



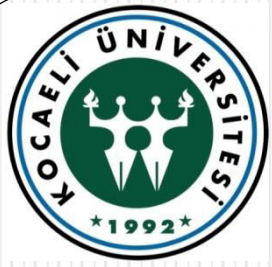
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

17 Şubat 2017 Cuma

Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Bahriye Karamanlar





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji
Olgu Sunumu

17 Şubat 2017

Dr. Bahriye Karamanlar

- 16 AY/ ERKEK HASTA
- Şikayet: Güçsüzlük, emeklememe ve yürümeme
- Hikaye: Gelişiminde yaşıtlarına göre gerilik fark edilen ve 15 aylık olana dek tetkik edilmeyen hasta, güçsüzlük ve yürümeme şikayeti ile getirildi.

Özgeçmiş:

- Annenin 4. gebeliđi sonucu yařayan ikinci çocuđu.
- Bir düşük ve bir 37. gebelik haftasında ölü doğum öyküsü mevcut.
- Prenatal kontrolleri yapılmış ve patoloji saptanmamış.
- Olgumuz 34 hafta, 2.320 g , APGAR 9/10 doğmuş
- Rh uygunsuzluğu nedeni ile 1. gününde kan değişimi yapılmış.

Özgeçmiş:

- Yenidoğan döneminden itibaren sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonu öyküsü var.
- Baş tutması 5 aylık iken gerçekleşmiş.
- Desteksiz oturması 15 aylık iken gerçekleşmiş.
- Başvuru anında 15 aylık olduğu dönemde hecelemesi mevcut fakat henüz kelimesi yoktu.

Soygeçmiş:

- **Anne:**28 y, ev hanımı, sağ-sağlıklı
- **Baba:** 30 y, işçi, sağ-sağlıklı

- Anne ve baba hala-dayı çocukları

- 1. **çocuk 7 yaş kız, sağlıklı.**
- 2. **çocuk 37 hafta ölü doğum.**
- 3. **çocuk 6 hafta, düşük.**
- 4. **çocuk hastamız.**

Fizik Muayene:

Ateş: 36°C

Nabız: 110/dk

Solunum sayısı: 38/dk

KB: 90/60 mmHg

BÇ: 47,2 cm (50-75 p)

Boy: 76 cm (25-50 p)

Ağ: 7 kg (<3 p)

Fizik Muayene:

- **Cilt:** Turgor tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz yok.
- **Baş boyun:** Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok. Dilde fasikülasyon yoktu.
- **Gözler:** Bilateral ışık refleksi alınıyor. Konjonktiva skleralar doğal. Göz kürelerinin her yöne hareketi doğal.
- **Kardiyovasküler:** S1, S2 doğal. S3 yok. Üfürüm yok.
- **Solunum sistemi:** Solunum sesleri kaba, yaygın kaba raller mevcut.
- **Gastrointestinal sistem:** Batın rahat, defans ve rebound yok. Organomegali yok.
- **Genitoüriner sistem:** Haricen erkek. Anomali yok.
- **Nörolojik:** Kas kitlesi ve tonusu azalmış, hipotonik. DTR'leri dört ekstremitede de alınamıyordu. Moro refleksi ve koruyucu ekstansör yanıtı yoktu.

Göz takibi mevcuttu, uzun dar yüzü ve gingival hiperplazisi mevcuttu.
Dar damağı ve bitemporal darlığı mevcuttu.

PATOLOJİK BULGULAR

- 1. Hipotonisite.
- 2. Derin tendon reflekslerinin alınamaması.
- 3. Ekstremitelerde kas atrofisi
- 4. Sık alt solunum yolu enfeksiyon öyküsü olması.
- 5. Baş tutmanın 5 aylık, desteksiz oturmanın 15 aylıkken gerçekleşmesi.
- 6. Uzun dar damak, gingival hiperplazisi ve bitemporal darlık gibi bulguların eşlik etmesi.

ÖN TANINIZ NEDİR ?

