



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi

Olgu Sunumu

11.09.2019

Araş. Gör. Dr. Gözde ÖRÇEN



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Servis Olgu Sunumu

11.09.2019

Araş. Gör. Dr. Gözde ÖRÇEN

Araş. Gör. Dr. Aslıhan EROĞLU ZAMAN

OLGU

- 1 ay 14 günlük erkek bebek
- Kurumumuz dışında bir hastanede, bilinen bir hastalığı olmayan 23 yaşındaki G1P1Y1D0K0 anneden 39+5 GH'da C/S ile 2380 gr olarak doğmuş. Rengi mormuş. Aspire edilip, kurulanmış. Serbest oksijen ile rengi pembeleşmiş. Prenatal tanılarında pulmoner venöz dönüş anomalisi , perinatal asfiksisi olan hasta YDYBÜ'mize yatırılmış.

ÖZGEÇMİŞ:

- **Prenatal:**Anne gebeliğinde düzenli kontrollere gitmemiş.Enfeksiyon öyküsü mevcut değil.
- **Natal:**C/S 39+5 GH APGAR 1.dk:6 5.dk:10 Canlandırma:serbest akış oksijen.
- **Postnatal:**K vit+ göz bakımı+ hepatit B+

SOYGEÇMİŞ:

- **Anne:** 23 yaş,SS
- **Baba:** 23 yaş,SS
- **Hastamız:** 1.çocuk
- Ölen kardeş öyküsü yok.
- Anne ve baba arasında akrabalık yok.

Fizik Muayene

Ateş: 36, 1

SPO2: 95

TA: 70/31 mmHg

KTA: 149 /dk

D.Ağırlığı: 2380 gr (3<p)

Boy: 44 cm (3<p)

BÇ: 34 cm (10-50 p)

Fizik Muayene

Genel durum: İyi-orta, **hipotonisi** mevcut.

Deri: Turgoru doğal. KDZ<2 sn. Solukluk, morarma yok.

Baş ve boyun:Saç ve saçlı deri doğal.**Ense saç çizgisi düşük.**Ön fontanel açık,normal bombelikte. **Arka fontanel geniş ve açık,sagital sutur başın arkasına kadar açık.Yüksek ve geniş alın.Yele boyun mevcut.**

Gözler:IR+/+.**Proptoz+.**Korneal bulanıklaşma mevcut.Göz içi basınç yüksek.Epikantal katlantı.Hipertelorizm.

KBB:Bilateral **kulaklar düşük yerleşimli.**Burun pasajları açık.Tonsillloorofarenks doğal.**Retrognatisi ve mikrognatisi mevcut.Burun kökü basık.**

KVS: S1+S2 doğal. Ek ses ve üfürüm duyulmadı.

Ekstremiteler: **Meme başları ayırık,talipes varus+Bilateral simian çizgileri mevcut.**

Nöromuskuler sistem:**Emme,yakalama ve moro refleksi hafif azalmış.**

Genital muayene:Haricen erkek,**hipospadias mevcut ve sağ testis non palpable.**

Diğer sistem muayenelerinde özellik yok.

