



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Arş.Gör.Dr.Derya KARAMAN
Doç.Dr.Filiz Mine ÇİZMECİOĞLU JONES



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Polikliniği Olgu Sunumu

2 Ekim 2018 Salı

Dr. Derya Karaman



OLGU

- 13 yaş/erkek hasta

OLGU

- **Şikayeti:** Aşırı yeme isteği, hızlı kilo alma
- **Hikayesi:** Hasta ilk olarak 9 yaşında aşırı kilo alma şikayeti ile tarafımıza başvurmuş.
- 4 yaşından sonra aşırı yeme isteği ve hızla kilo alması olmuş.
- İlkokula başladığında algılama problemi olduğu söylenmiş. Özel eğitim almaya başlamış.

ÖZGEÇMİŞ

- 39 GH, 2575 gr, C/S ile (anne:42y/baba:45y,akrabalık olmayan ebeveynlerden) doğan erkek bebek.
- İntrauterin hareketleri çok azmış.
- İleri anne yaşından dolayı yapılan amniosentezde özellik bulunmamış.
- Doğar doğmaz çok hareketsiz,hiç ememeyen, beslenemeyen bir çocukmuş.
- Evde ağzına biberondaki mamayı sıkarak beslediğinde hasta siyanoze olmuş.
- YDYBÜ'de beslenememe ve solunum sıkıntısı nedeniyle yatış;
 - Disproporsiyone SGA ,Hipotonisite etyoloji ön tanılarıyla
 - LP(Normal),TFUS(Normal),TORCH(Negatif),
 - Metabolik tarama negatif
 - Kranyal MR, EEG(normal),Denver testi(2 aylıkken 1 ay ile uyumlu)

ÖZGEÇMİŞ

- Hipotoni nedeniyle izlemde olan hastanın motor mental gelişimi;

- ✓ 8 aylıkken hareket etmeye başlamış (elinde minik hareketler.)
- ✓ 1 yaşında başını tutmuş.
- ✓ 4 yaşında yürümüş.

•HİPOTONİ
•Motor
retardasyon



- Doyma hissi yok. Aşırı yemek yeme isteği mevcutmuş.

- ✓ 9 yaş Endokrinoloji başvuru
- ✓ Son 1,5 yılda 70 kilo almış.

Morbid
obezite



- Tutturma (tantrum) davranışı varmış.

Mental
retardasyon



- Mental geriliği mevcut. Özel eğitim alıyor.

- 3 yaşında bilateral inmemiş testis nedeniyle opere olmuş, sağ orşiektomi, sol orşiopeksi yapılmış.

Hipogonadizm



SOYGEÇMİŞ

- Anne: 55y/sağ-sağlıklı
- Baba:58y/**hipertiroidi** nedeniyle tedavi almakta.

Ailede babanın halası **Tip2 DM**

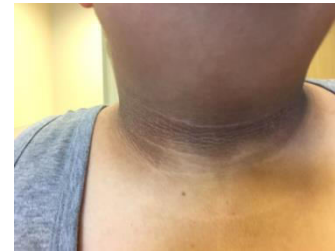
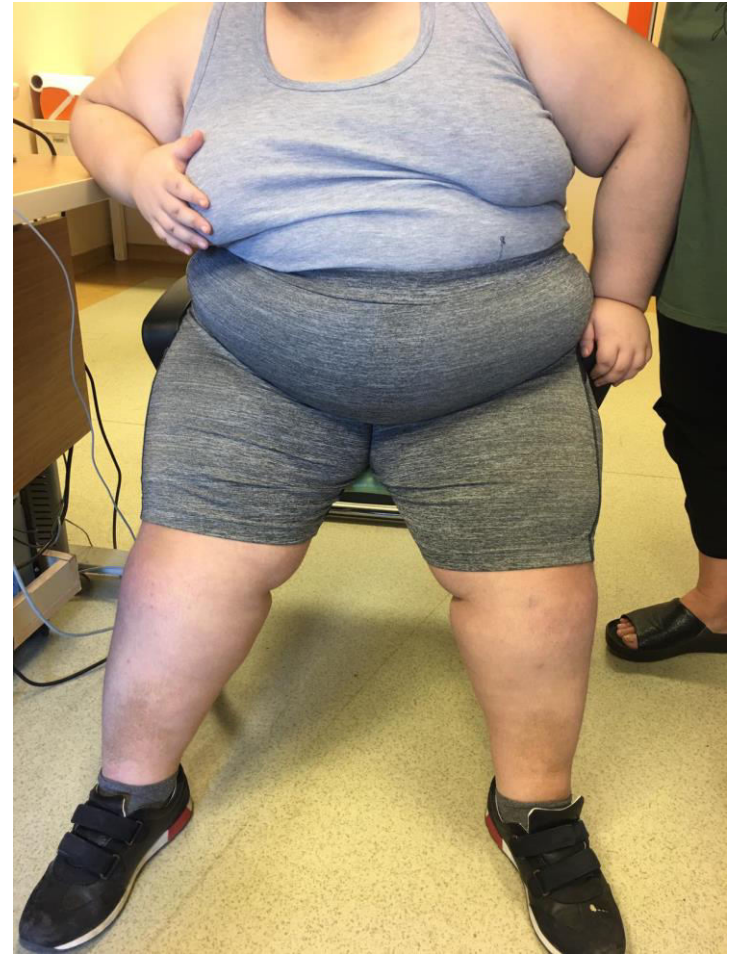
Amca çocuklarından biri **obezite** nedeniyle mide ameliyatı olmuş.

