



Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

5 Şubat 2019
Dr. Derya Karaman





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

05/02/2019

Arş.Gör.Dr.Derya KARAMAN

OLGU

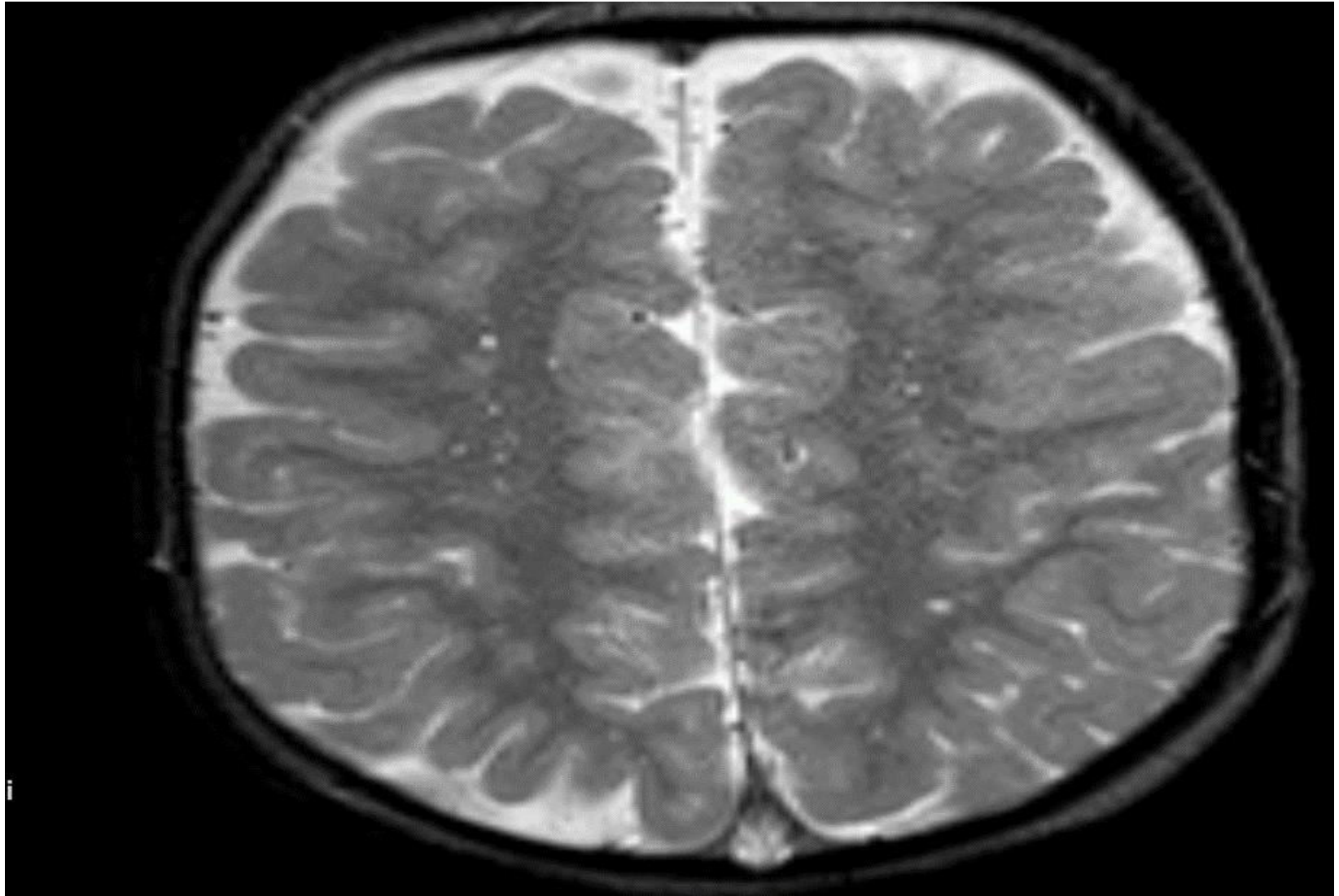
- 2 yaş kız hasta
- Şikayeti: Kaba yüz görünümü olması üzerine Mukopolisakkaridoz şüphesi ile tarafımıza yönlendirilmiş.

OLGU

- Hikayesi:3 aylıkken sakrokoksigeal teratom nedeniyle opere olan hasta, Çocuk Onkoloji bölümü tarafından takiplerine devam etmekte olduğu sırada, makrosefalisinin ve nöromotor gelişim geriliğinin olduğu farkedilmiş ve hastadan Beyin MR istenmiş.