Laboratuvar Bulguları

Hemogram			Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	İf
WBC	5,0	x10 ³ /μL	eGFR (CKD-EPI Pediatrik)	30		mL/dk/1.73m ²	
NEU	1,9	x10 ³ /μL	Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	67,4	D	mg/dL	
NEU %	37,3	D %	Ürea	10,25	D	mg/dL	
LYM	2,2	x10 ³ /μL	BUN (Kan üre azotu)	5	D	mg/dL	
LYM %	44,0	Y %	Kreatinin	0,55	D	mg/dL	
MONO	0,7	x10 ³ /μL	AST (SGOT)	136,7	Y	U/L	
MONO %	13,3	%	ALT (SGPT)	61,3	Y	U/L	
EOS	0,2	x10 ³ /μL	GGT	88	Y	U/L	
EOS %	4,8	%	ALP (Alkalen Fosfataz)	158	Y	U/L	
BASO	0,0	x10 ³ /μL	LDH	699	Y	U/L	
BASO %	0,6	%	Bilirubin, Total	5,85	Y	mg/dL	
NRBC	0,01	x10 ³ /μL	Bilirubin, Direkt	0,55	Y	mg/dL	
NR/W	0,3	/100WBC	Bilirubin, İndirekt	5,3	Y	mg/dL	
RBC	4,48	x10 ⁶ /μL	Protein, Total	53,30	D	g/L	
HGB	15,1	g/dL	Albumin	30,79	D	g/L	
HCT	44,3	%	Sodyum (Na)	138,2		mmol/L	
MCV	99,1	Y fL	Potasyum (K)	3,89		mmol/L	
MCH	33,8	Y pg	Globulin	22,51		mg/L	
MCHC	34,1	g/dL	Klor (Cl)	106,6		mmol/L	
PLT	250	x10 ³ /μL	Kalsiyum	8,5	D	mg/dL	
MPV	7,2	D fL	Düzeltilmiş Sodyum	137,7			
RDW	16,6	Y %	Magnezyum (Mg)	1,7	D	mg/dL	
RDW-SD	58,2	Y fL	Fosfor (P)	4,92	Y	mg/dL	
			Ürik asit	3,18	D	mg/dL	
			Düzeltilmiş Kalsiyum	9,24		mg/dL	
			CRP	1,59		mg/L	

Laboratuvar Bulguları

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerleri
Serbest T3	2,45	D	pg/mL	2,6 - 4,37
Serbest T4	0,57	D	ng/dL	0,61 - 1,2
TSH	0,551		μIU/mL	0,38 - 5,33

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
Parathormon	23,5		pg/mL	12 - 88
B12 Vitamin Düzeyi	910	Y	pg/mL	145 - 505

Test Adı	Sonuç
Protrombin Zamanı	
PTZ(Protrombin Zamanı)	15,6
PTZ (Aktivasyon)	77
PTZ (INR)	1,20
APTT	33,4

Test	Sonuç
Yenidoğan Kan Grubu+Direkt Coombs	
Kan Grubu	A
Rh Tayini	Rh(+)
Direkt Coombs	NEGATİF(-)

Test Adı	Sonuç
Prokalsitonin	0,18

Patolojik Bulgular

- Dismorfik yüz görünümü (geniş ve çıkık alın,yele boyun,basık burun kökü,hipertelorizm,epikantus)
- Hipotoni
- AST,ALT yüksekliği
- Konjenital glokom
- Fontanel açıklığı
- Hipotiroidi

Ön tanılar?
Ek tetkik?



Klinik İzlem

- Solunum sıkıntısı olan hasta N-CBAP 'a alındı.Solunum sıkıntısı gerileyince hood içinde takip edilmeye başlandı.Emme refleksi zayıf olduğu için OG ile beslenmeye başlandı.
- Bu süreçte TFUS ve ek organ anomalileri açısından yapılan Batın USG normal olarak saptandı.
- Çocuk Kardiyoloji tarafından yatak başı yapılan EKO sonucu ASD+PDA saptanan hastada pulmoner venöz dönüş anomalisi saptanmadı.
- Göz hastalıkları tarafından yapılan muayenesinde göz içi basınç yüksek saptandı.Optik disk ve makulası doğal.Betoksolol damla ile göz içi basıncı kontrol altına alındı.Glokom takibi planlandı ve glokom cerrahisine uygun olduğu söylendi.

Klinik İzlem

- Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na danışılan hastadan kromozom ve DNA analizi için kan Metabolik taraması gönderildi. Takipsiz gebelik olduğundan TORCH enfeksiyonları açısından TORCH taraması gönderildi. Negatif olarak sonuçlandı.
- Yapılan kranial MR incelemesinde : Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlılığı saptanmadı. **Korpus kallozum genu ve korpus anterioru ince görünümde izlenmiş olup, Korpus posterior ve splenium izlenmedi.** intrakranial kanama saptanmadı.
- Kemik survey normal sonuçlandı.

