



Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

27 Aralık 2018 Perşembe
Dr. Yunus Emre BAYRAK

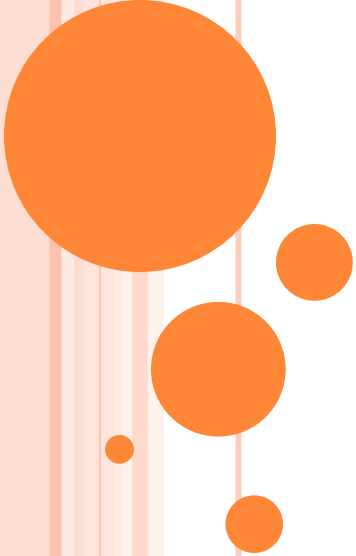


Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

27.12.2018

Arş.Gör.Dr.Yunus Emre BAYRAK



- 1 yaş erkek hasta
- Şikayeti:
 - Oturamama
 - Ayağının üstüne basmama



HIKAYE

- Dört ay önce dış merkez çocuk nörolojiye oturamama ve ayağını basamama şikayeti ile başvurmuş.
- Kaba motor geriliği olduğu söylenmiş.
- Yirmi seans fizik tedavi sonrası destekli oturmaya başlamış.



HIKAYE

- Yenidoğan döneminde çok hipotonik bir bebekmiş.
- Kusma sonrası aspire etme ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatış öyküsü mevcut.
- Dış merkezde hipotonisite nedeniyle tetkik edilmiş patoloji saptanmamış.



ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal: Özellik yok
- Natal : G2P2Y2D0K0 36 GH NSVY ile 3060 gr
- Postnatal:
 - Doğum sonrası akciğer enfeksiyonu nedeniyle 10 gün YDYBÜ'de yatış öyküsü mevcut.
 - Kusma sonrası aspirasyon ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatış öyküsü mevcut.
 - Baş tutmaya 4 aylıkken başlamış.



SOYGEÇMİŞ

- Anne-baba arasında akrabalık yok
- Anne: 34 yaşında sağ-sağlıklı
- Baba: 40 yaşında sağ-sağlıklı
- 1. Çocuk: 3 yaş erkek sağ-sağlıklı
- 2. Çocuk: Hastamız



FIZIK MUAYENE

- 1 yıl erkek
- Ağırlık : 11,3 kg 75 persantil
- Boy: 76 cm 50-75 persantil
- Baş çevresi: 48 cm 75 persantil



FIZIK MUAYENE

- Destekli oturuyor.
- Gülümseme (+)
- Anne-babasını takip ediyor.
- Yabancıları tanıyor.
- Hipotonik (+)
- Ortak dikkati yok.
- DTR
 - Üst ektremite +/-
 - Alt ekstremitte -/-
- Koruyucu ektansör refleks yok.



LABORATUVAR

- Hemogram: Özellik yok
- Biyokimya: Özellik yok
- CPK: 115 u/L



Ön Tanı ?

Hangi tetkikleri istersiniz?



SANTRAL HIPOTONI

- Genetik bozukluklar
- Doğuştan metabolik hastalıklar
- MSS tutulumu ile seyreden nöromusküler hastalıklar



KLINİK İZLEM

- 6 aylıkken bakılan TFUS: Normal
- 14 aylıkken Prader Willi Sendromu açısından bakılan SNRPN geni FISH analizi normal saptandı.
- 14 aylıkken desteksiz oturabiliyor.
- Beyin MR: Normal saptandı. (18 aylık)
- EMG: Miyopati lehine bulgu saptanmadı. (18 aylık)



KLINİK İZLEM

- İşitme testi doğal saptandı.
- Plazma aminoasit patoloji saptanmadı.
- İdrar organik asit patoloji saptanmadı.
- Tandem MS: Patoloji saptanmadı



KLINİK İZLEM

- 19 aylıkken
 - Desteksiz oturabiliyor.
 - Koruyucu ekstansiyon(+)
 - Yardımsız yürüme yok. Emeklemiyor.
 - Anlamlı kelimesi yok.
 - Yabancı korkusu var.
 - Anne-babayı ayırt ediyor.
 - Parmakla işaret edebiliyor
- 2 yaş 2 aylıkken yürüyebiliyor
- 2 yaş 8 aylıkken anne-baba,kuş diyebiliyor.
Toplam 10-15 kelime konuşabiliyor.



