



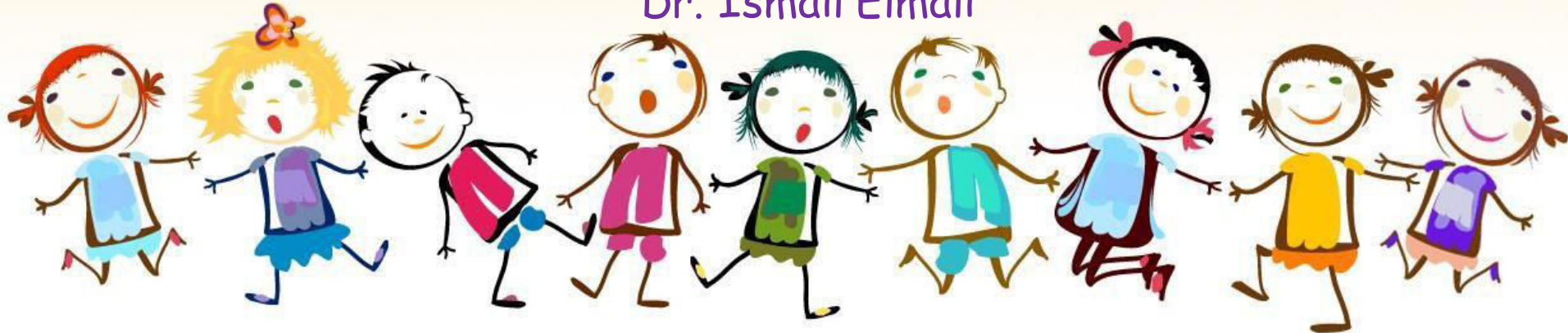
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediyatrik
Endokrinoloji BD

Olgu Sunumu

28 Kasım 2019

Dr. İsmail Elmalı



Yakınma

- 3 ay 3 günlük kız hasta
- Dilinin büyük olması

Öykü

- Dış merkezde doğan hasta dilinin ve sol böbreğinin büyük olması üzerine hemanjiyom ön tanısı ile hastanemiz onkoloji bölümüne danışılmış.
- Yapılan MR incelemesinde hemanjiyom lehine bulgu bulunmayan hasta tarafımıza yönlendirilmiş.
- Sırt üstü yatarken zorlanıyormuş, hafif fleksiyonda, otururken ya da yüzüstü daha rahat yatıyormuş.

Özgeçmiş

Doğum öncesi: Özellik yok.

Doğum: 37 GH C/S 4930 gr 57cm

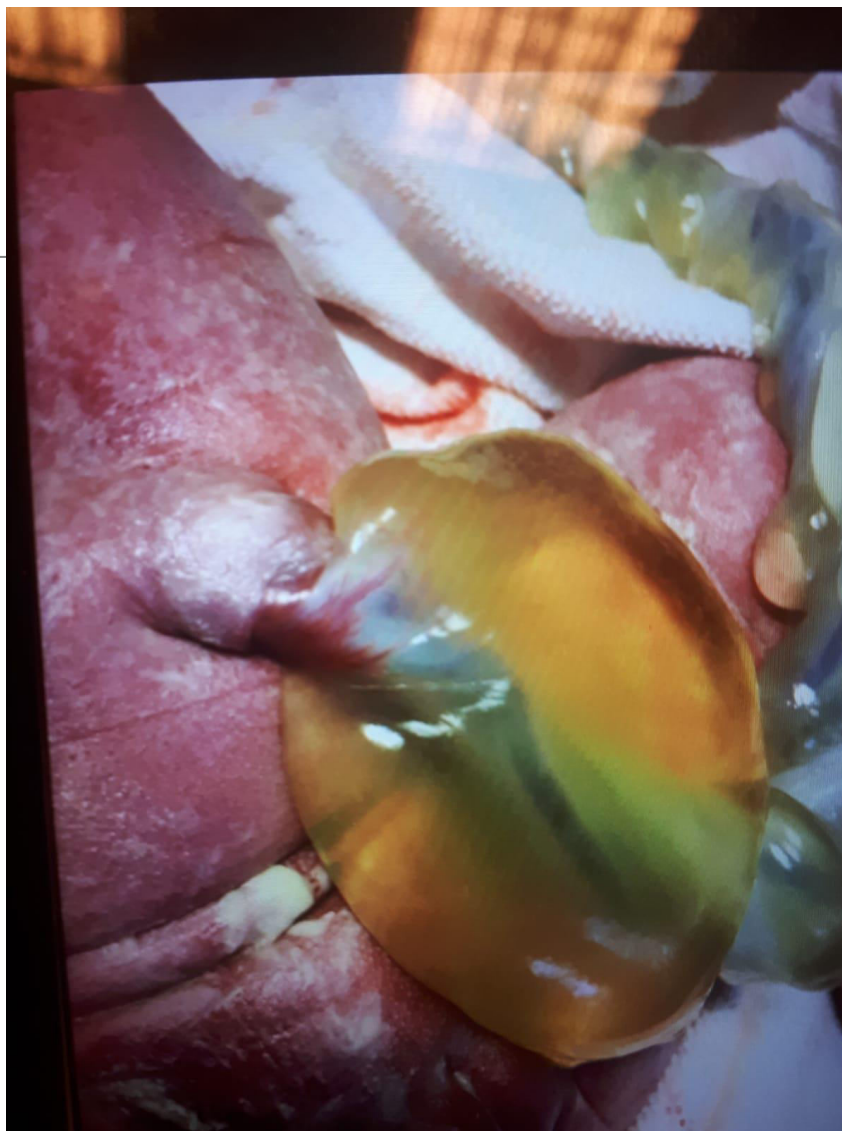
Doğumda solunum sıkıntısı olmuş. Hipoglisemisi olmuş. Sarılığı olmuş. Bunlara bağlı toplam 6 gün YDYBÜ'de kalmış.