Klinik İzlem

- VLCFA serum düzeyi bakıldı :
- C 26:0 6,36 $\mu\text{mol/L}$ (referans 0-105,0) ARTMIŞ
- C 22:0 21,08 $\mu\text{mol/L}$ (referans 0-105,0)
- C 24:0 40,98 $\mu\text{mol/L}$ (referans 0-80,0)
- C24/C22 Oranı :1,94 (referans 0,51-1,19) ARTMIŞ
- C26/C22 Oranı:0,302 (referans 0,006-0,014) ARTMIŞ

Klinik İzlem

- T4 0,8mg/dL, TSH 0,78mIU/mL olarak sonuçlanınca Çocuk Endokrinolojiye danışıldı. Annenin TSH düşük T3 normal baş çevresi ölçümü persantili ile beraber değerlendirilince hastamızda panhipopituitarizm, santral hipotiroidi düşünüldü.
- Tiroid sintigrafisi yapıldı: Normal lokalizasyonda ileri derecede azalmış aktivite tutulumu gösteren tiroit bezi ile uyumlu olarak değerlendirildi.
- Hipofiz MR istendi: Nörohipofiz normal lokalizasyondadır. Hipofiz gland yüksekliği normaldir. İnfindibulum doğal değerlendirildi. Hipofiz gland düzeyinde belirgin adenom izlenmedi. İnceleme hipofiz glanda yönelik elde edildiğinden verteks düzeyi değerlendirilememektedir.

Klinik İzlem

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
ACTH	46,8	Y	pg/mL	0 - 45
Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
TSH	0,561		μIU/mL	0,38 - 5,33
Prolaktin	19,24	Y	ng/mL	2,64 - 13,13
Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
Kortizol	7,94		μg/dL	
			μg/dL	6,7 - 22,6
			SABAH μg/dL	< 10
			AKSAM	
Serbest T3	2,13	D	pg/mL	2,6 - 4,37
Serbest T4	0,62		ng/dL	0,61 - 1,2
			AKSAM	
FSH	4,40		mIU/mL	1,27 - 19,26
LH	32,65	Y	IU/L	1,24 - 8,62
Estradiol (E2)	< 10		pg/mL	
	<		pg/mL	< 31,5
Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
TSH	0,656		μIU/mL	0,38 - 5,33

İdrar ve Vücut Sıvısı

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Ozmolarite (İdrar)	50,08		mOsm/kg
Sodyum (İdrar)	10		mmol/L
Üre (İdrar)	176		mg/dL
Glukoz (İdrar)	2,0		mg/dL
Üre Nitrojen (UUN) (İdrar)	82		mg/dL
Kreatinin (İdrar)	7,83		mg/dL

Klinik İzlem

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Değerler
IGF-1 (Somatomedin-C)	18,3		ug/L	15 - 140
IGFBP-3 (İnsülin like growth faktör bağlayan	771	D	ng/mL	1177 - 4171

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Tam İdrar Analizi (TİT)			
FİZİKSEL ANALİZ			
Renk	ACIK SARI		
Bulanıklık	BERRAK		
pH	5,0		
Dansite	1,003		
Kan	NEGATİF(-)		
Lökosit	Eser		
Glukoz	NEGATİF(-)		
Protein	NEGATİF(-)		mg/dL
Bilirubin	NEGATİF(-)		mg/dL
Keton	NEGATİF(-)		mg/dL
Nitrit	NEGATİF(-)		
Urobilinojen	Normal		
Askorbik Asit	Negatif		mikromol/L

0,176 mikromol/L üzerindeki askorbik asit değerlerinde, idrarda Glukoz, kan ve nitrit negatifliği

MİKROSKOPİK ANALİZ

Bakteri	<1	
Yassı Epitel	<1	/HPF
Eritrosit	1	/HPF
Lökosit	2	/HPF

Test Adı	Sonuç	Durum	Birim
Ozmolarite (İdrar)	108,85		mOsm/kg
Protein (İdrar)	10,19		mg/dL
Albumin (İdrar)	0,31		mg/dL
Sodyum (İdrar)	46		mmol/L
Albumin / Kreatinin Oranı	84,93		mg/g kreatini
Potasyum (İdrar)	4		mmol/L
Klor (İdrar)	71		mmol/L
Kalsiyum (İdrar)	2,9		mg/dL
Üre (İdrar)	98		mg/dL
Amilaz (İdrar)	8		U/L
Glukoz (İdrar)	1,8		mg/dL
Üre Nitrojen (UUN) (İdrar)	46		mg/dL
Kreatinin (İdrar)	3,65		mg/dL
Magnezyum (İdrar)	0,09		mg/dL
Ürik Asit (İdrar)	12,11		mg/dL
Fosfor (İdrar)	3,69		mg/dL

