



Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği

27 ULUSAL
ÇOCUK
NÖROLOJİSİ
KONGRESİ

29 Nisan - 3 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

WWOX ilişkili Gelişimsel ve Epileptik Ensefalopatide Genotip-Fenotip İlişkisinin Değerlendirilmesi: Çok Merkezli Kohort Çalışması*

Günce Başarır, Pınar Gençpınar, Pelin Özyavuz Çubuk, Dilşad Türkdoğan, Olcay Ünver, Gülten Öztürk, İsmail Hakkı Akbeyaz, Edibe Yıldız, Hülya Maraş Genç, Mehmet Akif Kılıç, Ayça Dilruba Aslanger, Betül Kılıç, Yasemin Topçu, Kürşad Aydın, Aydan Değerliyurt, Büşra Filiz Genç, Hatice Bektaş, Orkide Güzel, Leman Tekin Orgun, Bülent Kara, Melike Naz Akbaş, Mine Sağlam Atmaca, Hande Gazeteci Tekin, Çağatay Günay, Özlem Ersoy, Mehmet Can Yeşilmen, Semra Hız Kurul



*Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Çocuk Nörogenetik Çalışma Grubu; Nörogenetik hastalıklar üzerine işbirliğine dayalı araştırma
(Koordinatör Öğretim Görevlisi Prof Dr Pınar Gençpınar; Sorumlu Araştırmacı : Günce Başarır)



WWOX

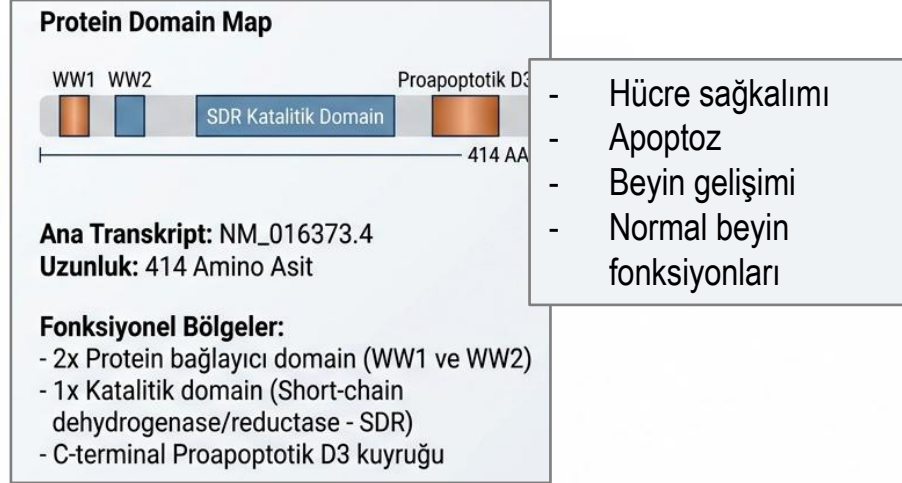
“WW domain containing oxidoreductase”

Bölge:

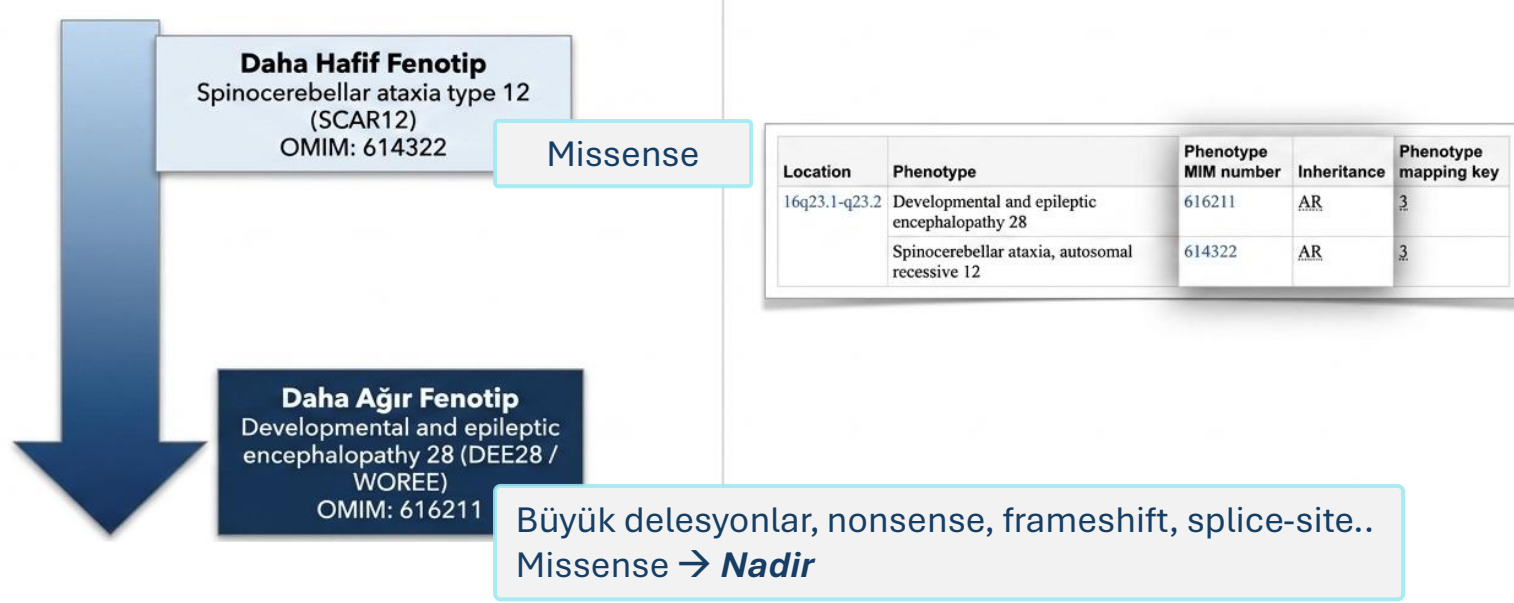
16q23.1 – q23.2 → 16. kromozomun uzun kolunda
16. Kromozomun en fragil; insan genomunun en fragil 2. bölgesi olan FRA16D üzerinde

Sonuç:

Yeniden düzenleme ve yüksek
CNV riski !!