Doğum sonrası: İşitmede problem yok. Konvülziyon yok.

Aşılari: Yapılıyor.

Motor-Mental gelişimi: Normal.

Geçirdiğı ameliyatlar: Umblikal kord kisti nedeniyle opere olmuş.



Soygeçmiş

- **Anne:** Bilinen bir hastalığı yok
- **Baba:** Allerjik astım başka bir hastalığı yok
- Anne baba arasında akrabalık yok.

- **1. çocuk:** 4 yaş kız hasta sağ-sağlıklı
- **2. çocuk:** Hastamız.

Fizik Muayene

- Boy 67 cm >97 persantil 1,49SDS
 - Tartı 8,5 kg 93 persantil 2,21 SDS
 - Baş çevresi : 40 cm 13 persantil -1.13 SDS
 - Anne Boyu: 171,2 cm Baba Boyu:175,2 cm MPH: 166,7cm
-

- Vücut hemihipertrofik
- Generalize obezite
- Epikantus
- Alın çıkık
- Hemanjiyom(alın)
- Bulböz ve kısa burun
- Makroglossi
- Kulaklar düşük ve posterorotatuar
- Sol kulak memesinde çizgilenme
- Boyun kısa
- Meme başları ayrık
- Karın fıtığı
- Sol ayak overlapping finger
- Göbek altından labium majusun alt kısmına uzanan solda belirgin hiperpigmentasyon



ÖN TANINIZ?
EK TETKİK?

Laboratuvar

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
MDRD (GFR Hesaplama)	--		mL/dk/1.73m ²	
eGFR (CKD-EPI Pediatrik)	35,11		mL/dk/1.73m ²	
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	47,1	K	mg/dL	74 - 106
Kreatinin	0,47	D	mg/dL	0,51 - 0,95
Bilirubin, Total	10,41	Y	mg/dL	0,3 - 1,2
Bilirubin, Direkt	0,52	Y	mg/dL	< 0,2
Bilirubin, İndirekt	9,89	Y	mg/dL	< 0,9
AST (SGOT)	117,9	Y	U/L	< 35
ALT (SGPT)	30,8		U/L	< 35
LDH	419	Y	U/L	< 248
Çift çalışıldı.				
Protein, Total	58,05	D	g/L	66 - 83
Albumin	40,62		g/L	35 - 52
Globulin	17,43		mg/L	11 - 35
Düzeltilmiş Sodyum	138,7			
Sodyum (Na)	139,5		mmol/L	136 - 146
Potasyum (K)	5,91	Y	mmol/L	3,5 - 5,1
Çift çalışıldı.				
Klor (Cl)	105,1		mmol/L	101 - 109
Kalsiyum	10,0		mg/dL	8,8 - 10,6
Düzeltilmiş Kalsiyum	9,95		mg/dL	
Fosfor (P)	8,73	Y	mg/dL	2,5 - 4,5
Ürik asit	1,34	D	mg/dL	2,6 - 6

