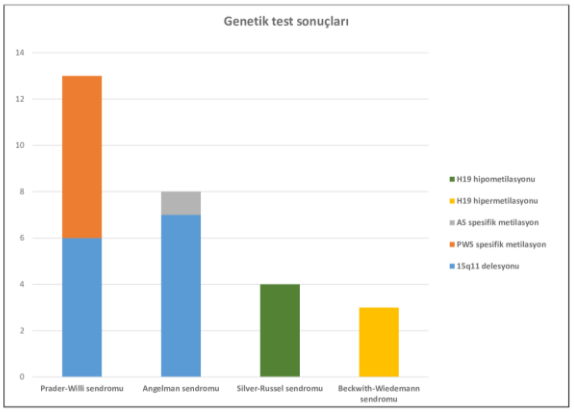
Genomik imprinting bozukluklarda mevcut genetik mekanizmaları tanımlamak için en yaygın kullanılan yöntem, metilasyona özgü çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonudur (MS-MLPA). MS-MLPA' nın avantajı, aynı çalışmada CNV'leri, UPD'leri ve imprintingde bozulmaları tespit etmesidir. Bununla birlikte, MS-MLPA yöntemi UPD ve imprinting bölgesindeki bozulmaların arasında ayrım yapamamaktadır. SNP-array yöntemi ise tek ebeveynden kaynaklanan UPD mekanizmasını ve CNV'leri tanımlamak için alternatif bir yaklaşımdır. Tek nükleotit değişiklikleri rutin olarak dizileme yöntemleriyle tanımlanır. Şüphelenilen fenotip açısından bilinen imprinting genleri hedefleyen Sanger dizileme en uygun tekniktir (25). Ayrıca, mikrodelesyonlar açısından hedeflenen bölgeye yönelik Florasan In-situ Hibridizasyon (FISH) tekniği kullanılabilmektedir (25,26).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Öncelikle, çalışma kohortunun küçük olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Daha büyük popülasyonlarda yapılacak ileri çalışmalar, elde edilen verilerin doğruluğunu ve güvenilirliğini artıracaktır. Ayrıca, kullanılan MS-MLPA yöntemi imprinting bozukluklarda genetik varyasyonların tespitinde oldukça duyarlı bir yöntem olmakla birlikte, yalnızca önceden tanımlanmış bölgelerdeki delesyon ve duplikasyonları saptayabilmektedir. Bu durum, testin tanımlanmamış bölgelerdeki beklenmedik genetik değişiklikleri tespit etme kapasitesini sınırlamaktadır. Dolayısıyla, daha kapsamlı genetik analiz yöntemleriyle desteklenen çalışmalar, daha bütüncül bir değerlendirme sağlayabilir.

Tablo-1. Çalışma grubunun klinik bulguları ve genetik sonuçları.

