

Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Genetik Tanının Önemi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Tanı Dağılımı

Sevcan Tuğ Bozdoğan^{1,2} , Halise Neslihan Önenli Mungan³ , İbrahim Boga^{1,2} , Hamit Mert Yaşar² , Selim Büyükkurt⁴ , Atıl Bişgin^{1,2} 

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
²Çukurova Üniversitesi, AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana, Türkiye
³Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Adana, Türkiye
⁴Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Sevcan Tuğ Bozdoğan, Doç. Dr.
Halise Neslihan Önenli Mungan, Prof. Dr.
İbrahim Boga, Öğr. Gör.
Hamit Mert Yaşar, Dr.
Selim Büyükkurt, Prof. Dr.
Atıl Bişgin, Doç. Dr.

İletişim: Atıl Bişgin
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel: -
E-Posta: abisgin@yahoo.com

Gönderilme Tarihi : 30 Kasım 2018
Revizyon Tarihi : 15 Temmuz 2019
Kabul Tarihi : 11 Eylül 2019

ÖZET

Amaç: Kalıtsal metabolik hastalıklar, çok geniş bir hastalık grubu olarak klinik ve genetik heterojenitenin en sık görüldüğü hastalıklardandır. Tek başlarına nadir olmakla birlikte çok sayıda olmaları nedeniyle toplumda toplum sıklığı yüksektir. Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı verilerinin sınıflandırılarak hastaların tanı dağılımlarının saptanması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Klinik Genetik Polikliniği'ne doğrudan ve Çocuk Metabolizma Beslenme Bilim Dalı ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan yönlendirilerek başvuruda bulunan hastaların kayıtları geriye dönük olarak Klinik Genetik Polikliniği'nin açıldığı Nisan 2013 ile Nisan 2016 tarihleri arası incelenmiştir.

Bulgular: Toplamda 1819 hastaya laboratuvar hizmeti sunulmuş olup, 577 aileye genetik danışmanlık hizmeti verilmiştir. Genetik tanı konma oranının hasta olarak % 31,5 taşıyıcı olarak ise % 20,51 olduğu görülmüştür. Tüm olgular göz önüne alındığında en sık saptanan ilk 3 klinik tanının sırasıyla biotinidaz eksikliği, fenilketonüri ve glikojen depo hastalıkları olduğu, başvuran hastalar içinde en yüksek tanı konma oranının da sırasıyla fenilketonüri, biotinidaz eksikliği ve mukopolisakkaridozlar olduğu görülmüştür. Tablo 1'de ön tanı ve genetik tanı konma yüzdeleri belirtilmiştir. Ayrıca toplam 21 vakada da endikasyona yönelik prenatal genetik tanı testleri yapılmıştır.

Sonuç: Kompleks kliniğe sahip ve genetik olarak heterojen olan kalıtsal metabolik hastalıklar ülkemizin en ciddi toplum sağlığı problemlerindedir. Bu nedenle sık saptanan tanılarının bilinmesi, özellikle ülkemizde akraba evliliğinin sık görüldüğü ve geniş bir habitata hizmet veren hastanemiz verileri ışığında belirlenmesi ülke genelinde genetik tanı hizmetlerinin iyileştirilmesine ve hatta yenidoğan tarama programlarının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: Nadir Hastalıklar, Genetik Tanı, Toplum Sağlığı, Genetik Danışmanlık

The Importance of Genetic Diagnosis for Inherited Metabolic Diseases: Distribution and Experience of Cukurova University Faculty of Medicine Balcali Hospital

ABSTRACT

Purpose: Hereditary metabolic diseases are a wide clinically and genetically heterogeneous group of diseases that belong to rare diseases but with a high overall frequency in our population. In this study, we aimed to identify the distribution of the patients by the diagnosis retrospectively using the available data from the Medical Genetics Department of Cukurova University Medical Faculty.

Methods and Materials: Between April 2013 when the Medical Genetics Department was first established and April 2016, the database of the department together with the referred patients from the Pediatric Metabolism and Endocrinology Department and Department of Gynecology and Obstetrics were obtained.