FİZİK MUAYENE

- VA:150 kg **(+5,52 SDS)**
- Boy:145 cm (-1,61 SDS)
- TA:140/110mmhg 

FİZİK MUAYENE

- Akantozis nigrikans
 - Koltuk altında/boyunda/ensede
- Kolda keratozis plaris.
- Boyunda ve belde striaları mevcut.
- Dismorfik yüz görünümü
 - Bifrontal çap darlığı
 - Badem göz
 - Ağız köşeleri aşağı dönük
- Küçük el, Küçük ayak
- Buffalo hump.
- Bilateral Adipomasti (Evre 5)
- Puberte:Tanner evre 1?
 - Aksillar kıllanma tanner evre 2, pubik kıllanma tanner evre 4 ile uyumlu.
 - Testisler fazla kilo nedeniyle palpe edilemedi,
 - penis boyutu ölçülemedi.



LABORATUAR

- AKŞ:85,2 mg/dl
- Üre:15,6 mg/dl
- BUN:7 mg/dl
- Kreatinin:0,4 mg/dl
- Triglisericid:141 mg/dl
- T.kolesterol:178 mg/dl
- HDL:34,1 mg/dl
- LDL:116 mg/dl
- VLDL:28 mg/dl
- TSH:12,66 mIU/ml ↑
- T4:0,9 ng/dl
- T3:4,02 pg/ml
- FSH:0,8 mIU/ml
- LH:<0,2 IU/L
- DHEA-SO4:119,9 mg/dl
- T.testeron:0,24 ng/ml
- İnsülin:27,98 uIU/ml ↑
- HOMA-IR:5,89 ↑
- IGF-1:123,5 ug/L (-2,26 SDS)
- IGFBP-3:3837 ng/ml (-1,41 SDS)



**ÖN TANINIZ
NEDİR?**

PRADER-WILLI SENDROMU

- Prader-Willi Sendromu % 70 paternal kaynaklı 15. kromozomun uzun kolunda q11-q13 delesyonu sonucu ortaya çıkan konjenital, multisistemik gelişim bozukluğudur.
- PWS ilk olarak Charles Dickens'ın Bay Pickwick'in maceraları kitabında tasvir edilmiş, kitapta kırmızı yüzlü , uyuyamayan , şişman , aşırı yeme isteği olan bir adamdan bahsedilmekte.

Pickwickian Syndrome

Obstructive sleep apnea was called the Pickwickian syndrome in the past because Joe the Fat Boy who was described by Charles Dickens in the Pickwick papers had typical features with snoring, obesity, sleepiness.