WWOX geni 2000 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından ilk olarak potansiyel bir tümör supresör gen olarak keşfedildi



Hafif

Ağır

SCAR12

- Görece daha hafif fenotip
- Nöbet başlangıcı sıklıkla 9–12 ay
- Gecikmiş psikomotor gelişim
- Serebellar, ekstremit ve yürüme ataksisi
- Dizartri, bakışla uyarılan nistagmus
- Hafif serebellar atrofi ve hiporefleksi görülebilir

ARA SPEKTRUM

Fenotipik geçiş ve süreklilik

DEE28 / WOREE

- Ağır gelişimsel ve epileptik ensefalopati
- İlk aylarda başlangıcı; dirençli nöbetler
- Derin psikomotor gelişim geriliği
- Aksiyel hipotoni, spastisite, hiperrefleksi, rijidite
- Görsel temas azlığı, optik atrofi veya retinal tutulum
- Mikrosefali, ince korpus kallozum, miyelinizasyon gecikmesi veya atrofi eşlik edebilir



Literatürde Türkiye’den bildirilen
toplam **7 olgu** var

Neurological Sciences (2018) 39:1977–1980
<https://doi.org/10.1007/s10072-018-3528-6>

BRIEF COMMUNICATION

WWOX-associated encephalopathies: identification of the phenotypic spectrum and the resulting genotype-phenotype correlation

Hepsen Mine Serin¹ • Erdem Simsek¹ • Esra Isik² • Sarenur Gokben¹

Received: 26 March 2018 / Accepted: 6 August 2018 / Published online: 9 August 2018
© Springer-Verlag Italia S.r.l., part of Springer Nature 2018

Recently defined epileptic encephalopathy related to WWOX gene mutation: six patients and new mutations

Cengiz Havalı³, Arzu Ekici³, Sevil Dorum³, Özlem Görükmez³ and Ali Topak³

¹Department of Pediatrics, Division of Neurology, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey; ²Department of Pediatrics, Division of Pediatric Metabolic Disorders, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey; ³Department of Medical Genetics, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey

ABSTRACT
Purpose: Pathogenic variants of the WWOX gene have been linked to sexual differentiation disorders, spinocerebellar ataxia, and epileptic encephalopathy (EE). We evaluated the clinical

ARTICLE HISTORY
Received 21 October 2020
Accepted 16 May 2021

- Serin HM, et al. Neurol Sci. 2018;39:1977-1980.
- Havalı C, et al. Neurol Res. 2021;43:744-750.
- Gao K, et al. Neurology. 2025;105:e213883

Hipotez



Klinik gözlemimiz *WWOX* genetik havuzunda belirli varyantlarının ülkemizde sık görüldüğü yönündeydi



Transkript: NM_016373.4
Referans genom: hg38 / GRCh38
Genomik lokasyon: chr16:78424980 T>G
HGVS: **c.716T>G (p.Leu239Arg)**

Missense

Transkript: NM_016373.4
Referans genom: hg38 / GRCh38
Genomik lokasyon: chr16-78424953 A>C
HGVS: **c.689A>C (p.Gln230Pro)**

Amaç



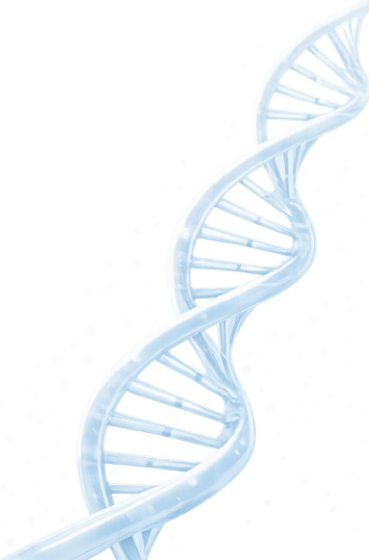
Ülkemizde sık görüldüğünü düşündüğümüz bu iki varyantın ve diğer varyantların sıklığını belirlemek



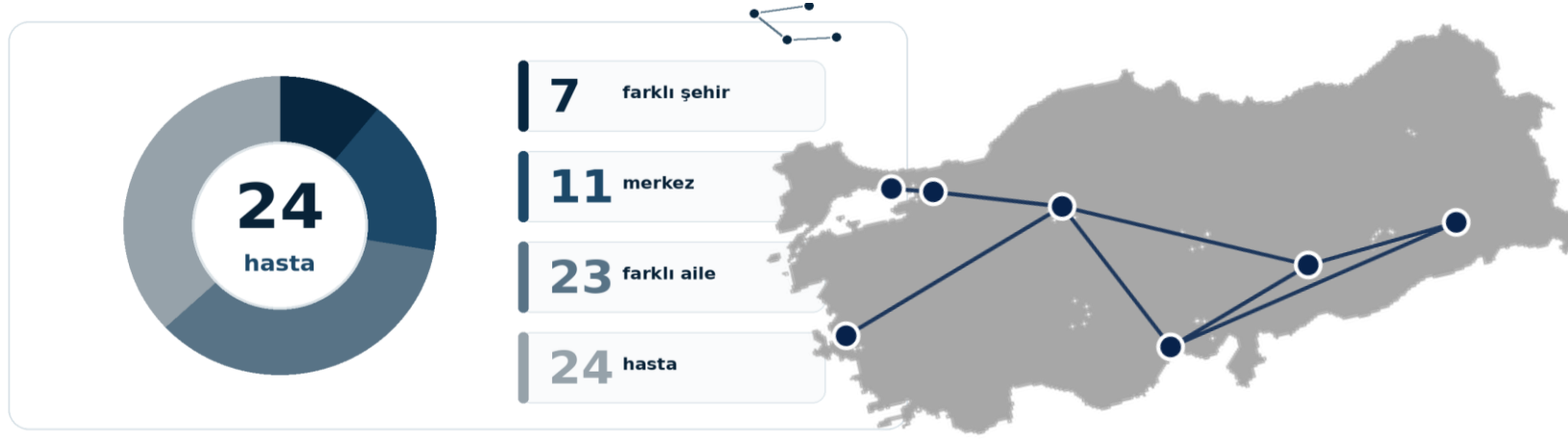
'p.Leu239Arg' ve 'p.Glu230Pro' varyantları başta olmak üzere genotip-fenotip ilişkisini incelemek

