

**GENETİK HASTALIKLARIN
KLİNİK İZLEMİ
II**

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
www.hacettepepediatric.org.tr
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2022 • Sayı: 1 • Ay: Ocak - Şubat

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97
Sertifika No: 47917**

BASIM TARİHİ / YERİ

Mart 2023 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 43 SAYI: 1 YIL: 2022

EDİTÖR

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Özge ALBAYRAK

Dr. Aslı KUZU

Dr. Ömer Faruk İPEK

Dr. Umut Berk MERCAN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Alev ÖZON

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI

Prof. Dr. Banu ANLAR

Prof. Dr. Benan BAYRAKCI

Prof. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

Prof. Dr. Songül YALÇIN

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Şule ÜNAL CANGÜL

Prof. Dr. Tevfik KARAGÖZ

Prof. Dr. Tezer KUTLUK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Noonan Sendromunda

Klinik Genetik İzlem..... 5
Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Nörofibromatozis Sendromu Tip 1'li

Hastalarda Klinik İzlem 31
Dr. Tuğba Nur DAŞAR
Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Prader-Willi Sendromunun

Klinik İzlemi 63
Dr. Gülen Eda UTİNE

Rett Sendromunun

Klinik İzlemi 77
Dr. Gülen Eda UTİNE

Silver-Russell Sendromunun

Klinik İzlemi 93
Dr. Gülen Eda UTİNE

Turner Sendromlu Hastalarda

Klinik İzlem 103
Dr. Tuğba Nur DAŞAR
Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER

Williams Sendromunun

Klinik İzlemi 135
Dr. Gülen Eda UTİNE

ISSN 1300 - 4336

NOONAN SENDROMUNDA KLİNİK GENETİK İZLEM

Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER*

Sık görülen bir konjenital multiple anomali sendromu olan Noonan sendromu (NS) ilk olarak Dr. Jacqueline Noonan tarafından 1963 yılında pulmoner kapak stenozu, kısa boy, hipertelorizm, pitozis, hafif zihinsel yetersizlik, inmemiş testis ve iskelet malformasyonları olan dokuz hastada tanımlanmıştır. Bununla beraber bu fenotipin varlığı ile ilgili kanıtlar 19.yüzyıl sonlara kadar uzanmaktadır. NS insidansı 1.000-2.500’de bir olarak bildirilmektedir. Hafif klinik özellikleri olan Noonan sendromlu bireyler muhtemelen dikkatten kaçmaktadır. Noonan sendromu klinik bulguları arasında karakteristik yüz bulguları, gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü, kısa boy, konjenital kalp hastalığı, renal anomaliler, lenfatik malformasyonlar ve kanama bozuklukları yer alır. Yüz özellikleri zaman içinde değişkenlik gösterir ve bazı yaşlarda bu bulgular oldukça siliktir. Tanıda yüz bulguları anahtar klinik bulgulardır. Yüz bulgularının farklı yaş gruplarındaki özellikleri Tablo I’de, Noonan sendromunda görülen klinik bulgular ve sıklıkları Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo I. Noonan sendromunda farklı yaş gruplarında yüz özellikleri

Yenidoğan	Yüksek alın, geniş yerleşimli gözler, aşağı eğimli palpebral aralık, düşük yerleşimli ve arkaya rotasyonda kulaklar, kalın heliks, üst dudağın vermilıyon sınırına kadar yüksek, geniş zirveleri olan derin oluklu filtrum, ensede fazladan katlantılı kısa boyun, düşük arka saç çizgisi.
Süt çocuğu	Horizontal palpebral aralık ile beraber belirgin gözler, hipertelorizm, tam veya pitotik üst göz kapağı, geniş tabanlı, bülböz uçlu ve basık burun köprüsü olan burun.
Erken çocukluk	Yüz görünümü miyopatik bir bireyde olduğu gibi genellikle duygulanım veya ifadeden yoksundur.
Adölesan	Yüz şekli alında geniş ve çeneye doğru sivrilen ters bir üçgendir. Gözler daha az belirgindir ve yüz hatları daha keskindir. Boyun uzayarak ciltte yeelenmeyi ve trapezius kasının belirginliğini vurgular.
Erişkin	Nazolabial katlantılar belirgindir, cilt transparan ve kırışık görünümündedir.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Tablo II. Noonan sendromunda görülen klinik bulgular ve sıklıkları

Özellik	Sıklık
Göz bulguları	%95’inde vardır.
Kısa boy	%50-70’inde vardır.
Hipotoni	Çoğunluğunda vardır. Beslenme problemlerine, konuşmada artikülasyon bozukluğuna, kaba motor gelişim basamaklarının geç kazanılmasına neden olabilir.
Eklem hiperekstansibilitesi	Çoğunluğunda vardır.
Pektus anomalisi	Çoğunluğunda vardır. Pektus deformitesi tipiktir; üst tarafta pektus karinatum, alt tarafta pektus ekskavatum vardır.
Kriptorşidizm	%60-80’inde vardır.
Konjenital kalp hastalığı	%50-80’inde vardır. Hastaların %25-71’inde pulmoner kapakta stenoz vardır. Bu durum sıklıkla pulmoner kapak displazisi ile birliktedir.
İşitme kaybı	%40’ında vardır. Sensörinöral, iletim tipi veya mikst tip olabilir.
Hipertrofik kardiyomiyopati	%10-29’unda vardır. Vakaların yarısı 6 aylık olmadan tespit edilirler.
Öğrenme güçlüğü	%25’inde vardır.
Zihinsel yetersizlik	%6-23’ünde vardır.
Renal anomaliler	%11’inde vardır. En sıklıkla renal pelviste dilatasyon vardır.
Anormal kanama veya morarma	Kanama: %6-10’unda vardır. Morarma: Çoğunluğunda vardır.

Noonan sendromu genetik etiyolojisi heterojendir. Ras/*Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) yoluyla bileşenlerini kodlayan genlerdeki *germline* mutasyonlar Noonan sendromuna yol açarlar. Bu genler arasında; *PTPN11* (>%50), *SOS1* (%10-13), *RAF1* (%5), *RIT1* (%5), *KRAS* (<%5), *BRAF* (<%2), *MAP2K1* (<%2) ve diğerleri (*NRAS*, *RRAS*, *RASA2*, *SOS2*, *SHOC2*, *SYN-GAP1*, *MRAS*, *A2ML1*, *LZTR1*, *MYST4*, *SPRY1*, *MAP3K8*, *PPP1CB*) yer alır. Noonan sendromundan sorumlu bazı gen mutasyonlarındaki klinik özellikler Tablo III’de, Noonan sendromu ayırıcı tanısı Tablo IV’de gösterilmiştir.

Tablo III. Noonan sendromundan sorumlu bazı gen mutasyonlarındaki bazı klinik özellikler

	Noonan sendromu
BRAF	Cilt ve saç değişiklikleri ve zihinsel yetersizlik daha sıktır. Ektodermal bulgular ön plandadır.
KRAS	Klinik bulgular geniştir. Kognitif gecikme daha ciddidir. Zihinsel yetersizlik vardır. Kraniosinostozis bildirilmiştir. Kardiyofasiyokutanöz sendromundaki cilt ve saç bulguları vardır. KRAS mozaik aktive edici patojenik varyantları <i>encephalocraniocutaneous lipomatosis</i> (ECCL) ile ilişkilidir. ECCL'deki patojenik varyantlar postzigotik olmakla beraber gelişimin erken dönemlerinde meydana gelirler. ECCL'de çoğunluğu konjenital başlangıçlı anomaliler vardır. Tipik olarak konjenital cilt, göz ve intrakraniyal ve spinal lipoma olmak üzere beyin anomalileri bulunur.
LZTR1	Otozomal dominant veya otozomal resesif geçişli Noonan sendromuna neden olur. Hipertrofik kardiyomiyopati vardır. Heterozigot germline patojenik varyantları schwannomatosiz tip 2 ile ilişkilidir.
MAP2K1	Noonan sendromunun klasik bulguları vardır. Ektodermal bulgular ön plandadır.
MRAS	Hipertrofik kardiyomiyopati belirgindir.
PTPN11	Tipik NS fenotipi vardır. Hastalarının %50-70'inden sorumludur. Daha sıklıkla kısa boy, pektus anomalisi, kolay morarma, kriptorşidizm, karakteristik yüz özellikleri vardır. Pulmoner stenoz daha sık, atriyal septal defekt ve hipertrofik kardiyomiyopati daha nadirdir. Boy kısalığı daha sıktır, IGF1 düzeyleri daha düşüktür. N308D ve N308S mutasyonu olan hastalarda zihinsel yetersizlik yoktur veya hafiftir. Kanama diyatezi ve JMML daha sıktır. Faktör VIII eksikliği daha sık, faktör XI eksikliği daha nadirdir. Hipertrofik kardiyomiyopatisi olan iki yaşından küçük çocuklarda veya genç erişkin hastalarda ve biventriküler obstrüksiyonu olan hastalarda kardiyak ölüm riski en yüksektir. İntragenik delesyon ve splice site varyantları otozomal dominant geçişli metakondromatozis ile ilişkilidir
RAF1	NS fenotipi vardır. Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati daha sık (%95) olup yenidoğan döneminde saptanabilir. Dilate kardiyomiyopati ve pulmoner arter hipertansiyonu gelişebilir. Nevus, lentijinler, <i>cafe au lait</i> makülleri daha sıktır. Ektodermal bulgular dikkat çeker.
RIT1	Normal büyüme ve gelişme vardır, zihinsel yetersizlik beklenmez, atriyal taşiaritmi, lenfatik malformasyon görülebilir. Daha az sıklıkla kısa boy, pektus anomalisi vardır. Perinatal anormallikler, yüksek doğum ağırlığı, rölatif makrosefali daha muhtemeldir. Ektodermal bulgular ve hipertrofik kardiyomiyopati vardır.
SHOC2	NS ve "loose anagen hair" fenotipi vardır. Seyrek saç, ciltte hiperpigmentasyon, egzema, keratozis pilaris, nazone konuşma ve büyüme hormonu eksikliği görülebilir.
SOS1	NS fenotipi vardır. Büyüme ve gelişme geriliği, boy kısalığı daha hafiftir. Zihinsel yetersizlik beklenmez. Atriyal septal defekt daha nadirdir, kardiyofasiyokutanöz sendromdaki cilt ve saç bulguları vardır. Dil alanında gecikmeler olabilir. Cilt kuruluğu daha sıktır. Heterozigot germline patojenik varyantlar herediter gingival fibromatozis ile ilişkilidir.
SOS2	Ektodermal bulgular vardır, kısa boy sık değildir. Lenfatik anomaliler >%50'dir. Zihinsel yetersizlik beklenmez.

Tablo IV. Noonan sendromunda ayırıcı tanı

Hastalık	Klinik Özellikler
TURNER SENDROMU (Kromozom hastalığı)	Sitogenetik çalışmalarda cinsiyet kromozom anormalliğinin gösterilmesiyle Noonan sendromundan ayrılır. Yüz, kalp, gelişim ve böbrek bulgularıyla NS'den oldukça farklıdır. Turner sendromunda böbrek anomalileri daha sık görülür, gelişimsel gecikme çok daha az görülür ve sol kalp anomalileri hemen hemen bir kuraldır.
KARDİYOFAŞİYOKUTANÖZ SENDROM (Monogenik hastalık; Hastaların %75'inde BRAF, %25'inde MAP2K1 ve MAP2K2, <%2'sinde KRAS geninde patojenik varyant vardır)	Klinik bulguları Noonan sendromu ile çok örtüşür. Kardiyak ve lenfatik bulgular Noonan sendromuna benzer. ZY daha şiddetlidir. Yapısal SSS anomalisi olması daha muhtemeldir. GIS bulguları daha ciddi ve uzun sürelidir. Kanama diyatezi daha nadirdir. Yüz bulguları daha kabardır. Dolikosefali ve seyrek kaş daha sık, mavi renkli göz daha nadirdir.
“NOONAN SENDROMU VE MULTİPL LENTİJİN” SENDROMU (Monogenik hastalık; BRAF, MAP2K1, PTPN11, RAF1)	Klinik bulgular çok değişkenlik gösterebilir. Özellikle erken çocukluk döneminde fenotipik özellikler Noonan sendromuna çok benzer. Yaş ile beraber diğer karakteristik özellikler (işitme kaybı, lentijinler) gelişir (Daha önce LEOPARD sendromu olarak bilinirdi)
NOONAN SENDROMU BENZERİ BOZUKLUK ± JUVENİL MİYELOMONOSİTİK LÖSEMI (Monogenik hastalık; CBL)	Fenotip değişkendir, nörolojik bulgular sıktır, JMML yatınlığı vardır, kardiyak anomali, büyüme geriliği ve kriptorşidizm sıklığı düşüktür.
AARSKOG SENDROMU (Monogenik hastalık; FGD1)	Gelişme geriliği, kısa boy, konjenital kalp hastalığı ve tipik yüz bulguları vardır.
COSTELLO SENDROMU (Monogenik hastalık; HRAS)	Tipik olarak doğum sonrası ciddi beslenme güçlüğü vardır. Bebeklik döneminde gelişememe ile karakterizedir. Kısa boy, gelişme geriliği, kaba yüz özellikleri, kıvrıkcık veya seyrek, ince saç, derin palmar ve plantar kırışıklıklar, gevşek ve yumuşak cilt, yüz ve perianal bölgenin papillomaları, yaygın hipotoni ve eklem gevşekliliği, el bileği ve parmaklarda ulnar deviasyon, sıkı Aşil tendonu ve kalp tutulumu vardır. Makrosefali tipiktir (Göreceli makrosefali de olabilir).
NÖROFİBROMATOZİS 1 (Monogenik hastalık; NF1)	NF1, kısa boy, öğrenme güçlükleri ve cafe au lait makülleri de dahil olmak üzere NS ile bazı özellikleri paylaşır. Nadiren etkilenen kişilerde Noonan sendromu benzeri bir yüz görünümü olabilir. NF1 varyantı olan Watson sendromu, çoklu <i>cafe au lait</i> makülleri, pulmoner stenoz, zihinsel yetersizlik ve kısa boy ile karakterizedir.
NOONAN SENDROME VE GEVŞEK ANAGEN SAÇ (Monogenik hastalık; PPP1CB, SHOC2)	Noonan sendromu benzeri özellikler veya etkilenen kişilerin az bir kısmında klasik Noonan sendromu fenotipi vardır. Büyüme hormonu eksikliği ve hiperaktivite olabilir. Saç anomalileri, egzama veya iktiyoz ile koyu pigmentli cilt, hipernazal ses olabilir. Mitral kapak displazisi ve septal defektler sıktır.
LEGİUS SENDROMU (Monogenik hastalık; SPRED1)	Çoğunda <i>cafe au lait</i> makül vardır, %30-50'sinde ciltte çillenme, %30'unda gelişimsel konular, %15'inde Noonan-benzeri yüz özellikleri vardır.

NS klinik tanısı olan hastaların yaklaşık %80'inde NS genlerinden birinde patolojik varyant saptanmaktadır. *De novo* patolojik varyantlar hemen hemen her zaman *paternal* kökenlidir. Noonan sendromu sıklıkla otozomal dominant geçiş gösterir ve ileri baba yaşı (>35-40 yaş) ile ilişkilidir. Bununla beraber otozomal resesif geçiş gösteren tipler de vardır. SPRED2 gen mutasyonlarının neden olduğu Noonan sendromu 14 (MIM# 619745) ve LZTR1 mutasyonlarının neden olduğu Noonan sendromu 2 (MIM# 605275) otozomal resesif geçişli Noonan sendromuna örnek olarak verilebilir. Noonan sendromu etiolojisinde en sık varyant saptanan gen PTPN11'dir. PTPN11 gelişimsel bir gen olmanın yanı sıra aynı zamanda bir onkogendir. Özellikle juvenil miyelomonositik lösemi etiyopatogenezinde PTPN11 gen mutasyonları yer alır.

NS'lu bireylerde ömür beklentisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Mortalite sıklıkla kardiyak tutulumla sekonder olup cerrahi girişim, dolaşım yetmezliği veya muhtemel aritmi ile ilgilidir. Özellikle hipertrofik kardiyomiyopatisi olan iki yaşından küçük çocuklarda veya genç erişkin hastalarda ve biventriküler obstrüksiyonu olup PTPN11 mutasyonu olan hastalarda kardiyak ölüm riski en yüksektir. Bununla beraber genel olarak mortalite oranı çok yüksek değildir. Daha ileri yaşlı bireylerde aritmi ve konjestif kalp yetmezliğinin daha önceleri şüphe edildiğinden daha sık olduğu düşünülmektedir.

Noonan sendromunun bugün bilinen bir tedavisi yoktur. Bununla beraber Ras/MAPK yolağının hastalık patogenezindeki rolü göz önünde bulundurulduğunda bu yolağın aktivasyonunun azaltılmasına yönelik yapılan yaklaşımlar (MEK1/2 inhibitörleri ve 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri) umut vaat etmektedir.

Noonan Sendromu Olan Hastalarda İzlenen Klinik Sorunlar

Bugün için bilinen bir medikal tedavisi olmayan Noonan sendromlu hastaların mevcut klinik bulgularına ve erken ve geç dönem komplikasyonların önlenmesine yönelik yapılacak klinik izlem, semptomatik ve multidisipliner yaklaşım özellikle önemlidir.

Büyüme ve beslenme sorunları

Doğum ağırlığı ve uzunluğu genellikle nomaldir. Ortalama doğum ağırlığı 3450 gr'dır. PTPN11 mutasyonu olan bebekler PTPN11 mutasyonu olmayan bebeklere göre daha kısadır.

Postnatal büyüme geriliği genellikle 12.aydan sonra belirgin hale gelir. İki-dört yaşından puberteye kadar olan dönemde ortalama boy 3.persentil çizgisini izler. Büyüme hızı ortalamanın altındadır. Kemik maturasyonu da genellikle gecikmeli olup büyüme 20'li yaşlara kadar devam edebilmektedir. Erişkin final boy normalin alt sınırına ulaşabilir (Erkeklerde 161-167 cm, kadınlarda 150-155 cm). Bir çalışmaya göre NS'li bireylerin %30'unda boy normal erişkin boy aralığındadır. Kadınların %50'sinden fazlasında ve erkeklerin %40'ında erişkin boy 3 persentilin altındadır.

Bebeklerde sıklıkla beslenme güçlüğü olsa da dörtte birinde beslenme güçlüğü yoktur. Zayıf emiş gücü ile beslenme zamanında uzama (%15), çok zayıf emiş gücü ile beraber yavaş beslenme ve tekrar eden kusma (%38), iki hafta veya daha fazla bir süre tüp ile beslenmeyi gerektiren şiddetli beslenme problemleri (%24) tanımlanmıştır. Bu beslenme güçlüğü bazı hastalarda barsak motilitesindeki immatürite ve gastrointestinal sistem motor gelişimindeki gecikme ile ilişkilendirilmiştir. Beslenme güçlüğünün yaşandığı bu dönem kendi kendini sınırlayan bir dönem olsa da 18.aya kadar uzayabilir. Beslenme güçlüğü yaşayan bebeklerde, özellikle konjenital kalp hastalığı veya kardiyomiopati olması durumunda, nazogastrik tüp ile beslenme düşünülebilir. Beslenme konuları genellikle kendi kendini sınırlasa da invazif girişimler (gastrostomi açılması gibi) gerekli olabilmektedir.

Noonan sendromlu bireylerde büyüme hızı en az 6-12 ay süre ile ölçülmelidir. Bu ölçümler sırasında sendrom spesifik büyüme çizelgeleri kullanılmalıdır. Büyüme hızı normalse boy her altı ayda bir ölçülmeli, büyüme geriliğinin olması durumunda beslenme durumu gözden geçirilmeli ve kronik bir hastalık mutlaka dışlanmaya çalışılmalıdır (tiroid fonksiyon testleri, kemik yaşı değerlendirmesi, tam kan sayımı, kan biyokimyası, sedimentasyon hızı ve serum IGF-1 ve IGF-BP3 düzeyleri). Provakasyon testleri standart metodlar kullanılarak yapılmalı, büyüme hormonu eksikliğinin saptanması durumunda spesifik hormon testleri ve beyin manyetik rezonans görüntüleme ile panhipotiroidizm mutlaka değerlendirilmelidir.

Noonan sendromunun etkili bir tedavisi yoktur. Bununla beraber Noonan sendromun neden olduğu boy kısalığında büyüme hormonu tedavisinin kullanılması FDA tarafından onaylanmış bir endikasyondur. Kullanılan doz ile final boy arasında net olarak gösterilmiş bir korelasyon yoktur. Büyüme hor-

monu tedavisinin erken yaşlarda başlatılması ile erişkin dönemdeki final boydaki artış arasında ilişki vardır. Büyüme hormonu ile tedavi edilen Noonan sendromlu bireylerde neoplazi, kardiyak veya diğer komorbiditelerin arttığı yönünde kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

Büyüme hormonu tedavisi ile boyun standart sapmasındaki artışın 0,6-1,8 SD arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Artışın; tedaviye başlama yaşı, tedavinin süresi, pubertenin başlangıcı ve/veya büyüme hormonu duyarlılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle boyu $<-2SD$ olan NS'li bireylerde büyüme hormonu tedavisi prepubertal çocuklarda lineer büyümeyi artırmaktadır. Prepubertal büyüme hormonu eksikliği olan Noonan sendromlu çocuklarda büyüme hormonu tedavisi ile birlikte büyüme hızı artış göstermektedir (Turner sendromlu kızların büyüme hızına benzer bir artış). Bununla beraber bu büyüme hızı idiyopatik büyüme hormonu eksikliğindeki büyüme hızından daha düşüktür.

