



Tanısız Nadir Nörolojik Hastalıklarda Tüm Ekzom Dizileme Re-Analizinin Tanısal Katkısı

**Safa Mete Dağdaş¹, Ayça Yiğit², Mehmet Semiz¹, Mert
Pekerbaş², Uğur Özbek², Pınar Gençpınar^{2,3}**

1-S.B.Ü. İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği

2- İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

3- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Nadir Nörolojik Hastalıklar ve Tanısal Yolculuk



Nadir hastalıklar tanım olarak 2000 de 1 den az sıklıkta görülmesine rağmen dünya genelinde milyonlarca bireyi etkilemektedir.



Önemli bir kısmı çocukluk çağında kompleks nörolojik bulgularla ortaya çıkmaktadır.



Genetik testlerdeki ilerlemelere rağmen hastaların önemli bir kısmı tanısız kalmaktadır.



Hastalar tekrarlayan tetkiklere maruz kalmakta ve bu uzun süreç tanı, tedavi seçimi ve prognoz değerlendirmesini geciktirmektedir.

WES Sınırlılıkları ve Re-analiz Gerekliliği

Tüm ekzom dizileme (WES), tanı oranlarını belirgin şekilde artırmıştır. Ancak birçok hasta WES analizine rağmen tanısız kalmaktadır.

Genomik bilginin dinamik doğası sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

- Yeni hastalık genlerinin keşfi ve genişleyen genotip–fenotip ilişkileri
- Önceden yorumlanamayan veriler zamanla klinik olarak anlamlı hale gelebilir.

Derin Fenotipleme ve Entegre Tanısal Yaklaşım

Derin fenotipleme, nadir nörolojik hastalıkların tanısında temel bir yaklaşımdır.

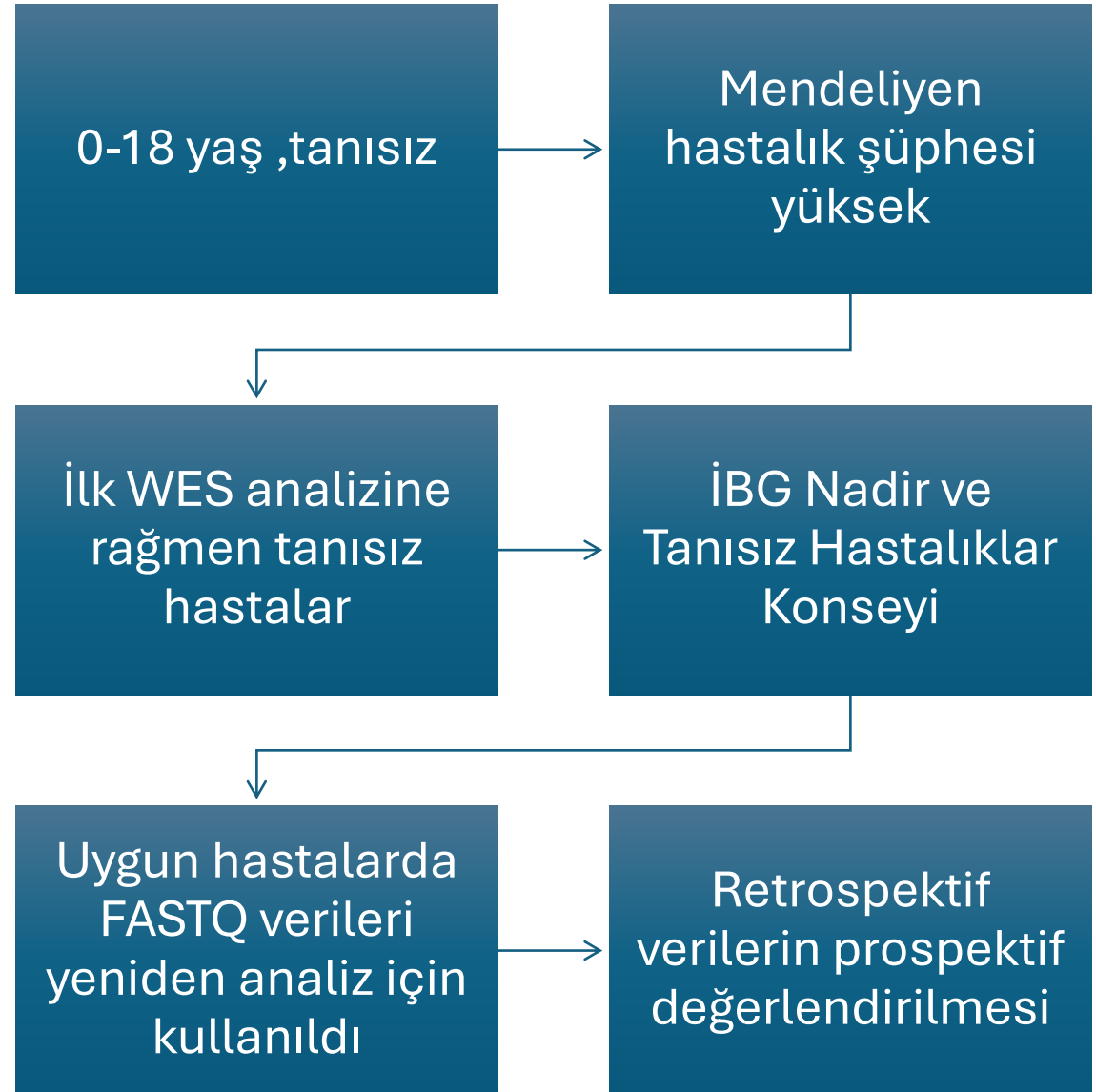
Varyant önceliklendirmesini kolaylaştırır ve ters fenotiplemeye katkı sağlamaktadır.