Klinik İzlem

- Hastanın kan sonuçlarında ALT ve AST yüksekliği çocuk gastroenterolojiye danışıldı. Ek öneride bulunulmadı.
- Hastanın 4'lü kafa grafisi değerlendirilmesi yapıldı. Kafa kemiklerinde hipoplazi görüldü.
- Yapılan tüm tetkikler sonucunda **Zellweger Sendromu** ön planda düşünülen hastamız metabolik açıdan değerlendirilmesi ve tedavisi için Ankara Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümüne sevk edildi.



ZELLWEGER SENDROMU

- Peroksizomal hastalıklar, biyogenez kusurları ya da peroksizomal proteinlerin yapılamamasına bağlı olarak oluşan ve enzim aktivitelerinde eksiklikler ile ortaya çıkan hastalıklardır.

PEROKSİZOMAL BİYOGENEZ BOZUKLUKLARI

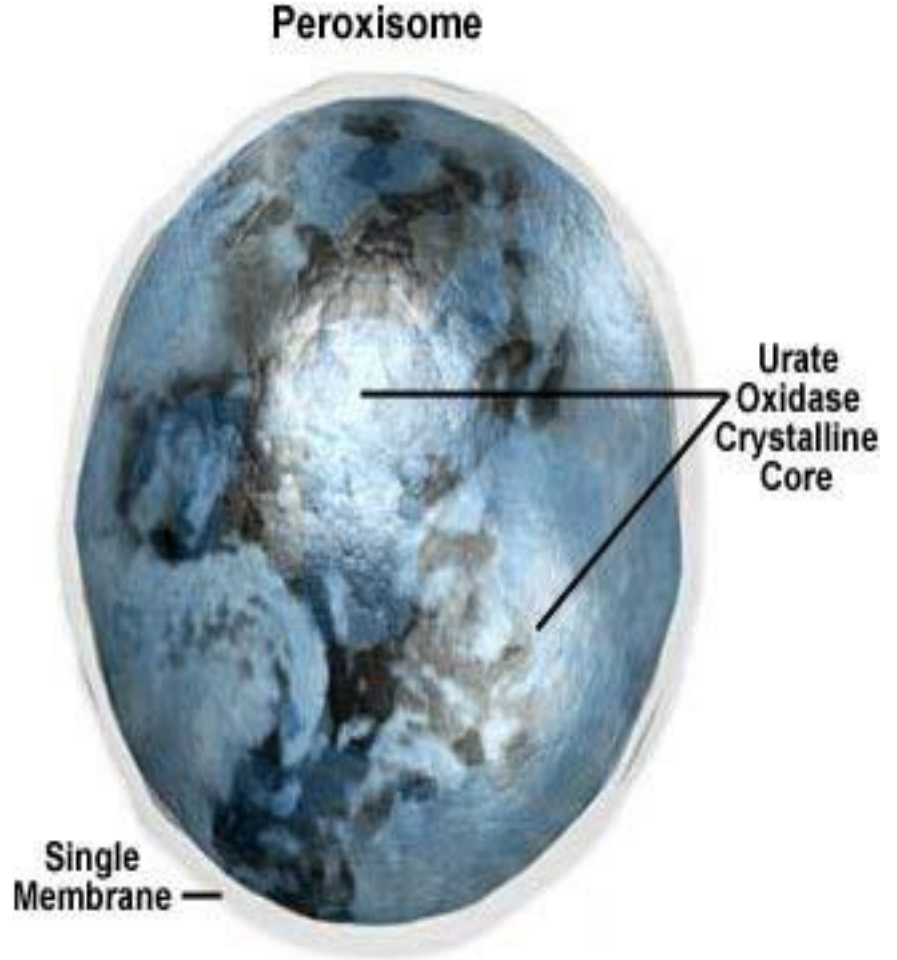
- Zellweger sendromu
 - Neonatal Adrenolökodistrofi
 - İnfantil Refsum Hastalığı
 - Rizomelik Kondrodisplazi
- Punktata Tip 1

