

Neonatal Dönemde Hipotonik Bebek Nedeni Olarak Prader-Willi Sendromu

PRADER-WILLI SYNDROME AS A CAUSE OF HYPOTONIA IN NEONATAL PERIOD

Dr. Nermin TANSUĞ,^a Dr. Nilay HAKAN,^b Dr. Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN,^a
Dr. Ayşe ŞİMŞEK,^a Dr. Betül ERSOY,^a Dr. Filiz BAL^c

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, MANİSA

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kliniği, Durağan Devlet Hastanesi, SİNOP

^cGENTAL Genetik Tanı Merkezi, İZMİR

Özet

Prader-Willi Sendromu (PWS) klinik olarak yenidoğan döneminde neonatal hipotoni, beslenme sorunları, karakteristik kraniyofasiyal bulgular ve hipogonadizm ile karakterize genetik bir hastalıktır. PWS'nin neonatal dönemde tanısı, tipik klinik bulgularının yaşamın daha ileri döneminde ortaya çıkması nedeniyle zordur. Burada neonatal dönemde hipotonisine nedeniyle kliniğimize başvuran bebek sunulmuştur. Neonatal hipotonisine ek olarak emme zayıflığı, beslenme güçlüğü, kilo alımı yetersizliği, karakteristik kraniyofasiyal bulguları, inmemiş testisi ve azalmış fetal hareket öyküsü olması nedeni ile olguda Prader Willi Sendromu düşünülerek sitogenetik inceleme istendi. FISH analizi ile 15. kromozomda metafaz ve interfazın tümünde ilgili loküste delesyon saptanarak PWS tanısı kesinleştirildi. Bu olgu sunumu ile hipotoni, beslenme zorluğu ve zayıf reflekslerle birlikte normal nöromusküler bulgular bulunan bir yenidoğanda, PWS düşünülerek moleküler genetik incelemenin yapılması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prader-Willi Sendromu,
neonatal hipotoni, yenidoğan

Abstract

Prader-Willi syndrome is a genetic disease, with neonatal hypotonia, feeding problems, characteristic craniofacial features, and hypogonadism in the newborn period. Neonatal diagnosis of PWS is difficult, because typical clinical features of the syndrome appear in the first year of life. We presented a infant who admitted to our clinic because of hypotonia in neonatal period. Cytogenetic analysis was performed in this case who was thought to have Prader Willi Syndrome due to the presence of poor sucking, feeding difficulties, insufficient weight gain, characteristic craniofacial findings, cryptorchidism and a history of decreased fetal movements as well as neonatal hypotonicity. PWS was diagnosed with the detection of deletion in the associated locus on 15th chromosome at all metaphase and interphase in the FISH analysis. We aimed to emphasize that molecular genetic investigation should be done for any neonate with hypotonia, feeding difficulties, depressed reflexes and normal findings on neuromuscular studies.

Key Words: Prader-Willi Syndrome,
neonatal hypotonia, newborn

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:177-180

Yenidoğan döneminde hipotonik bebeğin ayırıcı tanısı ve tanısı oldukça zor bir süreç gerektirir.¹ Hipotonik bebeğin ayırıcı tanısında santral sinir sistemi hastalıklarından, alt motor nöron hastalıklarına kadar birçok neden

vardır. Beyin gelişim defekti olan Prader-Willi Sendromu (PWS) gibi konjenital progresyon göstermeyen ansefalopatiler de santral hipotoni nedenleri arasında yer alır.² PWS, yenidoğan döneminde görülen hipotoninin en sık görülen nedenleri arasında yer almaktadır.¹

PWS neonatal dönemde santral hipotoni, beslenme güçlüğü, karakteristik kraniyofasiyal görünüm ve hipogonadizm ile karakterize, süt çocuğu döneminde ve erken çocukluk döneminde ise motor mental gelişme geriliği ve morbid obesitenin eşlik ettiği, nadir görülen bir sendromdur.^{3,4} PWS'nun