Epidemiyolojik haritalama

Genotip analizi



Yöntem



Çalışma popülasyonu

Biallelik *WWOX* varyantı taşıyan, fenotipi uyumlu çocuk hastalar

Çalışma tasarımı

Çok merkezli, retrospektif, gözlemsel kohort çalışması

Çalışma verileri

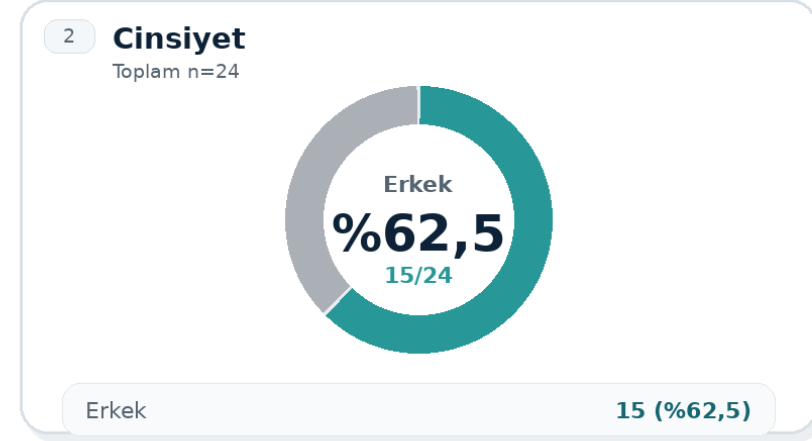
- Demografik veriler
- Klinik bulgular
- Nörogörüntüleme bulguları
- Elektrofizyolojik bulgular
- Genetik veriler

İstatistiksel yöntem

- Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SS ve medyan (min–maks); kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n (%)] olarak sunuldu.
- Sık saptanan varyantları taşıyan hastalar ile taşımayan hastalar fenotipik özellikler açısından karşılaştırıldı.
 - İki grup karşılaştırmalarında kategorik değişkenler için Fisher's exact test kullanıldı.
 - Üç genotipik grup arasındaki karşılaştırmalarda Fisher–Freeman–Halton exact test uygulandı.
- $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

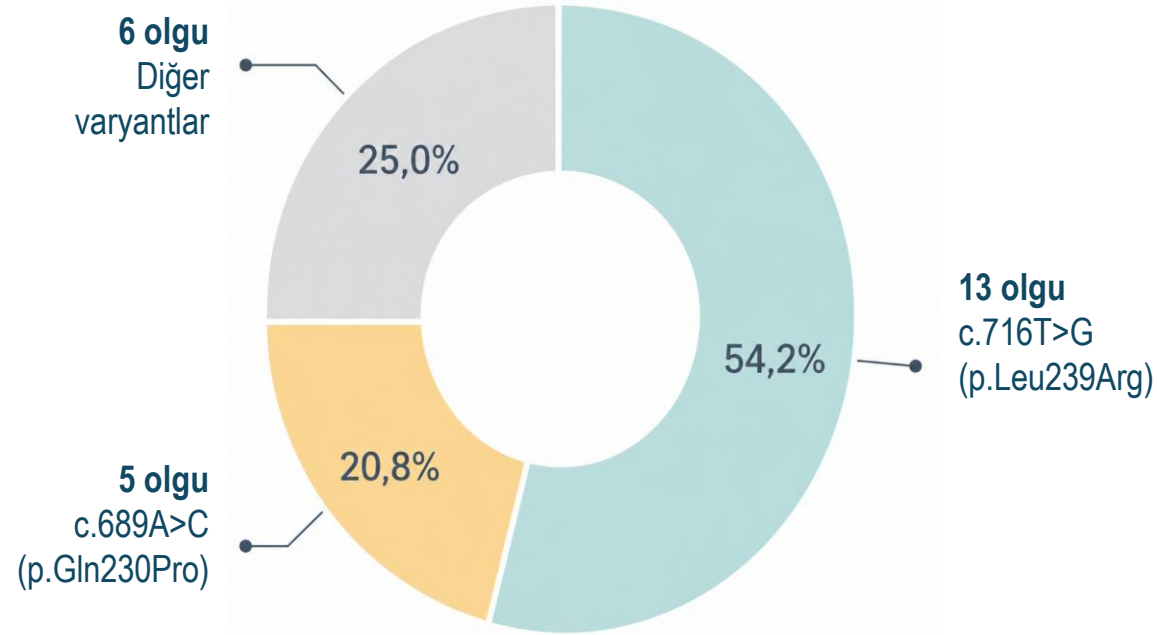
Demografik veriler



*3 hastanın ebeveynlerinin akrabalık durumu bilinmiyor [Bilinenlere göre 15/21 (%71,4)]

Bulgular

WWOX varyantlarının dağılımı ve genotipik özellikleri



Olguların %75'inin bu iki varyantı taşıdığı ve ebeveynler arasında akrabalık olmayan 3 hastanın bu varyantlardan birini biallelik taşıdığı görüldü

WWOX varyantı (n=8)	n (%)	Varyant türü	Patojenite (ACMG)	Patojenite (ClinVar)	Yeni/Bilinen	OMIM tanısı
c.716T>G (p.Leu239Arg) [†]	13 (%54,2)	Missense	Olası patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28
c.689A>C (p.Gln230Pro)	5 (%20,8)	Missense	Patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28
c.1137C>G (p.Cys379Trp) [‡]	2 (%8,3)	Missense	VUS	Kayıt yok	Bilinen	SCAR12/DEE-28
c.911C>A (p.Ser304Tyr)	1 (%4,2)	Missense	VUS	Kayıt yok	Novel	DEE-28
c.1115G>A (p.Gly372Glu) [†]	1 (%4,2)	Missense	VUS	VUS	Bilinen	DEE-28
c.605+5G>C	1 (%4,2)	Splice-site	Olası patojen	Kayıt yok	Bilinen	DEE-28
c.606-1G>A	1 (%4,2)	Splice-site	Patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28
Ekzon 7-8 del	1 (%4,2)	Delesyon	Patojen	Patojen	Bilinen	DEE-28

DEE, Gelişimsel ve epileptik ensefalopati; del, delesyon; n, sayı; VUS, klinik önemi belirsiz varyant.