TEKLİ PEROKSİZOMAL ENZİM EKSİKLİKLERİ

- X'e Bağlı Adrenolökodistrofi
- Refsum Hastalığı
- Psödoneonatal Adrenolökodistrofi
- D-Bifonksiyonel Protein Eksikliği
- Rizomelik Kondroplazi Tip II
- Rizomelik Kondroplazi Tip III
- Alpha-metil-KoA Rasemaz Eksikliği
- Peroksizomal Sterol Taşıyıcı Protein-X Eksikliği
- Akatazalemi
- Hiperoksalüri Tip I

PEROKSİZOMLAR

- Peroksizomlar çapı 0,5-1.2 mikron arasında değişen, küre biçimli membranla çevrilmiş organellerdir.
- Çok uzun zincirli yağ asitlerinin B-oksidasyonu, 3-metil yağ asitlerinin(fitanik asit) alfa oksidasyonu, eterlipidlerin, izoprenoidlerin, kolesterol ve safra asitlerinin biyosentezinden sorumludur.
- Oksijene bağlı reaksiyon hücreyi serbest radikallerin etkisinden korumak üzere gerçekleşir. Açığa çıkan H_2O_2 katalazla metabolize edilir.



EPİDEMİYOLOJİ

- Peroksizomal bozukluklar 10000 canlı doğumda 1-5 kişide görülürler.
- X'e bağlı adrenolökodistrofi en sık görülen peroksizomal hastalıktır.(ABD'de 1:17.000)
- Zellweger Sendromu erken infant dönemde en sık rastlanan peroksizomal hastalıktır.(İnsidans 1:50.000-100.000)

Zellweger Sendromu

- Serebrohepatorenal Sendrom
- Görülme sıklığı 1 / 100.000
- Otozomal resesif geçer. Yenidoğan döneminde ortaya çıkar.
- Zellweger'de genetik kusur PXR 1 geninin mutasyonundan kaynaklanmaktadır.

Patogeneze

- Oluşan moleküler genetik bozukluk hücre içerisinde peroksizom organellerinin biyogeneğinde rol alan PXR1 reseptörünü (bir başka deyişle PXMP1) kodlayan “PeroXisomal Membrane Protein 1” geni veya PAF1 “Peroxisomal Assembly Factor 1” geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlardır.

Patogenez

- PXR1 reseptörü lipid metabolizması ve hücre içi metabolik oksidasyon reaksiyonlarında rol alan peroksizomal enzimlerin organel içine taşınması için gereklidir.
- Bu nedenle çoklu enzim disfonksiyonu ağır bir tabloya yol açar.
- Moleküler tanı doğrudan PXMP1 ve/veya PAF1 genlerinin sekanslanması ile mümkündür