Hemogram

WBC	10,742	Y	x10 ³ /μL	3,6 - 10,2
NEU	3,442		x10 ³ /μL	1,7 - 7,6
NEU %	32,04	D	%	43,5 - 73,5
LYM	4,929	Y	x10 ³ /μL	1 - 3,2
LYM %	45,89	Y	%	15,2 - 43,3
MONO	1,752	Y	x10 ³ /μL	0,3 - 1,1
MONO %	16,31	Y	%	5,5 - 13,7
EOS	0,576	Y	x10 ³ /μL	0 - 0,5
EOS %	5,36		%	0,8 - 8,1
BASO	0,043		x10 ³ /μL	0 - 0,1
BASO %	0,40		%	0,2 - 1,5
NRBC	0,026		x10 ³ /μL	0 - 0,03
NR/W	0,24		/100WBC	0 - 0,6
RBC	4,681		x10 ⁶ /μL	4,06 - 5,63
HGB	15,57		g/dL	12,5 - 16,3
HCT	46,07		%	36,7 - 47,1
MCV	98,42	Y	fL	73 - 96,2
MCH	33,27		pg	23,8 - 33,4
MCHC	33,80		g/dL	32,5 - 36,3
PLT	621,2	Y	x10 ³ /μL	152 - 348
MPV	9,15		fL	7,4 - 11,4
RDW	17,87	Y	%	12,1 - 16,2
RDW-SD	62,56	Y	fL	36,5 - 45,9

Ekokardiyografi

ÇOCUK EKOKARDİYOĞRAFI RAPORU

- ♥ M-Mode ile ölçülen kalp boşlukları normal genişlikte, kalp kontraksiyonları normal sınırlar içinde.

	Hasta(mm)	Normal(mm)
IVSd	5,6	4-6
LVDd	25	13-32
LVSd	11	
LVPWd	3	4-6

	Hasta(mm)	Normal(mm)
Aod	11	7-17
LADd	14	7-23
EF (%)	88	
KF (%)	56	>28

- ♥ Kardiyak apeks sola doğru. Vena kava inferiyör kolumna vertebralisin sağında, inen aort kolumna vertebralisin solunda (atriyal situs solitus).
- ♥ Atriyumların ventriküllerle ve ventriküllerin büyük damarlarla olan ilişkisi normaldeki gibi (atriyo-ventriküler ve ventrikülo-arteriyel konkordans).
- ♥ Sistemik ve pulmoner venlerde dönüş anomalisi saptanmadı.
- ♥ İnter atriyal septumda Patent Foramen Ovale saptandı.
- ♥ Mitral kapak normal yetersizlik saptanmadı.
- ♥ Triküspit kapak normal, renkli Doppler ile fizyolojik sınırlarda yetersizlik saptandı.
- ♥ İnter ventriküler septumda defekt saptanmadı.
- ♥ Aort ve pulmoner arterin ilişkisi normaldeki gibi.
- ♥ Kısa eksen kesitlerinde aort kapağı 3 yapraklı olarak görüldü. Renkli Doppler ile aort akımı normal, yetersizlik saptanmadı.
- ♥ Pulmoner arter geniş değil. Her iki pulmoner arter dalları konfluent. Renkli ve PW Doppler incelemede pulmoner arter akımında patoloji saptanmadı. Pulmoner Yetersizlik yoluyla bakılan PA diyastolik basıncı normal saptandı.
- ♥ Suprasternal incelemede aort arkusu solda. Aort koarktasyonu ve patent duktus arteriyozus saptanmadı.
- ♥ Perikardiyal effüzyon tespit edilmedi.

EKOKARDİYOĞRAFİK TANI

1. Patent Foramen Ovale

Batın, Üriner USG ve Doppler

Karaciğer boyutları 68 mm olarak ölçülmüştür. Konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojen izlenmektedir. Solid-kistik kitle lezyon izlenmemiştir.

Safra kesesi boyutları ve duvar kalınlığı normaldir. Lümen içinde patoloji izlenmedi. İntra-ekstra hepatik safra yolları normal izlenmektedir.

Dalak boyutları 60 mm'dir. Konturları düzenlidir. Parankim ekosu homojendir, solid kitle lezyon izlenmedi. Pankreas boyutları ve ekosu normaldir. Paraaortik alan doğaldır. Renkli Doppler incelemede portal ven ve hepatik venlerin çapları normal olup lümenleri açık izlenmektedir. Batında serbest sıvı izlenmedi.

