

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Servisi
Olgu Sunumu

1 Kasım 2017 Çarşamba

Dr. Esra Ece



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı Servisi

Olgu Sunumu

Araş. Gör. Dr. Esra ECE

Olgu

- 2,5 aylık, erkek hasta

Yakınma

- Hızlı soluk alıp verme

Öykü

- 4 gün önce, 2 aylık aşılarını yaptırmak için ASM'ye başvuran hasta, aile hekimi tarafından hızlı nefes alıp verdiği fark edilerek devlet hastanesine yönlendirilmiş.
- Pediatri uzmanı tarafından önce acile, sonra yoğun bakım servisine yönlendirilen hasta, 3 gün süreyle yoğun bakımda izlenmiş.
- 112 ile hastanemize sevk edilen hastanın tanı ve tedavi amacıyla servisimize yatırışı yapıldı.

Özgeçmiş

- 39. haftada, 3550g S/C ile dünyaya gelmiş.
- Gebelik ya da doğuma ait patoloji öyküsü yok.
- Sürekli kullandığı ilacı yok.
- Ameliyat veya uzun süreli hastanede yatış öyküsü yok.
- Hastaneye yatışından önce sadece anne sütü ile besleniyormuş.

Soy geçmiş

- Anne : 43 yaş, ev hanımı, sağ- sağlıklı
- Baba : 38 yaş, işçi, sağ- sağlıklı
- *Anne baba arasında akrabalık ve genetik hastalık öyküsü yok.*
- 1. ocuk : 11 yaş, kız, sağ- sağlıklı
- 2. ocuk : 6 yaş, erkek, sağ- sağlıklı
- 3. ocuk : Hastamız

Fizik Bakı

- Ateş: 36°C
- **Nabız: 163/dk**
- **Solunum sayısı: 100/dk**
- Oksijen satürasyonu %96
- Kan basıncı: 85/50 mmHg (<50 persantil)
- Boy: 58 cm (50-75 persantil)
- Kilo: 5440g (50-75 persantil)
- BÇ: 38 cm (25 persantil)

Fizik Bakı

- Genel Durum: Çevreye ilgisi azalmış, ağlaması zayıf
- Cilt: Turgor, tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi, purpura, pigmentasyon bozukluğu yok.
- Göz: Işık refleksi bilateral mevcut, pupiller izokorik, göz küresi hareketi simetrik doğal.
- KBB: Orofarenks normal ve postnazal akıntı yok.
Dilde fasikülasyon mevcut.
- KVS: Kalp ritmik, S1,S2 doğal S3 yok. Üfürüm yok.

Fizik Bakı

- Solunum Sistemi: Solunumu takipneik, göğüs kafesi dar, interkostal ve subkostal çekilmeler mevcut, paradoksal karın solunumu var, eksprium kısa, ince raller mevcut.
- GİS: Karın şişkin, yüksek bombeli; ancak rahat, asit yok, barsak sesleri doğal. Defans-rebound, hepato/splenomegali yok.
- Genitoüriner Sistem: Görünüm doğal, haricen erkek.
- Nöromotor Sistem: Spontan hareketleri çok azalmış, yerçekimine karşı hareketi yok. **Başını tutamıyor, kas tonusu zayıf, DTR alınamıyor.**

Laboratuvar

Biyokimya

- Açlık kan şekeri : 104 mg/dL
- **AST: 73,5 IU/L**
- **ALT : 74,4 IU/L**
- T.protein: 4,82 g/dL
- Albumin: 3,32 g/dL
- Na: 138,9 mEq/L
- K: 4,84 mEq/L
- BUN: 4,55 mg/dL
- Kreatinin: 0,07 mg/dL
- **CPK: 427 U/L**
- PT: 12,6
- INR: 0,95
- APTT: 33,5

Hemogram

- Beyaz küre: 7.340/mm³
- Nötrofil : 3.142/mm³
- Hemoglobin : 11,16 gr/dl
- Hematokrit : 32,5
- Trombosit sayısı: 482.300/mm³
- Sed: 2 mm/h
- CRP: <0,2 mg/dL

Kan gazı

- pH: 7,369
- Pco₂: 38,2 mmHg
- Po₂: 98,2 mmHg
- cHCO₃: 22 mMol/L

... ÖN TANINIZ?