Genomik re-analiz ve derin fenotipleme sinerjik etki gösterir

Literatürde ek tanı oranı %6–47 arasında bildirilmektedir.

Bu çalışmada, WES re-analizi ve derin fenotiplemenin klinik katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Metod



Klinik Yeniden
Değerlendirme ve
Derin Fenotipleme

Tüm hastalarda
sistematiK yeniden
değerlendirme

Klinik veriler
longitudinal olarak
güncellenmesi

Fenotipik özellikler
HPO terimleri ile
yapılandırıldı

Detaylı öykü, gelişim
basamakları ve
nörolojik muayene

EEG, EMG ,Kraniyal
MRI ,EKO ,Abdominal
ve üriner USG (gerekli
hastalarda)

Genomik Re-analiz
Süreci

Ham veri (FASTQ)
üzerinden yeniden
analiz

GENNEXT
bioinformatik
pipeline

GRCh38 (hg38)
referans genomuna
hizalama (BWA-
MEM2)

SNV ve küçük indel
tespiti
(DeepVariant)

Güncel veri
tabanları ile varyant
anotasyonu

HPO temelli
varyant
önceliklendirme

Varyant Filtreleme

MAF < %1 olan
varyantlar dahil
edildi

Kullanılan veri
tabanları: gnomAD
v4, GME Variome,
Turkish Variome

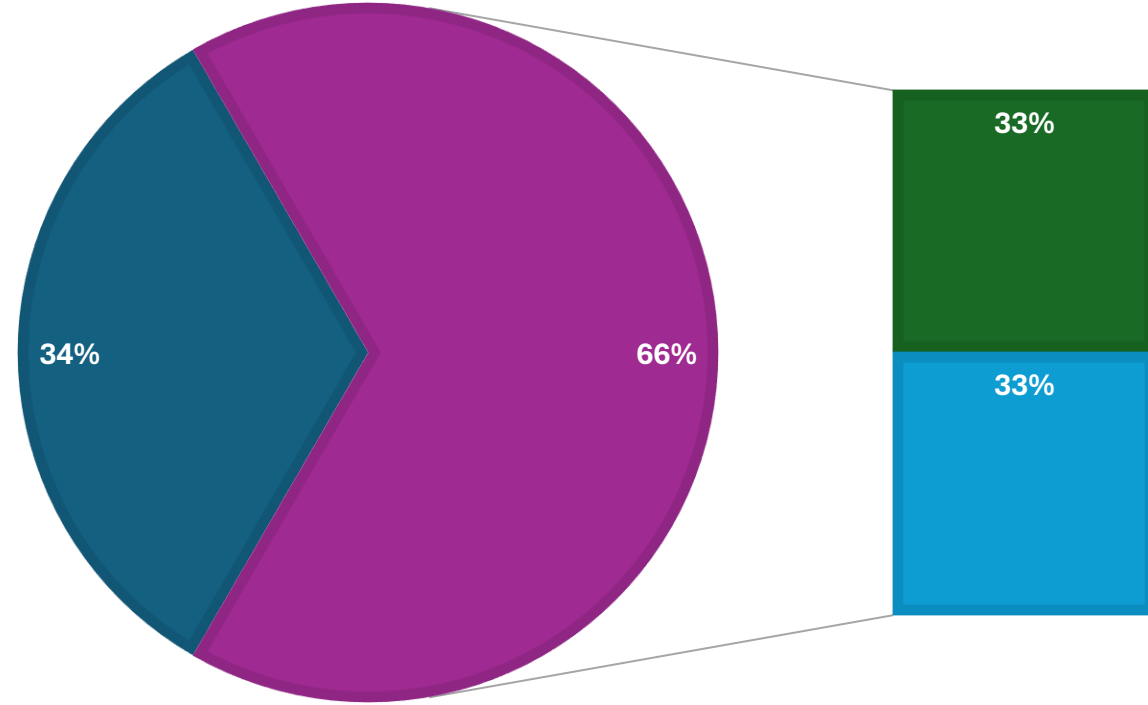
ACMG kriterlerine
göre sınıflama

Bulgular

- 2024–2026 arasında retrospektif olarak değerlendirilen 24 pediatrik hasta
- İlk WES analizleri 2015 yılına kadar uzanmakta
- Yaş aralığı: 6 ay – 16 yıl
- 14 kız (%58.3), 10 erkek (%41.7)
- Geniş nörolojik spektrum: epilepsi, gelişim geriliği, yapısal beyin anomalileri, hareket bozuklukları, nöromüsküler bulgular

RE-ANALİZ SONUÇLARI

■ Klinik ilişkili varyant yok ■ Aday varyant ■ Kesin tanı



Grup 1-Kesin Tanı