[†] c.716T>G ve c.1115G>A bir hastada bileşik heterozigot; diğer tüm varyantlar homozigottur.

[‡] c.1137C>G iki kardeşle izlenmiştir, diğer bütün varyantlar farklı ailelere aittir.

Bulgular

Fenotip

Klinik bulgu	Sıklık (%)	n
Bilişsel yetersizlik	%100	24/24
Konuşma ve dil gecikmesi	%100	24/24
Epilepsi	%100	24/24
Motor gelişim gecikmesi	%95,8	23/24
Aksiyel hipotoni	%91,7	22/24
Spastisite	%75	18/24
Anormal nörogörüntüleme	%75	18/24
Fasiyal dismorfizm	%70,8	17/24
Dirençli epilepsi (≥3 ANİ)	%62,5	15/24
Mikrosefali	%62,5	15/24
Boy kısalığı	%37,5	9/24
Skolyoz	%33,3	8/24
Oftalmolojik bulgular	%25	6/24
Hareket bozukluğu	%16,7	4/24
Eklem kontraktürü	%8,3	2/24

ANİ, anti-nöbet ilaç; n, sayı.

Diğer Klinik Bulgular

	Hareket bozukluğu	%16,7
	Skolyoz	%33,3
	Boy kısalığı	%37,5
	Eklem kontraktürü	%8,3
	Oftalmolojik bulgular	%25,0
	Mikrosefali	%62,5



Anormal Nörogörüntüleme (%75)
& Fasiyal Dismorfizm (%70,8)



Epilepsi (%100)

Hastaların %62,5'inde (15/24)
dirençli epilepsi (≥3 Anti-Nöbet
ilaç kullanımı).



Nöbet Başlangıç Yaşı: Ortalama 2 ay
(Medyan: 2 ay)



Motor Gelişim Gecikmesi (%95,8)
& Aksiyel Hipotoni (%91,7)
& Spastisite (%75)



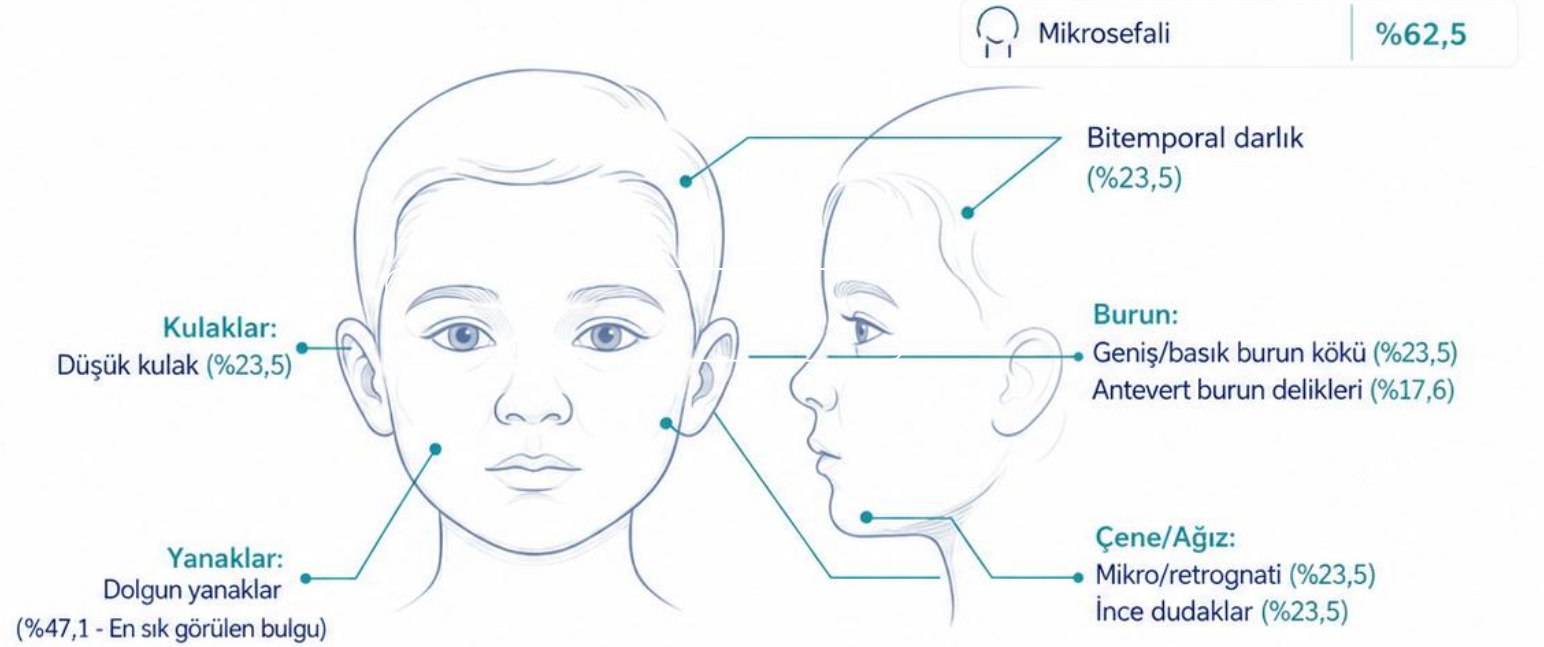
Bilişsel Yetersizlik (%100) &
Konuşma/Dil Gecikmesi (%100)

Bulgular

Fasiyal dismorfizm (17/24) → %70,8

Dismorfik bulgu	%	n
Dolgun yanaklar	%47,1	8/17
Düşük kulak	%23,5	4/17
Geniş/basık burun kökü	%23,5	4/17
İnce dudaklar	%23,5	4/17
Mikro/retrognati	%23,5	4/17
Bitemporal darlık	%23,5	4/17
Antevert burun delikleri	%17,6	3/17
Kavisli/kalın kaşlar	%11,8	2/17
Yüksek damak	%11,8	2/17
Açık ağız	%11,8	2/17
Epikantus	%11,8	2/17
Uzun filtrum	%5,9	1/17
Kısa boyun	%5,9	1/17
Frontal bossing	%5,9	1/17
Belirgin kirpikler	%5,9	1/17
Balık ağzı görünümü	%5,9	1/17
Badem gözler	%5,9	1/17

n, sayı.