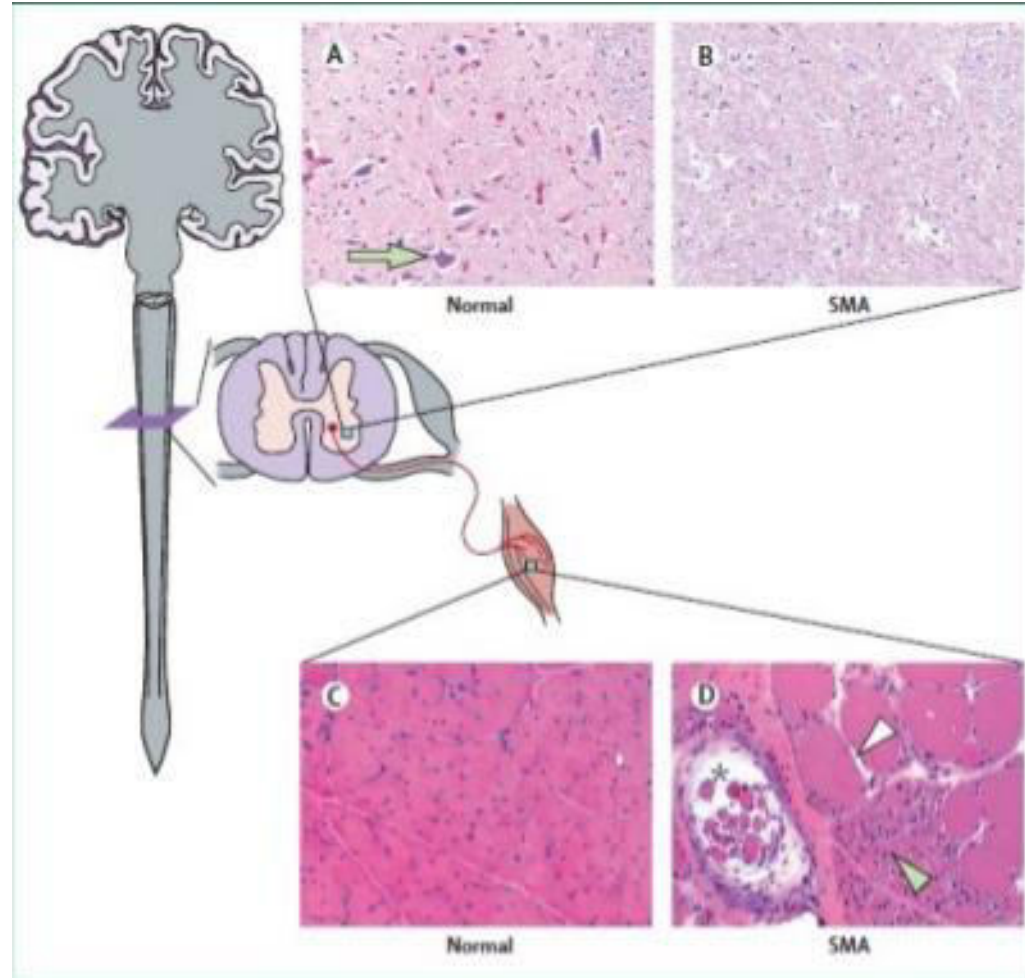
SMA Tip1 ön tanısına yönelik
SMN-1 ve **SMN-2** gen analizleri istendi.

Spinal Musküler Atrofi

Spinal kas atrofileri (SMA'lar) fetal yaşamda başlayan, bebeklik ve çocukluk çağında ilerleyici olma özelliklerini sürdüren ön boynuz motor nöronlarının dejeneratif hastalıklarıdır.

Kasın progresif denervasyonu, komşu motor bir üniteden reinnervasyon ile kısmen kompanze edilir.

Sonunda, innervasyonu sağlayan motor nöron birleşmiş olduğunda, **kas liflerindeki** birbirini izleyen atrofilerle oluşmuş **dev motor kas üniteleri** meydana gelir.