- Hemogram: Normal
- Biyokimya: Normal
- CPK:92
- Tandem MS/MS: Normal
- İdrar organik asit: Normal
- Kromozom analizi: 46 XY
- Konjenital Glikolizasyon Defekti taraması: Normal
- EMG: **Motor yanıt amplitüdüleri düşük, duyuşal sinir ileti çalışmaları normal sınırlarda saptandı.** Bu bulgular motor nöron hastalığı veya motor polinöropati ile uyumlu olarak değerlendirildi.

- Spinal Musküler Atrofi ön tanısı ile gen analizi gönderildi ve ekzon 7 ve 8'de homozigot delesyon saptandı.
- Hastaya mevcut klinik bulgular ile **SMA Tip-2** tanısı kondu.
- Fizik tedaviye konsulte edildi.
- SMN protein ekspresyonunu artırmak amacı ile düşük doz valproik asit ve salbutamol başlandı.

SPİNAL KAS ATROFİSİ

SPİNAL (MUSKÜLER) ATROFİ

SMA

- Spinal musküler atrofi (SMA) spinal kord ön boynuz hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıktır.
- İnsidansı 1/6.000-10.000 olup, genel toplumnda bozuk gen taşıyıcı sıklığı 1/40 civarındadır.
- Hastalığın başlama yaşına ve hastanın yapabildiği hareketlere göre sınıflandırılmış tipleri vardır.

SMA Tip-1 (Werdnig Hoffman Sendromu)

- Yaşamın ilk 6 haftalık döneminde bulgu vermeye başlar.
- SMA'nın en ağır tipidir.
- Etkilenen olgular hipotoniktir, başını tutamaz, oturamaz.
- Ciddi solunum güçlüğü mevcuttur, mekanik solunum desteği olmadan yaşamını sürdüremez.

SMA Tip-2 (Dubowits Sendromu)

- Hastalık 6-18. aylarda bulgu vermeye başlar.
- Çocukların çoğu oturabilir hatta bazıları yürüyebilir.
- Bu çocuklarda polimiyoklonus görülür. Çoğunlukla alt ekstremitede düzenli küçük amplitütlü hareketler görülür.

SMA Tip-3 (Kugelberg Velander Hastalığı)

- Genelde yaşamın 18. ayından sonra görülür.
- Yavaş seyirlidir.
- Hastalar sık sık düşer ama yürüyebilir.
- Merdivenleri çıkarken ve çömelip kalkarken zorlanır.

SMA Tip-4

- Erişkin yaşlarda başlayan çok nadir bir tiptir.
- Güç kaybı genelde son derece yavaş ilerler ve solunum güçlüğü beklenmez.