Results: 1819 patients from 577 families were undergone genetic testing and genetic counseling. The positivity rate of genetic testing was 31.5%, while the carrier rate was 20.51%. Among all these cases, the most common three of them were biotinidase deficiency, phenylketonuria and glycogen storage diseases were the most common ones while the phenylketonuria, biotinidase deficiency and mucopolysaccharidosis had the highest positivity rate among all (Table 1). Additionally, prenatal genetic diagnosis due to the clinical indications was done for 21 cases.

Conclusions: Inherited metabolic diseases on a genetically heterogeneous base resulting in clinically complex features, are one of the most important public health issues in our country. Therefore, awareness of rare diseases is really important. Our results also provide a solid background for possible future newborn screening programs and highlight the importance of genetic testing from the perspective of our single-center experience in which consanguineous marriages are in high frequency as well as all around the country.

Keywords: Rare Diseases, Genetic Testing, Public Health, Genetic Counseling

Kalitsal Metabolik Hastalıklar çok geniş bir hastalık grubu olarak klinik ve genetik heterojenitenin en sık görüldüğü hastalıklardandır. Nöbet, ataksi gibi nörolojik belirtiler, büyüme-gelişme geriliği ve psikomotor gelişimde gerilik en sık görülen ortak bulgularındandır (1). Tek tek bakıldığında nadir olmakla birlikte kümülatif olarak değerlendirildiklerinde çok sayıda olmaları nedeniyle toplumda görülme sıklığı yüksektir. Bu nedenle, genel olarak nadir hastalıklar polikliniği hizmetini yürüten Tıbbi Genetik anabilim dallarının sundukları laboratuvar ve klinik hizmetlerde özellikle metabolik hastalıklar konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olması bir gerekliliktir. Sadece moleküler tanı değil aynı zamanda da moleküler tanı sonrası genetik danışmanlıkla birlikte hasta bireyi olduğu kadar tüm aileyi sağaltmak da önemlidir.

Bu araştırmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı verileri metabolik hastalıklar açısından değerlendirmeye alınmış, metabolik hastalıklar kendi içerisinde sınıflandırılarak hastaların tanı dağılımlarının saptanması bu sayede de genetik olarak tanısı doğrulanmış kalitsal metabolik hastalıklar yönünden bölgenin epidemiyolojik yapısının çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Klinik Genetik Polikliniği'ne doğrudan ve Çocuk Metabolizma-Beslenme Bilim Dalı ve Kadın Hastalıkları-Doğum Anabilim Dalı'ndan refere edilerek başvuruda bulunan hastaların kayıtları retrospektif olarak listelenmiştir. Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Klinik Genetik Polikliniği'nin açıldığı Nisan 2013 ile Nisan 2016 tarihleri arası kalitsal metabolik hastalık ön tanısı alan tüm hastalar etik kurul kararı alındıktan sonra listeye dâhil edilmiştir.

Hastalardan periferik kan alınıp DNA izole edilmiş; moleküler çalışmaları; tek gen kalıtımı gösteren hastalıklar için ilgili gen; mukopolisakkaridozlar için *GNPTG*, *MCOLN1*, *GLB1*, *NAGLU*, *NAGA*, *GNPTAB*, *HGSNAT*, *CTSK*, *IDUA*, *AGA*, *HYAL1*, *SGSH*, *ARSB*, *GUSB*, *GALNS*, *CTSA*, *MAN2B1*, *MANBA*, *FUCA1*, *IDS*, *SLC17A5*, *NEU1*, *GNS* ve glikojen depo hastalıkları için *GAA*, *SLC37A4*, *G6PC*, *GYS2*, *AGL*, *GBE1*, *PHKA2*, *PHKB*, *PHKG2*, *PHKA1*, *PYGM*, *PYGL*, *PFKM*, *PGAM2*, *LDHA*, *ENO3*, *PGM1*, *ALDOA*, *GYG1* genlerini kapsayan ve özel tasarlanan gen panelleri kullanılarak yeni nesil dizileme yöntemi ile (MiSeq System, Illumina) yapılmıştır. Tasarlanan gen paneli tüm genlerin tüm ekzonlarını, her ekzonun en az 50 baz öncesini ve sonrasını ve hem 5' UTR yönündeki promotör bölgesinin hem de 3' UTR bölgesinin 1 kilobazlık kısmını kapsamaktaydı. Saptanan yeni mutasyonların in-silico analizleri SIFT, PolyPhen2 ve Mutation Taster kullanılarak yapılmıştır. Klinik anlamı olabileceği düşünülen tüm varyantlar anne-baba analizi yapılarak teyit edilmiş ve ebeveynlerin aynı mutasyonları heterozigot olarak taşıdıkları gösterilmiştir.