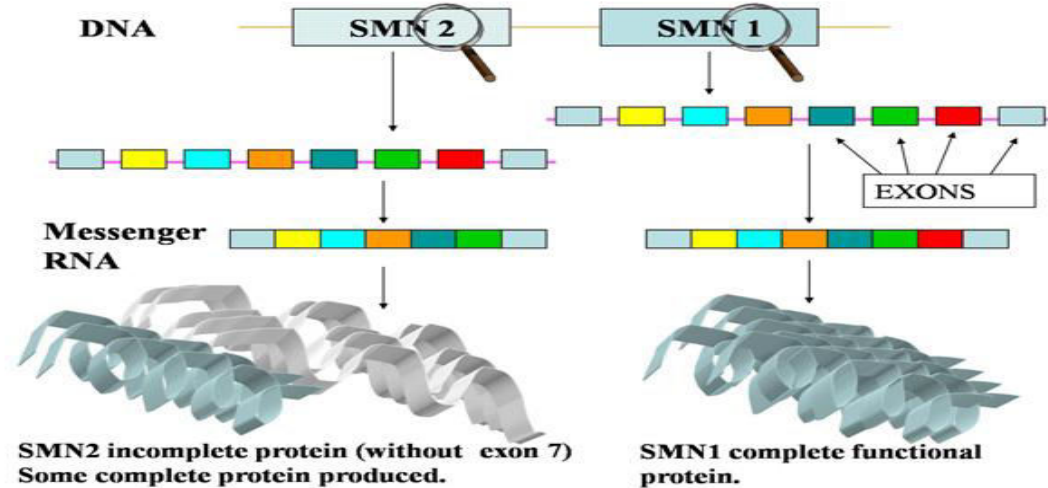


ETİYOLOJİ

- Hastalıktan programlanmış hücre ölümü (apoptoz) sürecinin patolojik olarak devamı sorumludur.
- Motor nöroblast ve diğer nöronların fazlası, ilkel nöroektoderm tarafından üretilir, ancak yalnızca yarısı hayatta kalır ve nöron haline gelmek için olgunlaşır. Nöronların fazlasının yaşam döngüsü sınırlıdır ve dejenere olur.
- Bu fizyolojik apoptoz süreci, belli bir aşamada durdurulmazsa, nöronal ölüm, geç fetusta ve postnatal dönemde de devam edebilir.
- SMN (survivor motor nöron) geni motor nöroblastların apoptozisini durdurur. (Memelilere özgü).

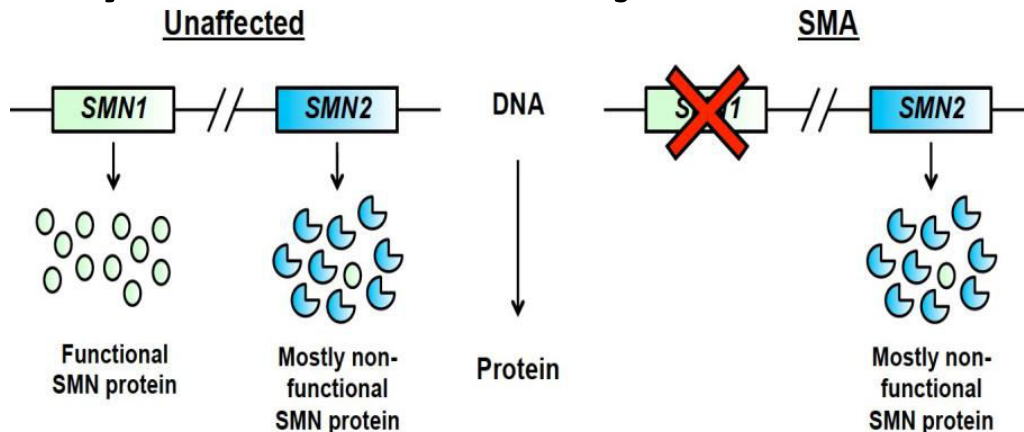
SMN'nin santral ve periferal diğer bir fonksiyonu; hem fetal gelişim hem de postnatal sinaptik remodelling sırasında, *büyüme konisi hareketliliği için gerekli olan proteinleri kodlayan transkriptlerin yeterli bir miktarını sağlamak için* aksonal büyüme konisine RNA-bağlayıcı proteinlerin taşınmasıdır.