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, MANİSA
drdilekyilmaz@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri



Resim 1. Olgunun tipik kraniyofasial görünümü.

yenidoğan döneminde esas olarak hipotoni ile seyretmesi ve tipik klinik bulguların yaşamın daha ileri döneminde (7-30 ay arası) ortaya çıkması nedeniyle neonatal dönemde tanı zordur.⁵

Olgu Sunumu

32 yaşında izlemi yapılmamış annenin 2. gebeliğinden 40 haftalık sezeryanla başka bir sağlık merkezinde doğan erkek olgu, Apgar skorlarının 1. ve 5. dakikalarda 7 ve 9 olduğu ve de resüsitasyon ihtiyacı olmadığı bildirilip kliniğimize sevk edildi. Öyküsünde antenatal dönemde fetal hareketlerin az olduğu belirtilmişti.

Fizik bakıda vital bulguları normal sınırlarda olan olgunun doğum ağırlığı 2990 gr. (10-25 p), boyu 54 cm. (50-75 p) ve baş çevresi 36.5 cm. (50-75 p) idi. Badem gözü, dar bifrontal alın çapı, mikrognatisi, küçük ağız, aşağıya doğru dönmüş dudakları, zayıf sesle ağlaması ve beslenme güçlüğü olan olgunun nörolojik bakısında belirgin santral hipotoni mevcuttu (Resim 1). Emme ve moro refleksi zayıftı. Derin tendon refleksleri azalmıştı. Ayrıca skrotumu hipoplazikti; sol testisi inguinal kanalda olup, sağ testisi palpe edilemiyordu (Resim 2).

Laboratuvar incelemelerinde lökosit, trombosit, hemoglobin ve eritrosit sedimentasyon hızı normal ve C-reaktif protein negatifti. Kan gazı, kan glukoz düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH, CK, tiroid fonksiyon testleri

ve FSH, LH düzeyleri normaldi. Santral hipotonisi olan olgunun kraniyal ultrasonografi, kraniyal MRG, EMG ve kas ultrasonografisi olağandı. Skrotal ultrasonografik incelemede sol testis inguinal kanalda, sağ testis intraabdominal lokalizasyonda saptandı.

Neonatal hipotonisine ek olarak emme zayıflığı, beslenme güçlüğü, kilo alımı yetersizliği, karakteristik kraniyofasial bulguları, inmemiş testisi ve azalmış fetal hareket öyküsü olması nedeni ile olguda Prader Willi Sendromu düşünülerek sitogenetik inceleme istendi. FISH analizi ile 15. kromozomda metafaz ve interfazın tümünde ilgili loküste delesyon saptandı. Klinik bulguları ile Prader Willi Sendromu düşünülen olguda bu sitogenetik inceleme sonucu ile tanı doğrulandı. İzleminde beslenme güçlüğünün devam etmesi ve kilo alımının yetersiz olması üzerine orogastrik sonda ile beslenmesi düzenlendi. Olgu fizyoterapi programına alındı. Olgu sunumu yapılan hastanın ailesi bilgilendirilip, aileden onay alınmıştır. Hastanın ailesinden olgu sunumu için yazılı onay alınmıştır.

Tartışma

PWS adını 1956 yılında sendromu tarifleyen üç hekimden almaktadır (Prader, Labhart ve Willi). PWS'nun insidansı 25000 canlı doğumda birdir.⁶ PWS tanısının erken dönemde konulamaması ne-



Resim 2. Olgunun skrotal hipoplazisi ve inmemiş testisi.