Bulgular

Toplamda aralarında akrabalık olmayan 1819 hastaya hizmet sunulmuş olup, 577 aileye de genetik danışmanlık hizmeti verilmiştir. Tamamen klinik ön tanı neticesinde gerekli metabolik tarama testleri yapılan hastalarda sonrasında moleküler genetik testler yapılmıştır. Genetik tanı konma oranı yönünden incelendiğinde tanısı genetik

olarak da doğrulanmış hasta oranının % 46,67 (n=849) olduğu görülmüştür. Toplam başvurunun % 20,51'inde (n=373) ise taşıyıcılık tespiti edilmiştir. Bu olgular iki ana endikasyonla genetik tarama testine dahil edilmiş olup, ya mevcut pozitif aile öyküsünden yola çıkılarak ya da daha önce genetik tanısı konan hastalarda aile taraması neticesinde spesifik moleküler tanı testleri yapılmıştır (Tablo 1).

Tüm olgular göz önüne alındığında en sık saptanan ilk 3 klinik tanının sırasıyla biotinidaz eksikliği, fenilketonüri ve glikojen depo hastalıkları olduğu görülmüş olup, moleküler tanı ile doğrulandığında tanı konma oranının sırasıyla en sık fenilketonüri, biotinidaz eksikliği ve mukopolisakkaridoz olduğu görülmüştür. Tüm hastalıklar hasta sayısına göre Tablo 2'de verilmiştir.

Ayrıca toplam 21 olguda da endikasyona yönelik prenatal genetik tanı testleri yapılmış olup bu ailelerin tamamına test öncesi ve sonrası genetik danışmanlık hizmeti verilmiştir. Prenatal tanı açısından moleküler genetik tanı testi yapılan hastalıklar Tablo 3'te listelenmiştir.

Tartışma

Kompleks kliniğe sahip ve genetik olarak heterojen olan kalitsal metabolik hastalıklar ülkemizin en ciddi toplum sağlığı problemlerindedir. Özellikle, son yıllarda ülkemizde meydana gelen demografik değişiklikler nedeniyle de akraba evliliğinin daha da sık görülmesi, nadir hastalıkların giderek artan bir toplum sağlığı problemi haline dönüşmesine neden olmuştur. Metabolik hastalıkların büyük bir kısmında farklı dönemlerde ek sistemik bulgular da ortaya çıkmaktadır. Örneğin, kardiyomyopati, mitokondriyal hastalıklarda ve glikozilasyon kusurlarında erken dönemde görülen bir bulgu iken depo hastalıklarında sonraki yıllarda karşımıza çıkmaktadır (2). Yine metabolik hastalığa bağlı olarak uzun dönemde ortaya çıkan bulgulara örnek olarak zeka gelişiminde gerilik verilebilir. Moleküler tanı imkanlarının artması ile erken tanı konan fenilketonüri hastalarına diyet tedavisinin uygulanması ile zeka gelişiminin normal olması sağlanır (3). Fenotipik olarak heterojenite gösteren bir hastalık olan biotinidaz eksikliğinde moleküler genetik yöntemler ile kesin tanının erken dönemde konması ve biotin tedavisinin uygun şekilde verilmesi ile ilerleyen dönemde görülen mental ve motor gelişim geriliği, nöbet, immün sistem bulguları, iştih ve görme kaybının önüne geçilecektir (4). Yine hem erken dönemde hem geç infantil dönemde bulgu verebilen ve genelde hipertrofik kardiyomyopati gelişmesi nedeniyle ölüme neden olan Pompe hastalığının klinik belirtilerinin derinleşmeden önce moleküler yöntemler ile tanı konması ile enzim replasman tedavisi başlanabilecektir (5). Kısaca moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesi ile ortaya çıkacak bu sistemik bulgular öngörülebilecek ve hem hasta sağaltımı hem de ülke kaynaklarının daha etkin kullanılması açısından yarar sağlanacaktır.