FIGURE 1

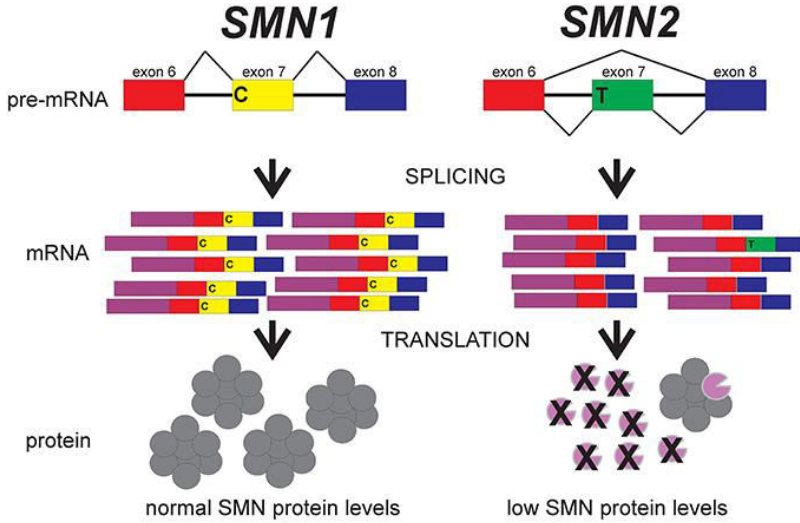


GENETİK

- SMA genellikle, **kromozom 5q13.2'de** Survivor motor nöron 1 (SMN1) geninde bialelik delesyon/mutasyonlarla ortaya çıkar ve SMN1 proteininin eksikliği görülür.
- SMA'nın yaygın 3 formunun da, **5. kromozomun 5q11-q13 'ün genetik lokusun** üzerinde olması, onların aynı hastalığın farklı varyantları olduğuna işaret eder.
- SMN1, SMN2 adı verilen oldukça homolog bir gen ile kopyalanır ve transkribe edilir.
- SMN2, SMA'lı tüm hastalarda mevcut olmakla birlikte, SMN1 defektini tam olarak kompanze edemez. Bununla birlikte, **SMN2 kopya sayısı SMA'nın klinik şiddeti ile koreledir.**



GENETİK



SMN1 ve SMN2 genleri arasındaki kritik fark, SMN2'nin ekson 7'sindeki sitozin (C) ile timin (T) geçiştir. Ekson 7 ile kodlanan genle karboksimetaminöz amino asitlerden yoksun, çoğunlukla işlevi olmayan bir izoform oluşturur.

Şüpheli vakaların teşhisi ve doğum öncesi tanı için kan numunelerinden, kas biyopsisinden ya da koryonik villüs dokularından elde edilen DNA problemleri ile moleküler genetik tanı mümkündür.

EPİDEMİYOLOJİ

- SMA insidansı 100.000 canlı doğumda 10-15'dir ve tüm etnik grupları etkiler.
- Duchenne kas distrofesiniden sonra **ikinci** en yaygın görülen nöromusküler hastalıktır.
- Çoğu vaka otozomal resesif geçişlidir.
- Otozomal resesif SMA için heterozigotluk insidansı 1/50'dir.

SMA Klinik Tipleri

- SMA tip 1 (Werdnig-Hoffmann H.) → *Ciddi infantil form*
- SMA tip 2 → *Geç infantil ve daha yavaş ilerleyici form*
- SMA tip 3 (Kugelberg Welander H.) → *Kronik veya genç form*
- SMA tip 4 → *Erişkin başlangıçlı form.*
- **SMA tip 0** → *Ölümcül, şiddetli fetal form*

(Omuriliğin MN dejenerasyonu, erken midgestasyonel dönemde.)

Tip 1...%45-50

Tip 2...%20

Tip 3...%30

Tip 4...<%5

Tip 0...<%1

Atipik seyirli SMA'lar ve Özellikleri

SMA Tipi	Özellikleri
<i>Solunum sıkıntısı olan SMA tip1 (SMARD1)</i>	<ul style="list-style-type: none">Hafif hipotoni, zayıf ağlama, başlangıçta distal kontraktür1-6 ay arası diyafragma paralizisinden ötürü solunum sıkıntısı, ilerleyici distal zayıflıkOtozomal resesif, lokus 11q13.2, gen: immünoglobulin mu-bağlayıcı protein 2 (IGHMBP2)
<i>Pontoserebellar hipoplazi tip1</i>	<ul style="list-style-type: none">Artrogripozis, hipotoni, zayıflık, bulber defisitler erken; daha sonra mikrosefali, ekstraoküler defektler,Bilişsel eksiklikler: pontoserebellar hipoplaziMoleküler kusur bilinmiyor. Muhtemel OR geçiş.
<i>X'e bağlı infantil SMA, kemik kırıkları ile</i>	<ul style="list-style-type: none">Artrogripozis, hipotoni, zayıflık, konjenital kemik kırıkları, solunum yetmezliğiAğır tip 1 SMA'da olduğu gibi ölümcül seyirÇoğu vakada X-R (X9 / 11.3-q11.2), OR
<i>Alt ekstremitte tutulumu baskın konjenital SMA</i>	<ul style="list-style-type: none">Artrogripozis, hipotoni, zayıflık, özellikle distal alt ekstremitelerde erken gözlenirYinelemeyen fakat ağır sakatlıkOtozomal dominant veya sporadik; yer 12q23-24

