



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

05 Ekim 2017 Perşembe

Asist. Dr. Merve Çardak





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

5 Ekim 2017 Perşembe
Asist.Dr. Merve Çardak

- 4 yaş 2 ay kız hasta
- **Şikayet:** Yürüyememe, konuşamama

Hikaye

- 1 yaş 8 aylıkken polikliniğimize yürüyememe ve konuşamama şikayeti ile getirilmiş. Eline verilen nesneleri sürekli fırlattığı ve katı yiyecekleri yiyemediği annesi tarafından belirtilmiş.

Özgeçmiş

- **Doğum öncesi:** Annenin 1. gebeliği. Gebeliği boyunca düzenli doktor kontrolü var. İzleminde **oligohidroamnios** saptanmış. Gebelik sırasında sigara, alkol, madde kullanımı, radyasyon maruziyeti, idrar yolu enfeksiyonu, döküntülü veya ateşli hastalık geçirme öyküsü yok.
- **Doğum:** **31 haftalık**, C/S ile, **1460 g** olarak doğmuş.
- **Doğum sonrası:** Doğar doğmaz 38 gün Ali Kahya DH küvöz bakımında kalmış.
- **EKO:** VSD-PFO
- **Batın USG:** Grade 1 pelvik ektazi, tek umbilikal arter

Özgeçmiş

- Beslenme: 3 ay biberon ile anne sütü almış.
- 45 günlükken aspirasyon pnömonosi*: Yoğun bakım ünitesinde 45 gün yatış
- Konjenital yarık damak operasyonu*: 1 yaş 1ay
- Bilateral kulak tüp operasyonu* : 1yaş 1ay
- Katı gıdaları yutmada zorluk*
- Nöromotor gelişim basamaklarında gerilik*
- Biküspit aorta* nedeniyle çocuk kardiyolojiden takipli
- Otizm* tanısı ile çocuk ruh sağlığı bölümünden takipli
- Aşılar: Tam

Soy-geçmiş

- Anne: 25 yaşında, SS.
- Baba: 32 yaşında, SS.
- Anne ve baba arasında akrabalık yok
- 1. çocuk: Hastamız

Fizik Muayene

Vital bulgular

- Özellik yok

Antropometrik ölçümler:

- Ağırlık: 13 kg (3-10 p.)
- Baş çevresi: 45.5 cm (<3 p.)

Fizik Muayene

- **Genel durum:** *İyi-orta-hipoaktif.*
- **Cilt:** Turgor, tonus doğal. İktter, siyanoz, peteşi, purpura, ödem yok.
- **Baş boyun:** *Ön saç çizgisinde hafif düşüklük.* Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok.
- **Kulak-burun- boğaz:** *Kulaklar bilateral displastik görünümde ve anti heliks gelişiminde gerilik, düşük yerleşimli, öne doğru açılanma mevcut . Bifid uvula.*
- **Gözler:** *Derin yerleşimli*
- **Kaşlar:** *Sinofiri, kaşlarda düzleşme*
- *Sivri, küçük çene*
- **Kardiyovasküler:** S1 S2 doğal, S3 yok, üfürüm yok, KTA 5.interkostal aralıkta
- **Solunum sistemi:** Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor.
Solunum sesleri doğal, ral yok, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın normal bombelikte. Barsak sesleri normoaktif.
Defans, rebound yok. Hepatomegali ve splenomegali yok. Traube alanı açık.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen kız.
- *Sakral bölgede bilateral çukurluk ve orta hatta şişlik (lipom?)*

Fizik Muayene

Nörolojik muayene

- Bilinci açık.
- Direkt-indirekt IR(+). Göz hareketleri her yöne serbest.
- Kranyal sinir muayenesi intakt, nistagmus yok.
- *Konuşması yok, ses ve hece çıkarıyor.*
- *Dirsek, metakarpo-falangeal ve diz ekleminde hiperekstansibilite.*
- *Avuç içinde aşırı çizgilenme.*
- *Ayak tabanında hokey sopası görünümü , ayak tabanı çizgilenme artışı.*
- *Ayak 2.parmak; 1-3. parmakların üstünde, 4.parmak; 5-3.parmakların altında yerleşimli parmak pozisyon anomalisi.*
- Klonus yok.
- *Kas tonusu gevşek, hafif hipotonik.*
- DTR leri normoaktif.