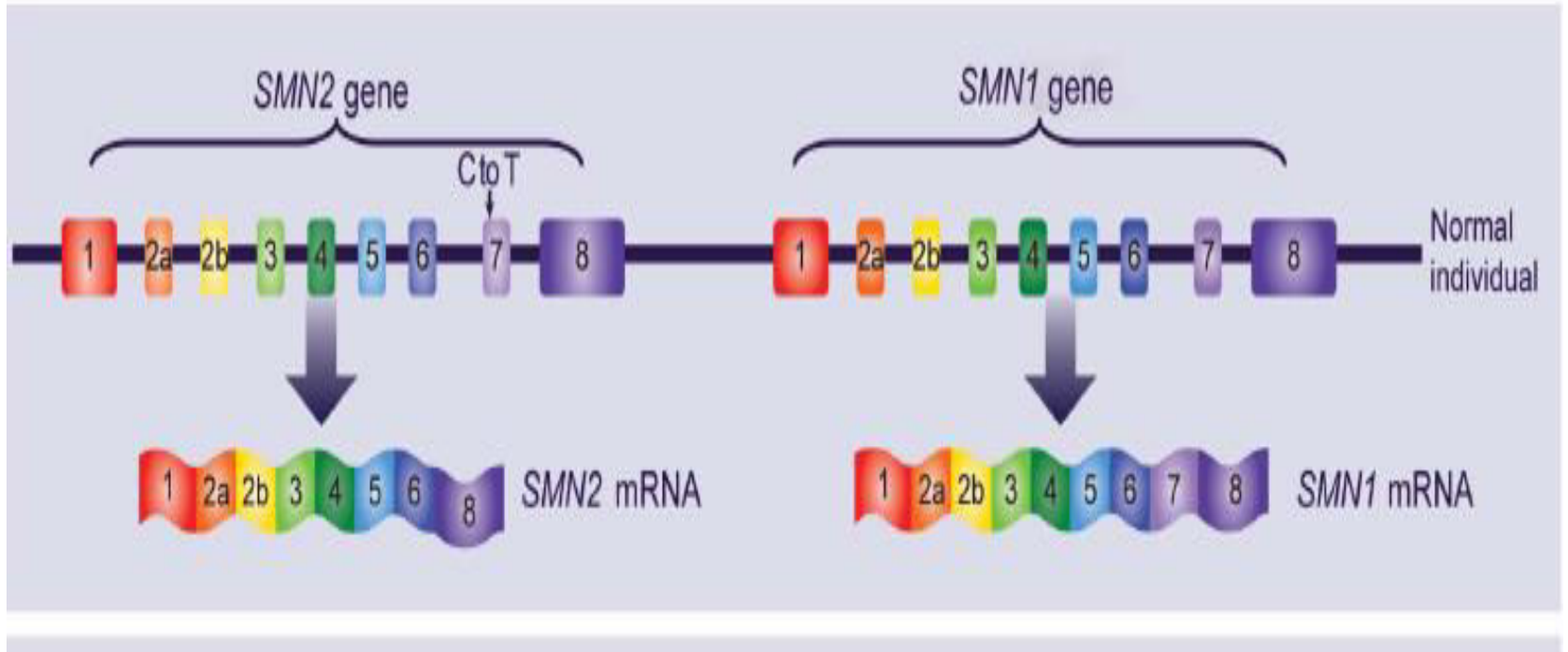
TANI

- OR kalıtılan bir hastalık.
- Kesin tanı: Kanda genetik inceleme ile konulur.
- Kas biyopsisinde grup atrofisi görülür.
- SMA ile ilgili genler 5. kromozomunda bulunur.
- %95'inde 5q11.2-13.3 gen lokusunda görülen delesyon major mutasyondur.
- Kromozomun telomerik bölgesinde bulunan survival motor nöron geni(**SMN1**) patojen olan gendir.
- Bu genin 5. kromozomunun sentromerik bölgesinde bulunan kopyası olan **SMN2** geni hastalığın ağırlık derecesini belirler.