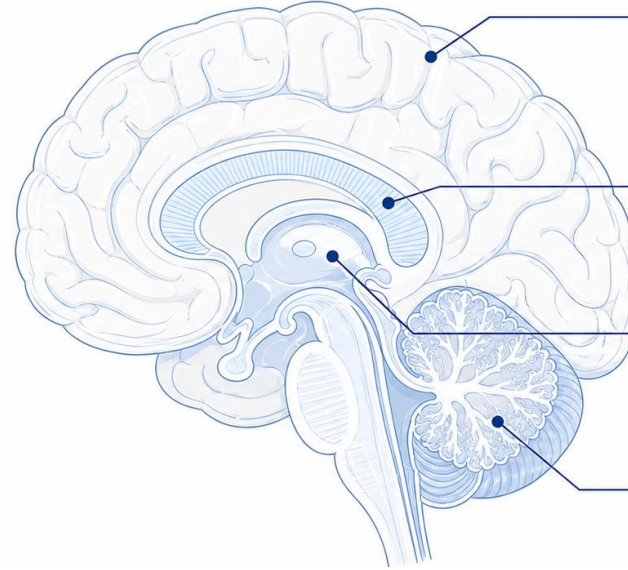
Kavisli/kalın kaşlar	%11,8
Yüksek damak	%11,8
Açık ağız	%11,8
Epikantus	%11,8
Uzun filtrum	%5,9
Kısa boyun	%5,9
Frontal bossing	%5,9
Belirgin kirpikler	%5,9
Balık ağzı görünümü	%5,9
Badem gözler	%5,9

Bulgular

Nörogörüntüleme

**Anormal
nörogörüntüleme
bulguları:**

**18/24 hasta
%75**



Serebral Atrofi - %54,2
(Tüm kohortun yarısından fazlası,
anormal MRG grubunun %72,2'si)



Korpus Kallozum Anomalisi - %41,7



**Ventrikülomegali (%16,7) &
Beyaz Cevher Anomalisi (%16,7)**



**Serebellar Atrofi (%8,3) &
Gliozis (%4,2)**

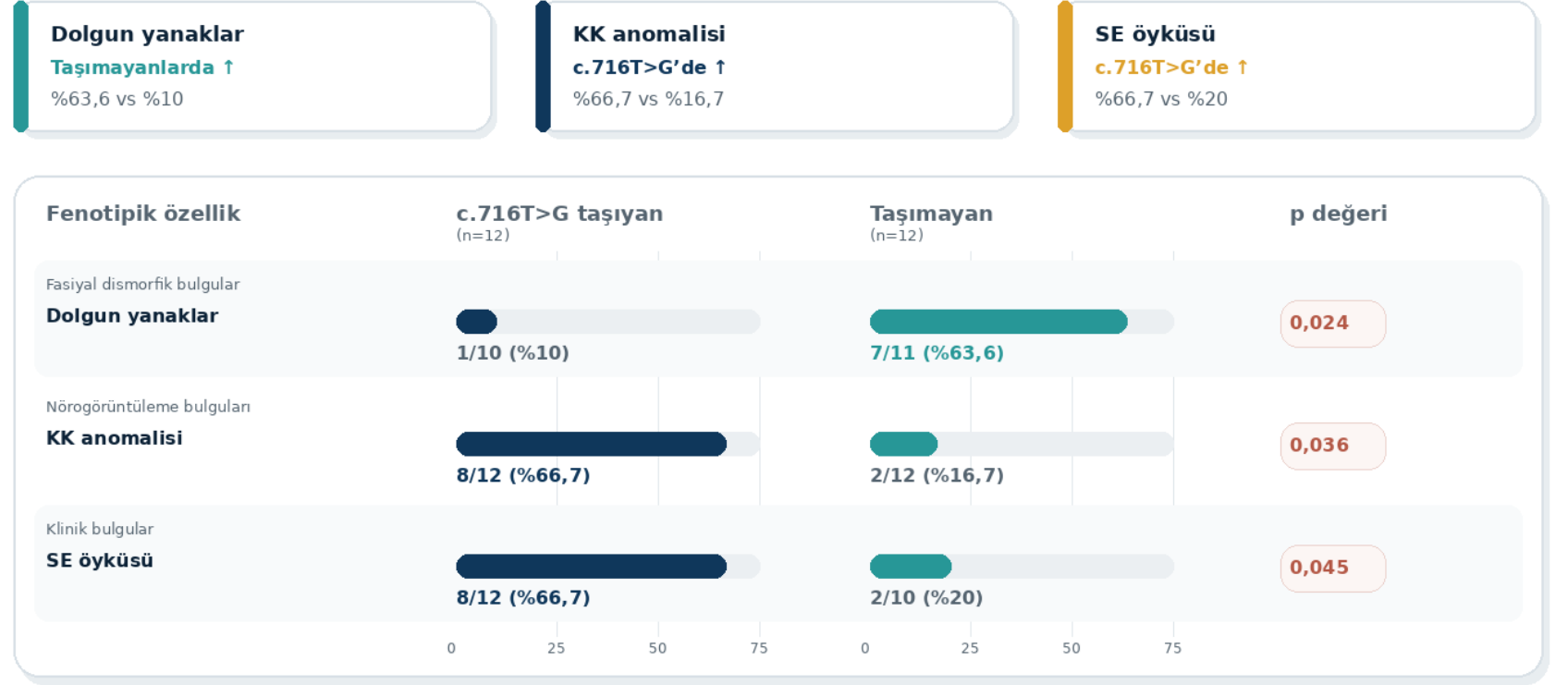
MRG bulgusu	Çalışma popülasyonu (n=24)	%	Anormal MRG alt grubu (n=18)	%
Serebral atrofi		%54,2	13/24	%72,2 13/18
Korpus kallozum anomalisi		%41,7	10/24	%55,6 10/18
Beyaz cevher anomalisi		%16,7	4/24	%22,2 4/18
Ventrikülomegali		%16,7	4/24	%22,2 4/18
Serebellar atrofi		%8,3	2/24	%11,1 2/18
Gliozis		%4,2	1/24	%5,6 1/18

MRG, manyetik rezonans görüntüleme; n, sayı.