Öykü ve fizik muayeneden elde edilen patolojik bulgular

- Gebelikte oligohidroamnios
- Prematürite, düşük doğum ağırlığı, tek umbilikal arter
- Mikrosefali
- Ön saç çizgisinde düşüklük
- Konjenital yarık damak, bifid uvula
- Sinofiri
- Dismorfik yüz bulgular (derin yerleşimli gözler, displastik kulaklar)
- Ayak parmak pozisyon anomalileri
- Avuç içi ve ayak tabanında; derin çizgilenme ve çizgilenme artışı
- Bilateral sakral çukurluk
- Nöromotor gelişim basamaklarında gecikme
- Göz temasında kısıtlılık, ortak dikkat eksikliği, sosyal iletişimde yetersizlik
- Konuşma yokluğu



ÖN TANINIZ ?

Değerlendirme;

Hastada;

- Kraniyal MRG: Serebellar vermis hafif hipoplazik, korpus kallozum genu kısmında kalın görünüm
 - Karyotip analizi : 46,XX
 - İdrar organik asit ve Tandem MS : Normal
-
- Hastaya fizik tedavi ve özel eğitim desteği önerildi.

**Tanı için bundan sonraki
aşamada hangi tetkikler
istenebilir ?**



Array-CGH (kromozom-mikro array) analizi istendi.

TEST ADI: MOLEKÜLER KARYOTİPLEME

YÖNTEM: Periferik kandan elde edilen DNA örneği Affymetrix Cytoscan Optima (315K) mikrodarray sistemi kullanılarak çalışılmış ve sonuçlar, CHAS 3.0 /GRCh 37/hg19) analiz programında analiz edilmiştir.

SONUÇ: an[hg19] 1p36.33p36.32(849,466-2,796,263)x1

AÇIKLAMA: Yapılan analiz sonucunda hastanın 1p36.33p36.32 bölgesini kapsayan 1,947kbp'lik kayıp (markır sayısı: 160) saptanmıştır.

1.kromozomun kısa kolunda gözlenen bu kayıp **1p36 delesyon sendromu** (607872) ile uyumludur. Sendromun en belirgin özellikleri; dismorfik bulgular (düz kaşlar, derin yerleşimli gözler, mikrosefali gibi), öğrenme güçlüğü, nöbetler, hipotoni, kalp anomalileridir [1].

Sonucun klinik veriler, hastaya ait diğer sonuçlar ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu bölgede bulunan genler aşağıda belirtilmiştir.

- *1p36 delesyon sendromu saptandı.*



Array – CGH Nedir?

Microarray-based Comparative Genomic Hybridization (Moleküler karyotipleme)

- Karyotip - sitogenetik analiz kromozomlardaki sayısal ve yapısal anomalileri inceler.
- CGH yöntemi, test edilen hastaya ait örnek DNA'sı ile sağlıklı bir bireye ait kontrol DNA'sının kopya sayılarının karşılaştırılması esasına dayanır.
- Her iki DNA farklı renklerle işaretlenir ve birlikte array üzerinde hibridize edilir.
- Analiz sonrasında, genetik materyal üzerinde incelenen her bir genetik bölge için hasta ve kontrol DNA'sının oranları karşılaştırılır.