Perivasküler alanda belirginleşme





ÖZGEÇMİŞ

- Term/baş çevresi büyük olduğu için C/S ile/ 4.835 g (>97p)
- Doğum baş çevresi: 41 cm (>97p)
- Konjenital pnömoni tanısına 10 gün YDYBÜ yatış.
- Yatışı sırasında hipoglisemi öyküsü.
- 3 aylıkken sakrokoksigeal teratom nedeniyle opere.
- 1 yaşında febril nöbet öyküsü.
- Boy, kilo, baş çevresi hep yaşıtlarından ileri.
- Sık enfeksiyon geçirme öyküsü yok.
- Diş çıkarması erken olmuş.

SOYGEÇMİŞ

- Anne:25 yaş/ sağ-sağlıklı
- Baba:30 yaş/ sağ-sağlıklı
- 1.çocuk: Hastamız
- Akraba evliliği yok.
- Ailede nöbet öyküsü yok.

FİZİK MUAYENE

- Boy: 98,5 cm (>97p)
- BÇ: 55,4 cm (>97p)
- Tartı: 18,7 kg (>97p)
- Anne BÇ: 60 cm ↑
- Diğer sistem muayeneleri doğal.
- Kas tonusu doğal.
- DTR'ler normoaktif.
- Kas gücü tüm ekstremitelerde 5/5
- Kranyal sinir muayenesi doğal.
- Nadiren klonik atım şeklinde ellerde istemsiz hareket tarifliyor.

FİZİK MUAYENE

- Baş tutma: 2 ay
- Desteksiz oturma: 8 ay
- Yardımsız yürüme: 22 ay
- Tek kelime konuşma: 7 ay
- 2-3 kelime: 20 ay
- Tuvalet eğitimi yok.

Dismorfik bulgular

- Kaba yüz görünümü
- Frontal “bossing”
- Yüksek/dar damak
- Gözler derin yerleşimli
- Künt parmaklar/kırılğan tırnaklar
- Eklemlerde hiperekstabilite (hiperlaksite)
- Skolyoz?
- Sakrokoksigeal teratom nedeniyle sakrumda op. skarı

- **Denver gelişim testi:**

Hasta 2 yaş 1 ay

Kişisel-sosyal alan: 18 ay- 2 yaş

İnce motor hareketler: 12-18 ay

Kaba motor hareketler: 12-18 ay

Dil gelişimi: 18 ay-2yaş

Özel eğitim + yarı zamanlı kreş önerildi.

PATOLOJİK BULGULAR

- Kaba yüz görünümü
- Frontal “bossing”
- Yüksek/dar damak
- Gözler derin yerleşimli
- Künt parmaklar/kırılgan tırnaklar
- Eklemlerde hipereksitabilite (hiperlaksite)
- Makrosefali
- Nöromotor gelişim geriliği



ÖNTANINIZ
NEDİR???

AŞIRI BÜYÜME SENDROMLARI

(“Overgrowth Syndromes”)

- %5 bebek, yenidoğan döneminde >4.000 g üzerinde MAKROZOMİK doğar.
- Makrozominin bilinen diyabetik anne bebeği olma ve neonatal hiperinsülinizm etyolojisi dışında; ailede makrozomi öyküsü, annenin gebelik sırasında fazla kilo alması, erkek bebek, ailede sosyoekonomik düzeyin iyi olması gibi nedenler de sayılabilir.

AŞIRI BÜYÜME SENDROMLARI

("Overgrowth Syndromes")

- Patolojik aşırı büyüme, prenatal dönemde de postnatal dönemde de görülebilir.
- **Nedenleri arasında;**
 - ✓ İntrensek sellüler hiperplazi (hücre sayısında artış)
 - ✓ Normal sayıdaki fetal hücrelerde hipertrofi
 - ✓ İnterstisyel aralıkta artış veya hepsinin bir arada olması sayılabilir.

AŞIRI BÜYÜME SENDROMLARI

(Overgrowth Syndromes)

- **Aşırı büyüme ile giden sendromlar;**

- ✓ Sotos Sendromu
- ✓ Malan Sendromu
- ✓ Marshal-Smith Sendromu
- ✓ Weaver Sendromu
- ✓ Simpson-Golabi-Behmel Sendromu
- ✓ Perlman Sendromu
- ✓ Bannanay-Riley-Ruvalcaba Sendromu
- ✓ PI3K-ilişkili Sendromlar
- ✓ Proteus Sendromu
- ✓ Beckwith-Wiedemann Sendromu
- ✓ Fragile-X Sendromu

AŞIRI BÜYÜME SENDROMLARI

("Overgrowth Syndromes")

- **Bu sendromların ortak özellikleri arasında;**

- Yenidoğan döneminde görülebilir, postnatal dönemde de sebat edebilir.
- Hem boy hem kiloyu etkileyebilir.
- Çoklu karakteristik dismorfik bulgular gösterebilir.
- Bazı hastalarda zeka geriliği eşlik edebilir.
- İlerleyen yaşlarda kanser gelişebilir.