Bulgular

Biallelik c.716T>G varyantı taşıyan (n=12) ve diğer varyantları taşıyan hastaların (n=12) karşılaştırılması

c.716T>G varyantı,
CC anomali ve SE
ile ilişkili bir fenotipik profil
gösterirken;
dolgun yanak bulgusu
daha çok bu varyantı
taşımayan hastalarda
izlendi.

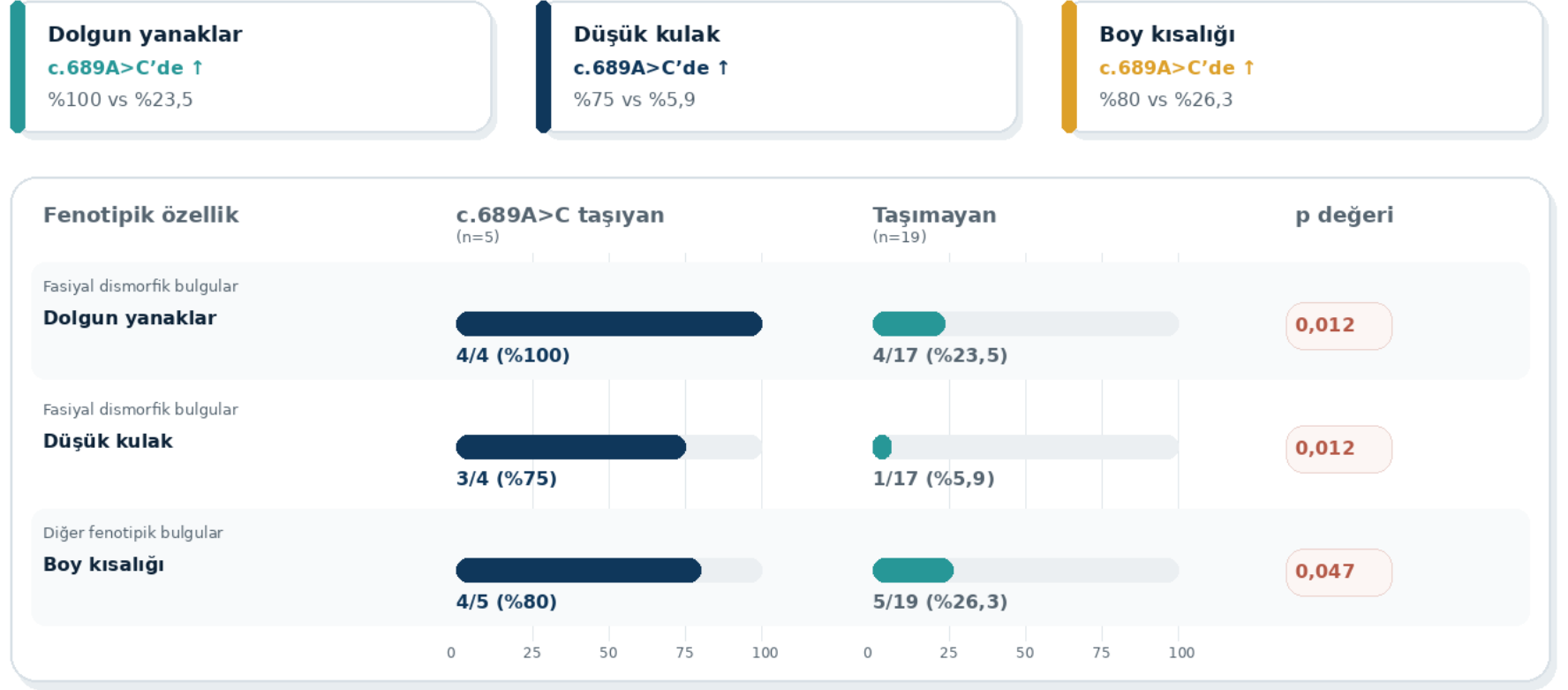


*Fisher's Exact Test. KK: korpus kallozum; SE: status epileptikus; n: sayı.

Bulgular

Biallelik c.689A>C varyantı taşıyan (n=5) ve diğer varyantları taşıyan hastaların (n=19) karşılaştırılması

c.689A>C varyantı,
özellikle
dolgun yanaklar ve düşük
kulak gibi fasiyal
dismorfizm bulguları ve
boy kısalığının
daha belirgin görüldüğü bir
fenotipik patern gösterdi.



*Fisher's Exact Test. n: sayı.

Bulgular

Biallelik c.716T>G (n=12), biallelik c.689A>C (n=5) ve diğer varyantları (n=7) taşıyan hastaların karşılaştırılması

Üç genotipik grup karşılaştırıldığında, **dolgun yanaklar ve düşük kulak bulguları** biallelik **c.689A>C** varyantı taşıyan hastalarda anlamlı olarak daha sık izlendi.

Bu yönüyle, diğer genotipik gruplardan ayrıışan belirgin bir fasiyal dismorfizm paterni olarak değerlendirildi



*Fisher-Freeman-Halton exact test (two-sided). n: sayı.

Tartışma

Ülkemizden daha önce bildirilen olgular, bu çalışmanın çıkış noktasını güçlendiren öncü veriler sağladı.