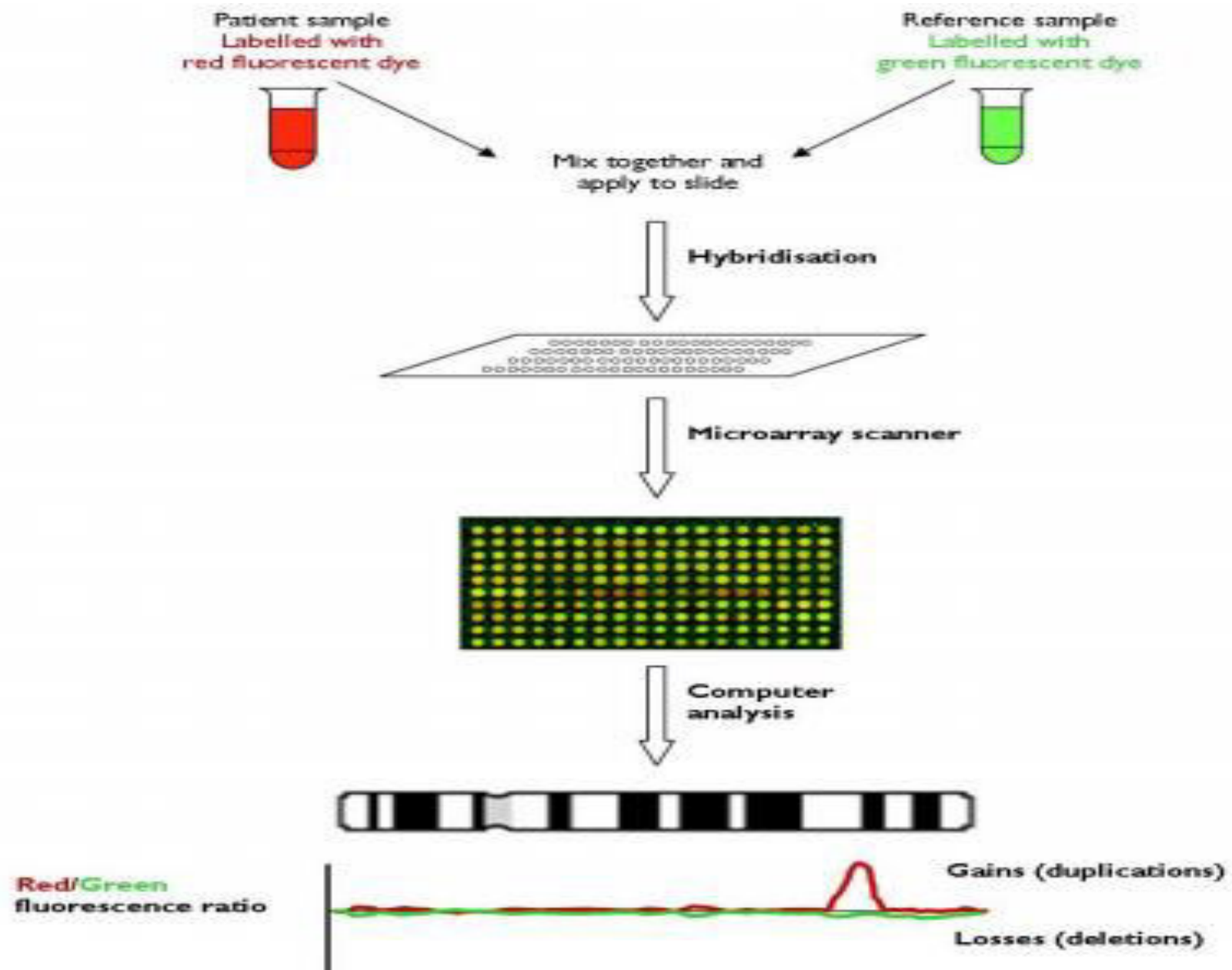


Fig 4. An overview of array CGH

- Array-CGH'nin geliştirilmesi, küçük kromozomal dengesizliklerin analizi için CGH'nin potansiyelini önemli ölçüde geliştirmiştir.
- İlk array , daha önce kromozom preparatlarında görülmeyen mikro düzenlenmelerin saptanabilir hale gelmesi için çözünürlükte on kattan fazla bir artış sağlamıştır.
- İlk kez, delesyon ve duplikasyon kırılma noktalarını doğrudan insan genom dizilimi düzeneğinde lokalize edilebilir hale getirmiştir.
- **Array – CGH ; karyotiplemenin yetersiz kaldığı 5Mb'dan küçük delesyon/duplikasyon tespitinde mikroskopa algılanamayacak kadar küçük olan kromozom değişikliklerini saptar.**

Descriptions

bp = base pair

kb = kilobase pair or 1000 base pairs

Mb = megabase pair or 1 million base pairs

- Array - CGH, hastanın kanından veya tükürük örneğinden ya da önceki testlerden elde edilen saklanan DNA'dan değerlendirebilir.