KLİNİK BULGULAR

SMA tip 1'de ciddi hipotoni, jeneralize güçsüzlük, ince kas kitlesi ve DTR kaybı, dil, yüz ve çene kaslarının tutulumu varken; ekstraoküler kasların ve sfinkterlerin korunması görülür. Diafragma tutulumu geçtir. Yenidoğanların çoğu doğumda tümüyle görülür. Doğumda semptomatik olan bebekler solunum sıkıntısı çekebilir ve beslenemezler. Yerçekimini yenemezler. Baş kontrolü yoktur.

>% 65'inden fazlası 2 yaşından önce kaybedilir.



KLİNİK BULGULAR

Tip 2 SMA'da, etkilenen bebeklerin genellikle yutma fonksiyonu korunur ve solunumları erken bebeklik döneminde yeterlidir. Bu çocukların birçoğu tekerlekli sandalye gerektiren ciddi engellilik yaşamalarına rağmen okul yılları ve sonrasında kadar yaşayabilirler. Nazal konuşma, sindirim sistemi problemleri, skolyoz gelişir. **Gastroözofageal reflü** malnutrisyona, aspirasyon sonucu akut hava yolu tıkanıklığına veya pnömoniye neden olabilir.



KLİNİK BULGULAR

Tip 3 SMA, Kugelberg-Welander hastalığı hafif SMA formudur.

Hastalar bebeklik döneminde normal görünebilirler.

Progresif güçsüzlüğü proksimalden başlar ve özellikle omuz kemeri kasları öncelikli tutulur.

Hastalar ayakta mobilize olabilir. Bulbar kas zayıflığının belirtileri nadirdir.

SMA'lı hastaların yaklaşık% 25'inde atrofi yerine **kas hipertrofisi** vardır ve kolayca kas distrofisi ile karıştırılabilir.

Ömür, yetişkin yaşların ortalarına kadar uzanabilir.



KLİNİK BULGULAR

- **Fasikülasyonlar**, kas denervasyonunun spesifik klinik belirtisidir. İnce çocuklarda, deltoid ve biceps brachii kaslarında ve bazen de quadriceps femoris kaslarında görülebilir. Ancak, kesintisiz, istemsiz, solucan benzeri hareketler kalın subkutan yağ yastığı tarafından maskelenebilir. Fasikülasyonlar en iyi, -musküler tabakayı epitelden ayıran subkutanöz bağ dokusu neredeyse hiç bulunmadığından- **dil**de gözlenir.
- SMA'lı çocukların **parmaklarında** fasikülasyon ve zayıflık nedeniyle sıklıkla **karakteristik bir titreme** gösterir. Bu serebellar tremor ile karıştırılmamalıdır.
- Apandiküler ve aksiyel kasların **krampları ve miyaljileri**, özellikle ileri evrelerde yaygındır ve miksiyon sırasında da oluşabilmektedir.
- Kalp tutulumu olmaz.
- **Zeka normaldir.**

Ekstrakular kaslara giden III., IV. ve VI. CN motor nöronları, *üretral ve anal sfinkterlerin sıralı kaslarını* yönlendiren sakral omurilik sinir sistemi nöronları selektif olarak korunur. Üst motor nöronlar (serebral kortekste katman 5 piramidal nöronlar) da normal kalır.