Joe from The Pickwick Papers
by Charles Dickens

KLİNİK ÖZELLİKLER

- **Prenatal dönemde; Fetal aktivitede azalma**, polihidramniyoz , anne karnında uygunsuz pozisyon
- **Bebeklik döneminde;** Hipotoni , asfiksi , emememe , zayıf ağlama , genital hipoplazi (dismorfik özellikler dikkat çekici olmayabilir.)
- **Erken çocukluk döneminde;** Motor becerilerde geri kalma , aşırı yeme isteği , durdurulamayan kilo alımı , büyüme hormonu eksikliği , davranış değişiklikleri (inatçılık , tutturma , OKB , otizm) , okul performansında düşüklük
- **Geç çocukluk dönemi ve Ergenlikte ;** Erken adrenarja bağlı pubik ve aksiller kıllanma zayıf da olsa başlar , sekonder seks karakterlerinin gelişimi gecikir, kızlarda bazen kilo kaybı olursa 30 yaş civarında adet görülebilir.
- **Erişkin dönemde ;** Obeziteye bağlı komplikasyonlar (DM Tip 2 , Kalp damar problemleri , uyku apne sendromu)

Table 1

Major and Minor Clinical Manifestations of PWS

Age	Major Characteristics	Minor Characteristics
Birth to 2 years	Neonatal central hypotonia (i.e. floppy infant, poor suck)	Decreased fetal movement, weak cry
	Failure to thrive in infancy	Infantile lethargy
	Global Developmental Delay	
2y–6y	Excess and rapid weight gain with central obesity	Behavioral problems (obsessive compulsive disorder, manipulative, perseverating, stealing)
		Sleep Apnea
12y - adulthood	Hyperphagia and obsession with food	Short stature
	Hypogonadotropic gonadism with genital hypoplasia, delayed or incomplete pubertal progression	Behavioral Disorders (temper tantrums, obsessive compulsive disorder)
	Cognitive impairment, learning delays	Skin picking

Prader Willi Syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy Krystal A.Irrizary et al.

- Doğduğunda normal boy çocukluk döneminde büyüme hızında azalma.
- 6 ay – 6 yaş arası obezite
- Dismorfik yüz ;
 - badem göz , şaşılık,
 - bifrontal çap darlığı ,
 - ince üst dudak,
 - açık renk saç ve göz ,
 - fotosensitivite
- Küçük el ve ayaklar
- Hipogenitalya
 - Mikropenis , Kriptorşidizm, Hipoplastik labia minor ve klitoris
- Hipogonadotropik Hipogonadizm