TEDAVİ

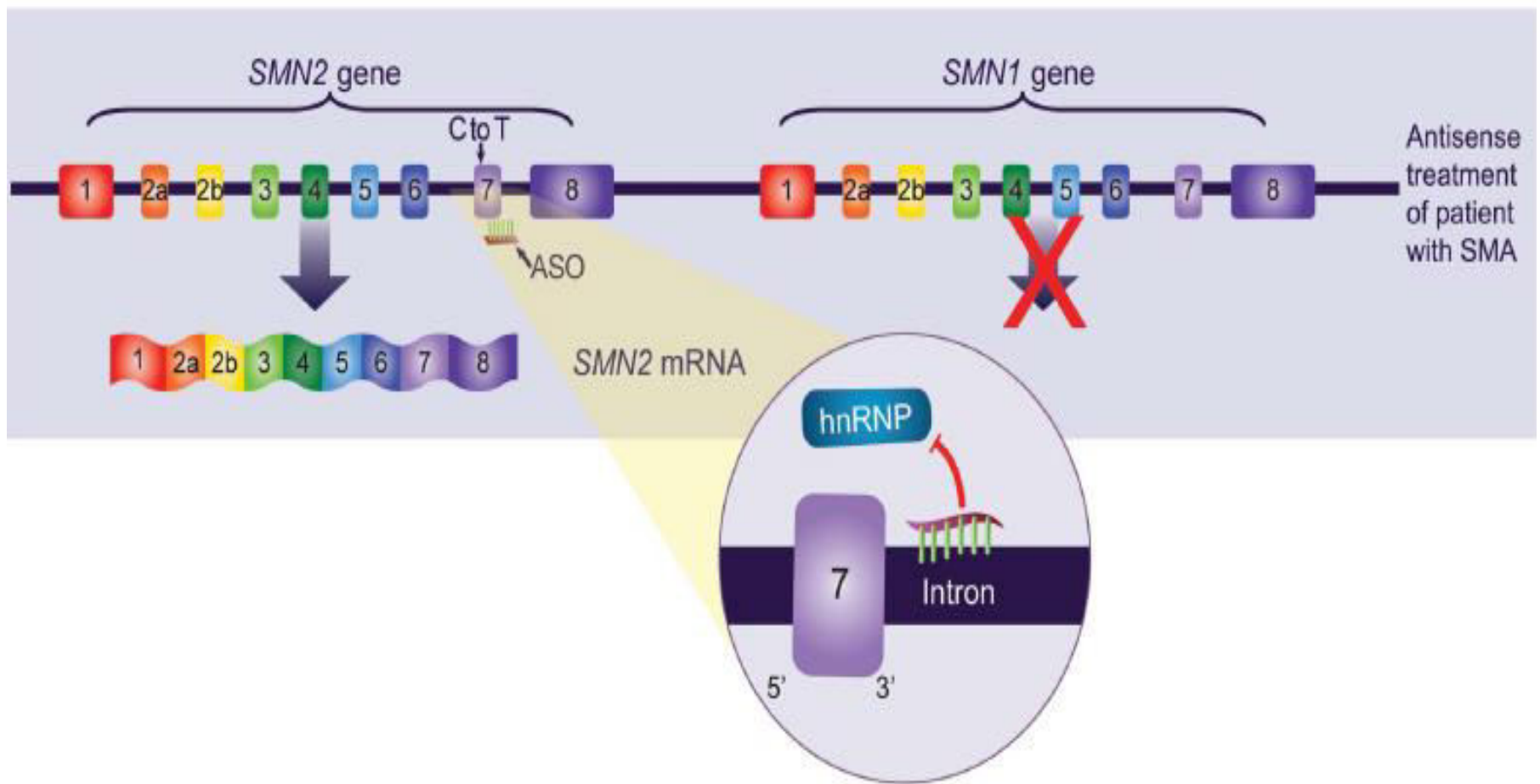
- Fizik tedavi, ortopedik girişimler, solunum tedavisi ile şikayetler azaltılmaya çalışılır.
- Solunum egzersizleri de solunum kaslarının daha iyi durumda kalmasına yardımcı olur.
- SMN protein üretimini artırmak için histon deasetilaz inhibitörü olarak etkin olduğu düşünülen, **valproik asit**, non histon deasetilaz inhibitörü **hidroksi üre** ve **salbutamol** kullanılmaktadır.
- Yeni tedavi; Antisens oligonükleotit '**Nusinersen**' (*Spinraza*) tedavisidir.