Büyüme hormonu tedavisi alan çocuklarda kardiyak değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Kardiyomiyopati büyüme hormonu tedavisinde tam bir kontra-endikasyon olmasa da tedavi sırasında ekokardiyografi ile yakın monitorizasyon önemlidir.

Büyüme hormonu tedavisi alan çocukların büyüme hızları her altı ayda bir, kemik yaşı her 12 ayda bir periyodik olarak değerlendirilmelidir (insülin ve glukoz düzeyi, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri ve kan biyokimyası).

NS'li bireylerde azalmış IGF-I ve IGFBP3 düzeyleri ile beraber provokasyon testlerine verilen düşük cevaplar büyüme hormonu salınımında veya Büyüme Hormonu/IGFI aksında bir bozukluğu düşündürmektedir. Bazı NS'li bireylerde artmış büyüme hormonu salınımı ile kısmi olarak kompanse edilmiş post-reseptör sinyalizasyon bozukluğuna bağlı hafif büyüme hormonu direnci görülebilmektedir. Büyüme hormonu duyarsızlığı ve iskelet anomalileri nedeniyle görülen boy kısalığı NS'deki esas kaygı kaynağıdır.

Büyüme hormonu tedavisi ile boy SDS'indeki değişikliğin PTPN11 mutasyonu olan veya olmayan Noonan sendromlu bireylerde anlamlı değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Bununla beraber tedavinin birinci yılındaki büyüme hızı PTPN11 mutasyonu olan bireylerde PTPN11 mutasyonu olmayan bireylere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yine de bu çalışma sonucunda

Noonan sendromlu çocuklar ile büyüme hormonu eksikliği olan çocukların büyüme hormonu tedavisine verdikleri cevap arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Noonan sendromlu çocuklarda büyüme doğumda genellikle normal olmakla birlikte çocukluk döneminde giderek kötüleşir. Bu nedenle Ras/MAPK yolunun aktivasyonunun statinlerle erken modülasyonunun Noonan sendromunda görülen büyüme geriliği üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda devam eden bazı çalışmalar vardır (*clinicaltrials.gov*).

Gelişim ve davranış sorunları

Erken gelişim basamaklarında gecikme görülebilir. Gelişimsel değerlendirme özellikle önemlidir. Hem tanı anında hem de tanıdan sonra en az yılda bir kez Denver Gelişimsel Tarama Testi yapılmalıdır. Gelişim alanlarında gecikme saptanan hastalarda tam ve detaylı gelişim değerlendirmesi yapılır.

NS'nde erken gelişim basamaklarında gecikme görülebilir. Oturma ve desteksiz yürüme sırasıyla ortalama 10. ve 21. aylarda, ilk kelimeler ve iki kelimeli basit cümleler ise sırasıyla ortalama 15. ve 31. aylarda gerçekleşir. Motor gelişim basamaklarındaki gelişme özellikle eklem hiperekstansibilitesi ve hipotoni nedeniyledir. Hipotoni bulgusu fizik ve ergoterapiye olumlu yanıt verir.

Okul çağındaki çocukların büyük bir kısmı eğitim ortamında iyi performans gösterebilir de bu bireylerin %10-40'ı özel eğitime ihtiyaç duyarlar. Hastaların yaklaşık üçte birinde hafif dereceli zihinsel yetersizlik vardır. Süt çocukluğu döneminde yaşanan beslenme güçlükleri ile özel eğitim gerektiren zihinsel yetersizlik arasında kuvvetli bir ilişki ortaya çıkarılmıştır. Bu nedenle özellikle erken dönemde beslenme güçlüğü yaşayan ve zayıf oral-motor koordinasyonu gösteren süt çocuklarının gelişimlerinin daha yakın izlenmesi gerekmektedir. Hastaların %25'inde öğrenme güçlüğü ile spesifik görsel-yapısal problemler ve sözel-performans tutarsızlığı görülebilir.

Noonan sendromlu çocuklardaki güçlü yönler arasında; sözlü anlama, soyut akıl yürütme, sosyal farkındalık ve yargıya varabilmek yer alırken, zayıf yönler arasında algısal bilgileri organize edebilmek, planlama ve mekânsal bilgileri kavramak yer alır. Yüksek IQ'lu, iyi organizasyon becerileri olan, konsantrasyon ve süreklilik gösteren, mental hesaplamalarda, sosyal farkındalıkta ve yargıya varmakta güçlü olan ve görsel-algısal-motor sistemi sağlam olan NS'li bireyler

de söz konusudur. Tam ölçekli IQ testi düşük olsa bile bu doğrudan zihinsel yetersizlik olduğu anlamına gelmeyip, sözel veya pratik muhakemede spesifik bir kognitif yetersizlik olduğu anlamına gelebilir. Bu durumda özel akademik bir strateji geliştirmek ve eğitim planlamasını bu doğrultuda yapmak gerekebilir.

Noonan sendromuna özgü davranış bozukluğu veya psikopatoloji olmasa da sakarlık, yerinde duramama, inatçı ve sinir bozucu davranışlar görülebilir. Hastaların bir kısmında otistik spektrum bozukluğu (özellikle erkek çocuklarda) vardır. Bazı hastalarda dikkat ve yürütme fonksiyon bozuklukları, uyku problemi veya şiddetli agresyon görülebilir.

Artikülasyon bozukluğu sıktır (%72), bununla beraber konuşma terapisine verilen yanıt oldukça iyidir. Konuşmada gecikme işitme kaybı, algısal ve motor kısıtlılık veya artikülasyon bozuklukları ile ilişkili olabilir. Böyle bir durumda bireyleri geciktirmeden işitme değerlendirmesi ve konuşma terapisine yönlendirmek önemlidir. Özellikle okulda zorluk yaşayan çocuklarda alternatif bir öğretim yöntemine cevap veren spesifik bir kognitif gecikme olup olmadığının anlaşılabilmesi için psikolojik değerlendirme mutlaka yaptırılmalıdır.

İçer dönüklük, endişe veya depresyon konularında şüphe ve endişe olması durumunda psikolog ve/veya çocuk ruh sağlığı uzmanı tarafından değerlendirme özellikle önemlidir. Okul çağındaki çocukların yaklaşık olarak yarısı gelişimsel koordinasyon bozukluğu tanı kriterlerini karşılamaktadır. NS'li hastaların yaklaşık olarak %25'inde öğrenme güçlüğü ile spesifik görsel-yapısal problemler ve sözel-performans tutarsızlığı dikkat çekmiştir. Noonan sendromlu çocuklarda akran ilişkileri ve sosyal etkileşimler genellikle iyidir. Bu kişiler genellikle öz güven sahibidirler.

Kardiyovasküler sistem sorunları

NS sendromik konjenital kalp hastalıkları arasında trizomi 21'den sonra ikinci en sık sendromik nedendir. Daha önceleri konjenital kalp hastalığı varlığı NS tanısı için gerekli bir klinik bulgu olarak kabul edilmiş olsa da bu durum bugün değişmiştir. Geçmişteki bu yaklaşım Noonan sendromunda konjenital kalp hastalığı sıklığında önemli bir yanlılığa neden olmuş olabilir.

NS hastalarının %50-80'inde konjenital kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı olan çocukların ise %1,4'ünde NS vardır. NS'de yapısal kalp hastalıkları arasında en sıklıkla pulmoner kapak stenozu saptanır. Pulmoner stenozu olan

çocukların %7'sinde NS vardır. Tedavi edilmemesi durumunda sağ ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyonu gelişir, fibrozis kaçınılmazdır. Pulmoner kapak stenozu genellikle displazi ile birlikte dir. Genel olarak bu kalp bulgusu Noonan sendromlu bireylerin %25-71'inde saptanmaktadır. Bu bulgu izole olabileceği gibi diğer kardiyovasküler anomalilerle ilişkili de olabilir.

Sık görülen diğer yapısal anomaliler arasında atriyal septal defektler (%4-57), ventriküler septal defektler (%1-14), atriyoventriküler kanal defektleri (%1-13), mitral kapak anormallikleri (%2-17), aort koarktasyonu (%2-9), patent duktus arteriozus (%1-6) ve Fallot tetralojisi (%1-4) yer alır.

Pulmoner kapaktaki malformasyon ilk değerlendirmede saptanabilmelidir. Bu bulgu zaman içinde daha stenotik hale gelebilir. Bu nedenle takipte en azından iki yılda bir yapılacak olan ekokardiyografik değerlendirme başlangıçta saptanan normal miyokardium bulgusundan bağımsız bir şekilde önemlidir. Pulmoner kapak displazisinin yol açtığı pulmoner çıkış obstrüksiyonuna yönelik cerrahi girişim sağ ventrikül basıncının 80 mmHg'yi aşması durumunda herhangi bir yaşta yapılabilir. Displastik kapak varlığındaki sonuçlar, sendromik olmayan pulmoner kapak stenozunda elde edilen sonuçlar kadar iyi olmasa da başlangıçta yapılan balon valvuloplasti girişiminin sonuçları iyidir. Sıklıkla annulus genişletilmesinin yapıldığı, açık pulmoner valvotomi işlemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bazı şiddetli vakalarda pulmoner kapak debridmanı veya biyoprotez kapak replasmanı gerekebilir. Pulmoner kapağın displastik yapısı nedeniyle, NS'lu hastalarda perkutanöz balon pulmoner valvuloplasti sonrası yeniden girişim yapılmasına ihtiyaç duyulması sıklığı, sendromik olmayan pulmoner darlık vakalarına göre daha fazladır.

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) hastaların %20-30'unda vardır. Bu bulgu genellikle yaşamın erken dönemlerinde saptanır (bazen *in utero*). *RAF1* ve *RIT1* mutasyonlarında hastalar ağır neonatal kardiyomiyopati bulgusu ile başvurabilirler. HKMP'de tanı ortanca yaşı 5 aydır. NS olup HKMP olan bireylerin yarısından fazlası postnatal 6. ay itibarı ile tanı alırlar. Obstrüktif olan ve olmayan HKMP aynı klinik spektrumun uzantılarıdır. Her ikisinde de ventriküler kompliyans zayıf olup restriktif kardiyomiyopatiyi taklit eden diyastolik disfonksiyon vardır. Klinik, ekokardiyografik ve histopatolojik fenotip, aritmi ve ani ölüm sıklığının daha yüksek olduğu sendromik olmayan HKMP'den ayırt edilemez. HKMP'de ölüm genellikle süt çocukluğu döneminde gelişir. Yenidoğan döne-

mindeki mortalite %20'dir. Tanıdan 15 yıl sonraki sağ kalım oranı %70'dir. Burada hastaların prezentasyon yaşı önemlidir; HKMP ve kalp yetmezliği olan altı aydan daha küçük hastaların iki yaşındaki sağ kalım oranları %30 iken, altı aydan daha büyük kalp yetmezliği bulguları gelişmeden başvuran hastaların iki yaşındaki sağ kalım oranları %95'tir. Zaman içinde regresyon veya progresyon olabileceği gibi hipertrofi derecesi değişmeyebilir de.

Obstrüktif KMP tedavisinde en sıklıkla beta blokör veya kalsiyum kanal bloörü kullanılmaktadır. Yüksek doz beta blokör tedavisine rağmen şiddetli ve erken başlangıçlı HKMP bulgusunda progresyon olan RIT1 mutasyonlu iki NS hastasında trametinib kullanılarak MEK1/2 aktivitesinin selektif ve geri dönüşümlü allosterik inhibisyonu ile progresif miyokardiyal hipertrofide geriye dönüş ve klinik bulgulara düzelme sağlanmıştır. İlaç tedavisine yanıt olmaması durumunda sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu için cerrahi endikasyonu vardır. Cerrahi myomektomi ve kalp nakli rapor edilmiştir. Aort koarktasyonu her ne kadar daha sıklıkla Turner sendromunda görülen bir bulgu olsa da Noonan sendromunda da daha önce düşünüldenden çok daha sıktır (%9).

Elektrokardiyografik anormallikler hastaların %87-90'ında saptanır. En sıklıkla (%40) asimetrik septal hipertrofinin neden olduğu aşırı sağ aks deviasyonu ile beraber süperior *counterclockwise frontal QRS loop* görülür. Süperior veya sol aks deviasyonu iletim anomalisine sekonder gelişebilir. Bunun yanı sıra sol anterior hemiblok veya V1'de RSR' paterni olabilir. Aritmi hastaların %10'unda bildirilmiştir.

Tanı anında kardiyak yapısal bozukluğu olmayan bireyler her beş yılda bir kardiyak açıdan tekrar değerlendirilmelidirler. Bu durum erişkin dönem için de geçerlidir. Hiç beklenmeyen kardiyak bulgular yaşamın herhangi bir noktasında karşımıza çıkabileceği için çocukluk veya ergenlik döneminde yapılan kardiyak değerlendirmeler normal olsa bile düzenli aralıklarla yapılacak kardiyak değerlendirme özellikle önemlidir. Kardiyak yapısal bozukluğu olan bütün NS'li bireylerde dental girişim, cerrahi, kateterizasyon ve bakteriyemi yatkınlığı oluşturabilecek diğer bütün durumlar öncesinde subakut bakteriyel endokardit profilaksisi uygulanmalıdır. Mortalite oranı bir çalışmada %18 olarak bildirilmiştir. Ölüm özellikle kardiyak komplikasyonlara bağlı gelişmektedir (şiddetli HKMP, iskemik kalp hastalığı). NS'li erişkinlerde özellikle aritmi ve konjestif kalp yetmezliği tahmin edilenden daha sık olabilir.

Noonan sendromlu bireylerde kardiyolojik bulgulara yönelik standart tedavi yaklaşımı uygulanır. Perkutanöz balon pulmoner valvuloplasti ile tedavi edilen pulmoner kapak stenozlu Noonan sendromlu bireylerde tekrar girişim yapma oranı, Noonan sendromu olmayan bireylere göre daha yüksek olsa da bu tedavi yöntemi hala birinci sırada yer alır. Hipertrofik kardiyomiyopatide de standart tedavi yaklaşımı uygulanır. Bu bulgu erken mortalite ile ilişkili olabilir.

Nörolojik sorunlar

Gelişme geriliği, yürütme fonksiyon bozukluğu, hafif zihinsel yetersizlik, otistik spektrum bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi farklı nörogelişimsel problemler görülebilir. Bunun yanı sıra yapısal beyin anomalileri, moyamoya angiopati ve hipertrofik nöropati görülebilir.

Hastaların %10'unda değişen tiplerde nöbet görülebilir. Nöbet gelişiminde ortalama yaş 11'dir. Nöbetlerin tedavisinde antikonvülzan tedavi yaklaşımı genel toplumdan farklılık göstermez. Hidrosefali görülebilir. Komünikan hidrosefali bulgusunun ekstrakraniyal lenfatik displazi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Nörolojik şikâyet ve bulguların olması durumunda detaylı nörolojik muayene, manyetik rezonans görüntüleme, elektroensefalogram, elektromyogram ve/veya sinir ileti çalışmaları göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle başağrısı, baş dönmesi, boyun ağrısı ve dengesizlik olması durumunda sirinomeli açısından mutlaka manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Nadiren de olsa schwannoma, myoblastoma, periferik nöropati, Dandy-Walker malformasyonu, serebral (basal) arteriovenöz malformasyon, hipoplastik posterior serebral kan damarları ve lateral meningeal görülebilir.

Serum kreatin kinaz düzeyi genellikle normal olarak bildirilse de subklinik miyopati veya serumda yüksek kreatin kinaz düzeyi durumunda *malignant hipertermi* açısından dikkat edilmeli, anestezi uygulama öncesinde (dental girişimler de dahil) Dantrolen kullanımı akılda tutulmalıdır. Santral sinir sisteminin yapısal anomalilerine (Chiari malformasyonu gibi) karşı yaklaşım beyin cerrahisi tarafından da değerlendirilmelidir.

Oftalmolojik sorunlar

Göz bulguları, Noonan sendromunda görülen en sık (%95) bulgulardandır. Göz ve periorbital yapıların şekil ve büyüklüğündeki farklılıklar dikkat çeker.

İris rengi çarpıcı bir şekilde soluk mavi veya yeşil olabilir. En sık görülen göz bulguları arasında; kırma kusuru (%60-70), strabismus (%40-63), şaşılık (%33) ve nistagmus (%9) yer alır. Kırma kusurları arasında astigmat (%36-52), miyopi (%13-40) ve hipermetropi (%35) vardır. Ön segment değişiklikleri görülebilir (%63). Bunlar arasında; anterior stromal distrofi (%94), belirgin korneal sinirler (%46), katarakt (%8) ve panuveit (%2) yer alır. Fundal değişiklikler daha nadirdir (%20). Retinitis pigmentosa bir hastada bildirilmiştir. Tanı anında göz bulguları bir göz uzmanı tarafından detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, herhangi bir anomali saptanması durumunda hastaların periyodik takibine devam edilmelidir. Şaşılık ve kırma kusurlarının tedavisinde gözlük ve kapama yöntemi kullanılabilir. Katarakt veya ptozis tedavisinde cerrahi girişim gerekebilir. Göz ile ilgili problemlerde erken müdahale önemlidir.

Hematolojik-onkolojik sorunlar

Hastaların yaklaşık üçte birinde farklı koagülasyon bozuklukları tek başına ya da birlikte görülebilir. Anormal kanama veya kolay morarma, zedelenme öyküsü saptanabilir. Koagülopati cerrahi sırasında şiddetli kanama, klinikte ciltte hafif morarma veya herhangi bir klinik yansıması olmayan bir laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Yapılan bir çalışmaya göre NS'li bireylerin %50-89'unda kanama öyküsü ve/veya anormal laboratuvar sonucu varken sadece %10-42'sinde her ikisi birden vardır. Kısmi faktör VII eksikliği, Vit K-dayalı diğer faktör eksiklikleri, trombosit fonksiyon, agregasyon ve sekresyon bozuklukları görülebilir. Şüpheli kanama diyatezi olan veya cerrahi işlem yapılacak hastalara koagülasyon ve trombosit fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır. Kanama diyatezi saptanması durumunda hematolog tarafından standart tedavi yaklaşımı sergilenir. Herhangi bir faktör eksikliği veya trombosit agregasyon anomalisi olması durumunda tedavi ona göre planlanır. Trombosit sayısı, protrombin ve kısmi tromboplastin süreleri normal olan Noonan sendromlu bir bebekte gastrite bağlı ciddi postoperatif kan kaybını kontrol etmek amacıyla Faktör VIIa kullanımı bildirilmiştir.

Diğer hemotolojik bulgular arasında geçici monositoz, trombositopeni ve NS-ilişkili miyeloproliferatif bozukluk (NS-MPD) yer alır. Miyeloproliferatif bozukluk hastaların %10'unda görülür. Bu durum hastaların büyük bir çoğunluğunda yoğun bir kemoterapi uygulamadan veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapmadan zaman içinde düzelir.

Noonan sendromunda kanser geliştirme riski genel topluma göre artmıştır. PTPN11’de patojenik bir varyantın neden olduğu Noonan sendromlu bireyler arasında yapılan bir çalışmada, malignite riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir. Bu riskin büyük bir kısmı artmış *juvenile myelomonocytic leukaemia* (JMML) sıklığı ile ilişkilidir. JMML en sıklıkla PTPN11 mutasyonlarında görülür. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML), Noonan sendromunda genel popülasyona göre daha yüksek bir sıklıkta görülür.

Embriyonel rabdomiyosarkom *SOS1*, nöroblastoma ise *SHOC2* mutasyonu olan hastalarda saptanmıştır. *KRAS* mutasyonları ise astrositoma ya da JMML ile ilişkili olabilir. Hastaların bir kısmında hepatosplenomegali görülebilir. Otoimmün hastalıklardan sistemik lupus eritematozis özellikle *SHOC2* mutasyonu olan hastalarda bildirilen bir durumdur. Otoimmün tiroidit de genel topluma göre daha sık görülür. 2020 yılında yayınlanan bir derlemede PTPN11 ilişkili Noonan sendromlu 30 hastanın 28’inde beyin tümörü saptandığı, bunların 24’ünün düşük dereceli glioma ve glionöral tümör olduğu bildirilmiştir.

Moleküler çalışmalarla Noonan sendromu klinik tanısı doğrulanan 632 hastada (Noonan sendrom ve multipl lentijin tanısı olan hastalar da dahil olacak şekilde) izlemde gelişen kanserler şu şekilde bildirilmiştir; JMML (4 hasta), beyin tümörü (2 hasta), ALL (2 hasta), nöroblastoma (1 hasta). Bu çalışmada çocukluk çağı kanseri için standardize edilmiş insidans oranı 8,1 olarak hesaplanmıştır. Noonan sendromu olan bireylerin çocukluk çağı kanser geliştirme riski Noonan sendromu olmayan bireylere göre sekiz kat artmıştır. 20 yaş itibarıyla genel olarak kanser geliştirme riski %4 olarak hesaplanmıştır.