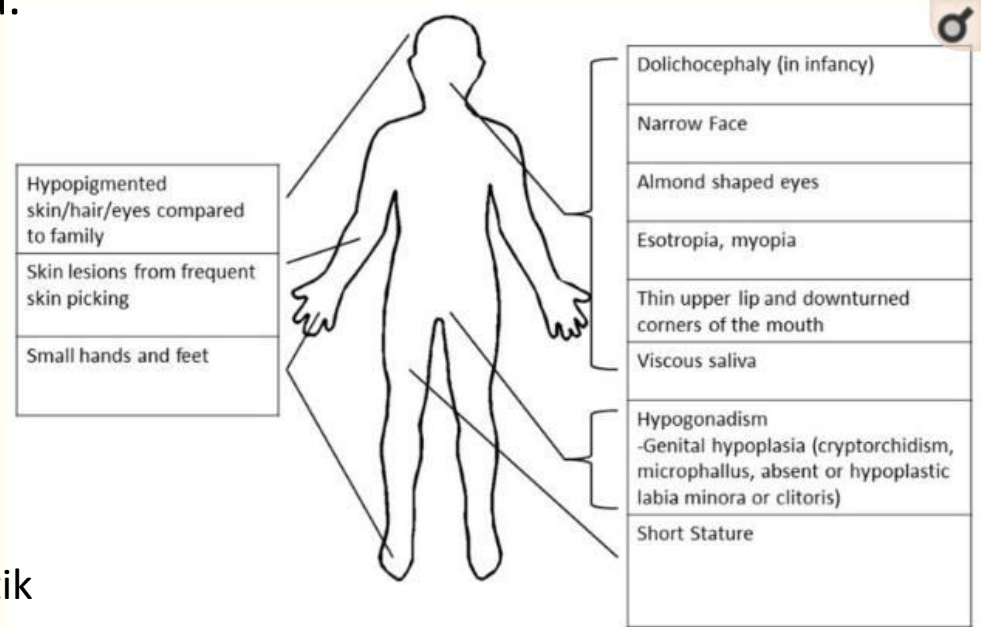
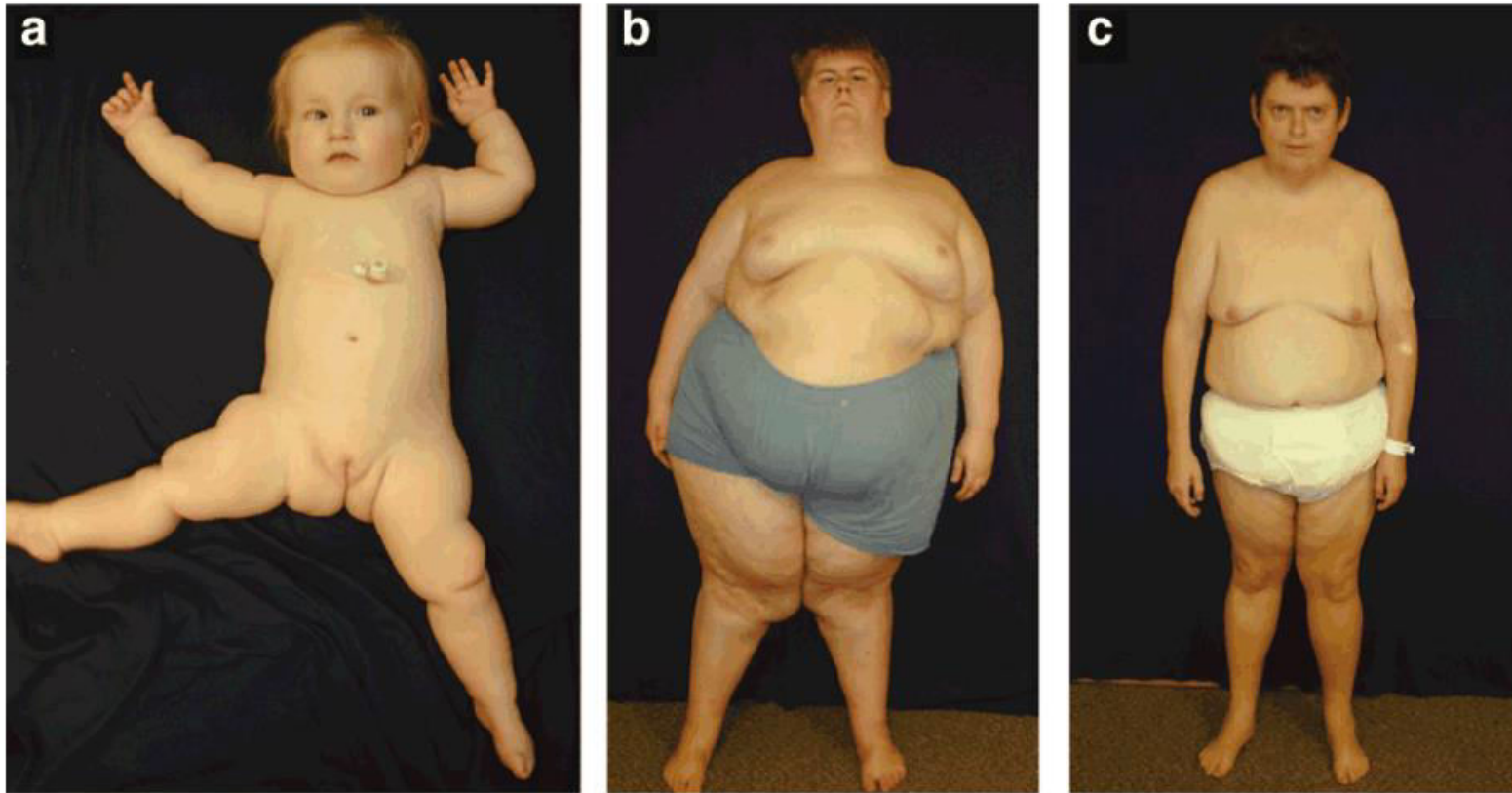


Figure 2

Physical Findings in PWS

- % 63 oranında hafif , % 31 oranında ağır mental retardasyon, konuşma bozukluğu
- Osteoporoz , skolyoz , büyüme hormonu eksikliğine bağlı boy kısalığı