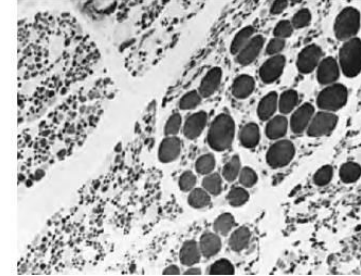


LABORATUVAR BULGULARI

- Serum **kreatin kinaz** seviyesi genellikle 100'ler seviyesinde hafif artmış/normaldir.
- Erken başlangıçlı hastalıkta, göğüs röntgeninde **incelmiş kaburgalar** görülür.
- Motor sinir iletim çalışmalarının sonuçları normaldir.
- **İğne EMG**, fibrilasyon potansiyellerini ve diğer kas denervasyon belirtilerini gösterir.
- **SMN geninin moleküler genetik analizi** tanıyı kesinleştirir.

TANI

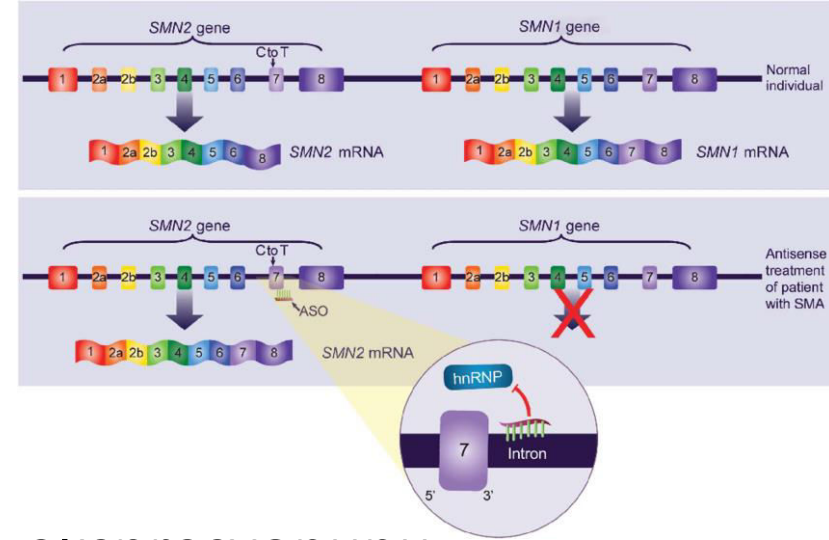
- En basit, en kesin test → Kanda **SMN gen analizi**
- **Kas biyopsisi**, moleküler genetik testten önce tanı amaçlı kullanılan test iken; artık sadece şüpheli veya genetik negatif olup SMA bulguları gösteren hastalarda kullanılmaktadır.
- Bebeklik dönemindeki kas biyopsisi, matür kasa benzer olmayan *perinatal denervasyonun* karakteristik bir modelini ortaya koymaktadır.
- Kasdaki nörojenik değişiklikler **EMG** ile de gösterilebilir, ancak sonuçlar bebeklik döneminde kas biyopsisi kadar belirgin değildir.
- En belirgin **nöropatolojik lezyonlar**, spinal kord ve beyin sapı motorlu çekirdeklerin, özellikle de hipoglossal nükleusun ventral boynuzlarındaki **geniş nöronal dejenerasyon ve gliozdur**.



TEDAVİ

- Başlangıçtaki öneriler beslenme gereksinimleri, solunum fonksiyonu, uyku, günlük yaşam aktiviteleri ve ortopedik durumlar gibi hayati hususları kapsar.
- Solunum yetmezliği durumunda **trakeostomi**, gıda aspirasyonlarını engellemede **gastrostomi**(PEG) hayat kurtarıcıdır.
- **Destekleyici terapi**, hafif fizyoterapi, çocuğun yemek yemesine ve mümkün olduğunca işlevsel olarak bağımsız olmasına yardımcı olan elektrikli tekerlekli sandalye gibi mekanik destek kullanımı, skolyoz ve eklem kontraktürlerinin üzerine düşülen ortopedik bakımı içerir.
- Çoğu çocuk, büyük bir beceri ile bir bilgisayar klavyesi kullanmayı öğrenir ancak kolaylıkla kalem kullanamaz.
- **Valproik asit** SMN2 proteinini arttırdığını, **gabapentin** ve **oral fenilbutirat** da progresyonu yavaşlattığını gösteren çalışmalar yapılmış, ancak tüm bu tedaviler hastalığın rotasını değiştirmez.
- **Antioksidanların** yararı onaylanmamıştır.
- *Gen değişimi* tedavileri deneysel aşamadadır.