Bu hastaların hem tanılarının güçlüğü hem de tanı sonrası tedavilerinin sağaltımında Tıbbi Genetikçilere büyük yükümlülükler düşmektedir. Bütün bu nedenlerle prenatal tanısı ve hatta bazılarının tedavisi mümkün olan kalitsal metabolik hastalıkların dağılımlarının belirlenmesi, sık saptanan tanılarının bilinmesi ülke genelinde genetik tanı hizmetlerinin iyileştirilmesine ve hatta yeni doğan tarama programlarının geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Metabolik hastalık sıklığı gelişmiş ülkelerde 1/1792-4500 sıklıkta görüldüğü bildirilmiş

olsa da bizim ülkemiz gibi akraba evliliğinin çok sık yapıldığı ülkelerde insidans 1/1047'ye kadar yükselmektedir (6). Ülkemizde uygulanan yenidoğan tarama programları olmakla beraber kullanılan yöntemler nedeniyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Yeni nesil dizileme yöntemlerinin geliştirilmesi ile beraber tarama programlarında riski yüksek olarak saptanan pek çok yenidoğan, genetik test ile kesin bir şekilde erken tanı alabilecek ve tedaviye daha erken ulaşabilecektir (7).

Ülkemizin en büyük sağlık kurumlarından biri olan Çukurova Üniversitesi özellikle hizmet verdiği habitatın genişliği göz önüne alındığında sağlık politikalarının belirlenmesinde bir bilgi bankası olarak kullanılabilir özelliğiyle ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda tüm bölge havuzu verilerinin bir araya getirildiği düşünülürse tanıların ve sıklıklarının istatistiksel olarak bir araya getirilmiş olması bu çalışmanın önemini göstermektedir.

Tablo 1. Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Nisan 2013-Nisan 2016 arası kalıtsal metabolik hastalık ön tanılı başvurular

Başvuru Sayısı	Genetik Danışmanlık Sayısı	Moleküler Tanı		
		Hasta	Taşıyıcı	Negatif
1819 kişi	577 aile	% 46,67 (n=849)	%20,51 (n=373)	%32,82 (n=597)

Tablo 2. Moleküler tanısı konan kalıtsal metabolik hastalıkların sıralaması

Hastalık Adı	Moleküler Tanı		
	Hasta	Taşıyıcı	Mutasyon saptanmayan
Fenilketonüri	% 81,88 (n=339)	% 11,84 (n=49)	% 6,28 (n=26) 26/414
Biotidinaz Eksikliği	% 52,87 (n=249)	%32,91 (n=155)	% 14,23 (n=67) 67/471
Glikojen Depo Hastalığı	% 21,97 (n=78)	% 11,27 (n=40)	% 66,76 (n=237) 237/355
Mukopolisakkaridoz	% 50,00 (n=70)	% 22,86 (n=32)	% 27,14 (n=38) 38/140
Glutarik Asidüri	% 25,58 (n=22)	% 16,28 (n=14)	% 58,14 (n=50) 50/86
Niemann-Pick Hastalığı	% 17,65 (n=21)	% 18,49 (n=22)	% 63,87 (n=76) 76/119
Akçaağaç Şurubu Hastalığı	% 30,77 (n=20)	% 23,08 (n=15)	% 46,15 (n=30) 30/65
Propiyonik Asidemisi	% 30,19 (n=16)	% 28,30 (n=15)	% 41,51 (n=22) 22/53
Beta-Ketotiyolaz Eksikliği	% 31,25 (n=10)	% 31,25 (n=10)	% 37,50 (n=12) 12/32
Sistinozis	% 29,17 (n=7)	% 45,83 (n=11)	% 25,00 (n=6) 6/24
Fruktoz 1,6-Fosfataz Eksikliği	% 41,18 (n=7)	% 5,88 (n=1)	% 52,94 (n=9) 9/17
Mukolipidozis	% 46,67 (n=7)	% 20,00 (n=3)	% 33,33 (n=5) 5/15
Diğer *	% 10,71 (n=3)	% 21,43 (n=6)	%62,5 (n=15) 15/24
Toplam	% 46,78 (n=849)	% 20,55 (n=373)	% 32,67 (n=593) 593/1815