- Array - CGH, açıklanamayan fenotipi olan hastalar için G bantlı kromozom çalışmalarının yerini alan bir ön test haline gelmiştir.
- Geniş kapsamlı fenotipe sahip hastalar ve sub-mikroskobik genomik değişiklikleri belirlemek için ilk kademe tanı testi olarak tanınmakta ve bir çok laboratuvar da yapısal analiz için büyük oranda mikroskobinin yerini almaktadır.

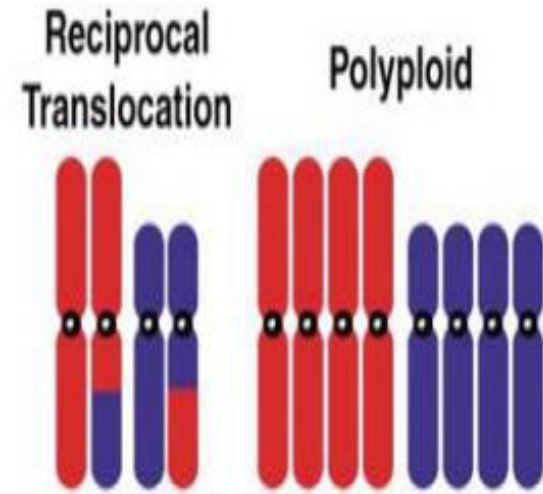
Kimlerden array-CGH istenmeli ?

- Öğrenme, fiziksel gelişim geriliği olan çocuklar
 - OSB gibi davranış sorunlarında
 - Doğumsal defektler
 - Etyolojisi açıklanamayan nöbetler
-
- Yakın tarihli araştırmalarda, açıklanamayan öğrenme ve / veya gelişimsel yetersizliği olan çocukların yaklaşık % 20'sinde, kromozom analizi ile tespit edilemeyen kromozom değişikliklerine sahip olacağını, sadece CGH dizisi ile tespit edilebileceğini göstermiştir.
-
- Array-CGH sonuçlanması 6-8 haftayı bulabilir.