From: Prader-Willi syndrome

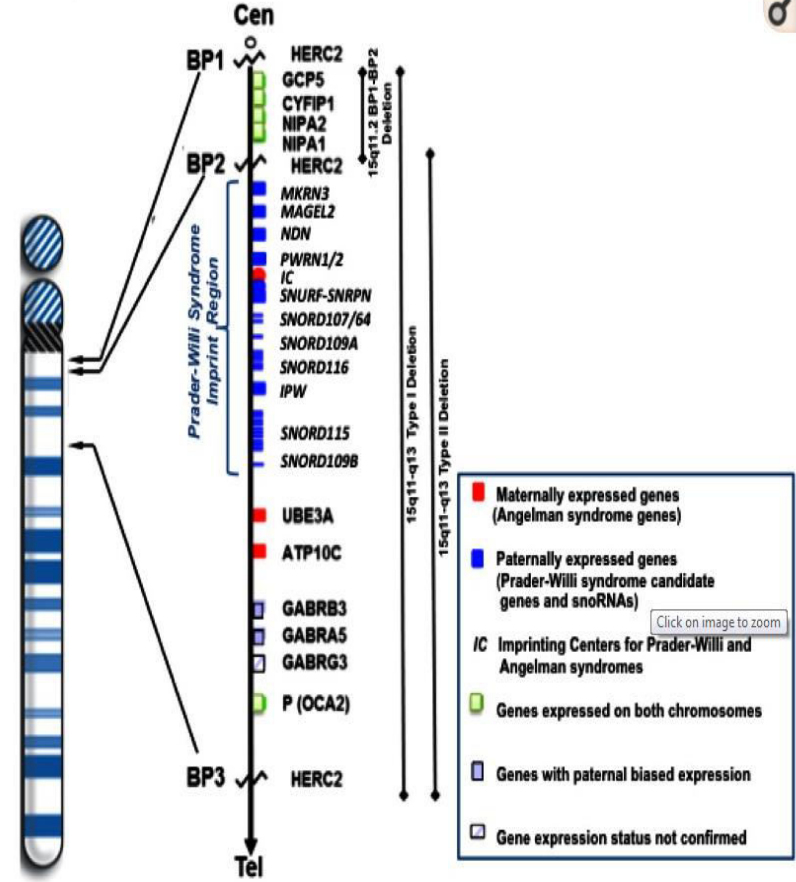


(a) An 8-month-old female with hypotonia, hypogonadism, and need for assisted feeding. (b) A 19-year-old male with inadequate dietary control (body mass index (BMI) = 67; Z score = +3.49) showing typical body habitus of Prader-Willi syndrome (PWS) with fat distributed primarily in abdomen, hips, and thighs. (c) A 34-year-old man in relatively good dietary control (BMI = 30; Z score = +1.66) living in a specialized PWS group home. Note the hanging skin left from his history of morbid obesity. Informed consent was obtained for publication of these photographs.

Prader-Willi syndrome. [Suzanne B. Cassidy et al.](#) *Genetics in Medicine* 2012

MOLEKÜLER TANI

- Klinik özelliklere sahip olan, şüphelendiğimiz hastalardan genetik test istemeliyiz.
 - paternal 15q11 – q13 delesyonu (%65-%70)
 - maternal uniparental dizomi (%20-%30)
 - imprinting gen defektleri (%1-3)



High resolution chromosome 15 ideogram and locations of breakpoints BP1 and BP2 [at 15q11.2 band] and BP3 [at 15q13.1 band] are shown with position of the four non-imprinted genes between breakpoints BP1 and BP2 and those imprinted and non-imprinted genes between breakpoints BP2 and BP3. Three recognized deletion subtypes and locations in the 15q11-q13 region (i.e., 15q11.2 BP1-BP2; typical 15q11-q13 type I; typical 15q11-q13 type II) are represented

DNA metilasyon testi; her 2 ebeveynden gelen genetik materyali ayrı ayrı gösterebilecek ve Prader willi ile Angelman'ı ayırt edebilecek en basit moleküler test (Hastamızda FISH yöntemi ile yapılan genetik analizde SNRPN lokusunda 15qter'e ait 2 sinyal saptandı.

Son yayınlar ;yeni jenerasyon DNA metilasyon testleri (MS-MLPA) öneriliyor.

Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings

M. A. Angulo¹ · M. G. Butler² · M. E. Cataletto³

Diagnostic genetic testing

DNA methylation provides a powerful tool to assess paternal-only, maternal-only, or biparental (normal) inheritance. Normal individuals have both a methylated and an unmethylated allele, whereas individuals with PWS have only the maternally methylated allele, therefore the most efficient analysis to diagnose PWS. The most widely used DNA methylation analysis only targets the 5' CpG island

Uygulanan Laboratuvar Yöntemleri : FISH (Floresan in situ Hibridizasyon)
Kullanılan Prob : Prader Willi/Angelman Probe
SNRPN/imprinting centre:Red
15q Subtelomere Specific Control
Probe:Green
Cytocell(Cat.No.LPU 005)

Değerlendirilen Metafaz Sayısı : 1
Değerlendirilen interfaz Sayısı : 99

SONUÇ :Nuc ish(SNRPNX2)[100]
Nuc ish(15qterX2)[100]

Normal,etkilenmemiş.

YORUM: Hasta hücrelerine yapılan FISH analizinde incelenen SNRPN lokusuna ait 2 sinyal, kontrol probuna (15qter) ait 2 sinyal saptanmıştır. Lokus bakımından normal sinyal paterni gözlenmiştir.

J Endocrinol Invest (2015) 38:1249–1263

of the *SNRPN* locus and will correctly diagnose PWS in more than 99 % cases but can not distinguish between a deletion, UPD or ID [3]. A more recent generation of DNA methylation assay, “methylation-specific multiplex-ligation probe amplification” (MS-MLPA) is more informative. MS-MLPA will determine the methylation status by using 5 to 6 methylation probes in the *SNRPN* locus and other imprinted genes close by to confirm the diagnosis of PWS as well as about 30 probes within the 15q11-q13 region that are used with reference (control) probes outside of the region and on other chromosomes to determine the copy number status [21, 22]. This assay will identify the typical deletion, which is seen in the majority of individuals with PWS as well as the methylation status. If the deletion is not seen with MS-MLPA testing and the PWS methylation pattern is present, then high-resolution microarrays including SNP probes should be used to help identify an imprinting defect or maternal disomy 15 status. In some families more testing will be needed including genotyping of chromosome 15 DNA markers using parental DNA.

CLINICAL DIAGNOSIS

9

Major Criteria

- ★ ➤ Neonatal and infantile central hypotonia with poor suck;
- ★ ➤ Feeding problems and/or failure to thrive in infancy;
- ★ ➤ Onset of rapid weight gain between ages 12 months and six years, causing central obesity;
- ★ ➤ Hyperphagia;
- ★ ➤ Characteristic facial features: narrow bifrontal diameter, almond-shaped palpebral fissures, down-turned mouth;
- ★ ➤ Hypogonadism manifest as: genital hypoplasia, incomplete and delayed puberty, infertility;
- ★ ➤ Developmental delay/ mild to moderate intellectual disability/ multiple learning disabilities.

Minor Criteria

- ★ ➤ Decreased fetal movement and infantile lethargy, improving with age;
- ★ ➤ Typical behavior problems (temper tantrums, obsessive-compulsive behavior...);
 - Sleep disturbance/ Sleep apnea;
 - Short stature;
- ★ ➤ Hypopigmentation;
- ★ ➤ Hands and feet that are small for height age;
 - Narrow hands with straight ulnar border;
 - Esotropia, myopia;
 - Thick, viscous saliva;
 - Speech articulation defects;
 - Skin picking.

Major Criteria weight one point each;

Minor Criteria weight one-half point each.

< 3 yr: 5 points are required for diagnosis, 4 of which must be major criteria

> 3 yr: 8 points are required, 5 of which must be major criteria.

[Pediatrics](#). 2001 Nov;108(5):E92.

The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria.

[Gunay-Aygun M¹](#), [Schwartz S](#), [Heeger S](#), [O'Riordan MA](#), [Cassidy SB](#)

M. Gunay-Aygun. Pediatrics. 2001

KOMPLİKASYONLAR

- Hipotalamik ve hipofizer disfonksiyon
- Büyüme hormonu eksikliği
- Hipogonadizm
- Osteoporoz
- Adrenal yetersizlik
- Hipotiroidizm ??
- Diğer nöroendokrin sorunlar
- **Obezite ilişkili sorunlar**
 - Diyabetes mellitus
 - Metabolik sendrom,
 - Hiperandrojenizm,
 - Hipertansiyon,
 - Dislipidemi,
 - Koroner arter hastalıkları,
 - Karaciğer yağlanması,
 - Kolelitiazis,
 - Obstrüktif uyku apnesi,
 - Gastrik distansiyon ve rüptür.