Hasta	Genetik Sonuç	Endikasyon	Klinik bulgular	Beyin MRI	EKO
PWS-1	PWS spesifik metilasyon	Hipotoni	Preterm doğum, büyüme geriliği, skolyoz, IGF düşüklüğü,	Lateral ventrikül ve 3. ventriküllerde hafif belirginleşme. BOS mesafesinde hafif artış	ASD, atriyal septal anevrizma
PWS-2	15q11 del	Hipotoni	Emme güçlüğü, küçük el ve ayaklar, santral apne	*	*
PWS-3	15q11 del	Hiperfaji	Büyüme gelişme geriliği,	*	PFO
PWS-4	15q11 del	Hipotoni	Preterm doğum, emme güçlüğü, kriptoorşidizm, gelişme geriliği	Normal	PDA, ASD
PWS-5	PWS spesifik metilasyon	Hipotoni	Preterm doğum, emme güçlüğü, gelişme geriliği	Serebral ve serebellar atrofi	ASD,VSD, pulmoner stenoz, sağ arkus aorta
PWS-6	PWS spesifik metilasyon	Hipotoni	Büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, epilepsi, obezite (2,5 yaşında)	Hidrosefali, korpus kallozumda incelme	PFO
PWS-7	15q11 del	Gelişme geriliği	Gelişme geriliği, hipotoni, kriptoorşidizm, self mutilasyon, epilepsi, küçük el ve ayaklar	Korpus kallozum agenezisi	*
PWS-8	15q11 del	Bilişsel gerilik	Bilişsel gerilik, hiperfaji, kriptoorşidizm, mikropenis, küçük el ve ayaklar	Normal	*
PWS-9	15q11 del	Hipotoni	Emme güçlüğü, badem göz, gelişme geriliği, epilepsi	*	*
PWS-10	PWS spesifik metilasyon	Hipotoni	Hipotoni, selektif IgA eksikliği, büyüme geriliği, kriptoorşidizm	*	Normal
PWS-11	PWS spesifik metilasyon	Hipotoni	Gelişme geriliği	Normal	*
PWS-12	PWS spesifik metilasyon	Gelişme geriliği	Hipotoni, epilepsi, hipotiroidi	*	*
PWS-13	PWS spesifik metilasyon	Hipotoni	Gelişme geriliği	Normal	Normal
AS-1	15q11 del	Gelişme geriliği	Epilepsi	Normal	*
AS-2	AS spesifik metilasyon	Gelişme geriliği	Gelişme geriliği	Normal	*
AS-3	15q11 del	Gelişme geriliği	Epilepsi	Normal	*
AS-4	15q11 del	Hipotoni	Gelişme geriliği, epilepsi	Normal	Normal
AS-5	15q11 del	Gelişme geriliği	Gelişme geriliği	Bilateral ak madde sinyal artışları	*
AS-6	15q11 del	Epilepsi	Gelişme geriliği	Normal	*
AS-7	15q11 del	Gelişme geriliği	*	*	*
AS-8	15q11 del	Gelişme geriliği	Epilepsi	Normal	*
SRS-1	H19 hipometilasyon	Büyüme geriliği	Boy kısalığı	Normal	Normal
SRS-2	H19 hipometilasyon	Büyüme geriliği	*	*	Normal
SRS-3	H19 hipometilasyon	Büyüme geriliği	Mikrognati, üçgen yüz, kriptoorşidizm	*	ASD
SRS-4	H19 hipometilasyon	Büyüme geriliği	Hidrosefali, kriptoorşidizm	*	*
BWS-1	H19 hipermetilasyon, KCNQ1OT1 hipometilasyon	Hemihipertrofi	Makroglossi	*	*
BWS-2	H19 hipermetilasyon, KCNQ1OT1 hipometilasyon	Makroglossi	Omfalosel, hemihipertrofi	*	*
BWS-3	H19 hipermetilasyon, KCNQ1OT1 hipometilasyon	Makroglossi	Omfalosel	*	PFO, PDA

*Veri elde edilemedi.



Şekil-1. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların tanıları ve genetik sonuçları.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız genel olarak literatürle uyumlu bulgular sergilemektedir. Bununla birlikte Prader-Willi sendromlu hastalarda daha önce bildirilmeyen selektif IgA eksikliği, retinal distrofi ve işitme kaybı bulgularını gözlemledik. PWS'li hasta grubunda konjenital kardiyak anomali ve uyku apnesi sıklığı literatüre göre daha fazla olduğunu saptadık. Çalışmamızın imprinting bozuklukların klinik bulguları ve genetik sonuçları açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Çalışma kohortunun küçük olması nedeniyle çalışmada kısıtlılıkları mevcuttur ve daha büyük popülasyonlarda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte imprinting bozuklukların temelinde yer alan moleküler mekanizmaların ve klinik bulguların belirlenmesi hastalık tanısı ve genetik danışmanlık açısından yol gösterici olacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Wang SE, Jiang YH. Novel epigenetic molecular therapies for imprinting disorders. Mol Psychiatry. Ağustos 2023;28(8):3182-93.
2. Eggermann T, Monk D, de Nanclares GP, Kagami M, Giabicani E, Riccio A, vd. Imprinting disorders. Nat Rev Dis Primer. 29 Haziran 2023;9(1):33.
3. Ishida M, Moore GE. The role of imprinted genes in humans. Mol Aspects Med. 2013;34(4):826-40.
4. Butler MG, Manzardo AM, Forster JL. Prader-Willi Syndrome: Clinical Genetics and Diagnostic Aspects with Treatment Approaches. Curr Pediatr Rev. 2016;12(2):136-66.
5. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. Ocak 2012;14(1):10-26.
6. Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. Içinde: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editörler. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [a.yer 23 Aralık 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/
7. Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. Neurother J Am Soc Exp Neurother. Temmuz 2015;12(3):641-50.
8. Maranga C, Fernandes TG, Bekman E, da Rocha ST. Angelman syndrome: a journey through the brain. FEBS J. Haziran 2020;287(11):2154-75.
9. Yang L, Shu X, Mao S, Wang Y, Du X, Zou C. Genotype-Phenotype Correlations in Angelman Syndrome. Genes. 28 Haziran 2021;12(7):987.
10. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. Arch Dis Child. Aralık 2011;96(12):1156-61.
11. Saal HM, Harbison MD, Netchine I. Silver-Russell Syndrome. Içinde: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editörler. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [a.yer 23 Aralık 2024]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/
12. Karaman S, Hazan F, Erdem SB, Gülez N, Genel F. Do microdeletions lead to immune deficiency? Cent-Eur J Immunol. 2020;45(1):69-72.