Klinik Bulgular

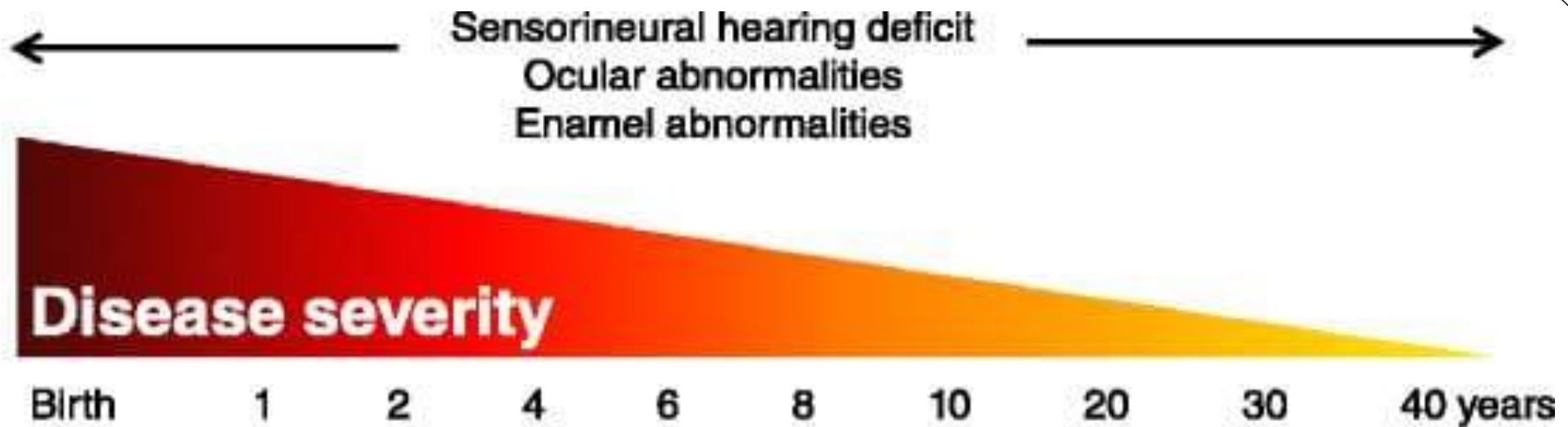
Ağır nörolojik tutulum, ağır hipotoni, güçsüzlük, konvülziyonlar, beslenme güçlüğü

Tipik yüz yapısı: Yüksek alın, geniş ön fontanel, küçük çene, epikantal kıvrım, yukarı kıvrımlı palpebreal fissürler, hipoplastik supraorbital görünüm

Göz bulguları: Retinitis Pigmentosa, katarakt, glokom, Brushfield lekeleri, optik displazisi

Hepatomegali, renal kistler, GİS kanamaları, solunum yolu enfeksiyonlarına ve karaciğer yetmezliği gibi sistemik komplikasyonlara meyil





Presentation

Neonatal-
infantile



Severe hypotonia
Epileptic seizures
Neuronal migration defects
Failure to thrive
Hepatomegaly
Hepatic dysfunction (jaundice)
Coagulopathy
Craniofacial dysmorphism

Childhood



Mild hypotonia
Leukodystrophy
Developmental delay
Failure to thrive
Hepatomegaly
Hepatic dysfunction
Coagulopathy
Craniofacial dysmorphism
Adrenal insufficiency