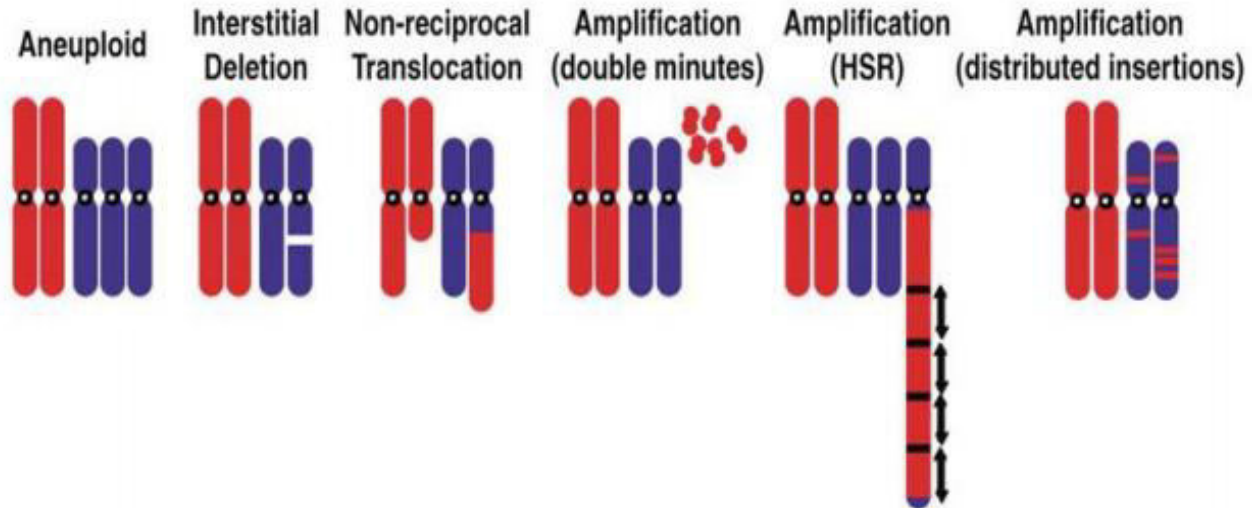
Dezavantajları

- Dengeli translokasyonlar ve dengeli inversiyonlar gibi kromozom bozuklukları CGH dizisi kullanılarak tanımlanmaz.
 - Bunun nedeni, dengeli kromozom düzenlenmesinin herhangi bir delesyon veya duplikasyona neden olmamasıdır.
- Ayrıca triploidy gibi bazı poliploidy tiplerini tespit etmez.
- Standart bir karyotip halen mevcut olduğu ve gerektiğinde kullanılması unutulmamalı !!!
- Genetik durumların sadece kromozom imbalansı olmadığı, aynı zamanda DNA'daki nokta (tek baz çifti) değişikliklerinin ("yazım hataları") de neden olabileceği akılda tutulmalı ve array CGH ile bu küçük değişikliklerin saptanamadığı unutulmamalıdır.

Belirlenemeyen kromozom anomalileri



Belirlenebilen kromozom anomalileri



1p36 DELESYON SENDROMU



GeneReviews® [Internet].

[Show details](#)

[GeneReviews by Title](#) ☐

[GeneReviews Advanced Search](#) [Help](#)

[< Prev](#)

[Next >](#)



Views

[PubReader](#)

[Print View](#)

[Cite this Page](#)

[Disable Glossary Links](#)

In this GeneReview

[Summary](#)

[Diagnosis](#)

1p36 Deletion Syndrome

Synonym: Monosomy 1p36 Syndrome

Agatino Battaglia, MD

Stella Maris Clinical Research Institute for Child and Adolescent Neurology and Psychiatry

Calambrone (Pisa), Italy

agatino.battaglia@inpe.unipi.it

Initial Posting: February 1, 2008; Last Update: June 6, 2013



Support, Awareness & Education to the lives of individuals affected by 1p36 Deletion Syndrome.

[HOME](#)

[ABOUT 1P36 DELETION SYNDROME](#)

[ABOUT 1P36 DSA](#)

[FOR FAMILIES](#)

[GET INVOLVED](#)

[RESOURCES](#)

[1P36 DSA S](#)

Navigation

[Member Login](#)

[Website registration](#)