SOTOS SENDROMU

(Serebral Gigantizm Sendromu)

- Sotos Sendromu; çocuklarda aşırı büyüme, öğrenme güçlüğü, zihinsel ve hareket kabiliyetinde gerilik ve tipik yüz görünümü ile seyreden bir genetik hastalıktır.
- Sotos ve arkadaşları tarafından 5 vakalık bir hasta grubu ile 1964 yılında tanımlanmıştır.

ETYOLOJİ

- SOTOS sendromu; otozomal dominant karakterde kalıtsal geçişlidir.
- Ebeveynlerden çocuğa geçiş olsa da, vakaların çoğunluğu sporadiktir.
- 5q35 lokusundaki NSD1 (nuclear receptor SET-domain-containing protein) genindeki mutasyonlar, Sotos Sendromlu vakaların yüzde 90'ında görülmektedir. Bunun dışında kalan olgularda etyoloji henüz aydınlatılamamıştır.

ETYOLOJİ

- NSD1 geninin görevi; histon metil transferaz görevi gören bir protein kodlamaktır.
- Histon metiltransferazlar; histon adı verilen yapısal proteinleri değiştiren (metilasyonunu sağlayan), DNA'ya bağlanan ve kromozomlara şekil veren enzimlerdir.
- NSD1 proteini de; normal büyüme ve gelişme, mental retardasyon ile ilgili genlerin aktivitesini kontrol eder.

FİZİKSEL BULGULAR

- **Genel durum:**

- ✓ Değişken mental kapasite (IQ:40-129, ort.78)
- ✓ Genel durumları kötü olabilir, hipotoni, hiperrefleksi

- **Büyüme-gelişme:**

- ✓ Anne karnında normalden iri bebek
- ✓ Boy ve kilo >97p
- ✓ İleri kemik gelişimi
- ✓ El ve ayaklarda büyüklük