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başlangıç Yaşı	Ana Fenotip	Gen	Varyant	Zigosite	ACMG Kriterleri	ACMG Sınıfı	Segregasyon	İlişkili Hastalık	Sonuç Yorumu
1	16y	E	15y	Miyozit, hiperCKemi	VWA1	c.1088_1091dup (p.Tyr364*) / c.592del (p.Leu198Cysfs*8)	Bileşik Het.	PM3, PVS1, PM2 / PM2, PVS1	P / LP	Biparental	Distal hereditör motor nöropati 7 (MIM #619216)	Kesin tanı
2	19m	E	8m	İnfantil spazm, epilepsi, gelişim geriliği	PLEKHG2	c.610C>T / c.629C>T	Bileşik Het.	PM3, PP1, PS3, PM2, PP5 / PM2	P / VUS	Biparental	Lökodistrofi ve kazanılmış mikrosefali (MIM #616763)	Kesin tanı
3	2y	E	2m	Hipotoni, Dandy-Walker malformasyonu	PEX16	c.111A>G (p.Ala37=)	Hom.	PM2, PP3, PS3	LP	Biparental	Peroksizom biyogenez bozukluğu 8a (MIM #614876)	Kesin tanı
4	2.5y	K	2m	Hipotoni, disfaji	IFIH1	c.2465G>A (p.Arg822Gln)	Het.	PS4, PP1, PS3, PM2, PM5, PP3, PM1, PP5	P	De novo	Singleton-Merten sendromu (MIM #182250)	Kesin tanı
5	13y	K	1.5y	Otistik davranış, epilepsi	SLC6A1	c.1648G>A (p.Gly550Arg)	Het.	PS1, PS3, PM2, PP2, PP3, PP5	P	De novo	Miyoklonik-atonik epilepsi (MIM #616421)	Kesin tanı
6	20m	K	3m	Gelişim geriliği, kas güçsüzlüğü	SCN4A	c.2015G>A (p.Arg672His)	Het.	PS4, PP1, PS3, PM2, PM5, PM1, PP3	P	Paternal (azalmış penetrans)	Paramiyotoni konjenita (MIM #168300)	Kesin tanı
7	15y	K	9m	Mikrosefali, gelişim geriliği	SLC25A1	c.202+5G>A	Hom.	PM2, PP3, PS3	P	Biparental	Konjenital miyastenik sendrom 23 (MIM #618197)	Kesin tanı
8	6y	E	Doğum	Lizensefali, epilepsi	RPS6KA3	c.716T>G (p.Val239Gly)	Hem.	PM1, PM2, PP2, PP3, PP4	LP	Test edilmedi	Coffin-Lowry sendromu (MIM #303600)	Kesin tanı