Search

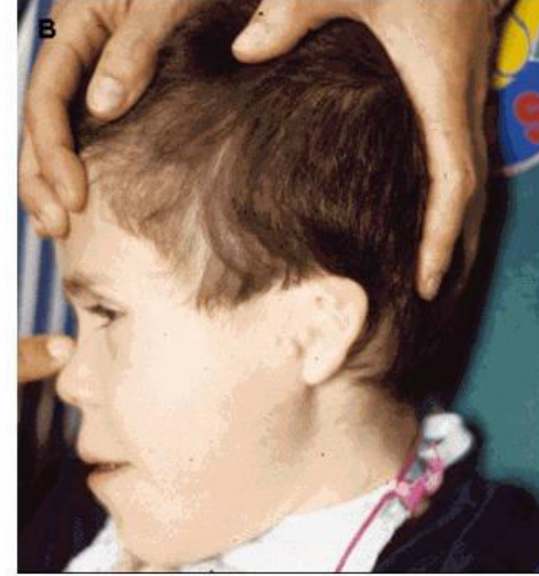
How is 1p36 Deletion Syndrome diagnosed?

1p36 Deletion Syndrome is diagnosed by special laboratory testing. The deletion may be identified in the laboratory with high-resolution chromosome analysis or a test called FISH (fluorescent in-situ hybridization). FISH is used to detect missing pieces of chromosome material that are too small to be seen with a microscope during routine chromosome analysis. Recently, a new technology, called microarray CGH (Comparative Genomic Hybridization) has been developed. A microarray analysis compares a person's DNA to "control DNA". The

1p36 Delesyon Sendromu

Klinik özellikler:

- Düz kaşlar
- Derin yerleşimli gözler
- Orta yüz hattında basıklık
- Geniş ve basık burun köprüsü
- Uzun filtrum
- Sivri çene
- Geniş ve geç kapanmış anterior fontanel (% 77)
- Mikrosefali (% 65)
- Epikantal katlantı (% 50)
- Posteriora dönük, düşük yerleşimli, displastik kulaklar





Değişken derecedeki gelişimsel gecikme / zihinsel engellilik tüm hastalarda görülür;

- Hipotoni % 95
- Nöbetler; etkilenen bireylerin % 44 - % 58'inde görülür
- Yapısal beyin anomalileri (% 88)
- Konjenital kalp kusurları (% 71)
- Göz / görme sorunları (% 52)
- İşitme kaybı (% 47)
- İskelet anomalileri (% 41)
- Dış genital organ anomalileri ve böbrek anomalileri (% 22)
- Davranış sorunları (%50) ; sosyal iletişimde eksiklik, öfke nöbetleri, kendine zarar verme, basmakalıp hareketler ve hiperfaji ...



Etkilenen bireylerin % 88'inde mevcut olan merkezi sinir sistem anomalileri;

- Lateral ventriküllerin ve subaraknoid boşlukların dilatasyonu
- Kortikal atrofi ya da yaygın beyin atrofisi
- Korpus kallozum yokluğu/ kısmi varlığı/ inceliği
- Miyelinasyonda gecikme
- Beyaz cevherde çok odaklı hiperintens alanlar
- Periventriküler nodüler heterotopia ve polimikrogyria

Nöbetler 1p36 delesyon sendromlu bireylerin % 44-58'inde görülür

- Başlangıç yaşı dört gün - iki yaş (ortalama sekiz ay)
- İlk nöbetler jeneralize (tonik, tonik-klonik, klonik, miyoklonik) veya kısmi (basit veya kompleks)
- Bozukluğu olan kişilerin yaklaşık % 20'sinin EEG'sinde hipsaritmi ile ilişkili infantil spazmlara sahiptir
- Çoğu nöbet türü standart farmoterapi ile kontrol edilebilir



Konjenital kalp kusurları bireylerin % 43 ile % 71'inde görülür

Sıklığına göre;

- Atriyal ve ventriküler septal defektler
- Kapak anomalileri
- Patent duktus arteriozus
- Fallot tetralojisi
- Aort koarktasyonu
- Sağ ventrikülün infundibular stenozu
- Ebstein anomalisi
- Nonkompakt kardiyomyopati