- 29.08.2018 tüm ekson dizi analizi:
 - PURA geninde c.692T>G (p..Phe231Cys) heterozigot mutasyon saptandı.



PURA SENDROMU

- Büyüme-gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, nöbet, hipotoni ve solunum problemleriyle karakterize nadir görülen bir genetik hastalıktır.
- PURA sendromu ilk kez 2014 yılında tanımlanmıştır.
- Gen dizileme teknolojisinin kullanımının artmasıyla, önümüzdeki birkaç yıl içinde (yetişkinler dahil) daha fazla teşhis edilmesi beklenmektedir.



PURA SENDROMUNA

- PURA geni, kromozom 5'in uzun kolunda bulunur (5q31.2 konumunda).
- Bu gendeki bir yazım hatası veya genin bir kopyasının delesyonundan kaynaklanabilir.
- OD kalıtım paterni göstermektedir.



- PURA geninin birkaç farklı rolü vardır.
- Beyin, kas, kalp ve kan dahil olmak üzere tüm dokularda eksprese eden, Pur-alfa proteinini kodlar.
- Özellikle beyin gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir.



- PURA'nın işlevselliği üç PUR tipine(PUR I, PUR II ve PUR III) bağlıdır.
- PURA proteini Pur-alfa,
 - DNA replikasyonu ve transkripsiyonu
 - mRNA transportu
 - DNA onarımı gibi işlemlerde birçok düzenleyici fonksiyona sahiptir.



- Çeşitli çalışmalar Pur-alfa'nın nöronal gelişim ve farklılaşmada önemli bir rolü olduğunu göstermiştir.
- Hayvan modellerinde Pur-alfa' nın doğum sonrası beyin gelişiminde de rol oynadığı gösterilmiştir.
- Pur-alfa eksikliği olan fare modelinde, titreme ve spontan nöbetlerin ortaya çıktığı ciddi bir nörolojik fenotip gösterilmiştir.



- Son zamanlarda, heterozigot *PURA* geni bloke edilmiş farelerin yürüyüş anormallikleri, hipotoni ve hafıza eksikliği geliştirdiği bildirilmiştir.
- Nörolojik, davranışsal ve bilişsel bulgularıyla uyumlu olarak, bu hayvanların serebellum ve hipokampuslerinde azalmış sayıda nöron varlığı gösterilmiştir.



- Farklı mutasyon tipleri tanımlanmıştır.
- *PURA* mutasyonlarının genotip-fenotip korelasyonunu daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Hastalığın ağırlık derecesi ve klinik bulguları oldukça değişkendir.

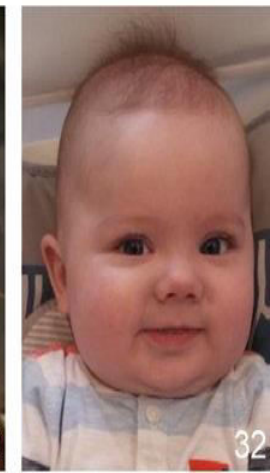
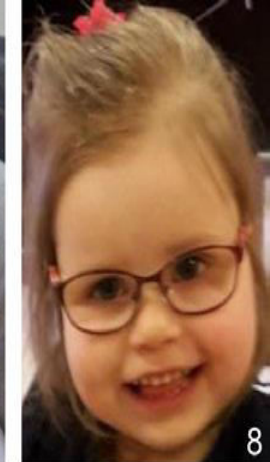
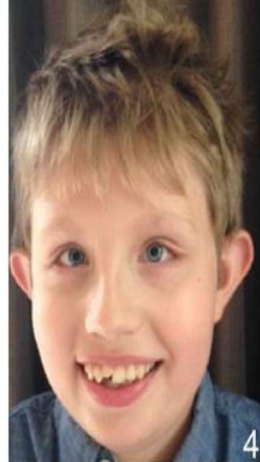