Nusinersen (SPINRAZA)



- Çocuk ve erişkin SMA hastalarını
- tedavi etmede onaylanan ilk ilaçtır.
- SMA'da eksik olan SMN proteininin ekspresyonunu artırmak için tasarlanmış bir antisense oligonükleotittir.
- İlaç maliyetli olmasına rağmen, CHERISH çalışmasının kriterlerini karşılayan 2 ila 12 yaş arasındaki seçilmiş vakalarda önerilmektedir.
- Nusinersen, intratekal enjeksiyon ile uygulanır.
- Her doz, tek bir flakondaki 5 mL'de 12 mg'dır.
- Tedavi, dört yükleme dozu ile başlatılır. İlk üç yükleme dozu 14 günlük aralıklarla, dördüncü yükleme dozu da üçüncüden 30 gün sonra verilir. Bundan sonra, her 4 ayda bir tamamlayıcı doz verilir.
- Her bir dozun maliyeti **125.000 dolar** olarak listelenmiştir.

CHERISH, araştırılan bileşiğin etkinliğini değerlendiren
çok merkezli bir Faz 3 klinik çalışmasıdır.

2 ila 12 yaş arasındaki SMA'lı çocukları kapsamaktadır.

- **Uygun ocuklar; SMN2 kopya sayısı en az iki olup, altı aydan daha uzun süre önce semptomların başlamış, bağımsız olarak oturabilen, ancak hiç bağımsız yürüyememiş olan ve tahmini ömürleri iki yıldan uzun olanlardır.**
- **Dışlama kriterleri; solunum yetmezliği (yani 24 saatlik periyotta 6 saatten fazla invaziv veya noninvaziv ventilasyon gereksinimi), beslenmek için gastrik bir besleme tüpüne ihtiyaç duyulması, ciddi kontraktürler , şiddetli skolyoz veya tıbbi sakatlıktır.**
- Çok ilerlemiş SMA'lı (örneğin, sürekli ventilasyon desteği alanlarda) faydadaki kısıtlılık ve hafif SMA'lı erişkinler için henüz bilinmeyen uzun vadeli riskler göz önüne alındığında, Nusinersen yerine kişiselleştirilmiş tedaviler önerilmektedir.

Olgumuza dönecek olursak;

- Yatırıldığı akşam solunum sayısı >80/dk ölçülen, oksijen satürasyonunda düşme ve kan gazı sonuçlarında bozulma tespit edilen hastaya BPAP cihazı ile solunum desteğine başlandı. Cihazdan sonra kontrol kan gazı normal değerlere gelen hastanın, BPAP cihaz ayarları günde 2 kez yineleyen kan gazı kontrolü ile en uygun seviyeye getirildi.
- Aspirasyon kaynaklı olduğu düşünülen pnömonisine yönelik Ampisilin-Sefotaksim tedavisi verildi.
- Beslenmesi NG ile sağlanan hastanın, gastroenteroloji önerisiyle kontrollü olarak beslenmesi artırıldı, vitamin ve mineral desteği verildi.

*iki hafta sonra,
dış merkeze gönderilen testi sonuçlanan
hastada SMN-1 geni pozitif bulundu
ve*

Tip-1 SMA tanısı aldı.

- Akciğer enfeksiyonu tedavisi sonrasında da oda havasında spontan solunuma geçemeyen hasta, çocuk yoğun bakım servisinde izleme alındı..
- Pazartesi günü trakeostomi açılan hastanın genel durumu iyi.
- Gelecek hafta yeniden servise yatışı düşünülen hastanın ilaç ve destek tedavisi planlanacak.
- Erken tanı alması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmeye başlanması bebeğimizi bir miktar daha şanslı kılmaktadır...



SMA GRUBU TR

40 kişiden biri SMA taşıyıcısı...

Canlı ilgili bakışlar teşhise dahi yardımcı...



Hayellerimizin Peşindeyiz... 



Ben İst. dan, Miraç

*Etrafa ilgiyle bakıyorum da,
yanımda bir tek
annem-ailem var.*



Ben Muğla'dan, Bade

*Sıkıntım olsa da,
gözlerimin ışıltısı
Dünya'ya olan ilgime
kanıt değil mi?*

*Engelleri kaldırın ki,
engelli olmayalım*



Ben Ankara'dan Eymen

**El
Eleyiz...**



SMA GRUBU toplantımız



Ben Adana'dan Alper

*Engelleri
tek başımıza
kaldıramayız;*

**Toplumsal
Duyarlılık olmalı!**

TEŞEKKÜRLER...