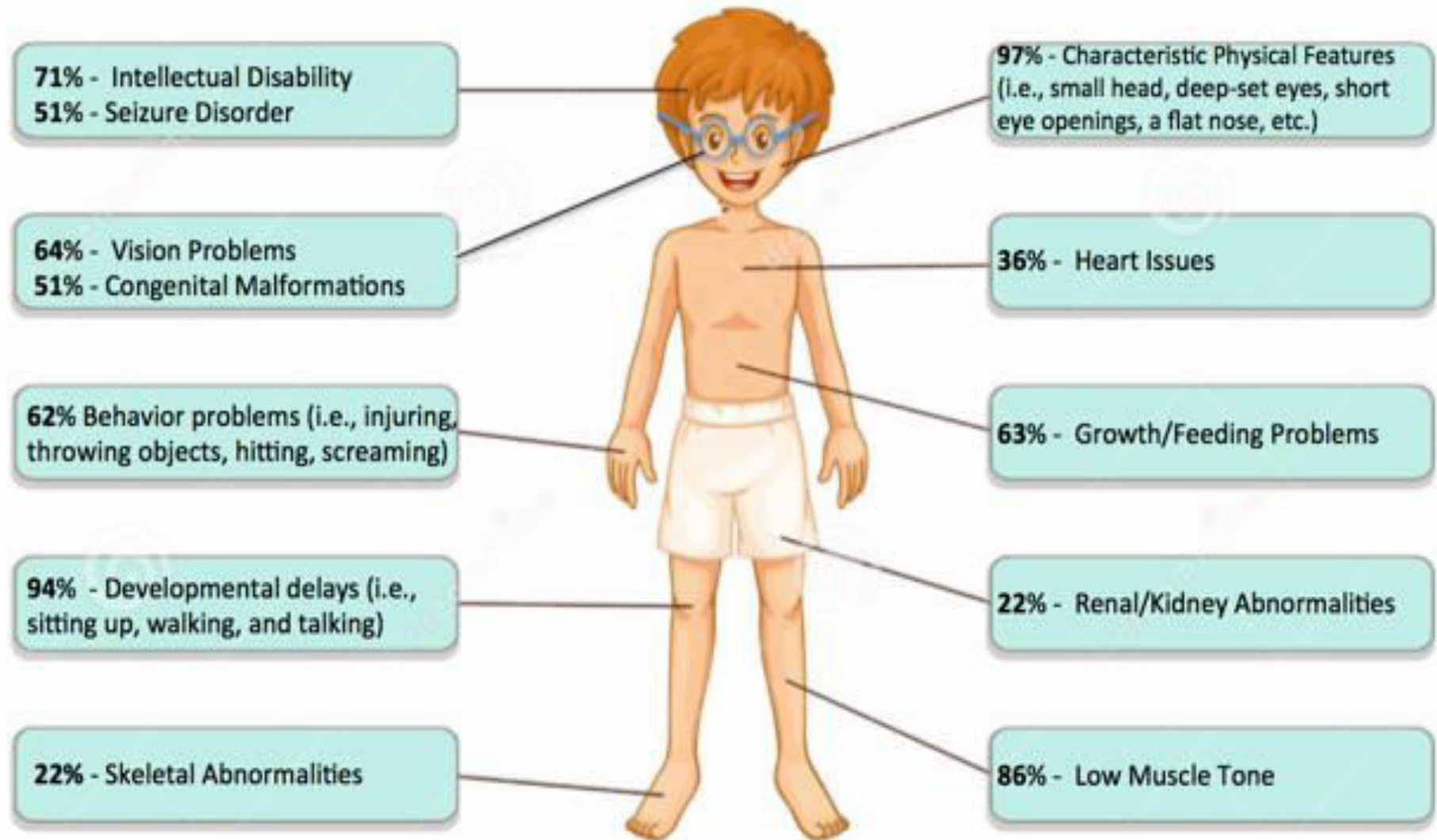


- Oftalmolojik anomaliler; Şaşılık, nistagmus, refraktif kusurlar sık görülür
- Katarakt, retinal albinizm ve optik sinir kolobomu nadir görülür
- 1p36 delesyon sendromlu bireylerin% 40'ında bulunan iskelet anomalileri gecikmiş kemik yaşı, skolyoz, kaburga anomalileri ve alt ekstremitte asimetrisini içerir.
- İşitme kaybı, çoğunlukla sensorinöral tipte, % 47 ile % 82'sinde tespit edilebilir
- Genitoüriner malformasyonlar, etkilenmiş bireylerin % 22'sinde görülebilir ve üst polde hidronefroz ile birlikte tek taraflı böbrek pelvisi, sağ böbrek kisti ile böbrek ektopisi ve tek taraflı pelvik ektazi içerir
- Kriptorşidizm, hipospadias, skrotal hipoplazi ve mikropenis erkeklerde nadir görülür
- Küçük labia minor ve küçük klitoris, labia major hipertrofisi ve uterus hipoplazisi kadınlarda bildirilmiş
- Hipotiroidizm, hastaların % 15 ile % 20'sinde bildirilmiştir

Delesyon Sonucu Haployetersizliğe Uğrayan ve Sendrom Fenotip Oluşumundan Sorumlu Tutulan Genler

- MMP23B
- GABRD
- SKI
- PRDM16
- KCNAB2
- RERE
- UBE4B
- CASZ1
- PDPN
- SPEN
- ECE1
- HSPG2
- LUZP1

How are Children with 1p36 Affected?



Prevalansı 1: 5,000 ve 1: 10,000 doğum
Kadın-erkek oranı = 2:1 tahmin edilmekte



Tanı : Array – CGH ile konur.

Summary of Cytogenetic and Molecular Genetic Testing Used in 1p36 Deletion Syndrome

Test Method ¹	Variants Detected	Variant Detection Frequency by Test Method ²
Cytogenetic analysis ³	>5-Mb deletion of 1p36 ⁴	~25%
FISH ⁵	>100-kb deletion of 1p36 ⁴	>95%
Deletion/ duplication analysis by CMA ^{6, 7}		>95%

Mb = 10^6 DNA base pairs; kb = 10^3 DNA base pairs