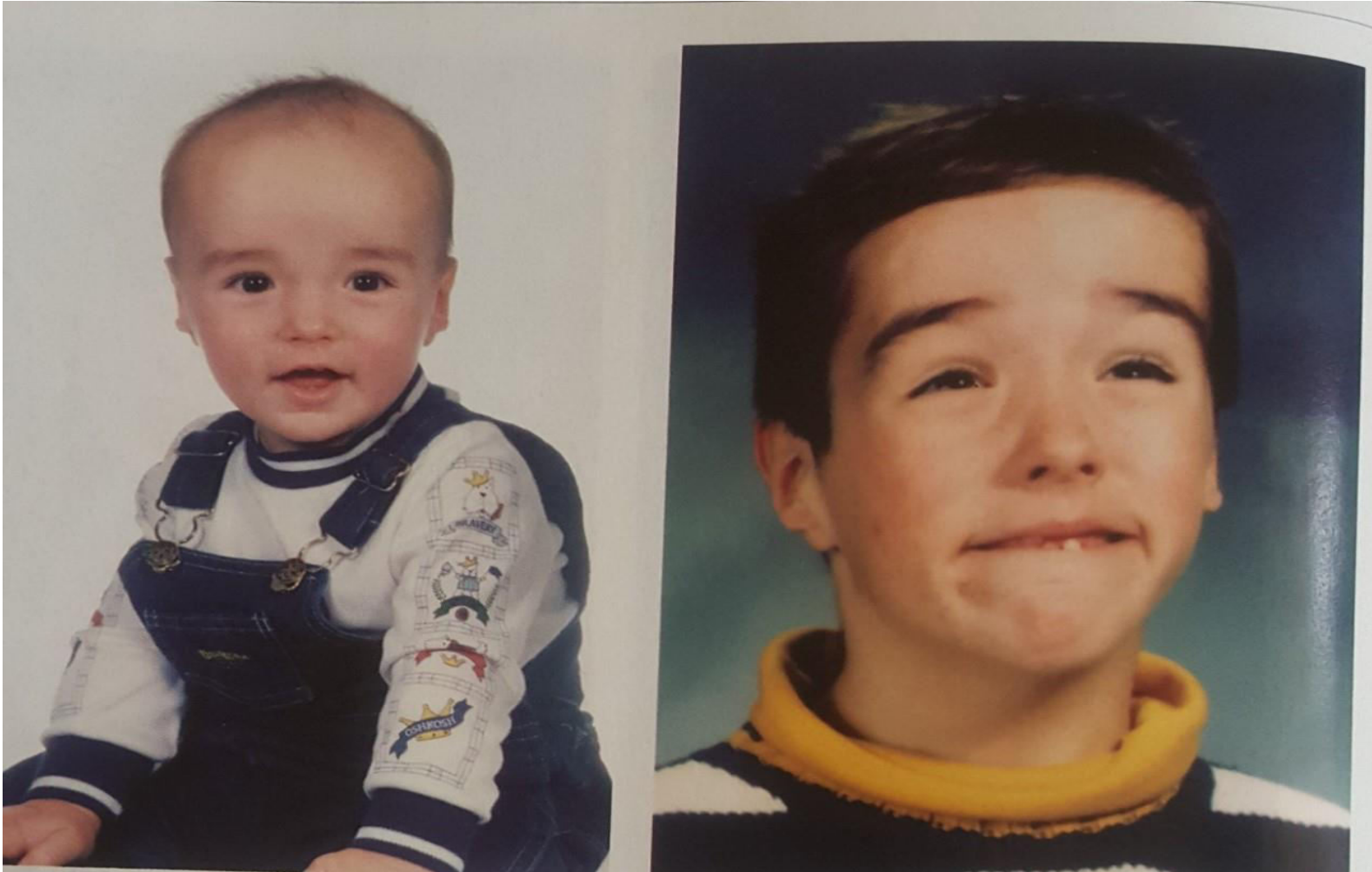
- **Kraniyofasyal:**

- ✓ Prenatal dönemde başlayan makrosefali
- ✓ Serebral ventriküllerde hafif dilatasyon
- ✓ Korpus kallozum agenezisi ve diğer yapısal beyin anomalileri eşlik edebilir.
- ✓ Frontoparyetalde seyrek saç
- ✓ Açıklığı aşağı bakan palpebral fissürler
- ✓ Hipertelorizm
- ✓ Belirgin çene
- ✓ Dar damak
- ✓ Dişlerde erken çıkma
- ✓ Özellikle burun, yanak ve periorbital bölgede flushing

- **Diğer:**

- ✓ Ortopedik problemler (%60)
- ✓ Pes planus, genu valgus
- ✓ İnce kırılğan tırnaklar

SOTOS SENDROMU



SOTOS SENDROMU- Seyir

- Hastaların öyküsünde; yenidoğan döneminde beslenme ve solunum problemleri.
- İştah ve sıvı alımı fazla.
- Gelişim basamaklarında gecikme;
 - ✓ Ortalama 9 aylıkken oturma
 - ✓ 17 aylıkken yürüme
 - ✓ 25 aylıkken tek kelimelik konuşma
 - ✓ Motor ve sözel becerilerde gecikme

SOTOS SENDROMU-Seyir

- Davranış sorunları (agresiflik, tekrarlayıcı hareketler,okb)
- Entelektüel düzeyde etkilenim, etkilenmese bile ifade edici dilde gecikme
- Ergenlik döneminde sosyalleşme sorunları
- Kardiyak ve renal anomaliler
- Görme ve işitme sorunları
- Skolyoz
- Febril veya afebril nöbet