Sağ böbrek boyutları normaldir.(54mm) **Sol böbrek boyutları yaşa göre artmıştır(74mm)**Konturları düzenlidir.Bilateral parankim eko ve kalınlıkları normaldir.Bilateral böbreklerde hidronefroz izlenmemektedir.**Sol böbrek orta kesimde büyüğü 2 mm boyuta ulaşan birkaç adet milimetrik kalkül** izlendi.

KONTRASTLI MAKSİLLOFASİAL BÖLGEYE YÖNELİK MR İNCELEMESİ

Bulgular:

Dil düzeyinde solda daha belirgin olmak üzere makroglossi ile uyumlu görünüm mevcuttur. Dil düzeyinde postkontrast serilerde kontrast tutan kitlesel lezyon izlenmedi.

Genetik Analiz

Hastanemiz klinik genetik bölümüne buradan da Derince Genetik bölümüne yönlendirildi. Oradaki merkezde 11p15 kromozomu delesyon ve metilasyonu çalışmak üzere kanı gönderildi.

Beckwith-Wiedemann sendromu

- Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) yaygın aşırı büyüme sendromlarından biridir.
-
- BWS'nin insidansı yaklaşık 13.700 canlı doğumda birdir.
 - Ancak klinik prezentasyonun heterojen olması, özellikle adolesan döneminde hafif fenotipik özellikleri olan hastaların tanı almaması nedeniyle gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir.
 - Tüm ırklarda görülebilir, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta rastlanır.
 - Hastalık, hastaların çoğunda (%85) sporadik, az bir kısmında (%15) ise ailevidir.
 - Klinik değişkenlik gösterebilen bu sendromun tanınması, özellikle kansere yatkınlık oluşturmaları nedeniyle önem taşır.

BWS klinik bulgular

- makrozomi,
- makroglossi,
- kulak anomalileri
- abdominal duvar defektleri,
- visseromegali,
- hemihiperplazi,
- embriyonel tümörler,
- neonatal hipoglisemi,
- adrenokortikal sitomegali,
- renal anomaliler ile karakterize genetik bir hastalıktır.

Moleküler patoloji

BWS'nin moleküler temeli, kromozom 11p15.5'de lokalize imprinted büyüme düzenleyici genlerin ekspresyonunu etkileyen birçok genetik ve epigenetik değişikliğe dayanır.

Alt grup (yüzdesi)	Moleküler etiyoloji	Ailevi / Sporadik	Tekrarlama riski
Paternal UPD (%20)	Postzigotik somatik rekombinasyon	Sporadik	Düşük
IC2'de metilasyon kaybı (%50-60)	Epigenetik değişiklik, nadiren delesyon	Genellikle sporadik	Düşük, nadiren ailevi
IC1'de metilasyon kazanımı (%2-7)	Epigenetik değişiklik, nadiren delesyon	Genellikle sporadik	Düşük, nadiren ailevi
Translokasyon/inversiyon (<%1)	Translokasyon	Ailevi veya sporadik	Anne taşıyıcıysa %50
11p15 duplikasyonu (<%1)	Duplikasyon	Ailevi veya sporadik	Baba taşıyıcıysa %50
CDKN1C mutasyonları Sporadik (%5-10) Otozomal dominant (%30-50)	Mutasyon	Ailevi veya sporadik	Maternal geçiş varsa %50

Genotip fenotip ilişkisi

Klinik özellikler	Moleküler etiyoloji
Hemihiperplazi	UPD (en sık) IC1'de metilasyon kazanımı (az sıklıkta) IC2'de metilasyon kaybı (daha az sıklıkta)
Pozitif aile hikayesi	CDKN1C mutasyonu IC1'de mikrodilesyon IC2'de mikroduplikasyon (nadiren) 11p15 translokasyonları/inversiyonları 11p15 duplikasyonu
Yarık damak	CDKN1C mutasyonu
Omfalosel	CDKN1C mutasyonu IC2'de metilasyon kaybı
Neoplazi	
Wilms tümörü (tümör riski yüksek %25)	UPD
Hepatoblastom	IC1'de metilasyon kazanımı
Hepatoblastom/diğerleri (tümör riski daha az %5)	IC2'de metilasyon kaybı
Wilms tümörü dışı	
Sadece nöroblastom (tümör riski az %5)	CDKN1C mutasyonu
Gelişimsel gerilik	11p15 duplikasyonu (sitogenetikte gösterilebilen)
Ciddi BWS fenotipi	UPD
Monozigotik ikizlerde	
Kız ve diskordans	IC2'de metilasyon kaybı
Erkek ve diskordans veya konkordans	UPD IC1'de metilasyon kazanımı IC2'de metilasyon kaybı
Subfertilite sonrası BWS +/- ART	IC2'de metilasyon kaybı