Grup 2 – Aday Varyantlar

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başlangıç Yaşı	Ana Fenotip	Gen	Varyant	Zigosite	ACMG Kriterleri	ACMG Sınıfı	Segregasyon	İlişkili Hastalık	Sonuç
9	14y	E	2y	Gelişimsel regresyon, pakigiri	KCNT1	c.274G>A (p.Val92Ile)	Het.	PM2	VUS	Test edilmedi	Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 14 (MIM #614959)	Aday varyant
10	12y	E	10y	Hareket bozukluğu	WFS1	c.2020G>A (p.Gly674Arg)	Bileşik Het.	PS4, PM2, PP4, PM5	P	Test edilmedi	Wolfram Sendromu 1 (MIM #222300)	Aday varyant
10	12y	E	10y	Hareket bozukluğu	WFS1	c.1808T>G (p.Val603Gly)	Bileşik Het.	PM2	VUS	Test edilmedi	Wolfram Sendromu 1 (MIM #222300)	Aday varyant
11	15y	E	6y	Distoni, tremor	KCNJ18	c.1180G>T (p.Gly394*)	Het.	PM2	VUS	Test edilmedi	Tirotoksik periyodik paralizi yatkınlığı 2 (MIM #613239)	Aday varyant
12	16y	K	14y	Ataksi, kraniyal sinir bulguları	ATP5F1A	c.1214G>A (p.Arg405His)	Het.	PM2, PP3	VUS	Beklemede	Mitokondriyal kompleks V eksikliği (MIM #620358)	Aday varyant
13	6y	E	3m	Epilepsi, polimikrogiri	NEUROD2	c.958G>A (p.Glu320Lys)	Het.	PM2, PP3	VUS	Test edilmedi	Gelişimsel ve epileptik ensefalopati 72 (MIM #618374)	Aday varyant
13	6y	E	3m	Epilepsi, polimikrogiri	SYNCRIP	c.1552C>T (p.Arg518Cys)	Het.	PM2, PP2, PP3	VUS	-	-	Aday varyant
14	16y	K	11y	İnme, hemipleji	COL4A1	c.1580A>G (p.Lys527Arg)	Het.	PM1, PP2, PM2	VUS	Maternal	Mikroanjiyopati ve lökoensefalopati (MIM #618564)	Aday varyant
15	14m	K	3m	Hipotoni, yürüme bozukluğu	TTI2	c.1898C>T	Hom.	PM2	VUS	Test edilmedi	Otozomal resesif zihinsel gelişim bozukluğu 39 (MIM #615541)	Aday varyant
16	5.5y	K	2m	Epilepsi	CSMD3	c.7795G>A	Het.	PM2, PP3	VUS	Beklemede	-	Aday varyant