SOTOS SENDROMU-Seyir

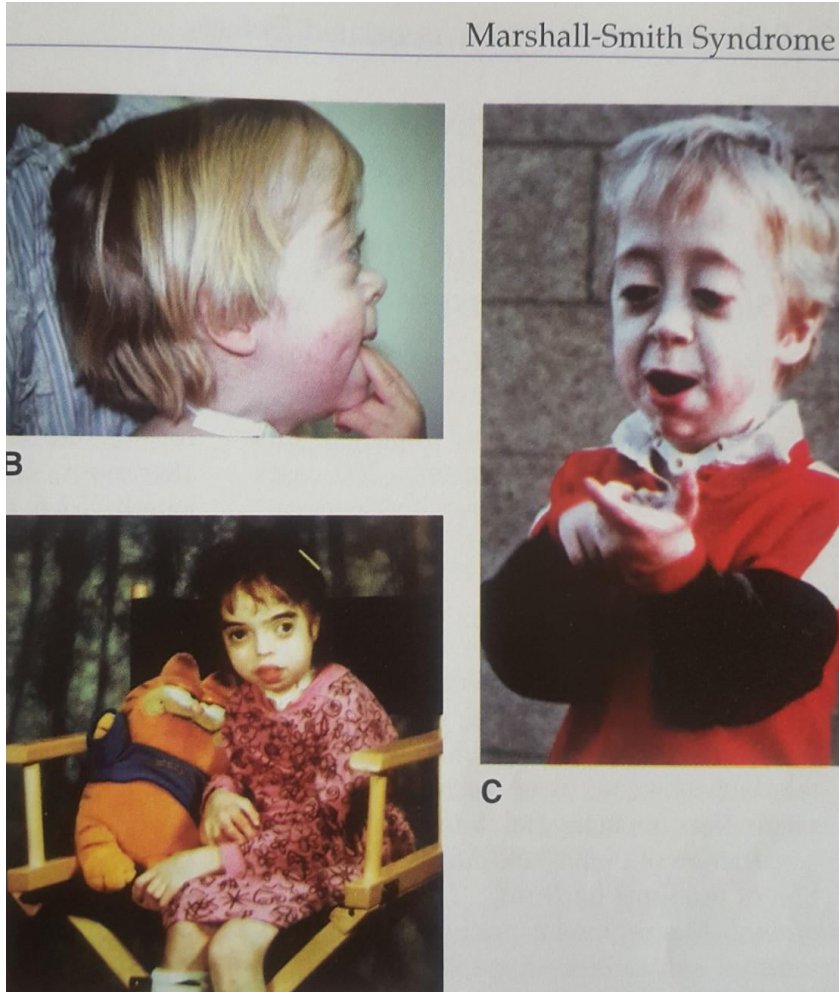
- Etiyolojisinde rol oynayan protoonkogen NSD1 geninin somatik mutasyonları, birçok tümör tiplerinde tanımlanmış.
- Örneğin; AML, Nöroblastom, presakral ganglionörom, sakrokoksigeal teratom ,küçük hücreli akciğer kanseri bu sendroma eşlik edebilir. Fakat bu riske rağmen %3 Sotos sendromu olan hastada kanser gelişmiş olduğundan rutin bir onkolojik tarama önerilmiyor.

Malan Sendromu



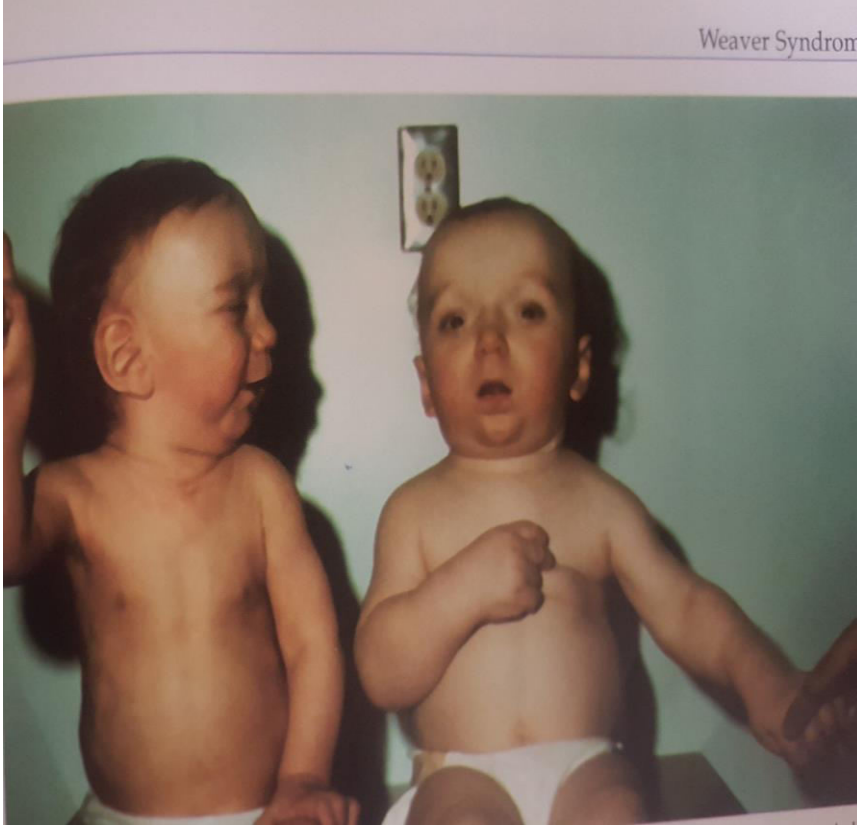
- Makrosefali
 - >97 p boy
 - Uzun dar yüz/belirgin çıkık alın
 - İleri kemik yaşı
 - Gelişim geriliği-zeka geriliği
 - Nöbet öyküsü
-
- *NFIX* gen mutasyonu