Adolescent-adult



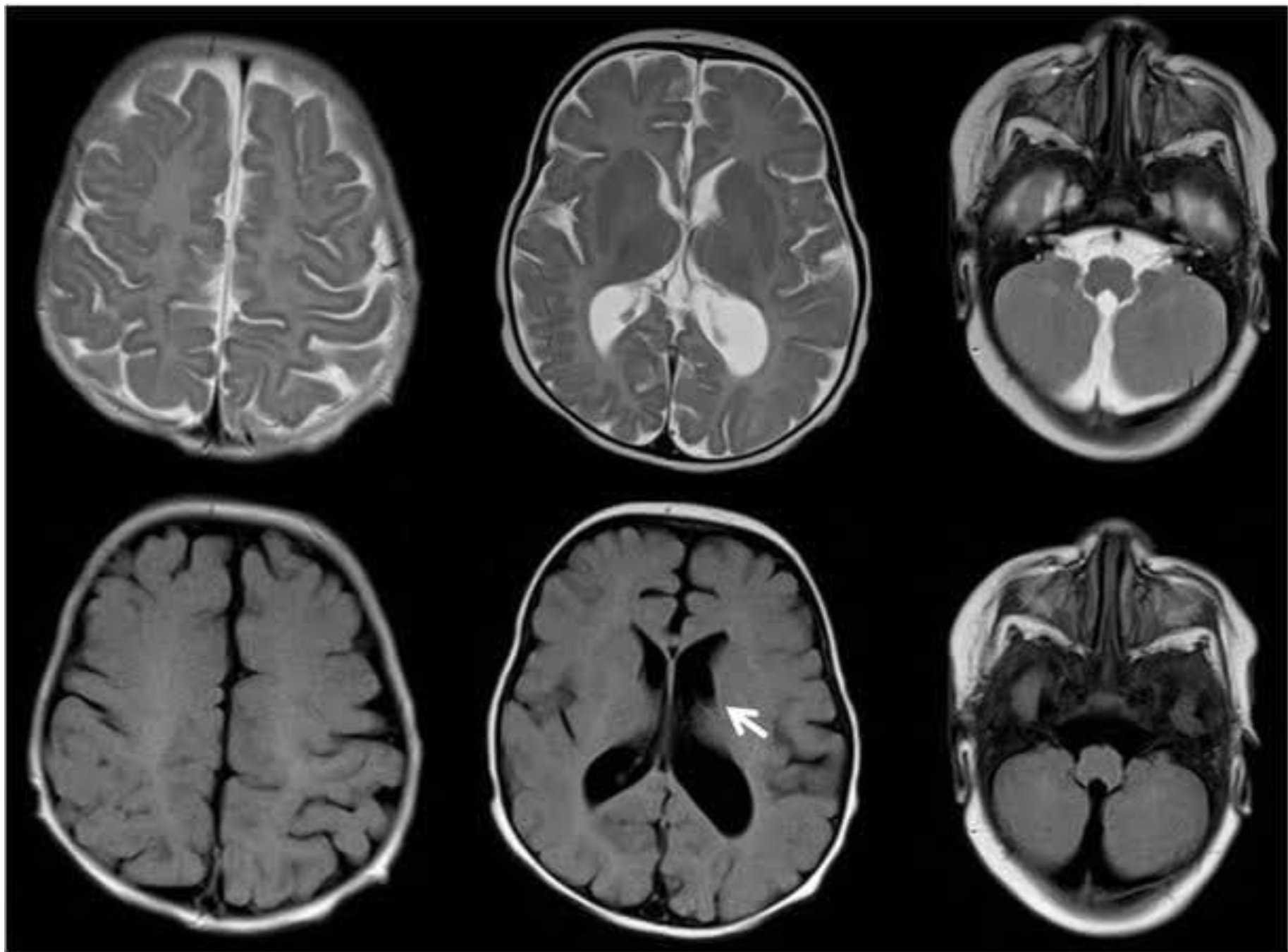
Developmental delay
Peripheral neuropathy
Cerebellar ataxia
Leukodystrophy
Adrenal insufficiency

LABORATUVAR

- Plazma VLCFA (çok uzun zincirli yağ asidi) düzeyi artması
- Eritrosit plazmalojeni azalması
- Plazma ve fibroblastlarda papekolik, fitanik, pristanik asit artışı
- KCFT ' de bozulma
- Safra asitleri artışı ile karakterizedir.

NÖROLOJİK GÖRÜNTÜLEME

- Kranial MRG 'de beyaz cevher ve kortikal anormallikler dikkati çeker.
- Myelinizasyon bozuklukları
- Diffüz anormal kortikal gyral patternler mycrogyria vb.
- Germinolitik kist



Tedavi ve Prognoz



Semptomatik
ve Destekleyici

Enfeksiyonların tedavisi

Kanamalar için K vitamini

Dokohekzoenoik asit(çalışma
aşamasında)

Kolik asit ve kenodeoksikolik asit
(Karaciğer fonksiyon testi bozuklukları)

Tedavi ve Prognoz

- Destekleyici tedaviye rağmen hastalığım şiddeti çok ağırdır ve klinik tablonun belirginleşmesiyle beraber hastalar yaklaşık 6 ay içerisinde kaybedilir. Ortalama yaşam beklentisi 3 aydır.
- Sonuç olarak dismorfik yüz görünümü, renal kistik yapılar, hipotoni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk veya hepatomegali ve emme-beslenme güçlüğü olan hastalarda ZS akla gelmeli ve VLCFA düzeyi bakılmalıdır. Yenidoğan döneminde tanı alan bu hastayı nadir görülmesi ve ilginç olması dolayısıyla, sizlerle paylaşmak istedim

TEŞEKKÜRLER