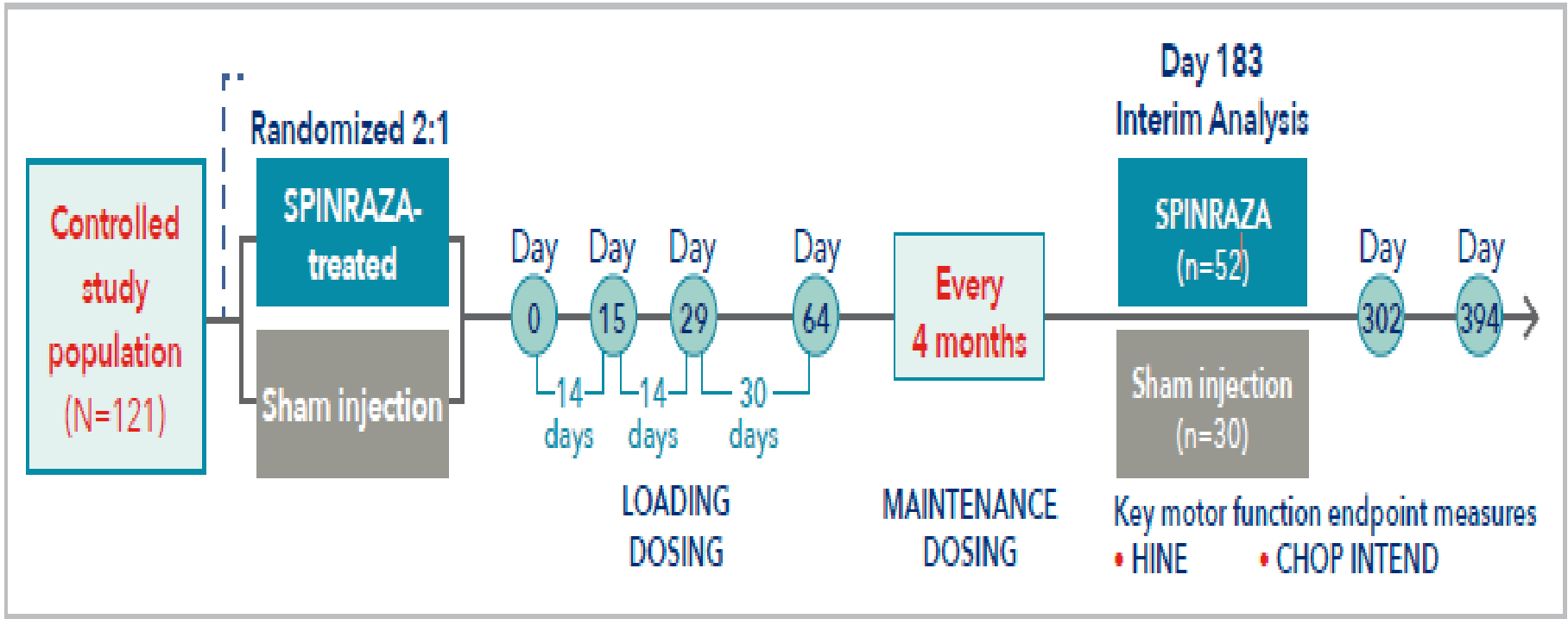
- SMN2 genin ekzon 7 kolunda C den T dönüşümü gerçekleşmiştir. Bu nedenle ürettiği SMN proteinlerinin %90'i daha kısa ve hızlıca bozulan bir yapıdadır.



- SMN1 geninde delesyonu olan hastalar SMN2 geni ile ancak %10-20 kadar sağlıklı SMN proteine üretebilmekte, bu da SMA hastalığının klinik fenotipinin gelişmesine neden olmaktadır.
- Bir kişideki SMN2 kopya sayısı 0 ile 5 arasında değişmektedir.
- 3 veya daha fazla SMN2 kopyası bulunduranlarda SMN protein üretimi artığından daha hafif fenotipte bir klinik oluşmaktadır.

- Antisens oligonükleotid olan **Nusinersen**, SMN2 genindeki pre-mRNA'ya bağlanarak bozuk protein üretimini baskılayarak, tam uzunlukta SMN protein üretimini artırmaktadır.





CS3A(20) and CS3B (50) Tip-1 SMA 2YEARS

- Full head control: 9(18%) in CS3B and 9(45%) in CS3A
- Independent sitting: 5(10%) in CS3B and 8(40%) in CS3A
- Rolling (prone to supine or supine to prone): 18(35%) in CS3B and 7(35%) in CS3A
- Standing (with support or unaided): 1(2%) in CS3B and 5(25%) in CS3A
- Walking (holding on or unaided): 2(10%) in CS3A

For study **SM201**, presymptomatic infants (13) 1YEAR

- 5(38%) became able to sit independently,
- 1 became able to stand unaided,
- 2 other became able to stand with support,
- 1 became able to walk with support.

Note that the genetically based diagnosis in these from study SM201 meant that some might actually be types 2 or 3 SMA, since final diagnosis is based on the timing of symptom development and phenotype.

Figure 23: Total HINE Motor Milestones Across Three Studies, CS3A, CS3B, and SM201.