Marshall-Smith Sendromu



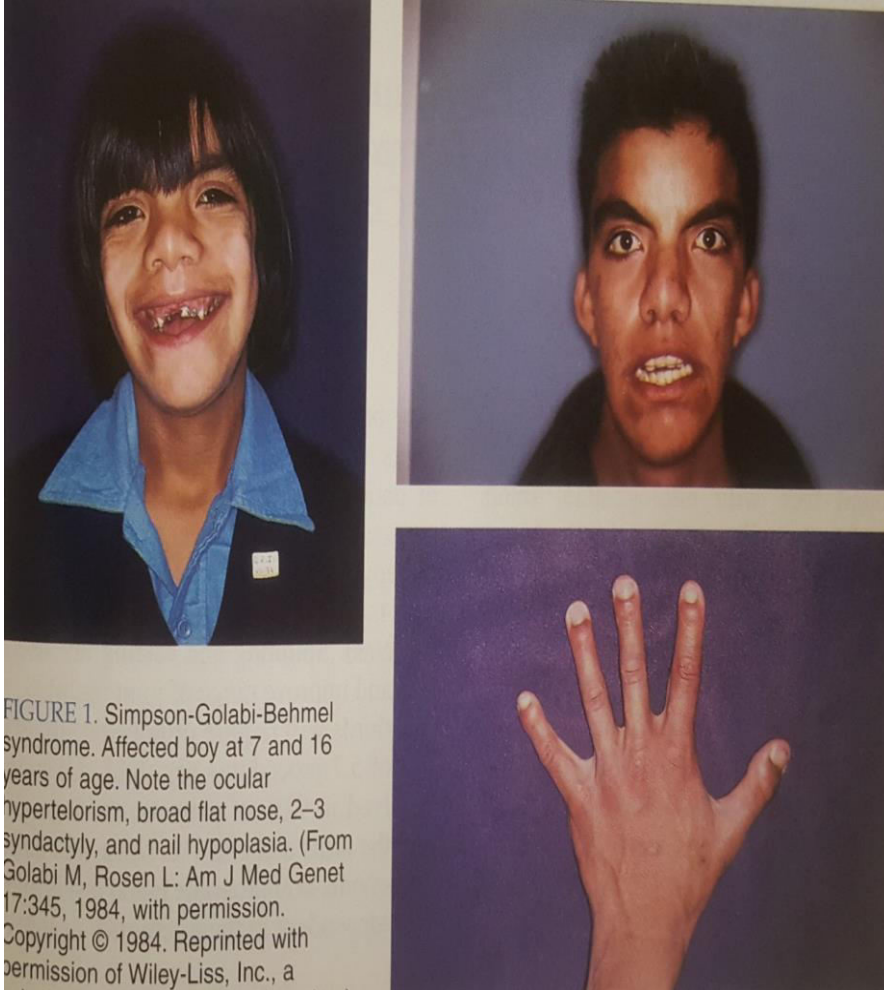
- Hızlı kemik maturasyonu
 - Belirgin geniş alın
 - Gür kaşlar
 - Dışarı çıkık gözler
 - Gelişim geriliği-zeka geriliği
 - Kanseri riski(örn. Wilms tm)
-
- NF1 geninde dominant-negatif mutasyon

Weaver Sendromu



- Prenatal dönemde başlayan irilik
 - Hızlı kemik maturasyonu
 - Geniş distal uzun kemikler
 - Kamptodaktili (parmaklar fleksiyonda-pençe el)
 - Hipertelorizm
 - Belirgin uzun filtrum/relatif mikrognati
 - Yumuşak/gevşek cilt
 - Çıkık alın/düz oksiput/büyük kulaklar
 - Konjential kalp hast. (VSD-PDA..)
-
- EZH2 geninde mutasyon-tm yatkınlığı (özellikle hematopoetik)

Simpson-Golabi-Behmel Sendromu



- Hipertelorizm/epikantus
 - Kısa geniş burun/yarık damak-dudak
 - Sindaktili/polidaktili
 - Kısa/geniş eller-Hipoplazik tırnaklar
 - Vertebral anomaliler/skolyoz
 - Korpus kallozum agenezisi/bilateral ventrikülomegali
 - Organomegali
-
- Heparin sülfat proteoglikanını kodlayan GPC3(glypican3)geninde X'e bağlı bozukluk