TEDAVİ

- Bebeklik döneminde beslenme sondası ile besleme
- İlerleyen yaşlara gelmeden fazla kilo ile savaşıma
- Puberte yaşına geldiğinde sex hormonlarını yerine koyma (kızlar için östrojen ve progesteron, erkekler için testesteron takviyesi)
- Büyüme hormonunu yerine koyma
- Güç ve hareket yeteneğini geliştirmek için FTR desteği
- Özel eğitim, konuşma desteği
- Uyku apnesi için CPAP desteği
- DM,hipotiroidi,skolyoz gibi komplikasyonların kontrolü

TEDAVİ

- **Farmakolojik tedavi:**
 - Anorektik tedavide fentermin ve fenfluraminin etkinliği gösterilememiş.
- **Davranışsal tedavi:**
 - SSRI,
 - Saldırgan davranışlar için topiramet kullanılabilir fakat SSRI'ların iştah açıcı etkisi mevcut.

TEDAVİ

- **Büyüme Hormonu Tedavisi:** PWS olan hastalar, GH replasmanına adaydırlar. Büyüme hormonu lineer büyümeyi sağladığı gibi, lipid profilini düzeltmekte ve kognitif fonksiyonları iyileştirmektedir.
- **Büyüme hormonunun ghrelini ve onun iştah açıcı etkisini azalttığı farkedilmiş.**
- **Bazı çalışmalar GH erken çocukluk döneminde başlanması (>2 yaş) gerektiğini söylese de net bir başlama yaşı belirtilmemiş.**
- **Başlangıç dozu:0,034mg/kg/gün-0,05mg/kg/gün**

Prader-Willi syndrome



(a and b) Seven- and 13-year-old children, respectively, not receiving growth hormone treatment. (c and d) Seven- and 13-year-old children, respectively, who have had growth hormone treatment and good weight control. Informed consent was obtained for publication of these photographs.

Prader Willi Syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy Krystal A.Irrizary et al.
py Krystal A.Irrizary et al.

**Prader willi Sendromu; yaşamı tehdit eden obezitenin en sık nedeni
1/10.000-1/30.000 sıklıkla görülür.**

Prader–Willi Syndrome can be Diagnosed Prenatally

Noa Gross,^{1,2,4} Ron Rabinowitz,^{2,4} Varda Gross-Tsur,^{3,4} Harry J. Hirsch,³ and Talia Eldar-Geva^{1,4*}

¹Reproductive Endocrinology and Genetics Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

²Ultrasound Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

³Neuropediatric Unit, Department of Pediatrics, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel

⁴The Hebrew University School of Medicine, Jerusalem, Israel

Neonatal Features of the Prader-Willi Syndrome; The Case for Making the Diagnosis During the First Week of Life

© Filiz Mine Çizmecioglu¹, © Jeremy Huw Jones², © Wendy Forsyth Paterson^{2†}, © Sakina Kherra³, © Mariam Kourime⁴,

© Ruth McGowan⁵, © M. Guftar Shaikh², © Malcolm Donaldson⁶

Yenidoğan döneminde santral hipotoni nedenleri arasında PWS akla gelmelidir. Tipik yüz görünümü YD döneminde izlenemeyebilir. Ancak beslenme güçlüğü, inmemiş testis, azalmış fetal hareketlerin varlığında non invaziv bir tetkik olan genetik tetkik ivedilikle gönderilmesi tanı yaşındaki gecikmeleri engeller.

TEŞEKKÜRLER...

KAYNAKLAR

- <https://www.uptodate.com/home>
- <https://www.pwsausa.org/>
- <https://www.ipwso.org/>
- Smith's recognizable patterns of human malformation
- Prader Willi Syndrome: genetics, metabolomics, hormonal function, and new approaches to therapy [Krystal A.Irrizary](#) et al.
- **Prader-Willi syndrome.** [Suzanne B. Cassidy et al.](#) **Genetics in Medicine 2012**
- [Pediatrics.](#) 2001 Nov;108(5):E92.
- **The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria.**
- [Gunay-Aygun M](#)¹, [Schwartz S](#), [Heeger S](#), [O'Riordan MA](#), [Cassidy SB](#)