Majör bulgular

- + ▪ Abdominal duvar defekti: omfalosel veya umbilikal herni
- + ▪ Makroglossi
- + ▪ Makrozomi (ağırlığın ve boyun 97. persentilin üzerinde olması)
- + ▪ Kulak memesinin önünde oluşan çizgilenmeler ve/veya kulak kepçesinin arkasında yer alan zimba deliği büyüklüğündeki "pit"ler (bilateral veya unilateral)
- + ▪ İntraabdominal organların viseromegalisi; karaciğer, **böbrek(ler)**, dalak, pankreas ve adrenal bezler gibi
 - Çocukluk çağı embriyonel kanserleri
- + ▪ Hemihipertrofi
 - Adrenal fetal kortekste sitomegali, genellikle diffüz ve bilateral (patognomonik)
 - Renal anormallikler; medüller displazi, medüller sünger böbrek
 - Aile öyküsü
 - Yarık damak

Minör bulgular

- Gebelik ile ilgili bulgular; polihidramniyoz, büyük plasenta, plasental mezenkimal displazi, uzun ve kalın umbilikal kord
- **Neonatal hipoglisemi**
- **Nevus flammöz**
- Kardiyomegali/yapısal kardiyak anomaliler/kardiyomiyopati
- **Karakteristik yüz bulguları**
- Diastazis rekti
- İleri kemik yaşı

Tanı ve prenatal tanı

-
- BWS'nin neden olduğu klinik fenotip değişkenlik gösterdiğinden, klinik tanısı için mutlak gereklilikler yoktur. Genellikle BWS'yi destekleyen **üç major bulgu, veya iki majör ve bir minör bulgu** klinik tanı için yeterli kabul edilir.
 - Bununla birlikte hastalığın heterojen ekspresyonu nedeniyle hafif fenotipik bulguları olan bazı hastalarda da moleküler testler yapılarak BWS tanısı konabilir.
 - Ailede tekrarlama riski genomik değişiklikler veya aile öyküsü olmadıkça genellikle düşüktür. Bu düşük risk ailevi otozomal dominant geçiş ve özgün moleküler etiyoloji gösterilmiş bazı bireyler için geçerli değildir.

-
- Omfalosel varlığında maternal serum α -fetoprotein (AFP) konsantrasyonu 16. gebelik haftasında yükselebilir.
 - Fetal ultrasonografide polihidramniyoz, plasentomegali, kalın ve uzun umbilikal kord, vücut asimetrisi, karın duvar defektleri, renal ve kardiyak anomaliler, makroglossi, yarık damak, viseromegali saptanabilir.

İzlem, tedavi ve prognoz

- Yol açtığı multisistemik ve değişken klinik fenotip nedeniyle BWS'nin izlemi **multidisipliner** bir yaklaşımla yapılmalıdır.
- Perinatal dönem BWS'den etkilenmiş hastalar için morbiditenin ve mortalitenin oldukça yüksek olduğu bir dönemdir. BWS'de prematürite, makroglossi gibi nedenlerle perinatal mortalite oranı %20 gibi yüksek bir orandadır. Prenatal dönemde tanı almış hastalarda makrozominin derecesine göre doğum şekline karar verilir. Antenatal tanı yenidoğanla ilgilenen hekimlerin neonatal hipoglisemi, makrozomi, prematürite, makroglossiye bağlı hava yolu obstrüksiyonu gibi sorunlara hazırlıklı olmasını sağlar.