deniyle bu sıklığın gerçekte daha da yüksek olduğu düşünülmektedir.⁷

PWS'nun klasik neonatal bulguları santral hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma, beslenme güçlüğü, zayıf ağlama, fetal hareketlerde azalma ve karakteristik yüz bulgularından oluşur.^{3,8-10} Augton ve Cassidy neonatal PWS'da yukarıdaki bulgulara ek olarak genital hipoplazi, kilo ile orantısız baş büyüklüğü, ılımlı mikrognati ve gingiva anomalilerinin de eşlik edebileceğini bildirmiştir.⁹

Yenidoğan döneminde yeterli fizik bakı yapılmazsa PWS'nun klinik tanısı kolaylıkla atlanabilir. Bu tanısal zorluk için Holman ve ark. tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 1).³ Özellikle yenidoğan döneminde nöromusküler incelemelerin normal olmasına rağmen santral hipotonisitenin bulunması, beslenme güçlüğü ile kilo alımında yetersizlik PWS için en önemli klinik tanı kriterleridir.²

Olgumuzda neonatal hipotonisite, emme zayıflığı, beslenme güçlüğü, kilo alımında yetersizlik, karakteristik kraniofasial bulgular, inmemiş testis ve azalmış fetal hareket öyküsü olması nedeniyle öncelikle PWS düşünüldü.

Günümüzde PWS'nun tanısında klinik tanı olguların belirlenmesinde hala önemini korusa da genetik inceleme kesin tanı yöntemidir.³ Genetik inceleme, oldukça yüksek özgüllük oranları ve

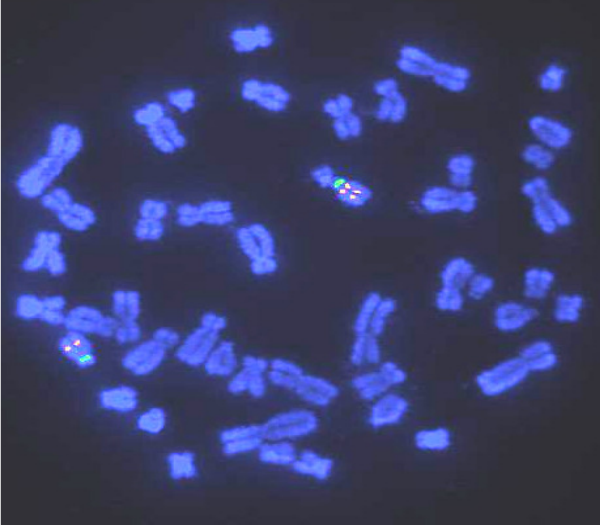
erken dönemde tanı koydurabilmesi nedeniyle standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tanı konma yaşı 1 gün ile 11 yaş arasında değişmekle birlikte olgular genellikle ileri dönemlerde tanı alır. Olguların yaklaşık olarak %70'ine 12 aydan önce tanı konulmaktadır. İtalya'da yapılan bir çalışmada PWS'nun klinik tanısının konulduğu ortalama yaş 7.4 ay, genetik olarak tanının doğrulandığı ortalama yaş 11 ay olarak bildirilmiştir.⁶

Yapılan sitogenetik çalışmalarda bireylerin yaklaşık %70'inde babadan gelen 15. kromozomun uzun kolunun proksimal kısmında 11 ile 13. segmentler arası bölgede (15q 11-13) mikrodelesyon, %28'inde uniparental disomy (UPD), %2'sinde imprinting mutasyon ve diğer defektler olduğu saptanmıştır.¹¹ Delesyon ve UPD biçiminde kalıtılan vakalarda rekürrens riskinin %1'den az, familial imprinting mutasyonlarında ise riskin %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir.¹² Klinik olarak PWS tanısı düşünülen vakalarda metilasyon analizi ile mikrodelesyon, UPD ve imprinting mutasyonları saptanarak hastaların %99'una kesin tanı konması sağlanır.¹³ Aydınlatılmamış vakalarda Floresan Insitu Hibridizasyon (FISH) tekniği de önerilmektedir. FISH analizi delesyon ve UPD'yi belirler. Klinik bulguları ile PWS düşünülen olguda FISH analizi ile 15. kromozomda mikrodelesyon olduğu gösterilerek PWS kesin tanısı konuldu (Resim 3).