RASopatiler ve artan çocukluk kanseri riski ile ilişkili diğer genetik bozukluklar için Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği, kanser tarama ile ilgili ortak takip önerileri belirlemek amacıyla uluslararası bir toplantı düzenlemiştir. Bu toplantıda genel olarak kanser riskinin %5’in altına düşmesi nedeniyle kanser taraması bu hastalık grubunda önerilmemiştir. Bununla beraber miyeloproliferatif hastalık veya JMML ile ilişkili olduğu bilinen PTPN11 veya *KRAS* varyantları olanlar için, doğum/tanı anından beş yaşına kadar her üç-altı ayda bir dalak boyutu değerlendirmesi ve tam kan sayımı ile fizik muayene yapılması önerilmiştir. Bu stratejinin hayatta kalma avantajı sağladığına dair henüz net bir kanıt yoktur.

Noonan sendromunun diğer bulgularının yokluğunda sporadik olarak bazı tümörler (lösemi ve solid tümörler dahil) BRAF, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MRAS, NRAS, PTPN11, RAF1 veya RRAS2’de somatik patojenik varyant barındırabilirler. Bu değişiklik germ hattında mevcut olmayıp, bu tümörlere kalıtsal bir yatkınlık söz konusu değildir.

Lenfatik sistem sorunları

Lenfödem bulgusu herhangi bir yaşta saptanabilir. Prenatal dönemde kistik higroma veya nukkal katlantıda kalınlık artışı olabilir. Boyunda yelelenme ve pitozis gibi bazı bulguların *in utero* ödem kaynaklı olduğu düşünülmektedir. NS’de çocukluk ya da erişkin yaş başlangıçlı, bilateral alt ekstremitte ödemi, genital ödem, şilöz reflü ile beraber *lymphorrhea* ile karakterize spesifik bir lenfödem fenotipi tanımlanmıştır. Postnatal dönemde lenfödem saptanması durumunda amaç lenfatik problemin nedenini ve tipini ortaya çıkarmak olmalıdır. Radyonüklid tarama birinci basamak test olarak yapılabilir. Cerrahi girişim planlanan hastalarda direkt lenfanjiografi anomalinin tipinin anlaşılmasında yardımcıdır. Özellikle şilotoraks ve şilöz asit durumlarında bilgisayarlı tomografi taraması ve lenfosintigrafi herhangi bir obstrüksiyonun tanımlanmasında kullanılabilir.

Kronik lenfödem yönetimi standarttır. Şilotoraks tedavisinde tekrar eden torasentez ile drenaj, göğüs tüpü veya plöroperitoneal şant yerleştirilmesi ve düşük yağ içeren diyet veya parenteral beslenme ile şilöz üretiminin azaltılması planlanabilir. Konservatif yöntemlerde başarılı olunmaması durumunda lenf akımının torasik kanalın ligasyonu, kimyasal plörodezis veya plörektomi ile cerrahi modifikasyonu gerçekleştirilebilir. Şilotoraksın çoğu drenaj ve diyetteki değişikliklerle düzelirler. Drenajın uzun bir süre uygulanmasıyla bazı komplikasyonlar gelişebilir (kilo kaybı, hipoalbüminemi, lenfopeni, ölümcül enfeksiyon). Tedavide prednizon kullanımının başarılı olduğu bildirilmektedir. Steroidlerin etkisi; ekstrahepatik proteinlerin artmış yıkımı, amino asitlerin serbestleştirilmesi ve karaciğerde daha fazla plazma protein sentezlenerek plazma onkotik basıncının yükselmesi şeklindedir.

Noonan sendromu ve diğer rasopatilerin patofizyolojisinde RAS/MAPK aktivasyonunun rolü göz önünde bulundurulduğunda, bu aktivasyonun azaltıldığı stratejik yaklaşımların işe yarayacağı düşünülmektedir. Şiddetli lenfatik bozuk-

luğu ve SOS1 mutasyonu olan Noonan sendromlu bir hastada MEK inhibisyonu ile hastanın semptomlarında gerileme ve lenfatik sisteminde tam ve jeneralize *remodeling* elde edildiği bildirilmiştir. Alt ekstremitelerde kronik lenfödem sıklıkla enfeksiyon ile ilişkili olup ekstremitelerin günlük muayenesi özellikle önemlidir (ayak parmak aralarında fissür, paronişi, impetigo ve folikülit). Gerekli durumlarda sistemik antibiyotik kullanılmalıdır. Tek başına hijyenik ölçülerin yeterli olmadığı bazı durumlarda profilaktik penisilin kullanılabilir.

Genitoüriner sistem sorunları

Hastaların %11’de ultrasonografi ile saptanabilir renal anomali vardır. En sıklıkla pelviüreterik bileşke obstrüksiyonuna benzeyen renal pelviste dilatasyon, daha nadiren toplayıcı sistemde duplikasyon, minör rotasyon anomalileri, distal üreterde stenoz, renal hipoplazi, unilateral renal agenezi, unilateral renal ektopi ve bilateral kistler görülür. Erkeklerde pubertal gelişim ve fertilitate normal, gecikmiş veya yetersiz olabilir. Tanı anında malformasyon ve disrupsiyonların tespit edilebilmesi için renal ultrasonografi çekilmelidir. Genitoüriner sistemde anomali saptanması durumunda periyodik idrar tetkiki yaptırılmalıdır. Pubertal gecikme olması durumunda pitüiter-gonadal aks mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle erkek bireylerde fertilitenin azalmış olabileceği bilgisi mutlaka verilmelidir. Hastalarda kriptorşidizm, idrar yolu enfeksiyonu, hidronefroz veya infertilite saptanabilir. Bu gibi durumlarda yaklaşım genel toplumda gösterilen yaklaşım ile benzerdir. Primer hipogonadizmli erkek bireylerde testosteron tedavisi dikkate alınmalıdır.

Kas-iskelet sistem sorunları

Klasik pektus deformitesi (süperior karinatum, inferior ekskavatum) hastaların %90-95’inde vardır. Bu bulgu genellikle erken çocukluk döneminde saptanır. Kubitus valgus (>%50), skolyoz (%10-15), talipes ekinovarus (%10-15), eklem kontraktürleri (%4), radio-ulnar sinostozis (%2) ve servikal spine füzyonu (%2) diğer kas iskelet sistemi bulguları arasında yer alır. Diğer anomaliler arasında; kifoz, sipina bifida, vertebra ve kosta anomalileri ve genu valgum yer alır. Eklem hiperekstansibilitesi sıktır. Yüksek damak bulgusu ile beraber dişlerin maloklüzyonu (*class II division 1*) yüksek bir insidansa sahiptir. Çenede multiple dev hücre lezyonları ve pigmente villonodüler sinovit de görülebilir. Kronik ve yaygın kas iskelet sistemi ağrısı son zamanlarda artan

bir farkındalıkla rapor edilmektedir. Özellikle soğuk iklimlerde yaşayan ve eklem hipermobilitesi öyküsü olan bireylerde kronik ağrı sıktır. Göğüs kafesi ve omurganın yıllık değerlendirmesi özellikle önemlidir (klinik ve radyolojik). Dental değerlendirme (gerekli durumlarda ortodontist tarafından) erken çocukluk döneminden itibaren yapılmalıdır. Skolyoza cerrahi, maloklüzyona ortodontik girişim gerekebilir. Günlük fonksiyonların yerini getirilmesini etkileyen kronik ağrı durumunda ağrı kliniğinde multidisipliner değerlendirme yapılmalıdır.

Dermatolojik sorunlar

Özellikle *SOS1* gen mutasyonlarının neden olduğu Noonan sendromunda ektoermal bulgular sıktır. Ciltte kuruluk, ekstansör yüzeyler ve yüzde saptanan foliküler keratozis sık görülür. *Keratozis pilaris atrophicans faciei* saç foliküllerinde keratinizasyon bozukluğu nedeniyle meydana gelir ve yaşamın ilk birkaç ayı içinde bulgu verir. Bu lezyonlar yüz ve kaşların dış üçte birinde olup preauriküler bölge, yanaklar ve skalpe uzanım gösterebilen lezyonlardır. Puberteye kadar genellikle progresyon gösteren bu durum atrofik cilt ve oyuk bir iz bırakarak bıyık ve kaş büyümesini etkileyebilir ve lokal tedavi genellikle başarısızdır.

Noonan sendromlu hastalarda saç telleri kıvrıkcık, kalın telli, yün gibi veya seyrek olabilir. Büyümesi zayıf olup kolayca kopabilir. Mikroskopik olarak saç gövde çapında değişkenlik olabilir. *Cafe au lait* makülleri ve lentijinler görülebilir. “Fetal pad” bulgusu sıktır (%67). Dermatolojik problemler uzmanına yönlendirilmeli ve genel toplumda gösterilen yaklaşım uygulanmalıdır.

Kulak burun boğaz sorunları

Hastaların %10’unda sensörinöral işitme kaybının neden olduğu düşük frekanslarda işitme kaybı, %25’inde ise yüksek frekanslarda işitme kaybı görülür. İşitme kaybı seröz otit mediaya sekonder gelişebilir. Konjenital ossiküler zincir anomalisi veya temporal kemik anomalisi daha nadirdir. İşitme değerlendirmesi süt çocukluğu döneminde başlamalı, erken çocukluk dönemine kadar yıllık olarak devam etmelidir. Seröz otit media tedavisi agresif bir şekilde yapılmalıdır. Sensörinöral işitme kaybı işitme cihazı kullanımını gerektirebilir.

Diğer sorunlar

Hipotiroidizm hastaların %5’inde vardır, ancak antimikrozomal tiroid antikorları daha sık saptanır (%38). Diğer otoantikörler da normal topluma göre daha yüksek bir sıklıkta saptanır. Otoimmün disfonksiyon düşündüren diğer bulgular arasında vaskülit, vitiligo, anterior üveit, çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve otoimmün hepatit yer alır.

Noonan Sendromlu Hastaların Klinik İzlemi

Noonan sendromlu hastaların izlem önerileri Tablo V’te özetlenmiştir. Büyümenin değerlendirilmesi, gelişim basamaklarının değerlendirilmesi, nörolojik bulguların gözden geçirilmesi, cilt muayenesi doğumdan itibaren her kontrolde yapılmalıdır. Bunun yanı sıra ailenin sosyal desteğe ihtiyaç duyup duymadığının sorgulanması ve bakım koşullarının gözden geçirilmesi gerekir. Özel gereksinim açısından değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.

Yenidoğan dönemi: İşitme testi yapılmalı, erken çocukluk döneminde daha farklı gerekmedikçe yıllık tekrar edilmelidir. Aile desteği her yaş grubunda sağlanmalıdır. Genetik değerlendirme ve genetik danışma prenatal ve/veya yenidoğan döneminden itibaren yapılabilir. Prenatal dönemde; polihidramnios, lenfatik displazi (jugular lenfatik kese boyutlarında artış, kistik higroma, plevral efüzyon, asit), rölatif makrosefali, kardiyak ve renal anomaliler saptanmış olabilir. Karyotipi normal ve nukkal saydamlığı artmış fetüslerin %3-15’inde PTPN11-ilişkili Noonan sendromu olduğu tahmin edilmektedir. Beslenmenin ve ilişkili sorunların değerlendirilmesi önemlidir. İşitme testi geciktirilmemelidir.

1 ay-1 yaş arası dönem: Büyüme takibi Noonan Sendromuna spesifik büyüme eğrilerine göre yapılmalıdır. Antropometrik ölçümler her kontrolde gözden geçirilmeli, büyüme izlemi ile kilo alamama ve/veya kısa boy açısından risk altında olabilecek bireyler saptanmalıdır. Kısa boy saptanan (büyüme eğrisinde ortalamanın >2 SD altında olan veya izlemde 2 majör persentil kaybı olan) bireyler pediatrik endokrinoloji bölümüne yönlendirilmelidir. Kemik yaşı değerlendirmesi, büyüme hormonu ve tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Beslenme problemleri sıktır. Özellikle kilo alımı zayıf olan bireylerde pediatrik gastroenteroloji bölümünden konsültasyon istenmelidir. Sebebi

açıklanamayan kusma olması durumunda malrotasyon akılda tutulmalıdır. Disfaji açısından sorgulanmalıdır. Gelişim değerlendirmesi her kontrolde yapılmalıdır. Motor, adaptif, kognitif, dil ve konuşma alanları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Özellikle erken müdahale ve özel eğitim gereksinimi konusunda değerlendirme yapılmalıdır. İşitme kaybı, zayıf sözel performans, öğrenme güçlükleri ve gelişme geriliği açısından dikkatli olunmalıdır. Kronik otitis media (özellikle 2. aydan sonra), uyku apnesi, otoimmün tiroidit ve kanama diyatezi, servikal omurga anormallikleri, vertebral/sternal anomaliler olabilir. Erken çocukluk döneminde de devam edecek şekilde işitme ve görme (strabismus) mutlaka her kontrolde (yıllık) değerlendirilmelidir. Yapısal anomaliler açısından EKG ve ekokardiyografi ile değerlendirme planlanmalıdır. Konjenital kalp hastalığı, kardiyomiyopati, ve/veya kardiyak iletim defektleri açısından dikkatli olunmalıdır. Kardiyovasküler değerlendirme daha sık gerekmedikçe 5 yaşına kadar yılda bir kez yapılmalıdır. Hematolojik ve solid tümör insidansında gözle görülür bir artış olmasına rağmen rutin bir tarama stratejisi veya yöntemi önerilmemektedir. Özellikle PTPN11 veya KRAS varyant taşıyan bireylerde 5 yaşına kadar her 3-6 ayda bir tam kan sayımı, periferik yayma ve fizik muayenede dalak büyüklüğü değerlendirilmelidir. Herhangi bir cerrahi öncesinde veya kanama öyküsü olması durumunda pediatrik hematoloji konsültasyonu doğrultusunda hematolojik testler planlanmalıdır.

1-5 yaş arası dönem: Büyüme ve gelişim takibine devam edilmelidir. Erken çocukluk döneminden itibaren her kontrolde davranış değerlendirmesi (kaygı, dikkat ve depresyon açısından) yapılmalıdır. Özellikle 12 aydan daha büyük çocuklarda davranış problemleri (Otizm, depresyon, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve kaygı bozukluğu) açısından dikkatli olunmalıdır. Nöropsikiyatrik değerlendirme gerekebilir. Bazı semptomların erişkin döneme kadar saptanmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Genitoüriner yapısal anomaliler açısından renal ultrasonografi çekilmelidir. Renal anomali saptanması durumunda pediatrik nefroloji ve/veya pediatrik üroloji konsültasyonu planlanmalıdır. Kriptorşidizm bulgusu açısından dikkatli olunmalıdır. Kaba motor ve ince motor becerilerinin değerlendirilmesi sonucunda gerekli durumlarda fizyoterapist yönlendirmesi yapılmalı, ince motor becerilerinin iyileştirilmesine yönelik ergoterapi seçeneği akılda tutulmalıdır. Fizik muayenede skolyoz veya asimetri saptanması durumunda grafi

ile değerlendirme yapıp gerekli durumlarda ortopedist görüşü alınmalıdır. Kulak burun boğaz konsültasyonu özellikle kronik otit media ve uyku apnesi durumunda planlanmalıdır. Kanama diyatezi açısından dikkatli olunmalıdır. Kanama öyküsü olması durumunda pediatrik hematoloji konsültasyonu planlanmalıdır. Tam kan sayımı, periferik yayma, PT/aPTT, faktör XI, XII, IX, VII, vWf ve trombosit agregasyon testi planlanmalıdır. Kanama diyatezi açısından ilk değerlendirmenin <12 aylıkken yapılmış olması durumunda bu testler mutlaka tekrarlanmalıdır. Herhangi bir cerrahi öncesinde CPK düzeyi değerlendirilebilir. Tiroid fonksiyon testleri, işitme ve görmenin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Orta kulak efüzyonu ve işitme kaybı açısından mutlaka değerlendirme yapılmalıdır. Beslenme problemleri olabilir. Çok sayıda lentijin olan bireylerde izlem açısından mutlaka dermatoloji konsültasyonu planlanmalı, bu değerlendirmelere yıllık devam edilmelidir. İlk 3 yaş içinde gerekli durumlarda erken müdahale programına yönlendirme özellikle önemlidir. Ergoterapi, fizyoterapi, konuşma terapisi ve beslenme terapisi ihtiyacı açısından her Noonan sendromlu çocuk mutlaka belirli aralıklarla standart bir şekilde değerlendirilmelidir. Özel gereksinimi olan çocuklar uygun bir şekilde özel eğitim programlarına yönlendirilmelidir. Okul öncesi eğitimden yararlanılması önemlidir. Yapılan gelişimsel değerlendirmede motor, dil, kişisel sosyal veya bilişsel gecikmesi olan çocuklara yönelik bireyselleştirilmiş bir eğitim planı geliştirilmesi önerilmektedir. Erken müdahale programı tipik olarak bu geçişe yardımcı olur. Toplum ve eğitim kurumlarının katılımının uygun şekilde sağlanması, anne-babaların yaşam kalitesinin en üst düzeye çıkarılması, yerel kaynakların ve sosyal hizmetlerin kullanılması, evde bakım ihtiyacının sürekli değerlendirilmesi özellikle önemlidir. Dikkat eksikliği/hiperaktivite, nöropsikiyatrik ve/veya davranış problemlerinin tedavisinde standart tedavi yöntemleri uygulanır. Çocuğun yaşına bağlı olarak gelişimsel pediatrist, pediatrik nörolog veya çocuk ruh sağlığı uzmanına yönlendirme yapılabilir.

5-13 yaş arası dönem: Büyüme ve gelişim takibine devam edilme, beslenme durumu her kontrolde gözden geçirilmelidir. Gerekli durumlarda kraniyal görüntüleme planlanabilir (nörolojik bulguların varlığında veya Chiari malformasyonu gibi yapısal anomali şüphesi durumunda). Kronik baş ağrısı, boyun ağrısı, tonusta değişiklik, baş dönmesi ve/veya Chiari malformasyonunu düşündürecek obstrüktif uyku apnesi semptom/bulguları her kontrolde sorgulanmalı ve gözden geçirilmelidir. Çok sayıda lentijin olan bireylerde dermatoloji

izlemine devam edilmelidir. Daha sık gerekmedikçe ve klinik endikasyon olmadıkça her 5 yılda bir erişkin dönemde de devam edecek şekilde kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. İşitme ve görme değerlendirmesine yıllık devam edilmelidir. Kas-iskelet sistemi bulguları açısından dikkatli olunmalıdır.

13-21 yaş arası dönem: Puberte evresi ve fallus büyüklüğü değerlendirilmelidir. Kardiyak bulgular gözden geçirilmelidir. Psikopatolojinin sık görülebilmesi nedeniyle özellikle tedavi edilebilir nedenli psikopatolojilerin (dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi) erkensaptanması önemlidir. Dermatoloji, kardiyoloji izlemine devam edilmelidir. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli, işitme ve görme değerlendirmesine yıllık devam edilmeli ve kas-iskelet sistemi bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. İzlemede erişkin döneme geçiş planlaması yapılmalıdır.

Erişkin yaş: Koroner arter hastalığı (koroner anevrizma ve ektazi) Noonan sendromunda nadir olarak bildirilse de bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Özellikle tedavi edilebilir nedenli psikopatolojilerin erken saptanması önemlidir. Gebelik planlaması olan Noonan sendromlu bireylerin peripartum değerlendirme ve yönetim açısından erişkin kardiyoloji uzmanları tarafından takip önerilmektedir. Gebelik dönemi artmış koagülasyon ile karakterize bir dönemdir. Bununla beraber anormal kanama öyküsü olan Noonan sendromlu bireyler ve daha önce koagülopati açısından değerlendirme yapılmamış bireylerde mutlaka hematoloji görüşü alınması önerilmektedir. Psikiyatrik ve davranış bozuklukları açısından değerlendirmeye erişkin dönemde de devam edilmelidir. Göz ve işitme bulgularının yıllık takibine devam edilmelidir. Noonan sendromlu 37 erişkinin dahil edildiği bir çalışmada genel popülasyona göre bu bireylerde emosyonel disregülasyon, irritabilite ve kaygı semptomlarının çok daha yüksek bir insidansa sahip olduğu gösterilmiştir. Dermatoloji, kardiyoloji izlemine (farklı şekilde gerekmedikçe 5 yılda bir) devam edilmelidir. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli, işitme ve görme değerlendirmesine yıllık devam edilmeli ve kas-iskelet sistemi bulguları açısından dikkatli olunmalıdır.