Source: Summary of Clinical Efficacy, p. 65

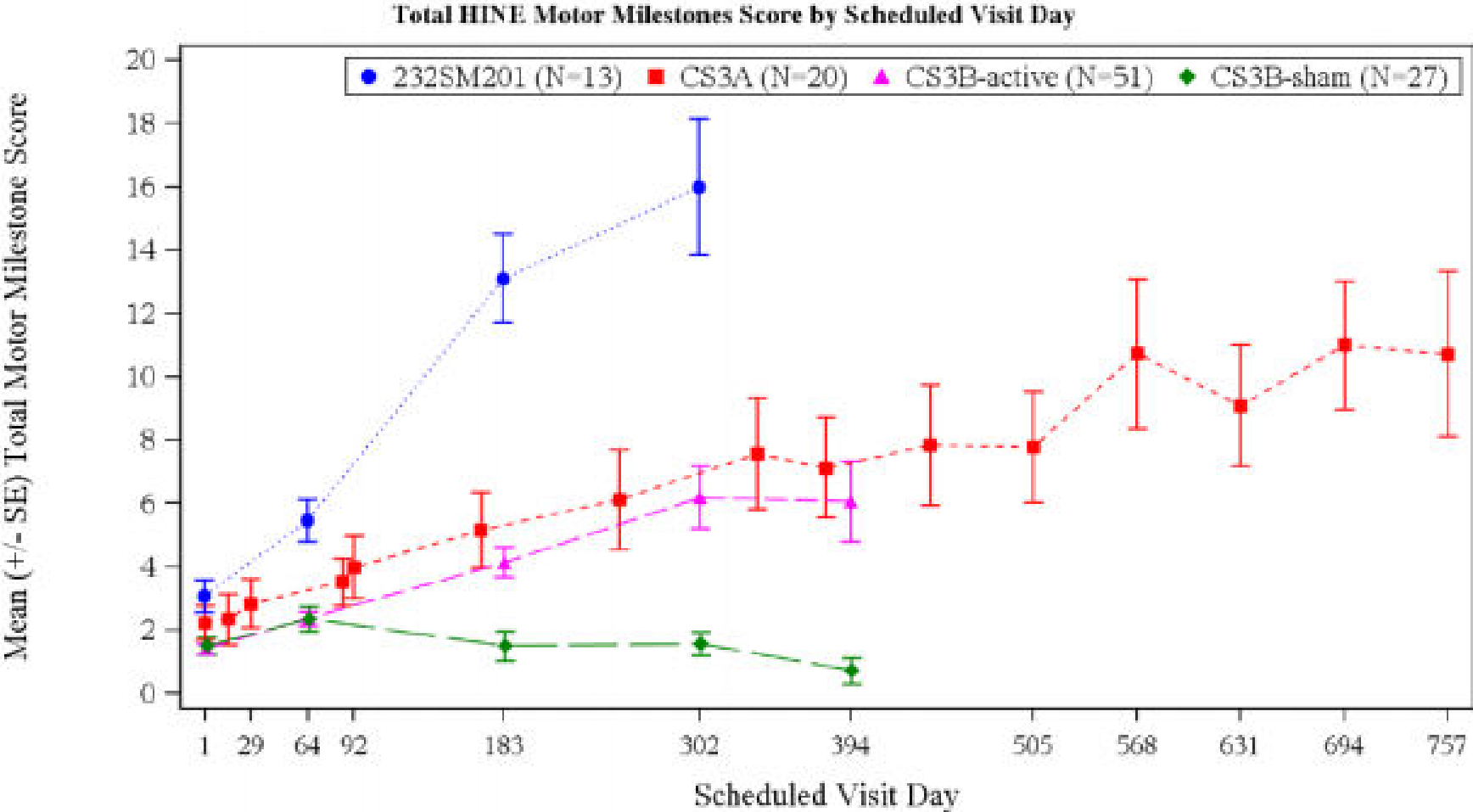
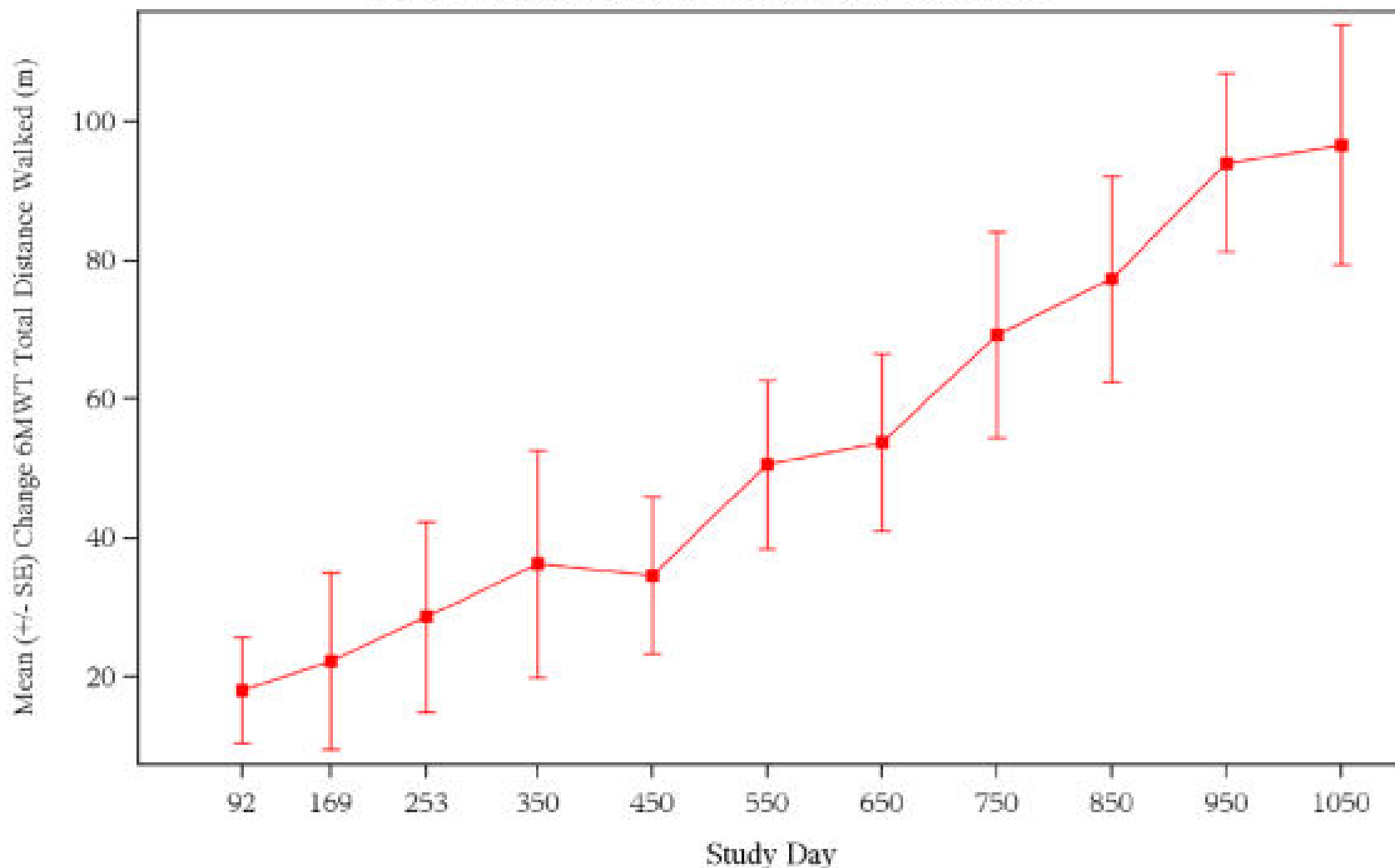


Figure 32: 6MWT Mean Change From Baseline Over Time - SMA Type III, Longitudinal Analysis of Study CS2/CS12. Source: Summary of Clinical Efficacy, p. 77

6MWT Mean change from baseline over time- SMA type 3
Subjects Who Received the First Ever ISIS 396443 Dose in CS2



İlaç yan etkileri

- Trombositopeni ve koagülasyon anormallikleri (%11),
- Renal toksisite (%36),
- Hepatotoksisite (%4),
- Hiponatremi (<%1),
- Vaskülit (<%1).