Perlman Sendromu



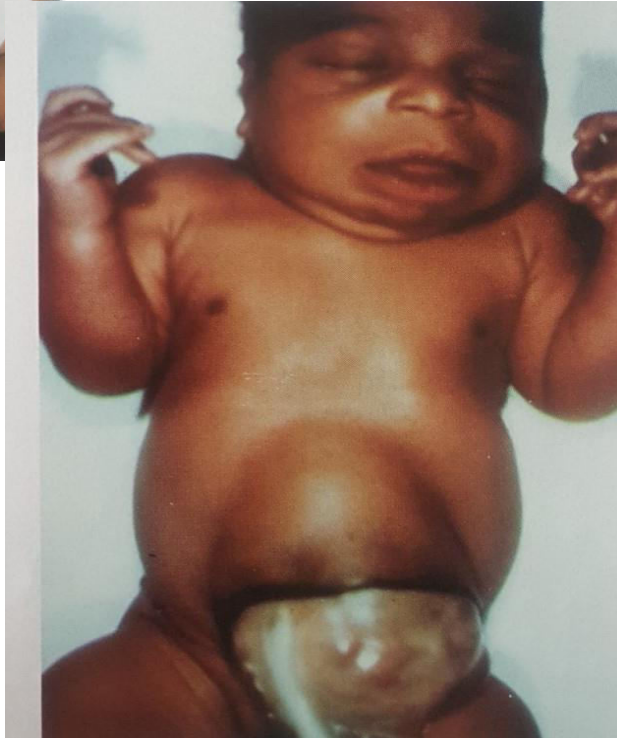
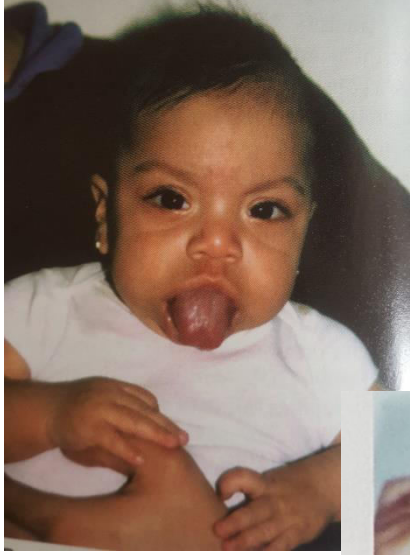
- Polihidramnioz, fetal aşırı büyüme, hipotoni, neonatal makrozomi, yüksek neonatal mortalite.
- Makrosefali, visseromegali, kriptorşidizm
- Geniş-düz burun, çıkık alın, düşük kulak
- Renal displazi, küçük yaşta Wilms tm. yatkınlığı
- DIS3-like ekzonükleaz 2'de mutasyon

Proteus Sendromu



- Vücudun tümünde ya da bir kısmında aşırı büyüme
 - Makrosefali
 - Deride hiperpigmente alanlar, hemanjiomlar, lipomatöz lezyonlar
 - «Serebriform connective tissue nevi» patognomonik
-
- AKT1 genindeki somatik mutasyona bağlı gelişir.

Beckwith-Wiedemann Sendromu



- Makrozomi
 - Hemihipertrofi
 - Karın duvarı defektleri (umbilikal herni, omfalosel)
 - Hipoglisemi
 - Visseromegali
 - Embriyonel tm gelişim riskinde artış.
-
- %80 hastada neden; kromozom 11p15.5 de lokalize büyüme düzenleyici genlerin (CDKN1C, KCNQ1OT1, ICR1, H19) ekspresyonunu etkileyen birçok genetik ve epigenetik değişiklik.

Fragile-X Sendromu



- Entelektüel kapasiteleri düşük, davranış ve konuşma sorunları
 - Otizm-hiperaktivite
 - Makroorşidizm
 - Büyük kulaklar
 - Hızlı büyüme
-
- X kromozomu üzerindeki *FMR1* geninde mutasyon sonucu CGG tekrar sayısının >200 olmasıyla klinik bulgular ortaya çıkar.

PI3K-ilişkili Megalensefali Sendromları

MCAP:

- Megalensefali
- Kapiller malformasyon

MPPH:

- Megalensefali
- Polimikrogiri
- Polidaktili
- Hidrosefali

- Bu iki aşırı büyüme sendromunda ortak olarak; konjenital veya erken postnatal megalensefali, ilerleyici ventrikülomegali (hidrosefaliye ilerleyebilir.), serebellar tonsillerde sarkma (chiari malformasyonuna ilerleyebilir.), kortikal beyin anomalisi (polimikrogiri) görülebilir.

Bannanay-Riley-Ruvalcaba Sendromu



Fig 1. Patient with BRRS. Note macrocephaly, ocular hypertelorism, long philtrum, broad mouth, thin upper lip, and relative micrognathia.