Tablo V. Noonan sendromunda klinik izlem

	Tamda	Yenidoğan	1-12 ay	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş	Erişkin
Genetik testlerle klinik tanının doğrulanması (DNA dizi analizi, Multigen paneller, WES, MLPA, mikrodizim analizi...)	✓						
Genetik danışma verilmesi	✓						
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması	✓						
Özel gereksinim açısından değerlendirme ve ÇÖZGER raporunun düzenlenmesi	✓						
Eğitim yönünden değerlendirme, bireysel eğitim/okul planı yapılması	✓						
Beslenmenin ve ilişkili sorunların değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Büyümenin değerlendirilmesi ve büyüme izlemi NS'ye özgü büyüme eğrileri üzerinde)	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Diyetisyen önerileri (uygun kalori ve besin içeriğinin sağlanması)	✓	✓	H	Y	Y	2Y	
Gelişimin değerlendirilmesi, erken müdahale için yönlendirme	✓	✓	H	Y	Y		
Fizik tedavi gereksinimi açısından değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	2Y
Davramşsal ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi	✓		H	Y	Y	Y	
Kardiyovasküler bulguların değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	2Y	2Y	5Y
Nörolojik bulguların değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	2Y	2Y
Nörogörüntüleme gereksinimi açısından değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	2Y	2Y
Göz muayenesi (görme, strabismus)	✓	✓	H	Y	2Y	2Y	2Y
İşitmenin değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	2Y	2Y	2Y
Otit media açısından değerlendirme	✓		H	Y	Y	2Y	
Tam kan sayımı ve organomegali açısından değerlendirme (KRAS ve PTPN11 mutasyonu olan çocuklarda)	✓		3-6 ayda bir	3-6 ayda bir			
Endokrin bulguların değerlendirilmesi (kemik yaşı, büyüme hormonu, tiroid fonksiyon testleri)	✓	✓	H	Y	Y	2Y	2Y
Büyüme hormonu tedavisi açısından değerlendirme	✓		H	Y	Y	2Y	
Gastrointestinal sistem bulgularının değerlendirilmesi (beslenme güçlüğü, dislaji, kusma, yapısal anomaliler, GÖR, kolik, konstipasyon)	✓	✓	H	Y	Y	2Y	2Y
Genitouriner sistem bulgularının değerlendirilmesi (immüniye testi, sık İYE, yapısal anormali vb)	✓	✓	H	Y	Y	2Y	
Kas-iskelet sistemi bulgularının değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	2Y	2Y
Skolyoz gelişimi açısından değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	2Y	2Y
Ağız-Diş sağlığı yönünden değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	2Y
Cilt bulgularının değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	2Y
Kanama diyezeti açısından değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	2Y
Pubertal bulguların (fiziksel ve psikososyal değişimler de dahil olacak şekilde) değerlendirilmesi	✓				Y	Y	
Kemik mineral dansitometrisi						G	
İzlenide erişkin döneme geçiş planının yapılması						Y	
Daha önce yapılmadıysa							

H: Her kontrole; G: Gereksinim halinde; Y: Yıllık kontrol; 2Y: İki yılda bir kontrol.

WES: Tüm ekzom dizi analizi; GÖR: gastroözefageal reflü; MLPA: Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu

KAYNAKLAR

1. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1987;24:9–13.
2. Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome (Chapter 41). In: Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB (eds). *Cassidy And Allanson's Management Of Genetic Syndromes* (4th ed). New Jersey: John Wiley&Sons, 2021: 651-669.
3. Andelfinger G, Marquis C, Raboisson MJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in noonan syndrome treated by mek-inhibition, *JACC.* 2019;73:2236-2241.
4. Bader-Meunier B, Cavé H, Jeremiah N, et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):217–219.
5. Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58(2):167–172.
6. Digilio MC, Marino B, Picchio F, et al. Noonan syndrome and aortic coarctation. *Am J Med Genet.* 1998;80:160–162.
7. Dori Y, Smith C, Pinto E, et al. Severe lymphatic disorder resolved with MEK inhibition in a patient with noonan synrome and SOS1 mutation. *Pediatrics.* 2020;146(6):e20200167.
8. Fryns JP. Progressive hydrocephalus in Noonan syndrome. *Clin Dysmorphol.* 1997;6:379.
9. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol.* 2015;39(1):13–19.
10. Hasle H. Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res.* 2009;72:8–14.
11. Ishizawa A, Oho S-I, Dodo H, Katori T, Homma S-I. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: The clinical findings and treatment. *Acta Paediatr Jpn.* 1996;38:84–90.
12. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med.* 2018;20(10):1175-1185.
13. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:870–874.
14. Joyce S, Gordon K, Brice G, et al. The lymphatic phenotype in Noonan and Cardiofacio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016 May;24(5):690-696.
15. Kirk JMW, Betts PR, Butler GE, et al. Short stature in Noonan syndrome: Response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child.* 2001;84:440–443.
16. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392–1397.
17. Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet® International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015:17.

18. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(1):35-38.
19. Lee YS, Ehninger D, Zhou M et al. Mechanism and treatment for learning and memory deficits in Mouse models of Noonan syndrome. *Nat Neurosci*. 2014;17: 1736-1743.
20. Li W, Cui Y, Kushner SA et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol*. 2005;15: 1961-1967.
21. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, et al. Noonan syndrome: Relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:300–306.
22. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin*. 2020;184:73–80.
23. Loddo I, Romano C, Cutrupi MC, et al. Autoimmune liver disease in Noonan Syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015;58(3):188–190.
24. Lodi M, Boccuto L, Carai A, Cacchione A, et al. Low-grade gliomas in patients with Noonan syndrome: case-based review of the literature. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:582.
25. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan’s syndrome: Results of 3 years’ follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1953–1956.
26. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet*. 1985; 21: 493-506.
27. Noonan JA, Ehmke DA. Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963;63:468–470.
28. Noonan syndrome and the Ras/MAPK pathway syndromes: neuro-cardio-facial-cutaneous syndromes. In: Firth HV, Hurst JA (eds). *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics* (2nd ed), United Kingdom: Oxford University Press, 2017: 512-515.
29. Noordam C, Peer PGM, Francois I, De Schepper J, van der Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine kinase phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:203–206.
30. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Pediatr*. 2005;94:1232–1237.
31. Pagnamenta AT, Kaisaki PJ, Bennett F, et al. Delineation of dominant and recessive forms of LZTR1-associated Noonan syndrome. *Clin Genet*. 2019;95(6):693-703.
32. Patton MA. Noonan syndrome: A review. *Growth Genet Horm*. 1994;33: 10:1–3.
33. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, Lacro RV. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):629–634.
34. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118: 319–323.

35. Quaio ve ark. 2012; Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, Jorge AA, Malaquias AC, Kim CA, Bertola DR. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1077–1082.
36. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipila I, Otten BJ. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:267–273.
37. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: Growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr*. 1988;148:220–227.
38. Rauen KA, Banerjee A, Bishop WR, et al. Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes: Moving toward clinical trials in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin*. 2011;157C(2):136–46.
39. Roberts AE. Noonan syndrome, 2001 Nov 15 (Updated 2022 Feb 17). In Adam MP, Mirzaz GM, Pagon RA, et al. Editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
40. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746–759.
41. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: The National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr*. 1996;128:S18–S21.
42. Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome. *Genet Couns*. 2000;11:383–390.
43. Seo GH, Yoo HW. Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23:176–81.
44. Shah N, Rodriguez M, St Louis D, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan’s syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;81:28–31.
45. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92: 128–132.
46. van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, et al. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr*. 1999;135(6):707–713.
47. Villani A, Greer MC, Kalish JM, et al. Recommendations for cancer surveillance in individuals with RASopathies and other rare genetic conditions with increased cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2017;23:e83–e90.
48. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J*. 2012;164(3):442–448.
49. Zavras N, Meazza C, Pilotta A, Gertosio C, Pagani S, Tinelli C, Bozzola M. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr*. 2015;41:71.

NÖROFİBROMATOZİS SENDROMU TİP 1'Lİ HASTALARDA KLİNİK İZLEM

Dr. Tuğba Nur DAŞAR*, Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER**

Genel Bilgiler

En sık görülen nörokutanöz hastalık olan nörofibromatozis tip 1 (NF1) modern tıp literatüründe ilk defa 1882'de Von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır. Periferal nörofibromatozis veya von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinir. İnsidansı 1/2700-1/3300 arasında olup tüm ırklarda ve her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülür. *Cafe-au-lait* makülleri, nörofibromalar, aksiler çillenme, iris hamartoması (Lisch nodülü), optik yol glioması, bazı iskelet bulguları, davranış problemleri ve kognitif bozukluklar ile karakterizedir. NF1'li bireylerin NF1 ile ilişkili malign tümörler ve vasküler hastalıklar nedeniyle NF1'li olmayan bireylere göre 8-15 yaş daha erken öldükleri bildirilmiştir.

NF1 17q11.2 kromozom bölgesinde yer alan NF1 gen mutasyonlarından kaynaklanır ve otozomal dominant geçiş gösterir. NF1 geninin mutasyon hızı yüksektir. *Human Gene Mutation Database* veritabanına göre NF1'e neden olan 3000'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Büyük genomik delesyonlar, kodlanan aminoasidi veya kırılma bölge fonksiyonunu değiştiren tek baz çifti değişiklikleri de NF1'e neden olabilir.

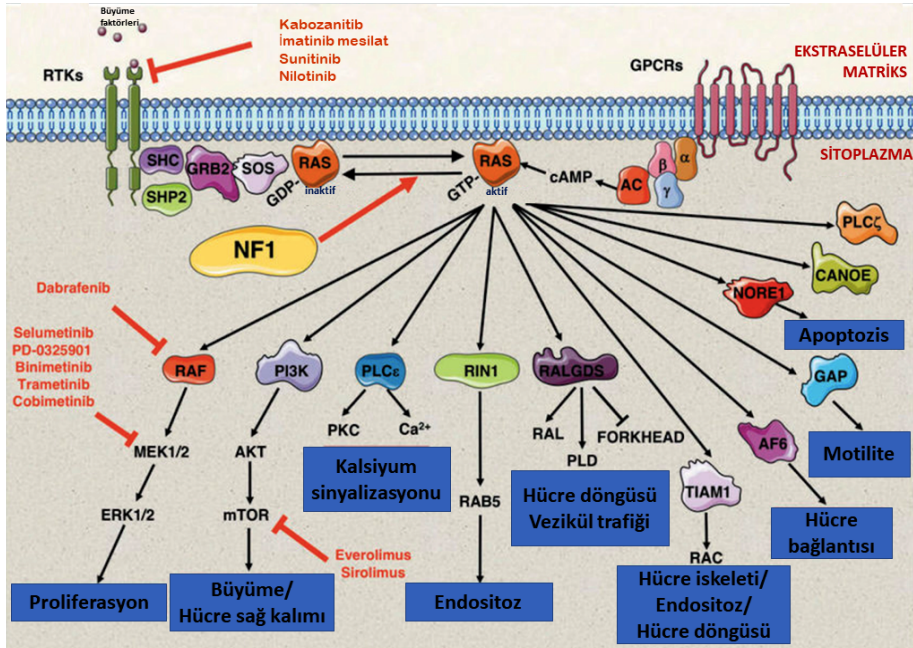
NF1 vakalarının yaklaşık yarısı aileseldir. Aile öyküsü olmaması hastalığı dışlamaz. NF1 ile etkilenmiş bireylerin %42'sinde yeni (*de novo*) mutasyon söz konusudur. Hastaların %5'inde fertilizasyon sonrası gelişen embriyoda oluşan NF1 mutasyonları ile birlikte genetik mozaicism sonucu meydana gelen segmental hastalık vardır. NF1'de penetrans tamdır (%100), tipik olarak

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

nesil atlamaz. NF1 ile etkilenmiş bir bireyde hafif şekilde de olsa mutlaka bir semptom vardır. Bununla beraber NF1 klinik bulguları aile içinde ve aileler arasında geniş değişkenlik gösterir.

NF1 geni, Mitojen ile Aktive olan Protein Kinaz (MAPK) yolağında yer alan RAS proteinini negatif şekilde düzenleyen ve bir tümör baskılayıcı protein olan *nörofibromin* adlı proteini kodlar. Bu protein RAS sinyal yolağında hücre çoğalmasını kontrol eder. Bu protein Schwann hücreleri, glial hücreler ve nöronlar gibi çok sayıda farklı hücrede bulunur. Nörofibromin RAS'a bağlı GTP hidrolizini artırarak etki gösterir. NF1'de nörofibromin eksikliği vardır, bu durumda RAS sürekli olarak GTP'ye bağlanarak yolağın aşırı aktive olmasına ve düzensiz hücre çoğalmasına neden olur. RAS'ın bu şekilde yukarı regülasyonu MAPK RAF/MEK/ERK gibi sinyal yollarını etkiler. Aktive olmuş RAS-GTP hücreleri apoptozdan koruyan PI3K/AKT sinyal yolağını uyarır. RAF/MEK/ERK ve PI3K/AKT yolları nörofibromlarda oldukça aktif olan mTOR sinyal yolağını aktive eder. NF1'deki patolojinin asıl sebebi nörofibromin eksikliğine bağlı RAS sinyal yolağının aktivitesinin artmasıdır (Şekil 1).



Şekil 1. Nörofibrominin RAS yolağına negatif düzenleyici olarak etkisi.

NF1’de tümör oluşumu “çift vuruş hipotezi” ile açıklanmaktadır. Burada ilk olay NF1 geninde germline bir mutasyon oluşması, ikinci olay ise heterozigosite kaybına neden olan somatik bir mutasyon meydana gelmesidir. NF1 ile ilişkili tümör hücrelerinde (nörofibromada schwann hücreleri gibi) bir allelde germline NF1 varyantı, diğer allelde somatik olarak edinilen NF1 varyantı olmak üzere her iki allelde de NF1 varyantı vardır (Şekil 2).

NF1 tanısı klinik bir tanıdır. NF1 tanı kriterleri Tablo I’de gösterilmiştir. NF1 tanı kriterleri 1987’de *National Institutes of Health* (NIH) tarafından geliştirilmiş ve 1997’de güncellenmiştir. NF1 tanısına yönelik 7 kriter vardır, bu kriterlerden 2 veya daha fazlasının olması durumunda NF1 tanısı koyulabilir. Ailesel olmayan NF1 vakalarında tanı koymak biraz daha güçtür çünkü bazı klinik bulgular zaman içinde gelişir.

Tanı kriterlerinin karşılanması hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi vermez. Bununla birlikte yaygın pleksiform nörofibroma, optik sinir gliomu, tibial psödoartroz ve distrofik skolyoz gibi bulgular diğer klinik bulgulara göre daha ciddi tıbbi girişim gerektirirler. NF1 klinik izleminde görülebilecek tıbbi komplikasyonlar ve sıklıkları hakkında bilgi sahibi olmak özellikle önemlidir. NF1 klinik bulguları ve tahmin edilen sıklıkları Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo I. NF1 tanı kriterleri

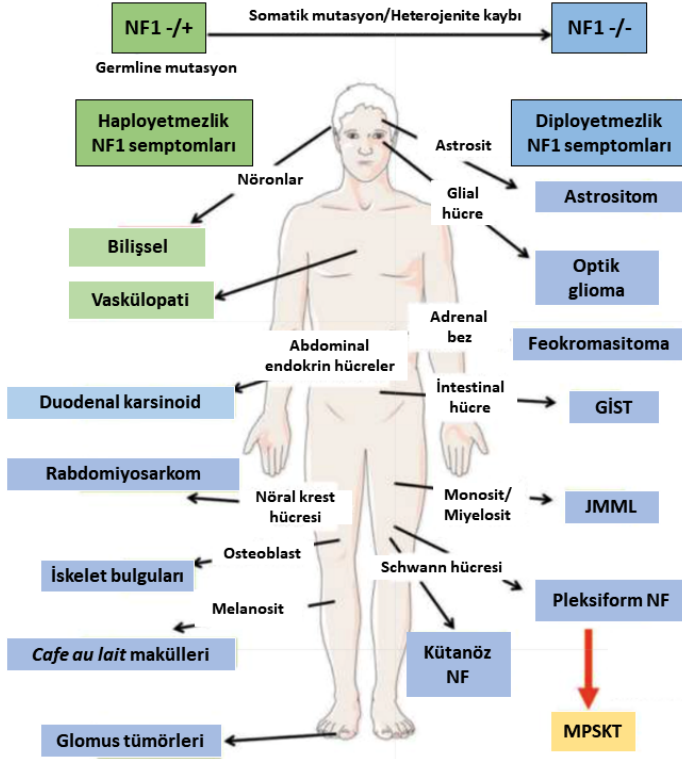
1.	Prepubertal bireylerde en büyük çapı >5mm, postpubertal bireylerde en büyük çapı >15 mm olan altıdan fazla sayıda <i>cafe-au-lait</i> makül
2.	Herhangi bir tipte iki veya daha fazla sayıda nörofibroma VEYA bir veya daha fazla sayıda pleksiform nörofibroma
3.	Aksillar veya inguinal bölgede çillenme (Crowe işareti)
4.	Optik sinir yolağında tümör (Optik glioma)
5.	İki veya daha fazla sayıda iris hamartomu (Lisch nodülü)
6.	Sfenoid kanat displazisi veya uzun kemik displazisi gibi ayırt ettirici kemik lezyonu (kortikal kalınlaşma ve medüller kanalda daralma ile beraber), psödoartroz eşlik edebilir de etmeyebilir de.
7.	NF1 tanısı olan birinci derece (anne, baba, kardeş veya çocuk) akraba

Tablo II. NF1 bulguları ve tahmin edilen sıklıkları

BULGULAR	TAHMİN EDİLEN SIKLIK (%)
Kutanöz bulgular	
Çoklu <i>cafe-au-lait</i> makül	>90
İntertriginöz çillenme (Crowe's bulgusu)	75-90
Dermal nörofibroma	>90
Ksantogranuloma	2-5
Hemanjioma	5-10
Oftalmolojik bulgular	
Optik sinir tümörü	15
Lisch nodülü	95
Glokom	Nadir
Kas-İskelet Sistemi bulguları	
Sfenoid kanat displazisi	2-5
Tibial/ulnar displazi	5
Tibial psödoartroz	2
Skolyoz	20-30
Distrofik skolyoz	2-5
Kısa boy	25-35
Rölatif makrosefali	Sık
Zayıflık/hipotoni	Sık
Vasküler bulgular	
Hipertansiyon	Erişkinlerde sıktır
Renal arter stenozu	<2
Konjenital kalp anomalisi	2
Nörolojik bulgular	
Hidrosefali	5
Nöbet	6-7
Öğrenme güçlükleri	40-60
Otistik spektrum bozukluğu	25
Puberte prekoks	2-5
Onkolojik bulgular	
Pleksiiform nörofibroma	25
Paraspinal nörofibroma	50
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	10-15
SSS düşük dereceli glioma	10
SSS yüksek dereceli glioma	Nadir
Meme kanseri	20-50
Juvenil miyelomonositik lösemi	Nadir
Diğer tümörler	Nadir

Klinik tanı kriterlerini karşılayan bir bireyde moleküler genetik doğrulama yapılmayabilir. Klinik bulguların tanı kriterlerini karşılamadığı durumlarda moleküler çalışmalar tanıda yardımcı olur. Klinik tanıda şüphe olması duru-

munda bireyin NF1 gibi izlenmesi ve klinik bulguların belirli aralıklarla gözden geçirilmesi önerilmektedir. Böyle bir bireyde NF1’de patojenik varyant saptanması durumunda tanı kesinleştirilebilir.



Şekil II. NF1’de etkilenen hücreler ve klinik bulguları

Moleküler genetik testlerle NF1’deki patojenik varyantlar %95 hassasiyetle tespit edilebilmektedir. Moleküler sonuçlar henüz NF1 tanı kriterleri arasında yer almasa da *cafe-au-lait* makülleri (CALM) ile beraber NF1’de patojenik varyant saptanan bir kişide NF1 tanısı koyulabilmektedir.

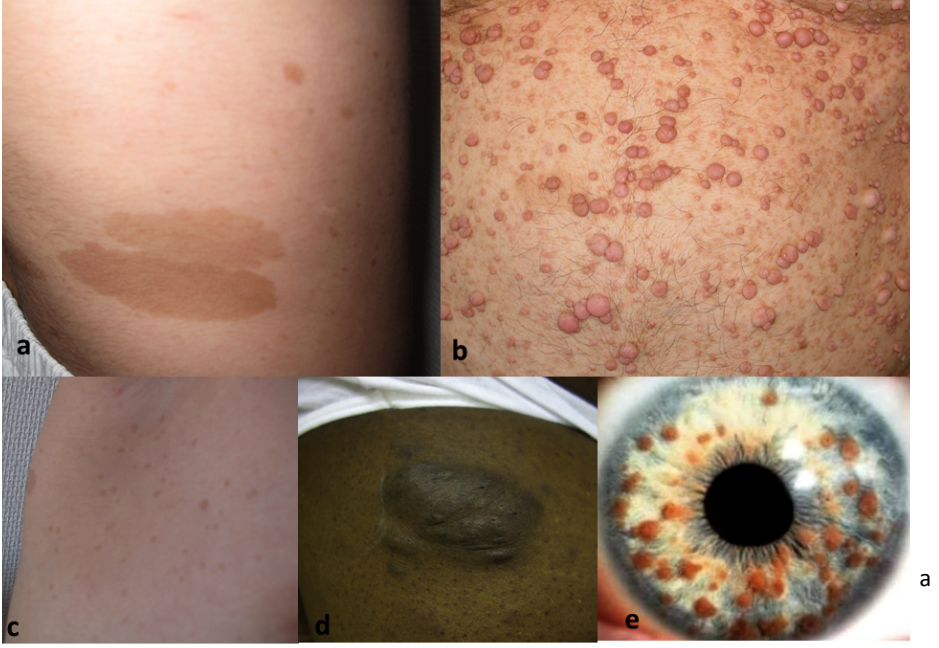
Moleküler genetik testler; klinik tanı kriterini karşılamayan ancak NF1 tanısından şüphe edilen durumlarda, NF1’in ayırıcı tanıda sıkça düşünülen Legius sendromundan ayırt edilmesinde; atipik klinik bulgularla başvuran çocuklara tanı konulmasında yardımcı olur. Bununla beraber NF1 ile etkilenmiş bir çocukta gelecekte hangi bulguların gelişeceğini moleküler sonuca göre tahmin

etmek mümkün değildir. NF1 ile ilgili bugüne kadar sadece dört genotip-fenotip korelasyonu bildirilmiştir.