CSMD3



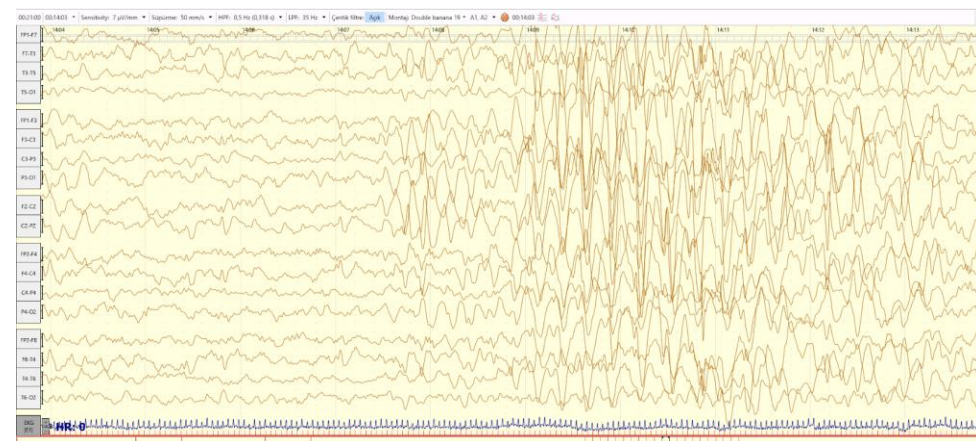
RESEARCH ARTICLE

Variants in *CSMD2* and *CSMD3*, genes involved in synaptogenesis, are associated with epilepsies

[Xiang Li](#), [Lin Wang](#), [Xiao-Yu Liang](#), [Hong-Wei Zhang](#), [Jian-Guo Shi](#), [Jing Guo](#), [Dong-Fang Zou](#), [Jing Chen](#), [Su-Li He](#), [Yan-Ping Xie](#), [Qian Peng](#), [Jian-Ping Zhu](#), [Na He](#), [Wei-Wen Deng](#), [Sheng Luo](#) ... [See all authors](#) ✓

First published: 09 July 2025 | <https://doi.org/10.1111/epi.18539> | [VIEW METRICS](#)

Xiang Li and Lin Wang contributed equally to this work.



Grup 3 – Anlamalı Varyant saptanamayan hastalar

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Başlangıç Yaşı	Ana Fenotip	Sonuç
17	13y	K	2y	Periventriküler heterotopi, epilepsi	Klinik olarak anlamlı varyant yok
18	12y	K	Doğum	Epilepsi, serebral atrofi	Klinik olarak anlamlı varyant yok
19	12y	K	5y	Pakigiri, gelişim geriliği, epilepsi	Klinik olarak anlamlı varyant yok
20	12y	E	Doğum	Miyelomeningosel, epilepsi	Klinik olarak anlamlı varyant yok
21	6y	K	1y	İşitme kaybı	Klinik olarak anlamlı varyant yok
22	12y	E	2y	Miyotoni, hipotoni	Klinik olarak anlamlı varyant yok
23	11y	K	10y	Periferik nöropati, yürüme bozukluğu	Klinik olarak anlamlı varyant yok
24	7m	K	2m	Epilepsi	Klinik olarak anlamlı varyant yok

Tartışma



Çocukluk çağı nadir nörolojik hastalıklar yüksek genetik heterojenite ve fenotipik değişkenlik gösterir



Hastalar uzun süren “tanısal yolculuk” yaşar



WES tanı oranlarını artırmış olsa da önemli bir grup tanısız kalmaktadır



Bu nedenle genomik verinin sistematik re-analizi kritik bir strateji olarak öne çıkmaktadır



WES Re-analizinin Tanısal Katkısı



24 hastanın 8'inde (%33.3)
kesin moleküler tanı sağlandı



Bu oran literatürde bildirilen
%6–47 aralığı ile uyumludur



Güncel veri tabanları, gelişmiş
bioinformatik analizler ve
fenotip güncellemeleri katkı
sağlamıştır

Sonuç



GENOMİK VERİ STATİK DEĞİL, DİNAMİK BİR TANI ARACIDIR.



DERİN FENOTİPLEME VE REANALİZ TANI ORANLARINI ARTTIRARAK; TANI YOLCULUĞU SÜRESİNİ KISALTMAKTA VE GEREKSİZ TETKİK ETMENİN ÖNÜNE GEÇMEKTEDİR.



REANALİZ NADİR HASTALIKLARIN TANI ALGORİTMASINDA 1 BASAMAK OLARAK DÜŞÜNÜLMELİDİR.



TEŞEKKÜR
EDERİM

NEURO-GENOMICS
LAB