-
- Yenidoğan döneminde persistan hipoglisemi ve makrozomi gibi bulguları olabilen BWS, doğum süresiyle ilgili öykünün ayrıntılı alınmamasından dolayı, prematüre bebeklerde gözden kaçabilir.
 - Bu nedenle **preterm LGA bebeklerde** yenidoğan döneminde izlenirken dikkatli olunmalı.
 - İntrauterin büyümenin aşırı olduğu bu sendrom, prematüre doğum riskini ve prematürelığe bağlı komplikasyonları artırmaktadır.
 - Tüm yenidoğanlarda gebelik süresinin iyi sorgulanması,
 - Term ve prematüre doğan ayırımının yapılması ve
 - Antropometrik ölçümlerin iyi değerlendirilmesi;
 - Kan şekeri düzeyine bakılması gereklidir.

-
- Makroglossi veya yarık damak nedeniyle oluşabilecek beslenme güçlüklerinde uygun beslenme tüpleri kullanılmalı, solunum sıkıntısı gelişmemesi için hava yolu açıklığı sağlanmalıdır.
 - Büyük dil, konuşma bozukluğuna ve uyku apnesine neden olabileceğinden çocukluk döneminde dil küçültme ameliyatları ve konuşma terapisi gerekli olabilir.

Multidisipliner izlem

- Bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki izlemde, büyüme parametreleri ve tümör gelişimine yatkınlık üzerine yoğunlaşılır.
- BWS'li çocukta her rutin vizitte yapılmalı
 - Boy, kilo ve baş çevresi
 - Gelişimsel değerlendirme

Gelişimsel testler veya psikometrik değerlendirme ile nörobilişsel gecikmesi saptanan hastalar özel eğitime yönlendirilmelidir.

Multidisipliner izlem

- Hastalara rutin vizitlerde polisitemi riski nedeniyle tam kan sayımı yapılmalı, hipokalsemi, hiperlipidemi, hipotiroidi gibi endokrinolojik bozukluklar açısından yakın izlenmelidir.
- Renal ve üriner sistemin değerlendirilmesi için yine tanı anında ultrasonografi yapılmalıdır.
- Hastalarda üriner kalsiyum itrahi artabilir, nefrokalsinozis gelişebilir. Bu açıdan idrar kalsiyum/kreatinin oranına bakılmalı, eğer bozulma saptanırsa çocuk nefrolojisi uzmanına yönlendirilmelidir.
- BWS'li hastalarda kardiyak problemler olabileceği göz önünde bulundurularak planlanan ameliyatlar ve diş tedavi işlemleri öncesi bu açıdan değerlendirilmeli, gerekirse elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılmalıdır

Multidisipliner izlem

- Ekstremiteler arasında önemli derecede uzunluk farkına yol açan veya gövdeyi ilgilendiren hemihiperplaziler skolyoz gibi sekonder morbiditeye neden olabilir. Ekstremit ve omurga muayenesi rutin olarak mutlaka yapılmalı, gerektiğinde yürüme bozukluklarının ve uzunluk farkına ikincil gelişen kalça ve omurga sorunlarının çözümü için ortopediste yönlendirilmelidir. Fasiyal hemihiperplazide kraniyofasiyal cerrahi gerekli olabilir.

Multidisipliner izlem

- Omfalosel, umbilikal herni, diastazis rekti gibi karın duvarı defektleri ve viseromegalisi olan hastaların ayrıntılı fizik muayenesi ve ultrasonları tanı anında yapılmalıdır. Hastaların gastrointestinal anomaliler açısından değerlendirilmek üzere çocuk gastroenterolojisi ve çocuk cerrahisi uzmanlarına yönlendirilmeleri gerekebilir.

Multidisipliner izlem

- BWS'de kanser riskinde artış olduğu için, erken tanı için tüm olanaklar kullanılmalıdır. BWS'den şüphelenilen veya tanı konan tüm çocuklar altta yatan moleküler etiyolojiye bakılmaksızın tümör gelişimi açısından izlenmelidir.
- Bu stratejide, günümüzde BWS şüphesi veya tanısı olan hastalara özellikle Wilms tümörünü erken evrede saptamak için sekiz yaşına kadar üç ayda bir abdominal ultrasonografi yapılması, hepatoblastomu erken evrede saptamak için de dört yaşına kadar üç ayda bir AFP bakılması önerilmiştir.
- Ayrıca özellikle rutin muayenelerde karın palpasyonunu da içeren fizik muayenenin pediatristler tarafından yapılması ve kuşkulu durumlarda daha ileri incelemelerin yapılması gerekmektedir.

-
- BWS'li çocuğu olan, riskli gebeliği olan veya pozitif aile öyküsü olan ailelere genetik danışmanlık da verilmelidir.

TEŞEKKÜRLER