1. Vakaların yaklaşık %5-10'unda NF1 genini ve komşu 14 geni kapsayan büyük yapısal bir delesyon (1,4-1,5 Mb büyüklüğünde) söz konusudur. Bu vakalarda fenotip şiddetlidir. Zihinsel yetersizlik, çok sayıda nörofibroma, yüksek malign periferik sinir kılıfı tümörü geliştirme riski yüksektir. Kardiyovasküler malformasyon riski vardır. Bu vakalarda çocukluk döneminde aşırı büyüme bulgusu saptanabilir. Aşırı büyümeden RNF35 gen delesyonu sorumludur.
2. NF1 geni ekzon 22'de 3 bazlık delesyon (c.2970-2972 delAAT) hafif bir fenotipe (CALM ve cilt kıvrımlarında çillenme) neden olur. Bu vakalarda pleksiform ve kutanöz nörofibroma görülmez.
3. NF1 geni 1809. kodondaki amino asid yer değiştirmesi pigmenter özellikler ile ilişkili olup nörofibromlarla ilişkili değildir. Bu hastalardaki fenotipik özellikler Noonan sendromuna benzer, pulmoner stenoz ve kısa boy saptanabilir. Bu vakalarda arginine 1809. kodonunda farklı missense mutasyonlar (p.Arg1809Cys, p.Arg1809Gly, p.Arg1809Leu, p.Arg1809Pro, p.Arg1809Ser gibi) söz konusudur.
4. NF1'deki bazı *missense* veya *splicing* varyantları spinal NF1 ile ilişkilidir. Bu kişilerde az sayıda pigmenter bulgular ve nörofibroma saptanabilir. Kognitif fonksiyonlar normaldir. Bununla beraber spinal sinir köklerini ve derin periferik sinirleri içeren çok sayıda tümör vardır.

NF1 tanısı özellikle erişkinlerde daha kolaydır. Bununla beraber klinik tanı hastaların %95'inde 11 yaşından itibaren koyulabilir. Sporadik NF1 olgularının yaklaşık %46'sı 1 yaşına kadar tanı kriterlerini karşılamaz bununla beraber en az 1 tanı kriterine sahip çocukların %97'si 8 yaşına kadar bu kriterleri tamamlamaktadır. Bu nedenle NF1 şüphesi durumunda çocukların geç çocukluk dönemine kadar izlemi önerilmektedir. Bazı klinik bulguların yaşa bağlı şekilde gelişmesi nedeniyle klinik bulguların değerlendirilmesi sırasında hastanın yaşı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

NF1 bulgularının yaşa bağlı klinik ifadesi Tablo III'te, NF1'de etkilenmiş kişilerin yaşları doğrultusunda yapılacak değerlendirmeler Tablo IV'te gösterilmiştir. NF1 ayırıcı tanısında yer alan hastalıklardan bazıları Tablo V'te gösterilmiştir.



Şekil III. NF1 muayene bulguları; cafe-au-lait lekeleri (a), nörofibromlar (b), aksiller çillenme (c), pleksiform nörofibroma (d), Lisch nodülleri (e).



Şekil IV. NF1 muayene bulguları; özellikle sağ tarafta daha belirgin olmak üzere alt ekstremitede eğiklik (a), fibulada psödoartroz bulgusu, anteroposterior (b) ve lateral (c) grafi.

Tablo III. NF1 bulgularının yaşa bağlı klinik ifadesi

Klinik bulgular	Klinikte ifade olduğu yaş/dönem
Sfenoid kanat displazisi	Konjenital
Uzun kemiklerde eğrilik	Bebeklik
Cafe-au-lait makül	0-12 yaş
Optik sinir tümörü	0-7 yaş (30 yaşa kadar)
İntertriginöz çillenme	3 yaş-adölesan
Skolyoz	0-18 yaş
Tibial psödoartroz	0-3 yaş
Öğrenme güçlüğü/iletişim becerilerinde zayıflık	Doğumdan itibaren
Hipertansiyon	Hayat boyu
Renal arter stenozu	Hayat boyu
Feokromasitoma	10 yaşından sonra
Dermal nörofibroma	7 yaşından sonra (genellikle geç adölesan dönemi)
Pleksiform nörofibroma	0-18 yaş
Lisch nodülü	3 yaşından sonra
Serebral glioma	Hayat boyu
Epilepsi	Hayat boyu
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	5-75 yaş
Meme kanseri	Orta erişkin dönem (genel topluma göre daha erken)

Tablo IV. NF1 'de yaş doğrultusunda yapılacak değerlendirmeler

Yenidoğan-2 yaş	- Cafe-au-lait makül - Uzun kemiklerde eğrilik - Pleksiform nörofibroma - Optik yolak tümörü - Gelişme geriliği değerlendirmesi
2-10 yaş	- Optik yolak tümörü - Pleksiform nörofibroma - Skolyoz - Hipertansiyon - Çillenme - Öğrenme problemleri
10 yaş-erişkin dönem	- Dermal nörofibromaların gelişmesi - Öğrenme problemleri - Özgüven eksikliği - Skolyoz - Pleksiform nörofibroma - Üreme tercihleri ile ilgili bilgilendirme - Hipertansiyon
Erişkin dönem	- Gebelik planlaması - Dermal nörofibromalarda ilerleme - Pleksiform nörofibromalar - Maligniteler açısından multisistemik değerlendirme - Hipertansiyon - Nörolojik bulguların değerlendirilmesi - İskelet sistemi değerlendirmesi

Tablo V. NF1'de ayırıcı tanı ve klinik bulgular

Hastalık	Gen	Kahtım şekli	Klinik bulgular
Kromozomal veya DNA instabilite sendromları	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	OR	Kutanöz bulgular NF1'e benzer. Atipik CALM vardır, çillenme yoktur, mikrosefali ile birlikte postnatal büyüme geriliği olabilir. UV duyarlılığı (Bloom sendromu), beyin ve kan kanserleri (mismatch repair kanser sendromları), konjenital malformasyonlar (Fankoni anemisi) görülebilir.
Kromozomal mozaizm ve halka kromozomlar	-	-	Atipik CALM, pigmenter displazi, ZY, mikrosefali ile beraber büyüme geriliği, vücut asimetrisi vardır.
Legius sendromu	SPRED1	OD	NF1'dekine benzer CALM, hafif çillenme, lipoma, makrosefali, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, hiperaktivite, gelişme geriliği vardır. Nörofibroma, Lisch nodülü veya diğer tümörler yoktur. Altı veya daha fazla CALM olup NF1'in diğer bulguları olmayan çocukların %8'inde Legius sendromu vardır.
McCune-Albright sendromu	GNAS	Erken embriyonik postzigotik somatik aktive edici mutasyonlar	Düzensiz sınırlı geniş CALM, polioistotik fibröz displazi (kırık olabilir), erken puberte, diğer tümörler olabilir. Nörofibroma görülmez.
Noonan sendromu	BRAF KRAS LZTR1 MAP2K1 NRAS PTPN11 RAF1 RIT1 SOS1	OD/OR	Tipik ama daha az sayıda CALM, kısa boy, KKH (PS gibi), boyunda yelelenme, dismorfik yüz bulguları vardır. Yaştan bağımsız bulgular arasında düşük yerleşimli, arkaya rotasyonda kulaklar ve belirgin heliks, mavi-yeşil iris, hipertelorizm, aşağı eğimli palpebral aralık, epikantal katlantı ve pitozis yer alır. Lentijin, kriptorşidizm, pektus deformitesi olabilir.
Noonan sendromu ve multipl lentijin sendromu	BRAF MAP2K1 PTPN11 RAF1	OD	Çok sayıda lentijin, hipertelorizm, sağırılık, KKH vardır.
Nörofibromatozis 2	NF2	OD	Bilateral vestibular schwannoma, diğer kraniyal ve periferik sinir schwannomaları, kutanöz schwannoma, meningioma, juvenil posterior subkapsüler katarakt görülür.
Proteus sendromu	AKT1	>%90 hastada somatik, mozaik, patojenik varyant	Çok sayıda dokuda hamartomatöz aşırı büyüme, bağ dokusu nevüsleri, epidermal nevüs ve hiperostozis görülmektedir.
PTEN hamartoma tümör sendromu	PTEN	OD	Tipik ama az sayıda CALM vardır (erkeklerde glans ve/veya penis şaftı üzerinde olabilir), makrosefali (≥ 3 SD), hipotoni ve ailede tiroid ve meme kanser öyküsü olabilir.
Schwannomatozis	LZTR1 SMARCB1	OD	Çok sayıda schwannoma ve daha nadiren menenjioma geliştirmeye yatkınlık vardır.
Silver-Russell sendromu	Kromozom 7'nin maternal uniparental disomisi; IGF2, PLAG1, HMGA2, ICR1 mutasyonları	Epigenetik değişiklikler/OD	Tipik ama az sayıda CALM vardır, çillenme yoktur, intrauterin büyüme kısıtlılığı, postnatal büyüme geriliği, normosefali, 5.parmakta klinodaktili, hipospadias ve vücut asimetrisi vardır.
Diğer durumlar	Sotos sendromu, nevoid bazal hücreli karsinom, epidermal nevüs sendromu, Carney sendromu da CALM nedenidir. Bu antitelere çillenme görülmez, fizik muayene bulguları NF1'den farklıdır.		

CALM: cafe au-lait makül; KKH: Konjenital kalp hastalığı; PS: Pulmoner stenoz; OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; ZY: Zihinsel yetersizlik

NF1 Hastalarında İzlenen Klinik Sorunlar

NF1’li çocukların, klinikte gelişebilecek tıbbi komplikasyonlar açısından multidisipliner izlenmelerinin sağlanması önemlidir. Özellikle NF1 tüm gen delesyonu; geniş veya büyümekte olan pleksiform nörofibroması veya intrakraniyal tümörü; semptomatik vasküler hastalığı; ilerleyici kemik lezyonları; veya daha ciddi diğer hastalıkları olan NF1’li bireylerin takibi çok daha yakın yapılmalıdır.

NF1 ile ilişkili tutarlı prenatal komplikasyonlar yoktur. NF1’li annelerin fetüsleri, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon nedeniyle yüksek maternal kan basıncının sonuçlarından muzdarip olabilirler. NF1’li yenidoğanlar genellikle zamanında doğarlar ve büyük pleksiform nörofibroma veya konjenital psödoartroz dışında normal intrauterin büyüme sergilerler.

Büyüme ve beslenme sorunları

Antropometrik ölçümlerin belirli aralıklarla yapılması ve NF1’e özgü büyüme eğrileri yardımı ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Doğum sonrası büyüme geriliği NF1’li çocukların yaklaşık üçte birinde görülür ve rölatif makrosefali yaygındır. Nadiren, büyüme hormonu eksikliği bildirilmiştir. Özellikle büyüme hızının azaldığı durumlarda büyüme hormonu eksikliğinin değerlendirilmesi gerekebilir. Büyüme hormonu tedavisinin verilmesi durumunda bu bireylerdeki artmış tümör riski ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Büyüme hormonu replasman tedavisinin potansiyel yararları ve bilinmeyen uzun dönem riskleri hakkında aileye tam bir danışmanlık hizmeti mutlaka verilmelidir.

Büyüme hızındaki artış veya azalma, nörogörüntüleme ile ele alınması gereken intrakraniyal patolojilere karşı uyarıcı olmalıdır. Optik sinir yolu/hipotalamik tümörler için değerlendirme, özellikle artan büyüme hızıyla birlikte erken ergenlik ve/veya uzun boy bulguları varlığında endikedir.

Nadiren bazı bireylerde NF1 lokusunu da içine alan bir mikrodelesyon söz konusu olabilir. Böyle bir durumda klinik bulgular değişkenlik gösterebilir. Ekstremitelerin orantısız büyümesi genellikle pleksiform nörofibromlarla ilişkilidir; ancak mikrodelesyonu olan bazı kişilerde de biraz geniş ve kas kütlesi artmış distal ekstremita bulgusu saptanabilir.

Beslenme, kusma ile karakterize abdominal migren olmadıkça genellikle sorun teşkil etmez. Bunun yanısıra vücut ağırlığı-boy oranları normaldir. Obezite beklenmez.

NF1’li bireylerde bütün yaşlarda vitamin D düşüklüğü sıktır. Vitamin D ve kalsiyum desteği sağlanması osteoporoz riskini azaltır. Osteoporoz tedavisinde bifosfonat tedavisinin faydası olabilir. NF1’li bireylerde erken puberte görülebilir.

Gelişme ve davranış sorunları

Nörogelişimsel değerlendirmenin gerekli durumlarda daha sık olacak şekilde belirli aralıklarla yapılması önerilmektedir. Klinikte nörolojik bulgular, ağrı (başağrısı ve diğer ağrılar), nöbet açısından değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. NF1’li bireylerde başağrısı sıktır. Başağrısının kolay kontrol altına alınması ve nörolojik muayenenin tamamen normal olması durumunda rutin nörogörüntüleme yapılması gerekmebilir. NF1’li olmayan bireylerdeki başağrısı yaklaşımına benzer bir yaklaşım sergilenebilir. Bununla beraber;

- sıklığı ve şiddeti artan başağrısı ataklarında,
- artmış kafa içi basıncı bulgularında (başağrısı, görmede bozukluk, letarji),
- fokal duyu veya motor semptomlar ve/veya inme benzeri semptomlar varlığında,
- geçici iskemik atak durumunda,
- görme alanında veya görme keskinliğinde azalmada,
- erken puberte veya büyüme hızında artış durumunda,
- büyüme gösteren veya ağrının eşlik ettiği baş ve boyun bölgesindeki pleksiform nörofibromalarda,
- ensefalopati durumunda,
- kognitif fonksiyonlarda bozulmada,
- ekstremitte asimetrisi durumlarında nörogörüntüleme yapılmalıdır.

Nöbet bulgusu NF1’li bireylerde muhtemel yapısal veya vasküler değişikliklere bağlı olarak daha sıktır. Nöbet herhangi bir yaşta gelişebilir ve genellikle

fokaldır. Santral sinir sisteminde yer kaplayan lezyon olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Bu nedenle yeni başlangıçlı nöbetlerde mutlaka nörogörüntüleme yapmak gerekir.

Zihinsel yetersizlik NF1’de yaygın bir bulgu değildir. Zihinsel yetersizlik (IQ<70) insidansının %4-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Geniş delesyonu olan NF1’li bireyler (taranan NF1 popülasyonunun ~%5’i) gelişimsel olarak beklenenden daha geridir. Zihinsel yetersizliğin aksine, DEHB’nin eşlik ettiği veya etmediği öğrenme güçlükleri yaygındır ve NF1’li bireylerin yaklaşık %40-60’ını etkiler. NF1’de yaşanan öğrenme güçlüğü duruma özgü değildir.

NF1’li bireylerle çalışan eğitimciler için geniş tabanlı ve tutarlı bir yaklaşım oluşturmak için kullanılabilecek iyi tanımlanmış bir öğrenme güçlüğü profili yoktur, bununla beraber yürütme işlev fonksiyon bozukluğu yaygındır. Bu bireylerde hem sözel hem de sözel olmayan becerilerde bozulma dahil olmak üzere karışık bir öğrenme güçlüğü modeli vardır. Konuşma ve dil sorunları, 2-5 yaş arasındaki çocukların %80’ini etkiler ve bu çocuklarda konuşma terapisi etkilidir. Konuşma, ifade etme ve akıcılık NF1’li birçok birey için yetişkinlik döneminde de devam eden sorunlardandır.

Potansiyel öğrenme problemlerinin yönetiminde erken çocukluk döneminde, diğer yaşa bağlı belirtiler ortaya çıkmadan önce, çok sayıdaki *café-au-lait* maküllerine dayalı NF1 tanısının dikkate alınması özellikle önemlidir. NF1 tanısının olmaması ya da gecikmesi özel nöropsikometrik testlere ve özel eğitim hizmetlerine erişimi engelleyebilir ya da geciktirebilir.

NF1’li birçok birey, müdahale gerektirmeyen normal bilişsel gelişime sahiptir. Öğrenme sorunları olan NF1’li bireyler bireyselleştirilmiş okul hizmetlerinden ve müdahalelerden yararlanabilirler. Özellikle NF1 lokusunun mikrodelesyonu olan bireylerde ek eğitimler ve hizmetler gerekebilir.

NF1’li bireylerde tutarlı bir davranış kalıbı kesin olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte, birçok birey için iletişim ve sosyal beceriler otizm spektrum bozukluğu ile sınırlıdır. Tüm çocuklar gibi, otizm spektrum bozukluğunun erken tanınması, davranış yönetimi programlarının ve sosyal beceri müdahalelerinin geliştirilmesinde son derece yararlıdır. Davranış veya öğrenmeyle ilgili problemlerin fark edilmemesi, potansiyel yeteneklerin ortaya çıkarılmasında engel oluşturabilir.

Okul öncesi gelişimsel ve davranışsal testler, zihinsel yetersizliği olmayan, ancak NF1’li oldukları için okul başarısında düşüklük açısından risk altında olan çocukların okula yerleştirmelerinde ve öğretmen farkındalığının geliştirilmesinde yardımcıdır. Okul öncesi yıllarda konuşma ve dil gelişim alanlarının değerlendirilmesi (erken müdahale programları) oldukça faydalıdır.

Otizm spektrum bozukluğunun erken belirtilerinin taranması önerilir, ancak tekrarlayan davranışlar ve dil gelişimi eksikliği NF1 için oldukça olağan dışıdır. Otizm spektrum bozukluğu olan NF1’li çocukların genellikle iletişim ve sosyal becerilerle ilgili sorunları vardır. Etkilenen her bireyin benzersiz bir bilişsel profili var gibi görünmektedir; bu nedenle, eğitim amaçlı olarak nöropsikolojik testlerin eksiksiz yapılması zorunludur. Test için önemli faktörler arasında görsel-mekansal-algisal beceriler, dil işlevi, nöromotor beceriler, fonolojik kod çözme becerileri ve okuma güçlüğü için sözcüksel geri kazanım ve sözel olmayan öğrenme yetersizliği için başarı testi yer alır. Ek olarak, planlama, dikkat, organizasyon ve kendi kendini izleme davranışlarıyla ilişkili yürütme işlevi becerileri, NF1’li çocukların eğitim ihtiyaçlarının belirlenmesinde daha fazla değerlendirmeyi hak eder.

Bireyler gerekirse konuşma terapisine yönlendirilmelidir. Öz saygı sorunları, fiziksel belirtiler minimal olsa bile çocuklukta ele alınmalıdır. Gençler fiziksel olarak ayırt edici NF1 belirtileri geliştirdikçe, özellikle okulda öğrenme sorunları ile mücadeleleri sırasında akranlarından potansiyel olarak daha savunmasız bir duruma düşebilirler. Aileyi ve çocuğu bu olasılığa hazırlamak özellikle önemlidir.

NF1’de dürtüsellik, dikkat dağınıklığı ve duygudurum bozuklukları için ilaç kullanımı kontrendike değildir. Tedavi stratejileri, benzer sorunları olan genel popülasyondaki bireylerle benzerdir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda metilfenidat faydalı olabilir. NF1’li bireyler için özel ilaçlar tanımlanmamıştır. Destek grupları ve kamp deneyimleri, ergenlerin sosyal yönetiminde faydalı olabilir.

Cilt bulguları

NF1’in sıklıkla başvuru bulgusudur. *Cafe-au-lait* makülleri (CALM) toplumda NF1 ile etkilenmemiş bireylerde de az sayıda (<2-3) bulunabilir. NF1 ile etkilenmiş bireylerde bu bulgu genellikle bebeklik döneminden itibaren var-

dır. Hastaların yaklaşık %80'inde 1 yaşına kadar beşten fazla CALM saptanır. Lezyonlar tipik olarak yumuşak ve düzgün sınırlıdır. Bu tipik olarak NF1'in ilk işaretidir. Crowe belirtisi olan koltuk altı ve/veya kasık bölgesindeki çillenme genellikle ortaya çıkan ikinci tanısıl belirtidir ve NF1'li bireylerin yaklaşık dörtte üçünde görülür. Çillenme tipik olarak 5 yaşına kadar saptanmaz. NF1 olmayan kişilerde tipik olarak güneşe maruz kalmayan bölgelerde çillenme görülmesi beklenmez.

Düzgün sınırlı olmayan ve yoğun pigment içeren CALM atipik şekilde NF1 ile etkilenmiş bireylerde karşımıza çıkabilir. NF1'li çocuklarda ciltte kaşıntı görülebilir. Bu lezyonların sayısı NF1 şiddeti hakkında bilgi vermez.

Dermal ve subkutanöz nörofibromalar genellikle geç çocukluk dönemine kadar tespit edilmezler. Bu lezyonların malign transformasyonu beklenmez. Bununla beraber yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye neden olabilirler. NF1'li çocuklarda gelecekteki nörofibroma yükü konusunda tahminde bulunmak mümkün değildir.