BELIRTI VE BULGULAR

○ Yüz anomalileri

- Miyopatik yüz
- Yüksek ön saç çizgisi
- Badem şeklinde palpebral fissürler
- Dolgun yanak





BELİRTİ VE BULGULAR

○ Büyüme - Gelişme

- Boy kısalığı
- Şiddetli dil ve motor geriliği
- Orta ve ağır zeka geriliği
- Çoğunda ifade edici dil gelişmez
- Basit talimatları izleyebilir (Alıcı dili daha iyi gelişir)
- İlk adım yaşı 28 ay ile 7 yaş arasında değişmektedir



BELIRTI VE BULGULAR

○ Yenidoğan problemleri

- Hipotoni
- >41 Gh doğum
- Beslenme bozuklukları
- GÖRH
- Solunum problemleri
 - Apne (%48)
 - Konjenital hipoventilasyon
- Hipersomnolans (%66)
- Hipotermi (%37)
- Hıçkırık



BELIRTI VE BULGULAR

○ Nörolojik anormallikler

- Orta ve ağır zeka geriliği
- Hipotoni
- Stereotipik el hareketleri
- Abartılı irkilme
- Epilepsi (%50)
- Gecikmiş miyelinizasyon
- Hareket bozukluğu
- Diğer beyin anormallikleri
- Periferik nöropati
- Konuşma eksikliği-geriliği



BELIRTI VE BULGULAR

- İskelet anomalisi
 - Skolyoz
 - Kalça dizplazisi
 - Hiperlaksite



BELIRTI VE BULGULAR

- Gastrointestinal anomaliler
 - Kabızlık
 - Hipersalivasyon
 - Yutma sorunları



BELİRTİ VE BULGULAR

- Kardiyak anomali
- Ürogenital anomali
- Oftalmolojik anomali
 - Şaşılık
 - Hipermetropi



BELİRTİ VE BULGULAR

- Endokrin anomali

- D vitamini eksikliği
- Diğer

- Cilt anomalisi

- Yumuşak deri



TAN₁

- Klinik ve fenotip olarak şüphe duyulan hastalarda kesin tanı moleküler inceleme ile konur



TEDAVI

- Destek tedaviler
 - Fizik tedavi desteği
 - Konuşma geriliği ve zeka geriliğine yönelik özel eğitim desteği
 - Antikonvülzan tedavi
- Tutulabilen sistemlere yönelik multidisipliner tarama ve düzenli takip yapılması önerilmektedir.



KOMPLİKASYONLAR

- Motor bozukluğu olan hipotoni (Hepsi)
 - Hipotoni şiddetli olsa da, bazı kişiler 5 yaşından sonra ambulasyon yapabilirler.
- Perinatal apne (% 55)
 - Genellikle 12 aylığa kadar gözlemlenmiştir.
 - Uzun zamanlı ventilatör desteği nadiren gerekmektedir.



KOMPLİKASYONLAR

○ Epilepsi (% 50)

- Rutin EEG yetersiz olabilir, uzun süreli video EEG gerekebilir.
- Hiperekpleksia de dahil olmak üzere epileptik olmayan hareket bozuklukları bildirilmiştir.
- Spesifik antiepileptik ilaçlarının etkinliği hakkında veri bulunmamaktadır.

○ İskelet komplikasyonları (% 39)

- Skolyoz, kalça displazisi veya diğer komplikasyonlar bildirilmiştir.
- D vitamini, kalsiyum ve fosfat seviyelerinin uygun şekilde taranması önerilir.



KOMPLİKASYONLAR

- Gastrointestinal motilite bozukluğu (GÖRH% 33; kabızlık% 50)
 - GÖRH, fundoplikasyon gerektirecek kadar şiddetli olabilir.
 - Birçok kişi, hipotoni nedeniyle oral beslenmede güçlük çeker
 - Gastrostomi tüpü yerleştirilmesi gerekebilir.
 - Kabızlık olgularda bildirilmiştir.
- Nistagmus (% 28)



KAYNAKLAR

- www.pubmed.com.tr
- www.omim.com.tr