13. Gul Y, Kapaklı H, Aytekin SE, Guner ŞN, Keles S, Zamani AG, vd. Evaluation of immunological abnormalities in patients with rare syndromes. Central-European journal of immunology, 2022 ;47(4), 299–307. https://doi.org/10.5114/ceji.2022.124080
14. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Biglari M, Abolmaali S, Moazzami K, Tabatabaeiyan M, vd. Analysis of switched memory B cells in patients with IgA deficiency. International archives of allergy and immunology, 2011;156(4), 462–468. https://doi.org/10.1159/000323903
15. Torrado M, Foncuberta ME, Perez MF de C, Gravina LP, Araoz HV, Baialardo E, vd. Change in prevalence of congenital defects in children with Prader-Willi syndrome. Pediatrics. Şubat 2013;131(2):e544-549.
16. Debs R, Diene G, Cortadellas J, Molinas C, Kermorgant M, Tauber M, vd. Cardiovascular autonomic dysfunction and sleep abnormalities in children with Prader-Willi syndrome. Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc. 04 Aralık 2024;
17. Bohonowych JE, Vrana-Diaz CJ, Miller JL, McCandless SE, Strong TV. Incidence of strabismus, strabismus surgeries, and other vision conditions in Prader-Willi syndrome: data from the Global Prader-Willi Syndrome Registry. BMC Ophthalmol. 12 Ağustos 2021;21:296.
18. Bouchlarhem S, Achraf S, Drissia B, Adil E, Azeddine L, Fahd EAEI. Congenital deafness: from screening to management. Annals of medicine and surgery 2012; 87(6), 3236–3243. https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002637
19. Nebbioso M, Artico M, Gharbiya M, Mannocci A, Limoli PG, Iannetta D, vd. State of the Art on Inherited Retinal Dystrophies: Management and Molecular Genetics. Journal of clinical medicine, 2025;14(10), 3526. https://doi.org/10.3390/jcm14103526
20. Cintra HA, Rocha DN, da Costa ACC, Tyszler LS, Freitas S, de Araujo LA, vd. Investigating the correlation between genotype and phenotype in Prader-Willi syndrome: a study of 45 cases from Brazil. Orphanet J Rare Dis. 20 Haziran 2024;19:240.
21. Jana NR. Understanding the pathogenesis of Angelman syndrome through animal models. Neural Plast. 2012;2012:710943.
22. Madaan M, Mendez MD. Angelman Syndrome. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 04 Şubat 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560870/
23. Wang KH, Kupa J, Duffy KA, Kalish JM. Diagnosis and Management of Beckwith-Wiedemann Syndrome. Front Pediatr. 21 Ocak 2020;7:562.
24. Shuman C, Kalish JM, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. Içinde: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editörler. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [a.yer 04 Şubat 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/
25. Beygo J, Russo S, Tannorella P, Santen GWE, Dufke A, Schlaich E, vd. Prenatal testing for imprinting disorders: A laboratory perspective. Prenatal diagnosis. 2023;43(8),973–982. https://doi.org/10.1002/pd.6398
26. Russo S, Calzari L, Mussa A, Mainini E, Cassina M, Di Candia S, vd. A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes. Clinical epigenetics, 2016;8,23. https://doi.org/10.1186/s13148-016-0183-8