Pleksiform nörofibroma farklı bir nörofibroma tipidir. Bir veya daha fazla sinir gövdesi veya dalından köken alırlar. Kutanöz nörofibromalardan farklı olarak pleksiform nörofibromalar erken çocukluk döneminde fark edilirler. Tipik olarak alttaki derinin rengi ve/veya dokusunu değiştirirler. Kalınlaşmış portakal kabuğu görüntüsü ile beraber mor-kahverengi renk değişikliği, yama şeklinde saçlı bir bölge veya hiperpigmentasyon olabilir. Tüm vücut manyetik rezonans görüntülemesi yapılan erişkin NF1'li bireylerin yaklaşık yarısında pleksiform nörofibroma saptanır. Bununla beraber bunların ancak %20'sinde çocukluk döneminde bir girişim gerektirir.

Göz bulguları

Göz bulguları dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, daha sık gerekmedikçe yıllık takip edilmelidir. Lisch nodülünün oluşması yaşa bağlıdır. Bebeklerde ve erken çocukluk döneminde nadiren vardır. Okul çağına gelen NF1'li çocukların yaklaşık yarısında, adolesanların çoğunda Lisch nodülü bulunur. Bu bulgu biyomikroskop incelemesi olmadan saptanmaz. Görme etkilenmez. Optik glioma bebeklik döneminde gelişebilir, görmenin korunabilmesi için erken saptanması kritiktir. Tespit edilmesinde direk oftalmoskopi gerekir.

Onkolojik sorunlar

Fizik muayenede özellikle nörofibromalar, yeni çıkan veya değişikliğe uğrayan pleksiform nörofibromalar ve onkolojik diğer semptom ve bulgular mutlaka değerlendirilmeli, optik glioma açısından dikkali olunmalıdır.

Sinir kılıfı tümörleri

Nörofibromalar: Nörofibromlar kutanöz duyu sinirleri, büyük motor sinir kılıfları, spinal sinir kökleri ve gangliyonlar ve omurilik pleksusu gibi birçok bölgeden kaynaklanırlar. Bazen omurilik etkilenmesi olsa da sıklıkla yalnızca periferik sinir sisteminde bulunurlar. Birden fazla nörofibroma tümör kategorisi vardır: 1) *kutanöz*; 2) *subkutanöz*; 3) *nodüler*; ve daha yaygın olan 4) *pleksiform*.

Kutanöz nörofibromlar ya sapsız ya da sapsızdır. Lifli bir kapsül ve cilt yüzeyindeki prezentasyon sayesinde kolaylıkla tanımlanabilen nispeten küçük, ayrı nodüller şeklindedir. Kutanöz nörofibromlar, sinir kılıfının artık belirgin olmadığı kutanöz sinirlerin uzak uçlarından kaynaklanma eğilimindedir. *Subkutanöz ve nodüler nörofibromlar*, sinir kılıfları ile daha yakından ilişkilidir ve sinir kılıfı tarafından sarmalanma eğiliminde olurlar. *Pleksiform nörofibromlar* ise daha büyük sinir kılıflarından kaynaklanan büyük, amorf tümörler olma eğiliminde olurlar ve sinir kılıfının sınırlarının ötesine uzanırlar. Periferik sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilirler. Her zaman genel vücut büyümesi ile çakışmayan büyüme ataklarına sahip olma eğiliminde olurlar. Pleksiform nörofibromların çoğu sinir kılıflarından kaynaklandığından, bunlar deri yüzeyinin altında kalma eğiliminde olurlar ve başlangıçta asimetrisinin palpasyonu veya görsel olarak tanınması ve olağandışı üstte pigment ve/veya kıl bulgularıyla tanımlanırlar.

Kutanöz nörofibromlar, NF1'li hemen hemen tüm erişkinlerde saptanırlar. Tipik olarak ergenlik çaığında ortaya çıkarlar. Sayı ve büyüklükleri yaşam boyunca artış gösterir. Genellikle asemptomatik olmalarına rağmen, kaşıntı yapabilirler. Tahriş olurlarsa veya üzerlerine baskı uygulanırsa ağrılı olabilirler. Kutanöz nörofibromlar her zaman iyi huyludur, malign dönüşüm asla beklenmez. Kozmetik açıdan önemli olabilirler. Bazen genişleyebilir ve/veya enfekte olabilirler. Kutanöz ve subkutanöz nörofibromaların tedavisinde cerrahi uzaklaştırma, lazer veya elektrokoter uygulaması yer alır. Lazer ablasyon nörofibromaların uzaklaştırılmasında hızlı ve etkili bir yöntemdir. Kozmetik sonuçlar oldukça iyidir.

Pleksiform nörofibromların, konjenital lezyon oldukları düşünülmektedir. NF1'li bireylerin yaklaşık %50'sinde saptanırlar, %20'si çocukluk döneminde girişim gerektirir. Bu tümörler benign tümörler olup malign periferik sinir kılıfı tümörüne (MPNST) dönüşebilirler. Ağrı, hızlı büyüme ve nörolojik disfonksiyon eşlik edebilir. Genellikle soliterdirler. Hızlı tümör büyümesi dönemlerini, büyümenin olmadığı uzun dönemler izler; ancak, hücresel çoğalmayı neyin tetiklediği henüz bilinmemektedir. Konumları, boyutları ve vasküler yapıları nedeniyle morbidite nedeni olabilirler. İnternal pleksiform nörofibromlar hayati organları etkileyebilir ve sayısız semptomlara neden olabilirler. Bu nedenle, semptomatik olan veya anormal fiziksel veya nörolojik belirtisi olan bireylerde internal pleksiform nörofibromların varlığı açısından yüksek bir şüphe indeksi olmalıdır. Yumuşak doku asimetrisi, cilt pigmentasyonu veya olağandışı kıl oluşumu varsa pleksiform nörofibromlardan şüphelenilmelidir.

Pleksiform nörofibromlar, kemik büyümesi, hemihiperplazi ve skolyoz ile ilişkilidir. Tedavinin temel dayanağı cerrahi rezeksiyondur. MEK inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalarda NF1'li bireylerin üçte ikisinde pleksiform nörofibromların boyutunda en az %20 oranında küçülme bildirilmiştir. MRG ile, özellikle yağ dokusunun baskılandığı sekanslar ile (*short T1 inversion recovery*, *STIR*) pleksiform nörofibromların yer ve içerikleri detaylı bir şekilde belirlenebilir. İlerlemeyi değerlendirmek için ardışık MRG gerekebilir. Bilgisayarlı tomografi değerlendirmeleri genellikle bu yumuşak doku tümörleri için bilgilendirici değildir ve bireyleri gereksiz radyasyona maruz bırakır. Ameliyat öncesi pleksiform nörofibromların değerlendirilmesinde vaskülarite önemli olabilir; bu nedenle, manyetik rezonans anjiyografi, tümöre besleyen vasküler yapıların belirlenmesinde faydalı olabilir.

Oldukça vasküler olan büyük benign pleksiform nörofibromların eksizyonu için, tümörün ameliyattan önce arteriyel enjeksiyonla embolizasyonu bazen vaskülariteyi azaltmaya yardımcı olur. Tüm tümörün, rutin ve özel immünohistokimyasal boyama ile patolojik değerlendirmesi, malign potansiyelin belirlenmesinde gereklidir.

Pleksiform nörofibromlar semptomatik ise veya malign transformasyonla ilgili endişeler varsa geniş çapta eksize edilmelidir. Pleksiform nörofibroma tedavisinde MPNST indüklenme riski olduğundan radyoterapi kontrendikedir. Küçük ve yüzeysel tümörlerin cerrahi uzaklaştırılması genellikle mümkündür.

Bununla beraber büyük ve geniş tümörlerin cerrahi tedavisi sinir tutulumu olması ve tekrar büyümeye yatkın olmaları nedeniyle genellikle tatmin edici değildir.

Hastalar ortopedi, nöroşirürji, nöroloji ve onkoloji gibi bölümlerden oluşan bir ekip tarafından izlenmelidir. Cerrahi onkoloji ekibinin tümörün kapsamını ve malign transformasyon potansiyelini tam olarak değerlendirmesinde MR ile kapsamlı görüntüleme (kontrastlı ve kontrastsız), manyetik rezonans anjiyografi ve muhtemelen pozitron emisyon tomografi taraması gerekebilir.

Orbitotemporal bölgedeki pleksiform nörofibromlar için erken cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Bu bireylerin rekonstrüktif cerrahi kapsamında plastik cerrahları ve KBB uzmanları tarafından değerlendirilmeleri önerilir.

MEK inhibitör tedavilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, cerrahi rezeksiyon işlemleri MEK inhibitörlerinin uygulanmasından sonra hala semptomları olan veya malign dönüşüm açısından endişe etmeye devam eden bireylerle sınırlandırılabilir. Pleksiform nörofibromları tedavi etmeye yönelik kullanılan interferon, retinoik asit, farnesil-transferaz inhibitörleri, talidomid, rapamisin bileşikleri ve vinkristin ile veya vinkristin olmadan karboplatin tedavileri klinik deneylerde minimal bir etkinlikte kullanılmıştır. Ras yolunu hedefleyen diğer ajanların daha başarılı oldukları bildirilmektedir.

Sarkomalar: Pleksiform nörofibromlar, malign transformasyona uğrama kapasitesine sahiptir. Bu en çok, uzun süredir bulunan, iyi huylu görünen ve ağrı ile ilişkili hızlı büyüme gösteren pleksiform tümörlerde dikkat çekicidir. Kötü huylu periferik sinir kılıfı tümörleri (*Malignant peripheral nerve sheath tumours*, MPNST), bazen uygunsuz bir şekilde nörofibrosarkom veya kötü huylu schwannomlar olarak adlandırılırlar.

MPNST, NF1'li bireylerin yaklaşık %10-15'inde saptanmaktadır. Popülasyon tabanlı kanser veritabanlarında tanımlanan tüm MPNST'lerin ise neredeyse yarısını NF1'li bireyler oluşturmaktadır. Genel olarak, NF1 ile ilişkili MPNST'ler üçüncü ve dördüncü dekatlarda ortaya çıksalar da, MPNST'li 10 yaşından küçük çocuklar da bildirilmiştir. Pleksiform nörofibromların küçük bir yüzdesinde malign dönüşüm olabilir. Bu nedenle bu tümörlerin büyümesi ve ilişkili semptomların izlenmesi özellikle önemlidir. Malign dönüşüme uğrayan pleksiform nörofibromlar kötü prognoza işaret ederler. Diğer kanser

yolaklarındaki mutasyonların birikmesi nedeniyle, pleksiform nörofibromlar için etkili olan MEK inhibitörleri ile hedeflenen tedavi MPNST için etkili olmayabilir. MEK inhibitörlerinin yanısıra immünoterapi ve/veya radyasyon terapisinin kullanıldığı klinik çalışmalar devam etmektedir.

Rabdomyosarkom ve anjiyosarkom, NF1’de nadir görülen sarkomlardır; ancak, genel nüfustan daha yaygındır ve sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkarlar. Pleksiform nörofibromlarda büyüme tahmin edilemez ve heterojen sellülarite vardır. Bu nedenle bu tümörlerin rezeksiyon kararı sarkom ekibi tarafından verilmeli, alınan numunenin tam patolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Periferik sinir kılıfı tümörü teşhisinde deneyimli kişiler tarafından biyopsi yapılan dokunun patolojik değerlendirmesi, tedavi protokolü seçimine ilişkin kararlarda, özellikle kemoterapi ve lokal radyasyon tedavisine ilişkin kararlarda çok önemlidir.

NF1’de (sinir kılıfı tümörleri ve gliomlar) iyi huylu tümör tedavisi için radyasyon tedavisi kontrendikedir. Bu tedavi, kötü huylu periferik sinir kılıfı tümörü protokolleri için ayrılmıştır.

Santral sinir sistemi tümörleri: NF1’li bireylerin yaklaşık %15’inde optik sinir yolunu içeren düşük dereceli glioma saptanır. Bu tümörlerin yaklaşık yarısı semptomatiktir. Bu tümörler genellikle 10 yaşından önce ortaya çıkarlar. Semptomlar arasında görme keskinliğinde azalma, görme alanında daralma, küçük çocuklarda ajitasyon ve davranış değişiklikleri yer alır. Proptozis, şaşılık, optik sinir solukluğu ve artmış optik disk dolgunluğu da saptanabilir.

Bu tümörler her zaman düşük derecelidir. Tip II pilositik astrositlerin hücresel proliferasyonu, optik sinire etki ederek görme kaybına yol açabilir. Hipotalamusu içeren tümörler hipotalamik-hipofiz eksenini etkileşime girerek erken ergenliğe yol açabilir.

Tedavi, tümörle ilişkili görme bozukluğunda veya tümör hacminde artış olduğu durumlarda endikedir. Karboplatin/vinkristin kemoterapisi, çoğu durumda görmenin korunmasında etkili olduğu, bununla birlikte, tümörlerin küçük bir yüzdesinde hızlı ilerleme ve görme kaybı gerçekleştiği bildirilmiştir.

NF1 ile ilişkili optik sinir yolu, beyin sapı ve serebellar gliomaları, NF1 ile ilişkili olmayan gliomalara kıyasla daha az agresiftir. Bu hastalarda NF1’in moleküler teşhisine dayalı olarak daha az agresif müdahale yapılabilir.

Beynin diğer bölgelerinde düşük dereceli gliomalar olabilir ve tektal plakayı içerenler hidrosefaliye yol açabilirler. Özellikle baş ağrısı, fokal nöbet veya davranış değişiklikleri olan semptomatik bireylerde ardışık MRI'lar ile takip önerilir. Bu hastalar tümörün nöroşirürjik rezeksiyonundan fayda görebilirler.

NF1 ile ilişkili gliomalarda hedeflenen tedavi henüz mevcut değildir, ancak MEK inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar devam etmektedir.

NF1'de MPNST'den sonra en yaygın ikinci malignite beyin kanseridir. Beyin tümörleri arasında en önemlisi NF1 popülasyonunun yaklaşık %2'sini etkileyen yüksek dereceli astrositoma olup NF1-MPNST'ye benzer şekilde, yüksek kötü prognoz riski taşır.

Oftalmolojik değerlendirme, NF1 olduğu bilinen bireylerde daha sık gerekmedikçe yıllık olarak yapılmalıdır. Bu değerlendirme kapsamında; görüş alanı, görme keskinliği, renkli görme, doğrudan ve dolaylı fundoskopik muayene, yarı lamba muayenesi ve görsel uyarılmış potansiyel testlerin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Herhangi bir optik sinir yolu tümörü şüphesi, hem beyin hem de özel orbita/yüz/boyun manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarını (kontrastlı ve kontrastsız) gerektirir. Tedavi ihtiyacı, onkoloji ekibi ile dikkatlice değerlendirilmelidir. Kemoterapi için iki endikasyon, görme bozuklukları ve/veya artan tümör boyutunun kanıtıdır. Asemptomatik optik sinir yolu tümörü durumunda dikkatli klinik izlem ve aralıklı beyin manyetik rezonans görüntüleme taramaları çocukluk ve ergenlik dönemi için uygundur.

Diğer Kanserler: NF1'li bireylerdeki gerçek kanser insidansı tam olarak bilinmemektedir. Birleşik Krallık'ta, NF1 popülasyonundaki genel kanser riski için standardize edilmiş insidans oranı (*standardized incidence risk ratio*, SIR), etkilenmemiş popülasyondan 2,7 kat daha yüksek hesaplanmıştır.

MPNST yüksek endişe kaynağı olsa da nadir bir durumdur. Bununla beraber meme kanseri çok daha sık görülen bir kanserdir. Meme kanseri NF1'li kadınlarda daha genç yaşta ortaya çıkar. NF1'li bireylerin prostat, akciğer ve kolonun daha sık görülen epitelyal kanserlerini geliştirme olasılıkları daha yüksektir. Melanom ve bazal hücre karsinomlarında artış görülmez.

Nörofibrominin Ras ile etkileşimi, NF1'li bireylerin RAS mutasyonlarına sahip bireylerle benzer kanserlere yatkın olmaları gerektiğini düşündürse de inaktive edici NF1 ile aktive edici RAS mutasyonları arasında paylaşılan tümör tipleri nadirdir. Bunlardan biri nispeten nadir görülen juvenil miyelo-

monositik lösemidir (JMML). Diğeri ise çocukluk dönemindeki rabdomyosarkomdur. NF1'li çok az çocukta JMML gelişir. Bununla beraber JMML'li çocukların yaklaşık %10'unda NF1 vardır.

NF1'deki erken ergenlik, hemen hemen her zaman hipotalamik-pituiter eksenini içeren bir optik sinir gliomu ile ilişkilidir; bu nedenle erken ergenlikten şüphelenildiğinde her zaman bir beyin manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Bunun yanı sıra NF1'li bireyler, ikincil tümörler ve moyamoya hastalığı için yüksek risk altında olduklarından radyasyon ile tedavi edilmezler.

Klinik ağrı öyküsü ve/veya kitlenin artan boyutu, herhangi bir tümör için genellikle MRI ile radyolojik görüntüleme için bir endikasyondur. NF1 lokusunu içine alan mikrodelesyonu olan bireyler daha yüksek bir tümör riski altındadırlar. İnternal pleksiform nörofibromlar ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPNST'ler) için daha yakın klinik izlem yapılması önerilir.

Uykudan uyandıran ağrı, lezyon boyutlarında artış olması malignite açısından uyarıcı olmalıdır. MPNST'lerin rezeksiyonuna yönelik cerrahi yaklaşım, benign nörofibromlardan çok farklıdır. Eğitim almamış cerrahlar için malignite durumunun belirlenmesi oldukça zor olabilir. Uygun olmayan cerrahi tekniklerin kullanılması prognozu olumsuz etkiler. Yalnızca cerrahi rezeksiyon gerektiren iyi huylu nörofibromlardan farklı olarak, MPNST kombine tedavi protokolleri ile *in situ* tedavi edilirler. Bu nedenle semptomatik pleksiform nörofibromların sarkom ekibine bağlı uzmanlar tarafından değerlendirilmesi zorunludur. PET/BT görüntülemenin kullanımı, iyi huylu pleksiform nörofibromları ve MPNST'leri ayırt etmeye yardımcı olabilir. Tam kan sayımı ve periferik kan yayması juvenil miyelomonositik lösemiden şüphelenildiği durumlarda oldukça önemlidir. Juvenil miyelomonositik lösemi genellikle standart bir şekilde hematopoietik kök hücre nakli gerektirir.

Tümör yönetimi, NF1'li hemen hemen tüm bireyler için klinik izlem ve tıbbi bakımın önemli bir yönüdür. Bu hastaların yönetiminde nörofibromatozis kliniği ve intrakraniyal glioma ve sarkom konularında deneyim sahibi onkoloji ekipleriyle işbirliği son derece önemlidir.

Kas-iskelet sistemi sorunları

NF1 ilişkili iskelet anomalileri arasında; makrosefali, kısa boy, osteopeni ve lokalize kemik displazileri yer alır. Asimetrisinin ve skolyozun klinik değeri

lendirmesi özellikle önemlidir. Kırık açısından dikkatli olunmalıdır. Kemik displazileri arasında en sık görüleni tibial displazidir. Özellikle fizik muayene sırasında alt ekstremitede anterolateral eğiklik saptanan çocuklarda tibia grafisi mutlaka çekilmeli ve ortopedi konsültasyonu planlanmalıdır.

Sfenoid Kanat Displazisi: NF1’li bireylerin yaklaşık %2-5’inde sfenoid kanat displazisi vardır ve neredeyse her zaman tek taraflı bir kemik eksikliğidir. Genellikle orbita yapısında bir değişikliğe neden olur ve orbita ile beyin arasındaki kemik ayrımı kaybı, proptozise ve/veya buftalmosa yol açabilir.

Sfenoid kanat displazisi olan bireylerin en az yarısında ipsilateral temporal-orbital pleksiform nörofibrom gelişecektir. Benzer şekilde, başlangıçta bir temporal orbital tümör tanısı alan kişilerde genellikle altta yatan bir sfenoid kanat displazisi vardır. Bu kemik anormalliğini, cerrahi müdahale için görüntüleme gerekli olmadıkça BT yerine kemik pencereleri ekleyerek MRG ile tanımlamak daha uygundur.

Sfenoid kanat displazisinin yönetimi karmaşıktır ve eğer ameliyat gerekliyse, plastik cerrahlar tarafından bir beyin cerrahı ile işbirliği içinde yapılmalıdır.

Psödoartrozis: Psödoartrozun eşlik ettiği veya etmediği uzun kemiklerde eğilme bulgusu NF1’li bireylerin %2-5’inde vardır. En sık tibiada görülür. Radyografilerde uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma ve kemik iliğinde daralma vardır. Genellikle bebeklik döneminde belirgin bir anterolateral eğilme dikkat çeker. Fibula da etkilenebilir (Şekil 2). Kırık riskini en aza indirmek için destek kullanılır. Ancak çoğu kırık ve psödoartroza ilerleyecektir. Bu “yanlış eklem”, kırık sonrası kaynamanın başarısız olduğunu gösterir.

Erkeklerde kadınlara göre daha sık kırık görülür. Eğilme ve ardından kırılmaya neden olan kemik anormalliğinin nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla beraber bu durumun nörofibromlarla ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Muhtemelen lokalize bir displastik kemik süreci söz konusudur.