*Sitrülinemi, SCOT Eksikliği, Biotin ve Tiyamin Yanıtlı Bazal Ganglion Hastalığı

Tablo 3. Prenatal tanı amaçlı moleküler genetik test istemleri ve saptanan sonuçlar

Hastalık Adı	Hasta Sayısı	Moleküler Tanı		
		Hasta	Taşıyıcı	Normal
Fenilketonüri	8	% 37,50 (n=3)	% 37,50 (n=3)	% 25,00 (n=2)
Biotidiaz Eksikliği	5	% 60,00 (n=3)	%20,00 (n=1)	%20,00 (n=1)
Mukopolisakkaridoz	2	-	-	% 100,00 (n=2)
Glutarik Asidüri	2	-	% 50,00 (n=1)	% 50,00 (n=1)
Glikojen Depo Hastalığı	1	-	-	% 100,00 (n=1)
Niemann-Pick Hastalığı	1	-	-	% 100,00 (n=1)
Sistinozis	1	-	% 100,00 (n=1)	-
Mukolipidozis	1	-	% 100,00 (n=1)	-
Toplam	21	% 28,57 (n=6)	% 33,33 (n=7)	% 38,10 (n=8)

Kaynaklar

- Hampe MH, Panaskar SN, Yadav AA, Ingale PW. Gas chromatography/mass spectrometry-based urine metabolome study in children for inborn errors of metabolism: An Indian experience. Clin Biochem. 2017;50(3):121-126. [Crossref](#)
- Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Evangelidou A. Cardiac Manifestations in Children with Inborn Errors of Metabolism. Indian Pediatr. 2017;54(8):667-673. [Crossref](#)
- Zastrow DB, Baudet H, Shen W, Thomas A, Si Y, Weaver MA, ve ark. ClinGen Inborn Errors of Metabolism Working Group. Unique aspects of sequence variant interpretation for inborn errors of metabolism (IEM): The ClinGen IEM Working Group and the Phenylalanine Hydroxylase Gene. Hum Mutat. 2018;39(11):1569-1580. [Crossref](#)
- Seker Yılmaz B, Mungan NO, Kor D, Bulut D, Seydaoglu G, Öktem M, ve ark. Twenty-seven mutations with three novel pathogenic variants causing biotinidase deficiency: a report of 203 patients from the southeastern part of Turkey. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(3):339-343. [Crossref](#)
- Löscher WN, Huemer M, Stulnig TM, Simschitz P, Iglseder S, Eggers C, ve ark. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects. J Neurol. 2018;265(1):159-164. [Crossref](#)
- Alfadhel M, Al Othaim A, Al Saif S, Al Mutairi F, Alsayed M, Rahbeeni Z, ve ark. Expanded Newborn Screening Program in Saudi Arabia: Incidence of screened disorders. J Paediatr Child Health. 2017;53(6):585-591. [Crossref](#)
- Park KJ, Park S, Lee E, Park JH, Park JH, Park HD, ve ark. A Population-Based Genomic Study of Inherited Metabolic Diseases Detected Through Newborn Screening. Ann Lab Med. 2016;36(6):561-72. [Crossref](#)

Teşekkür

Çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (TAY-2016-4020). Projeye verdiği destekten ötürü Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu Birimine teşekkür ederiz.