Serin ve ark.

c.716T>G (p.Leu239Arg) olgusu
1 yaş kız; ebeveynler akraba.
Edinilmiş mikrosefali, aksiyel hipotoni, spastisite,
ağır nöromotor gerilik, optik atrofi, dirençli nöbetler
MRG bulgusu; Serebral atrofi

Havali ve ark.

6 hasta, 4 aile; 2 novel varyant
4 hasta → Biallelik c.716T>G (p.Leu239Arg)
1 hasta → Bileşik heterozigot c.716T>G, c.1084T>C
1 hasta → Biallelik c.173-2A>G (Splice site)
Anormal MRG bulgusu 1/5
«Bugüne kadar tanımlanan 40 WOREE olgusu var»

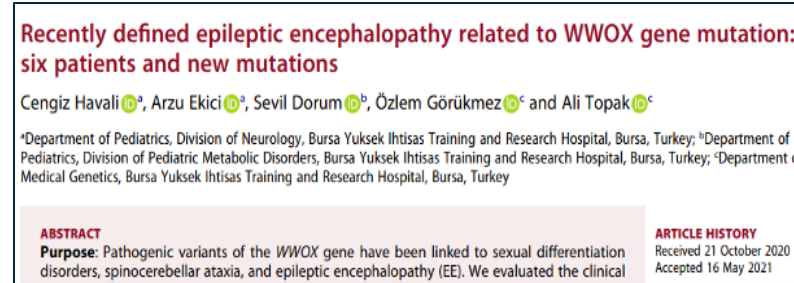
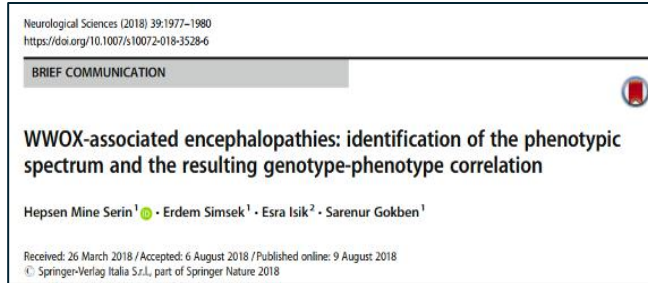
Çok merkezli kohortumuz

7 şehir, 11 merkez, 23 aile, 24 hasta,
c.716T>G ve c.689A>C toplam 18/24 (%75)

2018

2021

Mevcut çalışma



Tartışma

Transkript: NM_016373.4

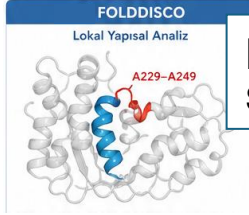
Referans genom: hg38 / GRCh38

Genomik lokasyon: chr16:78424980 T>G

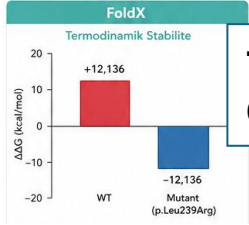
HGVS: c.716T>G (p.Leu239Arg)

Missense varyant → **Ağır fenotip**

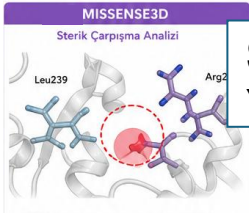
WOREE



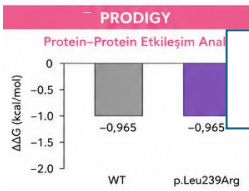
Lokal yapısal analiz (RMSD, IDF)
SDR'de (Katalitik domain) belirgin deformasyon



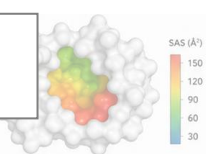
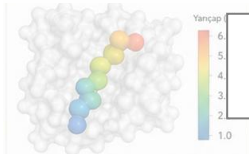
Termadinamik stabilite Şiddetli
Çok yüksek serbest enerji değişimi - Destabilizasyon



Sterik çarpışma analizi
Yüksek sterik çarpışma skoru



Protein-protein etkileşim analizi
Hafif destabilizasyon



In-silico biyoinformatik araçlar

p.Leu239Arg In-silico patojenite analizi

- Genel katlanmayı (folding) bozmuyor
- Aktif bölge kaybına yol açmıyor

Ancak;



- Sterik çarpışmaların tetiklediği lokal yapısal deformasyon
- Buna bağlı şiddetli termodinamik dengesizlik oluşumu

Tartışma

Gao et al. 2025

- The international WWOX registry; the WWOX Foundation projesi
- 45 aile, 50 hasta, 25 novel biallelik varyant
- 39 olgu (%78) bileşik heterozigot; 11 (%22) olgu homozigot
(Çalışmamızdaki olguların %4'ü bileşik heterozigot; %96'sı homozigot)
- c.716T>G (p.Leu239Arg) varyantı taşıyan olgu bildirilmemiş
- Fasiyal dismorfizm sadece %14 (7/50) (Çalışmamızda %70.8)
- Dirençli epilepsi oranı %50 (Çalışmamızda %62,5)

Genotip-fenotip ilişkisi

"Null" (fonksiyon kaybı/delesyon) ve "Missense" varyantlar

Null/Null varyantların Null/Missense ve Missense/Missense varyantlara göre nöbet ve solunum problemleri açısından daha ağır seyrettiği belirtilmiş

RESEARCH ARTICLE

WWOX-Related Developmental and Epileptic Encephalopathy

Expanding the Clinical Spectrum and Deciphering the Genotype-Phenotype

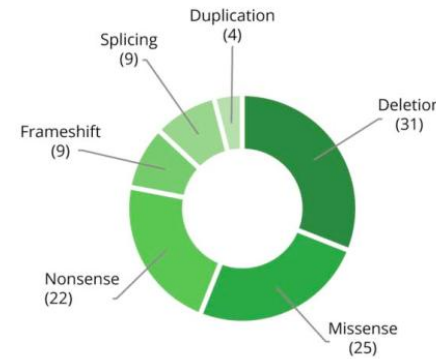
Kelley Gao,¹ Lisa G. Riley,^{1,2,3} Jacques Raubenheimer,⁴ Karen L. Oliver,^{5,6} Alexander D. Wykes,¹ Johann Mentz,⁷ Shyh-Jye Lee,⁸ Jason Pinner,⁹ Michael Cardamone,^{10,11} Ingrid Scheffer,^{5,12,13,14} and Wendy A. Gold^{1,2}