Tablo 1. Prader Willi Sendromu'nun tanı kriterleri.¹

Majör Kriterler	Minör Kriterler
Karakteristik yüz bulguları (dolikosefali, dar bifrontal çap, badem göz, aşağıya doğru dönmüş dudaklar, küçük ağız)	İntrauterin dönemde azalmış fetal hareketler ve letarji
Süt çocuğu döneminde beslenme güçlüğü Gelişme geriliği	Esotropia, myopia
Hipogonadizm (erkeklerde skrotum hipoplazisi, inmemiş testis, küçük penis/testis; kızlarda labia minör/kloris hipoplazisi)	Küçük el ve ayak
İnfantil santral hipotoni	Boy kısalığı (Aile fertleri ile karşılaştırıldığında)
Hiperfaji ve 1-6 yaş arasında hızlı kilo alımı	Hipopigmentasyon
	Uyku bozukluğu/apne
	Artikülasyon kusuru
	Viskoz sekresyon
	Davranış problemleri

PWS tanısı için majör kriterler 1 puan, minör kriterler 0.5 puan olmak üzere yenidoğan dönemi ile 3 yaş arasında dördü major kriterlerden olmak üzere 5 puan ve üzeri; 3 yaş ile adölesan dönemi arasında ise beşi major kriterlerden olmak üzere 8 puan üzerindeki skorlar tanı koydurucudur. Prader-Willi Sendromu'nu destekleyen kriterler arasında ise yüksek ağırlı eşiği, nöromusküler çalışmaların normal olması, osteoporoz, erken adrenarş, skolyoz/kifoz gibi ortopedik anomaliler ve termoregülasyon kusurları vardır.



Resim 3. FISH analizi ile 15. kromozomda mikrodelesyon belirlendi.

Bu olgu sunumu ile hipotoni, beslenme zorluğu, zayıf reflekslerle birlikte normal nöromusküler bulgular bulunan bir yenidoğanda, PWS düşünülerek moleküler genetik incelemenin yapılması gerektiği vurgulanmak istenmiştir. Hastalığın erken tanısı obesitenin önlenmesi ve tedavisini olası kılar.

KAYNAKLAR

1. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: An 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001;25:32-7.
2. Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999;134:226-8.
3. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG. Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398-402.
4. Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997;34:917-23.
5. Trifirò G, Livieri C, Bosio L, et al. Neonatal hypotonia: don't forget the Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatrica* 2003;92:1085-9.
6. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 1990;35:319-32.
7. Vogels A, Van Den Ende J, Keymolen K, Mortier G, Devriendt K, Legius E. Minimum prevalence, birth incidence and cause of death for Prader-Willi syndrome in Flanders. *Eur J Hum Genet* 2004;12:238-40.
8. Volpe JJ. Neuromuscular disorders: Levels above the lower motor neuron to the neuromuscular junction. In: *Neurology of the Newborn*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. p.606-33.
9. Aughton DJ, Cassidy SB. Physical features of Prader-Willi syndrome in neonates. *Am J Dis Child* 1990;144:1251-4.
10. Stephenson JBP. Neonatal presentation of Prader-Willi syndrome. *Am J Dis Child* 1992;142:151-2.
11. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The Changing Purpose of Prader-Willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Proposed Revised Criteria *Pediatrics* 2001;108:e92
12. Saitoh S, Buiting K, Rogan PK, Buxton JL, et al. Minimal definition of the imprinting center and fixation of a chromosome 15q11-q13 epigenotype by imprinting mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7811-5.
13. Varela MC, Fridman C, Koiffmann CP. Diagnosis of patients with Prader-Willi and Angelman Syndromes: the importance of an overall investigation. *Genetics and Molecular Biology* 2002;25:7-12.