Fig 2. Lentiginos on glans and shaft of penis.

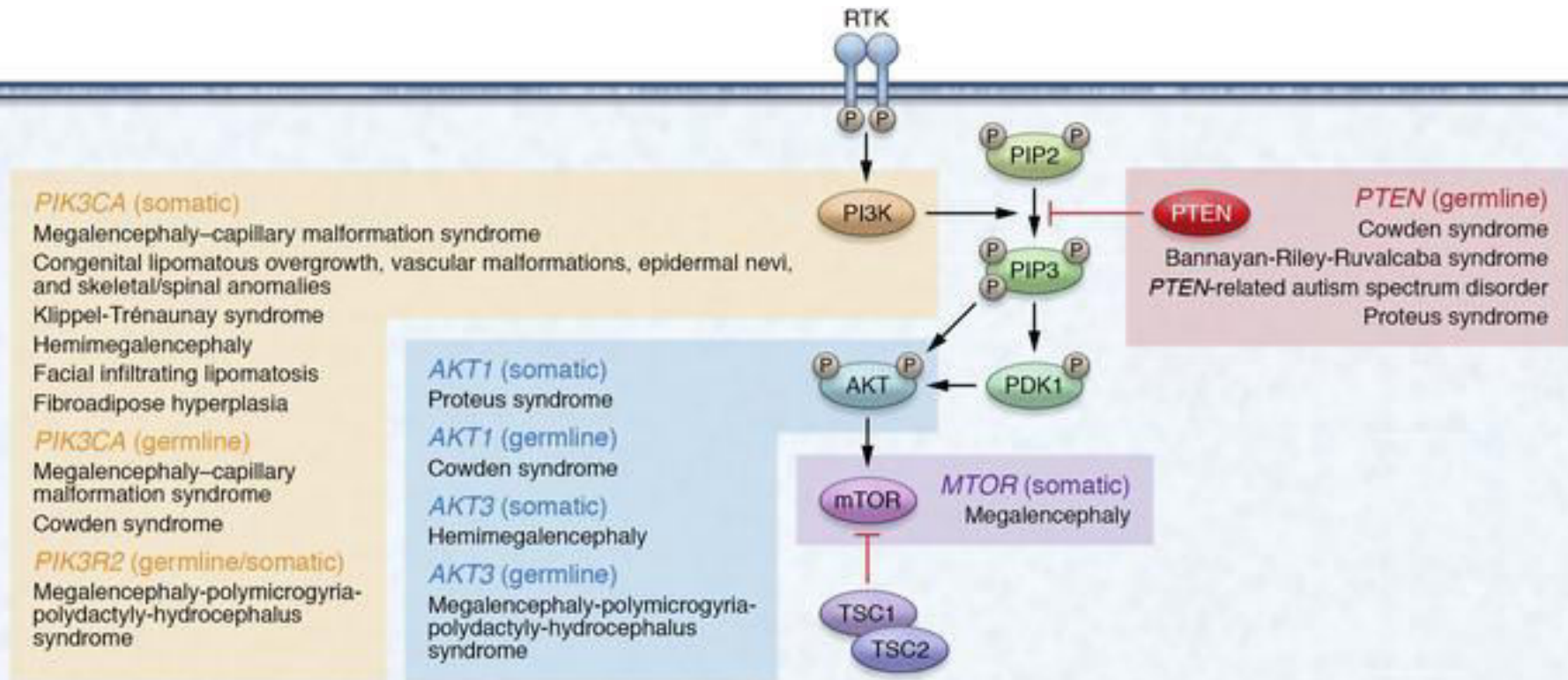


Fig 3. Subcutaneous nodule under the medial malleolus of right lower leg (arrow).



- Makrosefali, hipertelorizm, ince üst dudak, uzun filtrum, göreceli mikrognați
- Kütanöz lezyonlar (peniste pigmente maküller, cafe-au-lait lekesi)
- Vasküler malformasyonlar
- Kolonda polip, Hashimoto tiroiditi
- Hipotoni, nöromotor gelişim geriliği, mental gerilik, konuşma gecikmesi %70 hastanın ortak bulgusu.
- PTEN gen mutasyonu

PTEN-opatiler



- Makrosefali + Otizm/ Gelişim geriliği : Germline Pten Mutasyonu
- PTEN gen mutasyonu olan hastalar; hayatları boyu meme, tiroit, renal, endometrial kanserler açısından normal popülasyona göre daha yüksek risk altındadır.

TEŞEKKÜRLER..