Neurology® 2025;105:e213883. doi:10.1212/WNL.000000000000213883

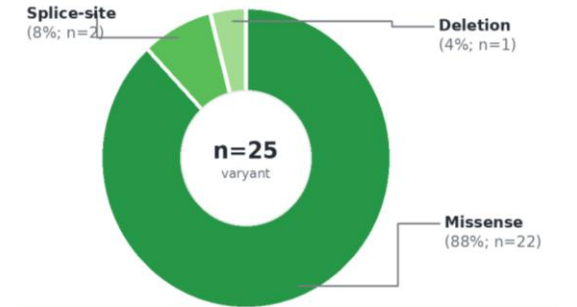
Correspondence

Prof. Gold
wendy.gold@sydney.edu.au

-Gao K, et al. Neurology. 2025;105:e213883



Gao et al., 2025



Çalışmamız

Case report

Sapuppo et al. 2026

- Kız olgu, 3 aylıkken excitus
- Mikrosefali, çok erken başlangıçlı dirençli nöbetler, epileptik ensefalopati.
- *WWOX* ekzon 6–7 bölgelerini kapsayan 38 kb CNV delesyonu
- Ek olarak *WWOX* ekzon 8’de bilinen bir frameshift varyant



current issues in
molecular biology

Accepted: 23 April 2026

Published: 25 April 2026



Case Report

WWOX-Related Epileptic Encephalopathy (WOREE Syndrome): Clinical Case Study and Literature Review

Annamaria Sapuppo ^{1,*} , Roberta Rizzo ², Gaia Fusto ², Roberta Rocca ³, Vincenzo Sortino ^{4,5} ,
Xena Giada Pappalardo ^{2,4}, Martino Ruggieri ⁶ and Raffaele Falsaperla ⁷ 

Tartışma

Devam eden işbirlikleri

The screenshot shows the top navigation bar of the ITHACA website. The logo 'ITHACA' is on the left, followed by links: 'About Us', 'Our Workgroups', 'Our Research Activities', 'Guidelines', 'Education', 'News & Events', and a search icon. On the right, there are buttons for 'CONTACT', 'CPMS', 'ILIAD', and 'MEMBERS AREA'. Below the navigation bar, a breadcrumb trail reads: 'HOME > OUR RESEARCH ACTIVITIES > CALLS FOR COLLABORATION > EXPANDING THE CLINICAL AND GENETIC SPECTRUM OF WWOX: CALL FOR COLLABORATIVE CASES'. The main title of the banner is 'Expanding the Clinical and Genetic Spectrum of WWOX: Call for Collaborative Cases'.

Gene/phenotype/disorder under study

WWOX (OMIM #605131)

ERN ITHACA European Reference Network on congenital malformations and rare intellectual disability

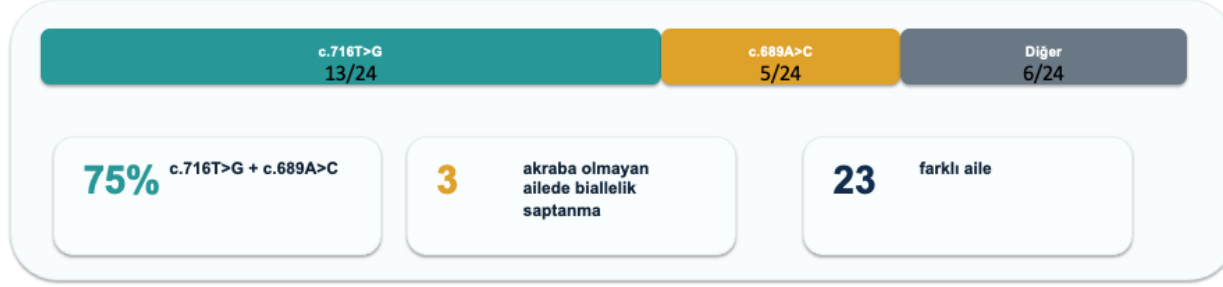
Türkiye (Ankara)

NM_016373.4:c.716T>G; p.(Leu239Arg)

Fransa Dijon / Besançon	Lüksemburg National Center of Genetics
Romanya Timișoara Medical Genetics	İspanya Hospital Univ. La Paz
Birleşik Krallık University of Exeter University College London	Belçika H.U.B Bruxelles / ERN-Epicare
Almanya MHH Hannover + Heidelberg	Portekiz Madeira / Funchal

NM_016373.4:c.(605+1_606-1)_(791+1_792-1)del
NM_016373.4:c.160C>T
NM_016373.4:c.107+1G>C
NM_016373.3:c.605+1_605+2delinsAA
NM_016373.4:c.727C>T

Sonuç



Biallelik c.716T>G



Klinik Seyir: Status Epileptikus
Öyküsü (%66,7, p=0,045)



Nörogörüntüleme: Korpus
Kallozum Anomalisi
(%66,7, p=0,036)

Biallelik c.689A>C



Dismorfizm: Dolgun Yanaklar
(%100, p=0,012), Düşük Kulak
(%75, p=0,012)



Büyüme: Boy Kısallığı
(%80, p=0,047)

1 Varyant kümelenmesi → Olası kurucu etki (Founder effect)

Olası nedenler: Kurucu etki, bölgesel genetik havuz özellikleri, akrabalık oranının yüksekliği...

Akrabalık bildirilmeyen olgularda biallelik varyant görülmesi: Ortak atasal köken veya bölgesel haplotip paylaşımı olasılığı

2 Varyantlara özgü klinik paternler → Tanısal farkındalık ve varyanta özgü izlem

WOREE fenotipi: Her iki varyant da WWOX proteininin SDR (Short-chain Dehydrogenase/Reductase) katalitik domainde yer alıyor

c.716T>G : CC anomalisi ve status epileptikus;

c.689A>C : Fasiyal dismorfizm ve boy kısallığı ön planda...

Teşekkür ederim