1. MLPA is not a recommended method of detection of deletions of these sizes.
2. The ability of the test method used to detect a variant that is present in the indicated [gene](#)
3. Conventional G-banded [cytogenetic](#) studies (routine and high-resolution)
4. Deletions greater than 5 Mb occur at approximately the same frequency as deletions smaller than 5 Mb.
5. [FISH](#) using at least two subtelomeric region-specific probes (Vysis 1p subtel probe, Vysis p58 probe; D1Z2 Oncor probe or CEB108/T7) can identify parental rearrangements and may detect terminal and interstitial deletions and derivative chromosomes.
6. Testing that identifies deletions/duplications not readily detectable by [sequence analysis](#) of the coding and flanking [intronic](#) regions of [genomic](#) DNA; included in the variety of methods that may be used are: [quantitative PCR](#), long-range PCR, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), and [chromosomal microarray](#) (CMA) that includes this [gene/chromosome](#) segment.
7. Terminal deletions, interstitial deletions, complex rearrangements, and derivative chromosomes can potentially be detected by CMA.

Tedavi

Konuşma / iletişim, dil gelişim geriliği, motor gelişimi, biliş ve sosyal becerileri için rehabilitasyon / eğitim programı;

Infantil spazmlarda ACTH; diğer nöbet türleri için rutin antiepileptik ilaçlar (AED'ler);

Besleme güçlükleri için gastrostomi tüpü dahil olmak üzere özel besleme teknikleri ve / veya cihazlar;

Nonkompakt kardiyomiyopati için standart farmakoterapi;

Göz / görme sorunları, iskelet anomalileri, işitme kaybı, hipotiroidizm ve renal anomalliler için rutin tedavi önerilmekte.

TEŞEKKÜR
EDERİM :)