Kırılma ve kaynamama için kritik zaman, bebeklikten erken çocukluğa kadardır. Kemik yeniden şekillenmesi ve güçlenmesi yaşla birlikte iyileşiyor gibi görünse de, orta çocukluk yıllarının ötesinde kırıklar meydana gelir. Displastik ve eğik kemiklerin dışında meydana gelen diğer kemik kırıkları kolayca iyileşme eğilimindedir. Psödoartroz için bilinen bir genotip-fenotip korelasyonu yoktur.

Psödoartroz yönetimi, NF1 bakımının en zor yönlerinden biridir. Standartlaştırılmış ortopedik protokoller henüz oluşturulmamıştır.

Psödoartroz ile ilgili birincil endişe, tibial eğilmenin erken tanınmasıdır. Fizik muayenede anterolateral kavis varlığı, kontralateral uzvun karşılaştırma filmleri ile radyolojik inceleme gerektirir. Uzun kemik eğikliği tedavisi için ortopedik yönlendirme çok önemlidir. Diz altı amputasyonu, uzun dönemli tedavi tartışmaları sırasında anne-babalarla birlikte gündeme getirilmesi gereken potansiyel bir seçenektir. Eğilmeyi düzeltmek yerine kırığı önlemek için korsenin uygulanmasıyla uzun kemik eğiminin erken tanınması zorunludur. Destekleme etkilidir ve kemiğin kırılmanın daha az olası olduğu bir noktaya gelmesini sağlayabilir. Bir kez kırık olduğunda, psödoartroza yol açan kaynaşmama olasılığı muhtemeldir.

Skolyoz: NF1’li bireylerde hem idiyopatik hem de distrofik skolyoz görülür. NF1’de skolyoz hastaların %10-30’unda vardır. Skolyozun idiyopatik formu genel toplumda görülenden farklı değildir, ancak distrofik formdan ayırt etmek her zaman kolay olmayabilir. Distrofik form erken çocukluk döneminde ortaya çıkar, ilerleyicidir ve göğüs kafesinde rotasyona ve pulmoner yetmezliğe neden olabilir. Eğriliğin oluşması çok kısa bir süre içinde meydana gelir ve yakın monitorizasyon gerektirebilir. Skolyoz kısa segmenttir (dört-altı omurga gövdesini kapsar), açısaldır ve kişiyi güçten düşürür. Cerrahi müdahaleden önce NF1 tanısının koyulması önemlidir. Bazı distrofik skolyoz vakaları paraspinal pleksiform nörofibromlarla ilişkili olabilir. NF1’de muhtemelen kemikte de intrinsik bir patoloji söz konusudur.

Omurga eğriliği veya sırt asimetrisinin yıllık muayenesi, distrofik skolyozun erken teşhisi için önemlidir. Adam Bend Over testi, eğriliği ve skapular asimetriyi tespit etmeye yardımcı olur. Şüpheli skolyoz vakalarında omurga grafileri çekilmelidir. Distrofik skolyozda yakın takip ile seri muayene zorunludur. Skolyozdan şüphe edilmesi durumunda NF1 konusunda tecrübeli bir ortopediste yönlendirme mutlaka yapılmalıdır. Cerrahi müdahaleden önce, paraspinal pleksiform nörofibromların tespit edilmesine yönelik omurga MRG’si yapılmalıdır.

İdiyopatik skolyoz için geleneksel korse endikedir. Skolyozun distrofik formu sırt desteğine yanıt vermez ve muhtemelen genel büyüme tamamlandıktan sonra füzyon gerektirir. Tam düzeltme genellikle mümkün değildir. Kesin cerrahi müdahaleden önce büyümeyi optimize etmek için büyüyen çubukların uygulanması mümkündür ve bütün bu işlemlerin deneyimli bir ortopedi ekibi tarafından yapılması önerilir.

Koordinasyon ve Kas Gücü: NF1'li bireylerin koordinasyonlarının zayıf olduğu, güçsüz oldukları ve varsa kardeşlerine göre daha az dayanıklı oldukları bu bireylerin anne ve babaları tarafından bildirilmektedir. Bu bulgular kısmen erken hipotoniye bağlı olabilir; bununla birlikte bazı fare çalışmalarında NF1'de değişmiş kas yapısı gösterilmiştir. NF1'li çocuklar spor aktivitelerinde başarılı olma eğiliminde olmayabilirler. Bununla beraber bazı NF1'li çocuklarda fizik tedavi müdahaleleri faydalı olabilmektedir. Okul öncesi yıllarda kas gücü ve koordinasyonu birtakım testlerle değerlendirilmeli, güç ve dayanıklılığı artırmak için fizik tedavi uygulanmalıdır. NF1'in kas-iskelet sistemi belirtileri için bilinen tıbbi bir tedavi olmasa da yapılacak işler vardır.

Kardiyovasküler sistem sorunları

Kardiyolojik izlemde; kan basıncı değerlendirmesi, kardiyak hastalık açısından klinik değerlendirme, vasküler komplikasyonların semptom ve bulguları açısından değerlendirme ve bilinen kardiyak ve/veya vasküler hastalığın uzmanlar tarafından uygun şekilde izlenmesi sağlanmalıdır.

Hipertansiyon: NF1 ile ilişkili hipertansiyonun başlıca üç nedeni vardır: ı) renal vasküler hastalık; ıı) vazoaktif bileşikler salgılayan tümörler (yani adrenal tümörler) ve; ııı) aort koarktasyonu.

Esansiyel hipertansiyon, genel toplumda olduğu gibi, NF1'de de yüksek tansiyonun en yaygın nedenidir. NF1 ile ilişkili nedenler arasında ise NF1'li bireylerin %4'ünü etkileyen böbreğin vasküler hastalığı en sık sebeptir. Ana tutulum bölgesi renal arterdir. Fuziform arter daralması ya da anevrizma olarak prezente olabilir. Afferent renal arterlerin tutulmasına ek olarak, anjiyografi ile tespit edilmesi zor intrarenal vasküler lezyonlar da olabilir.

NF1'deki renovasküler hastalıkta hipertansiyonun patofizyolojisi, renin- anjiyotensin yolağının anormal düzenlenmesi şeklindedir. Etkilenen böbreğe giden kan akışının azalması, renin sekresyonunun artmasına neden olur. Renal vasküler hastalığın başlangıç belirtisi hipertansiyondur; bu nedenle, cerrahi düzeltmenin başarısı, tutulum yerine ve derecesine bağlıdır. Cerrahi prosedürler, renovasküler hastalığın neden olduğu hipertansiyonu her zaman etkili bir şekilde tedavi etmeyebilir.

NF1 ile ilişkili hipertansiyona neden olan tümörler arasında NF1'de nadir de olsa görülebilen feokromositoma ve gangliyonörom bulunur. Hastaların kli-

nik değerlendirmeleri sırasında; varsa baş ağrısının özellikleri, taşikardi, çarpıntı ve gastrointestinal anormallikler mutlaka sorgulanmalıdır. Katekolamin salgılayan tümörlerin semptomlarının varlığı, daha ileri tanısal incelemeleri gerektirir. Nadiren de olsa NF1’de torasik aortada koarktasyon saptanabilir. NF1 ile ilişkili hipertansiyonun uzun dönem prognozu, altta yatan etiyolojiye ve cerrahi sonuca bağlıdır.

Semptomatik hipertansiyonu olanlarda, hem böbrekleri ilgilendiren şüpheli vasküler anormalliklerin araştırılması hem de böbrek arter kompresyonunun komşu pleksiform nörofibroma ve adrenal bezler tarafından görselleştirilmesi amacıyla Doppler ve abdominal manyetik rezonans görüntüleme ve/veya manyetik rezonans anjiyografi ile ultrason çekilmelidir. MRG veya doppler ile abdominal ultrasonun renal damar anomalilerini saptayamadığı durumlarda renal vasküler hastalığı anjiyografi ile değerlendirmek öncelikli olarak düşünülmelidir.

Malign hipertansiyon değerlendirmesi katekolaminler, homovalinik asit, vanilmandelik asit için 24 saatlik bir idrar toplamayı içerir. Bu çalışmanın ne sıklıkla yapılması gerektiği net değildir; bununla birlikte, inatçı epizodik olmayan hipertansiyon vakalarında, sonraki idrar toplama işlemlerinde katekolamin salgılayan bir tümör saptama olasılığı düşüktür. Abdominal BT taraması, bazı feokromositomaların tanımlanmasında faydalıdır.

Hipertansiyonun tedavisi etiyolojiye bağlıdır. Vasküler ve tümör etiyolojilerinde cerrahi tedavi önemlidir. Cerrahi ekipte bir damar cerrahı, bir genel cerrah, bir radyolog ve bir nefrolog bulunmalıdır.

Diğer Kardiyak Sorunlar: NF1’li bireylerin yaklaşık %2’sinde yapısal kalp anomalileri vardır. En sıklıkla pulmoner stenoz ve aort koarktasyonu görülür. Diğer rasopatilerde görülen kardiyomiyopati gibi ilerleyici kardiyak anormallikler genellikle NF1’de görülmez. Benzer şekilde koroner arter hastalığı, genel topluma göre daha sık görülmez. Vasküler hastalıklar nadir olmakla birlikte, mortalite ve morbiditeye katkıda bulunurlar. Özellikle yeni başlangıçlı nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesinde vasküler hastalık olasılığı mutlaka dikkate alınmalıdır.

Vasküler Hastalıklar: NF1’deki vasküler anormallikler, çocukların yaklaşık %6’sında görülür. Bunlar arasında vasküler stenoz, anevrizmalar ve serebrovasküler lezyonlar vardır. Özellikle inme ve Moya Moya vaskülopatisi açısından

dikkatli olunmalıdır. İnme benzeri olaylara yol açan hipotansif epizodlarla belirgin hale gelebilecek serebral arter daralması insidansında artış vardır. Beyin ve/veya servikal manyetik rezonans görüntüleme yapılırken manyetik rezonans anjiyografinin kullanılması, yaşamın ilerleyen dönemlerinde klinik önemi olabilecek tesadüfi vasküler malformasyonların tanımlanmasında yararlı olabilir. Kan basıncı ölçümü her kontrolde yapılmalıdır. En az bir seferde dört ekstremita kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Vasküler anormallikler, NF1 tanısından bağımsız geleneksel yollarla tıbbi veya cerrahi olarak tedavi edilebilir.

NF1 Hastalarının İzlemi

NF1’li hastaların klinik izlem önerileri Tablo V’de gösterilmiştir.

Yenidoğan dönemi: Prenatal dönemde yapılan tanısal genetik test sonuçlarının değerlendirilmesi, kutanöz, iskelet ve nörolojik bulguların dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi, göz muayenesinin planlanması önemlidir. Klinik takibin deneyimli bir NF1 ekibi tarafından yapılması önerilmelidir. Düzenli takip yapılmasının neden gerekli olduğu ailelere mutlaka açıklanmalı, NF1’in doğal seyri hakkında bilgi verilmelidir. Ailenin NF1’li bireyde olağan dışı ve yeni bir semptom gelişmesi durumunda klinik izlemi yapan ekip ile temasa geçmesi özellikle önemlidir. Fenotipik bulgular bütün yaş gruplarında her kontrolde gözden geçirilmelidir. Yaşa bağlı gelişebilecek tıbbi ve gelişimsel konular hakkında, özellikle motor ve dil gelişimi konularında bilgi verilmelidir. Erken müdahaleye ihtiyaç duyulabileceği (konuşma terapisine yönlendirme gibi) ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi öğrenme ve davranış problemleri olabileceği, okul performansı ve nöropsikolojik teste ihtiyaç duyulabileceği konusunda ve pleksiform nörofibroma semptom ve bulguları hakkında hasta ailesine her kontrolde bilgi verilmelidir. Aile desteğinin sağlanması, destek gruplarına yönlendirme yapılması, gelecekteki gebelik planlamaları ile görüşme mutlaka her yaş grubunda yapılan kontrollerde gerçekleştirilmelidir.

1 ay-1 yaş arası dönem: Antropometrik ölçümler standart bir şekilde düzenli aralıklarla (2. 4. 6. 9. ve 12.ayda yapılabilir) yapılmalı, kafa büyüklüğünde hızlı artış, proptozis, fasiyal asimetri ve fokal nörolojik bulgular açısından dikkatli olunmalıdır. Baş çevresinde büyüklük saptanabilir. Nadiren akuaduktal stenoz ve obstrüktif hidrosefali gelişebilse de NF1’li çocukların çoğunda makrosefali bulgusu artmış beyin hacminden kaynaklanır. Boy kısalığı saptan-

nabilir. NF1’li bireylerde boy ortalamasının altında olabilir. Büyüme hormonu eksikliği açısından değerlendirme yapmak gerekebilir. İşitme (sensörinöral işitme kaybı) ve görme (optik glioma, katarakt, strabismus, proptozis) değerlendirmesi standart yöntemlerle yapılmalıdır. Klinik bulguların gerektirmesi durumunda nörogörüntüleme yapılabilir. Kemik bulguları ve skolyoz açısından değerlendirme bu dönemde en az bir defa yapılmalıdır. Nörogelişimsel ve psikososyal değerlendirme her kontrolde yapılmalıdır. Gelişme geriliği ve öğrenme güçlüğü akılda tutulmalıdır. Konuşma terapisi ve özel gereksinim ihtiyacı açısından dikkatli olunmalıdır. Cilt bulguları değerlendirilmeli, mevcut lezyonlar takibe alınmalı, CALM lezyonlarının ve çillenmenin fonksiyonel bir önemi olmadığı sadece kozmetik önemi olduğu aileye mutlaka söylenmelidir. Altı aydan sonra güneşe çıkarken güneş kremi kullanılması önerilmektedir. Renal arter stenozu ve hipertansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

1-5 yaş arası dönem: Antropometrik ölçümlerin standart bir şekilde düzenli aralıklarla (farklı şekilde gerekmedikçe yıllık) yapılmasına devam edilmelidir. Kafa büyüklüğünde hızlı artış, proptozis, fasiyal asimetri ve fokal nörolojik bulgular açısından dikkatli olunmalı, kan basıncı takibine (farklı şekilde gerekmedikçe yıllık) devam edilmelidir. Cilt muayenesi, nörolojik muayene, göz muayenesi, kemik ve skolyoz muayenesi farklı sıklıkta gerekmedikçe yıllık yapılmaya devam edilmelidir. Erken puberte bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Nörogelişimsel ve psikososyal değerlendirme her kontrolde yapılmalıdır. Görmede değişiklik, baş ağrısı, nöbet, baş çevresinde aşırı büyüme ve kafada nörofibroma olması durumunda mutlaka nörogörüntüleme yapılmalıdır. Okul öncesi programlarından destek alınabilir.

5-13 yaş arası dönem (prepubertal): Antropometrik ölçümlerin standart bir şekilde düzenli aralıklarla yapılmasına devam edilmelidir. Kafa büyüklüğünde hızlı artış, proptozis, fasiyal asimetri ve fokal nörolojik bulgular açısından dikkatli olunmalıdır. Kan basıncı takibine yılda en az bir defa olacak şekilde devam edilmelidir. Cilt muayenesi, nörolojik muayene, kemik ve skolyoz muayenesi ve göz muayenesi farklı bir sıklıkta gerekmedikçe yıllık yapılmaya devam edilmelidir. Puberte gelişimi ve erken puberte bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. Nörogelişimsel ve psikososyal değerlendirme her kontrolde yapılmalıdır. Görmede değişiklik, baş ağrısı, nöbet, baş çevresinde aşırı büyüme ve kafada nörofibroma olması durumunda mutlaka nörogörüntüleme yapılmalıdır. Okul ile ilgili seçenekler gözden geçirilmelidir. Aile desteği her

yaş grubunda sağlanmalıdır. Gelecekteki gebelik planlamaları ile görüşme bu yaş aralığında en az bir defa yapılmalıdır.

13-21 yaş arası dönem (postpubertal): Genetik etiyoloji ve genetik test sonucu ile ilgili bu dönemde en az bir defa görüşülmelidir. Gelecekteki üreme planlamaları özellikle erişkin döneme geçiş sağlanmadan tekrar görüşülmelidir. Büyüme izlemine ve kan basıncı takibine, cilt, kemik, skolyoz ve nörolojik muayenelere daha farklı bir sıklıkta gerek duyulmadıkça yıllık devam edilmelidir. Anormal puberte bulgularına dikkat edilmelidir. Cinsel aktivite, doğum kontrol yöntemleri ve üreme seçenekleri hakkında görüşülmelidir. 18 yaşına kadar daha sık gerekmedikçe göz muayenesi yılda bir yapılmalıdır. Derin yapılarda bası bulgularının saptanması durumunda cerrahi konsültasyon istenmelidir. Uzun dönem planlama, destek gruplarına yönlendirme ve aile desteğinin gözden geçirilmesi bu dönemde en az bir defa önerilmektedir. Erişkin dönem izlemine geçiş konusunda planlama yapılmalıdır.

Erişkin yaş: Klinik izleme devam edilmelidir. Yeni gelişen veya değişen nörofibromalar, pleksiform nörofibromalar veya herhangi bir malignansinin semptom ve bulgularına yönelik daha sık bir şekilde gerekmedikçe yıllık fizik muayene önerilmektedir. NF1’li kadınlarda meme kanseri bildirilmektedir. 30 yaşından sonra yıllık mamografi veya 30-50 yaşları arasında yıllık kontrastlı meme manyetik rezonans görüntülemesi çekilebilir. Bununla beraber bu görüntüleme yöntemleri ile taramanın klinik ve maliyet etkinliği henüz gösterilmiş değildir. Nörolojik bir kayıp, baş ağrısı, nöbet, uyku bozuklukları ve ağrı açısından nörolojik değerlendirmeye düzenli aralıklarla devam edilmelidir. Beyin görüntüleme rutin bir yaklaşım olmamakla birlikte klinik olarak belirgin semptom ve nörolojik muayene bulgusu varlığında planlanabilir. Nöropsikiyatrik değerlendirmeye yıllık devam edilmelidir. Depresyon veya kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirme belli aralıklarla yapılmalıdır. Skolyoz, osteoporoz, açısından yıllık değerlendirme yapılmalıdır. Vitamin D takviyesi yapmak gerekebilir. Kan basıncı değerlendirmesine, kardiyak hastalıklar ve vasküler komplikasyonlar açısından klinik değerlendirmeye saptanması durumunda bilinen kardiyak ve vasküler hastalık açısından takibine daha sık gerekmedikçe yıllık devam edilmelidir. NF1’li bireylerin gebelikleri genellikle normal seyrete de erken doğum, preeklamsi, sezaryen ihtiyacı, hipertansiyon ve erken plasental ayrılma beklenen sıklığın üzerinde bir sıklıkta meydana gelmektedir.

Tablo VI. NFI 'de klinik izlem önerileri

	Tamda	Yenidoğan	1-12 ay	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş	Erişkin
Genetik testlerle klinik tanının doğrulanması (DNA dizi analizi, Multigen paneller, WES, MLPA, mikrodizim analizi...)	✓						
Genetik danışma verilmesi	✓						
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması	✓						
Özel gereksinim açısından değerlendirme ve ÇÖZGER raporunun düzenlenmesi	✓						
Eğitim yönünden değerlendirme, bireysel eğitim/okul planı yapılması	✓						
Beslenmenin ve ilişkili sorunların değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Büyümenin değerlendirilmesi ve büyüme izlemi	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Baş çevresi takibi	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Gelişimin değerlendirilmesi (erken müdahale için yönlendirme)	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Fizik tedavi gereksinimi açısından değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Davranışsal ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi	✓		H	Y	Y	Y	
Cilt bulgularının değerlendirilmesi ve takibi	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Kan basıncı takibi	✓		H	Y	Y	Y	Y
Kardiyak ve vasküler komplikasyonların değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Göz muayenesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
İşitmenin değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Kas-iskelet sistemi bulgularının değerlendirilmesi	✓	✓	H				Y
Gelişimsel kalça displazisi açısından değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Skolyoz gelişimi için değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Ortopedik cerrahi girişim açısından değerlendirme	✓		H	Y	Y	Y	Y
Eşlik eden sistem anomalileri açısından değerlendirme (genitöler, gastrointestinal, pulmoner, vb)	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Nörolojik bulguların değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Nöropsikiyatrik değerlendirme	✓			Y	Y	Y	Y
Nörogörüntüleme açısından değerlendirme	✓		H	Y	Y	Y	Y
Pubertal bulguların (fiziksel ve psikososyal değişimler de dahil olacak şekilde) değerlendirilmesi, erken puberte bulgularının değerlendirilmesi	✓			Y	Y	Y	
Mamografi /Kontrastlı meme MR							Y*
Tüm vücut MR/ PET BT							Yüksek risk varlığında Y
Vitamin D ve parathormon düzeyi ölçümü							Y
Kemik dansitometrisi değerlendirilmesi							3-5Y
İzlemde erişkin döneme geçiş planının yapılması						Y	
Daha önce yapılmadıysa							
H: Her kontrolde; G: Gereksinim halinde; Y: Yıllık kontrol; 3-5Y: Üç-beş yıllık aralıklarla bir kontrol *30 yaştan itibaren							
MLPA: Multiplikats ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu; WES: Tüm ekzom dizileme							

KAYNAKLAR

1. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):37.
2. Bilder D, Bakian A, Stevenson D, et al. Brief report: The prevalence of neurofibromatosis type 1 among children with autism spectrum disorder identified by the autism and developmental disabilities monitoring network. *J Autism Dev Disord*. 2016;46:3369–3376.
3. Chisholm A, Anderson V, Pride N, Malarbi S, North K, Payne J. Social function and autism spectrum disorder in children and adults with neurofibromatosis type 1: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2018;28:317–340.
4. Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. In: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, eds. *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd Series. Cambridge: Elsevier; 2018. P.799-811.
5. Cosyns M, Mortier G, Janssens S, Bogaert F, D'Hondt S, Van Borsel J. Articulation in schoolchildren and adults with neurofibromatosis type 1. *J Commun Disord*. 2012;45:111–120.
6. Crawford A, Schorry E. Neurofibromatosis in children: The role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg*. 1999;7:217–230.
7. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop*. 2006;26:413–423.
8. Crow AJD, Janssen JM, Marshall C, et al. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 2022;188(8):2277-2292.
9. Crowe F. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann Intern Med*. 1964;61:1142 pp. 1–1811143.
10. De Schepper S, Maertens O, Callens T, Naevaert J, Lambert J, Messiaen L. Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1050–1053.
11. Dombi E, Baldwin A, Marcus L, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375:2550–2560.
12. Evans DG, O'Hara C, Wilding A, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet*. 2011;19:1187–1191.
13. Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V, O'Doherty M. 2-Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): A long-term clinical study. *Ann Oncol*. 2008;19:390–394.

14. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007 Feb;44(2):81-88.
15. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: Report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002;4:105–111.
16. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 1997;70:138–143.
17. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* Internet. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
18. Garg S, Plasschaert E, Descheemaeker M, Huson S, Borghgraef M, Vogels A, Evans D, Legius E, Green J. *J Autism Dev Disord.* 2015;45:1649–1657.
19. Hirbe AC, Gutman DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8): 834-843.
20. Howell SJ, Hockenhull K, Salih Z, Evans DG. Increased risk of breast cancer in neurofibromatosis type 1: current insights. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:531–536.
21. Huson S, Clark D, Compston D, Harper P. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26:704–711.
22. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010;12(1):1-11.
23. Johnson B, Macwilliams B, Carey J, Viskochil D, D'Astous J, Stevenson D. Lower extremity strength and hopping and jumping ground reaction forces in children with neurofibromatosis type 1. *Hum Mov Sci* 2012;31:247–254.
24. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992;90:924–927.
25. Lin AE, Birch PH, Korf BR, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;95:108–117.
26. Listernick R, Louis D, Packer R, Gutmann D. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *Ann Neurol.* 1997;41:143–149.
27. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61:189–198.
28. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035-1054.
29. McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, Lam WW. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2007;44:463–466.

30. Miettinen M, Antonescu C, Fletcher C, Kim A, Lazar A, Quezado M, Reilly K, Stemmer-Rachminov A, Steward D, Viskochil D, Widemann B, Perry A. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1 – a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017;67:1–10.
31. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR; Council On Genetics; American College Of Medical Genetics And Genomics. Health Supervision For Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019;143(5):E20190660.
32. Neurofibromatosis type 1 (NF1). In: Firth HV, Hurst JA (eds). *Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics* (2nd ed), United Kingdom: Oxford University Press, 2017: 506-511.
33. Noll RB, Reiter-Purtill J, Moore BD, et al. Social, emotional, and behavioral functioning of children with NF1. *Am J Med Genet A.* 2007;143:2261–2273.
34. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. *Neurology.* 1997;48:1121–1127.
35. Plasschaert E, Descheemaeker M, Van Eylen L, Steaert J, Legius E. Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet B.* 2015;168B:72–80.
36. Plotkin SR, Wick A. Neurofibromatosis and Schwannomatosis. *Semin Neurol.* 2018; 38 (01):73-85.
37. Rea D, Brandsema J, Armstrong D, Parkin P, deVeber G, MacGregor D, Logan W, Asalkan R. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 2009;124:e476–483.
38. Richards B, Oetgen M, Johnston C. The use of rhBMP-2 in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92:177–185.
39. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumors of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108:193–198.
40. Side L, Taylor B, Cayoutte M, Connor E, Thompson P, Luce M, Shannon K. Homozygous inactivation of NF1 in the bone marrows of children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med.* 1997;336:1713–1720.
41. Solares I, Vinal D, Morales-Conejo M. Diagnostic and follow-up protocol for adult patients with neurofibromatosis type 1 in a Spanish reference unit. *Rev Clin Esp (Barc).* 2022;222(8):486-495.
42. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, Viskochil DH, Balestrazzi P, Boni S, Buske A, Korf BR, Niimura M, Pivnick EK, Schorry EK, Short MP, Tenconi R, Tonsgard JH, Carey JC. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 1999;84:413–419.

43. Stevenson D, Carey J, Viskochil D, Moyer-Mileur L, Slater H, Murray M, D'Astous J, Murray K. Analysis of radiographic characteristics of anterolateral bowing of the leg before fracture in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop*. 2009;29:385–392.
44. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth charts for young children with neurofibromatosis 1 (NF1). *Am J Med Genet*. 2000;92:224–228.
45. Thompson H, Viskochil D, Stevenson D, Chapman K. Speech-language characteristics of children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:284–290.
46. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää R, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016;34:1978–1986.
47. Walker L, Thompson D, Easton D, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006;95:233–238.
48. Walker JA, Upadhyaya M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22(5):419–437.
49. Warbey V, Ferner R, Dunn J, Calonje E, O'Doherty M. [18F] FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral sheath tumours in neurofibromatosis type-1. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2009;36:751–757.
50. Viskochil D. Neurofibromatosis Type 1 (Chapter 40). In: Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB. (eds). *Management of Genetic Syndromes* (4th ed). New Jersey: John Wiley and Sons, 2021: 629–649.

PRADER-WILLI SENDROMUNUN KLİNİK İZLEMİ

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Prader-Willi sendromu (OMIM 176270) en sık görülen zihinsel yetersizlik sendromlarından biri olup karakteristik bilişsel, nörolojik, endokrinolojik ve davranışsal klinik bulgularıyla erken bebeklikten itibaren tanınabilir. Obesitenin en sık görülen genetik şekli olarak bilinen bu hastalık 10.000-15.000’de bir görülür. Mikrodelesyon sonucunda oluştuğu saptanan ilk sendrom olduğu gibi, insanlarda genomik *imprinting* hastalığı olarak ilk tanınan ve uniparental dizomi nedeniyle oluşabildiği ilk anlaşılan sendromdur. Dolayısıyla, farklı genetik değişikliklerle ortaya çıkabilen, genetik heterojenite gösteren bir sendrom olma özelliğini taşır.

Multisistemik bir hastalık olan Prader-Willi sendromunun belli başlı özellikleri santral hipotoni, gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik, çocukluk çağında başlayan obesite, boy kısalığı, genital hipoplaziye ve gecikmiş puberteye neden olan hipogonadizm, kendine özgü yüz görünümü ve karakteristik bir davranış bozukluğudur. Bu özelliklerin ortaya çıkış sırası yönünden de tipik bir seyir izlenir. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu dönemindeki şiddetli hipotoni, hipoaktivite ve beslenememe sorunlarını, ilk yaş sonrasında önüne geçilmesi zor hiperfaji, hızlı gelişen obesite ve davranış sorunları izler. Geç çocukluk döneminden itibaren morbiditenin ve mortalitenin en önemli nedenleri obesite ve onunla ilişkili komplikasyonlardır. Morbidite ve mortalite ile obesite ilişkili komplikasyonlar arasında iyi gösterilmiş bir ilişki vardır ve etkilenmiş kişilerdeki mortalite hızı genel topluma göre her yaşta daha yüksektir. Ölüm tipik olarak dördüncü dekatta görülse de obesite yönünden iyi izlenen hastaların yedinci dekada kadar yaşadığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra erişkinlerin hayat kalitesini en çok düşüren semptomların davranışsal ve psikiyatrik sorunlardan kaynaklandığı bildirilmiştir.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Prader-Willi sendromuna yol açan bütün genetik mekanizmalar, 15q11q13 bölgesinde yer alan ve normalde sadece babadan ifade edilen genlerde ekspresyon kaybına yol açar.

- a. Hastaların %65-75'inde bu kayıp, paternal kromozomdaki yaklaşık 4 Mb büyüklüğündeki mikrolelesyona bağlıdır.
- b. Hastaların %20-30'unda ise her iki 15. kromozom anneden kalıtılmıştır (maternal uniparental dizomi).
- c. Geriye kalan %1-3 hastada ise paternal ekspresyonun kaybı, bu özelliği sağlamakla görevli *imprinting center* mutasyonlarına, delesyonlarına veya translokasyon gibi düzenlenmelerle ilgili genlerin disrupsiyonuna bağlıdır.

Genetik etiolojinin aydınlatılması hastalığın aile içinde tekrarlama riskini etkileyerek genetik danışmayı değiştirir.

Prader-Willi Sendromunda İzlenen Klinik Sorunlar

Büyüme ve beslenme sorunları

Hipotalamik disfonksiyona bağlı beslenme ve büyüme sorunları bu sendromun kardinal bulguları arasında en önemlisidir. Yeterli ve uygun beslenmenin idamesi her yaşta hasta bakımının odak noktasıdır.

Doğum ağırlığı ve boyu genellikle normal sınırlar içerisinde, ancak sağlıklı kardeşlerine göre daha düşük olabilir. Ancak infantil hipotoni beslenmenin önünde büyük bir engel oluşturur ve bebeğin kilo alamadığı hemen ilk aylarda görülür. Bebeklerin spontan uyanıp beslenme isteğiyle ağlamaları sağlıklı bebeklere göre azalmıştır. Uyandırıldıklarında bile hipotoni nedeniyle kuvvetli ememezler, emerken çabucak yorulurlar ve etkin bir emzirme neredeyse hiçbir zaman mümkün olmaz. Emmedeki zorluk nedeniyle birçok hasta özel meme başlarına, gavaj beslenmeye, besinlerin kalori içeriklerinin hesaplanmasına gereksinim duyar, ancak gastrostomi açılması genellikle gerekli olmaz.

Bebeklerin büyüme geriliği ve kilo alamama ile seyreden ortalama ilk altı aylarını, beslenmenin görece normal olduğu birkaç aylık veya yıllık kısa bir dönem izler. Bu dönemin ardından yine hipotalamik disregülasyona bağlı olduğu düşünülen ve doymama ile kendini gösteren şiddetli bir hiperfaji dönemi gelir; hastalar hızlıca obes olurlar. Beslenmedeki aşırılığa karşın boy uzamasında ya-

vaşlık bulunması bu sendrom için kuşku uyandırıcıdır. Altı yaşından itibaren hastaların neredeyse tümünde obesite görülür. Hiperfajiye ek olarak düşük kas kitlesinin ve istirahat halindeyken azalmış enerji harcamasının obesiteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Distal ekstremitelerin korunduğu trunkal tipte obesite gözlenir, vücut ağırlığı fazla olmayan hastalarda bile karın, kalçalar ve uyluklarda yağ birikimi vardır. Büyüme hormonu verilmeyen hastalarda boy kısalığı ve trunkal obesite hemen daima görülür. Özellikle pubertede beklenen normal büyüme atağı da ortaya çıkmadığından adolesan dönemde boy kısadır.

Obesite ve komplikasyonları en önemli morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturur. Tip 2 diyabet, kardiyopulmoner yüklenme, hipertansiyon, tromboflebit, hiperkolesterolemi, kardiyovasküler hastalık, obstrüktif uyku apnesi, kas iskelet sisteminin sorunları bunlardan sık karşılaşılan bazılarıdır.

Gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik

Yenidoğan döneminden itibaren hastalarda başlıca ve ilk bulgu şiddetli bir hipotonidir. Hemen bu dönemden itibaren hipoaktiviteye ve beslenme zorluğuna yol açan hipotoni nedeniyle motor basamaklarda görülen gecikme dikkat çekicidir (%90-100). Ortalama basamaklar normalin iki katı sürede kazanılır; oturma ortalama 12 ayda, yürüme ise 24 ayda sağlanır. Koordinasyon zayıflığı sık görülür. Erişkinler bile azalmış kas kitlesi ve tonusu ile birlikte hafifçe hipotonik kalırlar, üst gövdenin kuvveti özellikle azdır. Fizik tedavi gereksinimi ilk olarak bebeklikte değerlendirilmekle beraber ömür boyu dikkate alınmalıdır.

Dil gelişiminde de gecikme gözlenir. Artikülasyon bozuklukları, nazal tonda akıcı olmayan konuşma veya dil sürçmeleri görülse de sözel beceriler etkilenmiş kişilerin çoğunda korunmuştur.

Etkilenmiş kişilerin çoğunda hafif düzeyde zihinsel yetersizlik ve bilişsel anormallikler bulunur, zekâ bölümü 60-70 civarındadır. Hastaların yaklaşık %40'ında sınır veya düşük normal zekâ, yaklaşık %20'sinde ise orta zihinsel yetersizlik vardır. Bilişsel profil olarak sendroma özgü güçlü ve zayıf yönler gözlenmiştir; okuma, görsel-uzaysal beceriler ve uzun dönem bellek görece güçlü, aritmetik, ardışık işleme ve kısa dönem bellek görece zayıftır. Kelime bulmaca ve yapboz bulmacalarında oldukça beceriklidirler. Hastaların çoğu okuyup yazabilir ve basit matematik işlemlerini yapabilir. Özel eğitim fizik tedavi, konuşma terapisi, iş/meslek terapisi ve uygun bireysel eğitim bileşenlerini kapsamalıdır.

Davranış bozukluğu

Hiperfajinin başladığı erken çocukluk döneminden itibaren yemekle ilişkili olarak tipik bir davranış profili belirir. Hastaların %70-90'ında bu karakteristik davranış görülür. Aktif yemek arayışı, yemek olmayan şeylerin yenmesi, yiyecek aşırma veya yiyecek almak için para çalma gibi davranışlar özellikle yiyeceklere ulaşımı kısıtlanan hastalarda sık görülen ve aileleri zorlayan davranış özellikleridir. Öfke nöbetleri, inatçılık, karşı gelme bozukluğu, kontrol edici ve manipülatif davranış, kompulsif özellikler ve günlük rutinde yapılan değişikliklere alışma zorluğu belirgindir. Yalan söyleme, çalma ve agresif davranış özellikle büyük çocuklar ve erişkinlerde sık görülür. Davranış sorunlarıyla ilgili öneriler erken dönemde tüm aile bireylerini kapsayarak verilmeli, gereksinim duyulduğunda ailenin profesyonel yardıma başvurması sağlanmalıdır. Öneriler erken yaştan itibaren sınırların konmasını ve daha sonra da korunmasını sağlamaya yönelik olmalı, çözüm zorluğu bulunan konularda aileye yardımcı olunmalıdır.

Otizm spektrum bozuklukları %25 kadarında tanınabilir. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu da sık görülür ve erken başlangıçlıdır. Psikoz çocuk yaş grubunda bulunabileceği gibi, genç erişkin hastaların %10-20 kadarını etkileyebilir. Psikoz, kişilik değişiklikleri, depresyon bulguları yönünden aile bilgilendirilmelidir. Gereksinim halinde ruh sağlığı hekimlerinden yardım almaları sağlanmalıdır.

Nörolojik sorunlar

Hipotoni hem çocuklarda hem erişkinlerde klinik bulgudur. Hipotoni kas kitlesinde, tonusunda, gücünde ve koordinasyonunda azalma ile birlikte dir. Yenidoğanda letarji ve emmede zayıflık ile beraber beslenememe nedeniyle büyüme geriliğine yol açar. Hipotoni strabismus sıklığında artış ve skolyoz nedeni olabilir, osteoporoza katkıda bulunabilir. Hastaların %15'inde görülen hipotiroidi de hipotoniye katkıda bulunabilir.

Etkilenmiş kişilerin %5-10 kadarında nöbetler görülebilir. Genellikle tek ilaçla kontrol altına alınabilir. Otonomik sinir sistemi anormallikleri de bildirilmiştir. Azalmış tükürük akışı dış çürüklerine, kusma ve ağrı eşiklerinin yüksek oluşu önemli travmaların, yaralanmaların ve gastrointestinal sorunların geç teşhisine yol açabilir.

Endokrinolojik sorunlar

Hipotalamik-pitüiter aks yetersizliğinin birçok manifestasyonu izlenir. Büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadotropik hipogonadizm hemen her hastada görülür. Hipotiroidi (%25) ve santral adrenal yetmezlik (%60) riski de artmıştır. Santral adrenal yetmezlik erken ölümlere katkıda bulunabilir. Şiddetli ve önemli hastalıklar sırasında sabah erken saatlerde ACTH ve kortizol düzeylerinin ölçülmesi ve hidrokortizon tedavisi verilmesi gerekebilir.

Büyüme hormonu verilmeyen tüm hastaların boyu kısa ve büyüme hızı düşüktür, pubertal büyüme atağı gerçekleşmez. Büyüme hormonu tedavisine belirgin cevap verildiği, lineer uzama hızının ve final boyun arttığı, kas kitlesinin ve kas gücünün arttığı, kemik mineral dansitesinde düzelme olabildiği gösterilmiştir. Daha erken yaşta tedavi başlanan hastalarda yüz özelliklerinin ve vücut habitusunun daha normal ve diyet yönetiminin daha kolay olduğu bildirilmiştir. Tedavinin potansiyel yararları ve istenmeyen etkileri hakkında ailelere ayrıntılı bilgi verilmelidir. Tedavi öncesi tiroid hormonları bakılması, polisomnografi ve tonsilloadenoidektomi yapılması gereksinimi yönünden değerlendirilmelidir.

Hipogonadizm doğumda genital hipoplazi olarak görülür. Erkeklerde kriptorşidizm (%80-90), skrotal hipoplazi (%69) ve bazen küçük penis olarak, kızlarda labia minora ve klitoris hipoplazisi (%76) olarak görülür. Kız bebeklerde bu bulguların saptanması zor olabilir. Erkek bebeklerde kriptorşidizm için cerrahiden önce koryonik gonadotropin tedavisi denenebilir; bu tedavi skrotumda büyüme ve penis boyunda uzama yönünde de yararlı olabilir. Her iki cinsiyette pubertal gelişimin gecikmesi ile ergenlik döneminde de hipogonadotropik hipogonadizm dikkat çeker. Her iki cinsiyetten bireylerde erken adrenarş görülebilir (%15-20). Kızlarda genellikle telarş normal zamanında başlar ancak menarş gecikir veya hiç görülmez. Oligomenore veya çok geç menarş bildirilmiştir. Erişkinlerde cinsel aktivite nadirdir ve fertilité sadece iki hastada bildirilmiştir. Ancak yine de gerek cinsel yolla bulaşan hastalıklar gerek gebelik olasılığı nedeniyle, ergenlikte cinsel eğitim verilmelidir. Hormon replasman tedavisi muhakkak ilgili uzmanlara danışılarak ve hijyen, davranış, komorbidite yönünden değerlendirmeler yapılarak verilmelidir.

Diabetes mellitus obesitenin komplikasyonu olarak sık görülür. Bir çalışmada diyabet prevalansı %25 ve ortalama başlangıç yaşı 20 olarak bulunmuştur;

diyabetin ortaya çıkmasına obesitenin, aile öyküsünün ve büyüme hormonu eksikliğinin yatkınlık yarattığı ileri sürülmüştür.

Dermatolojik sorunlar

Hastaların yarısından fazlasında görülen en zor sorunlardan biri burun, rektum, vajen gibi organların mukozasından ve deriden parçalar koparılmasıdır. Yaralar aylarca açık kalabilir, skar dokusuyla veya pigmenter değişikliklerle iyileşebilir. Bu davranış anksiyete ve stresle artabilir. Prader-Willi sendromunda daha sonra kronik deri değişikliklerine dönüşen periferik ödem de sık görülür.

Solunum sistemi sorunları

Prader-Willi sendromu hastaları çeşitli nedenlerle solunum sorunlarına yatkındır; üst hava yolları ve toraks kaslarında hipotoni ve güçsüzlük, ayrıca obezite, skolyoz ve solunum dürtüsünde anormallikler vardır. Bunlara bağlı olarak akut pulmoner hastalık sırasında ve uykuda, apne ve hipoventilasyon görülebilir. Torasik kaslarda güçsüzlük nedeniyle restriktif akciğer hastalığı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Obstrüktif uyku apnesinin yanı sıra sirkadiyen ritimde bozulma, REM uyku anormallikleri, uyanamama ve hiperkapniye azalmış yanıt gibi uyku sorunları da görülebilir.

Dental sorunlar

Ortodontik sorunlar, tükürük akışında azalma ve buna bağlı çürük dişler sıklıkla bildirilmiştir.

Oftalmolojik sorunlar

Strabismus, albinoidizm, miyopi ve hiperopi sık görülür.

Prader-Willi Sendromlu Hastaların Klinik İzlemi

Prader-Willi sendromlu hastaların klinik izlemleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Kontroller ideal olarak yenidoğan döneminden sonra ilk yaş içerisinde 2, 4, 6, 9 ve 12 aylarda, daha sonra 15 ve 18 ayda, iki yaşından itibaren yıllık, beş yaşından sonra en geç iki yılda bir, tercihen yılda bir planlanmalıdır. Tablodaki birçok madde, yaşa uygun olmak kaydıyla, ilk tanı anında yapılmalıdır.

Yenidoğan dönemi: Hastaların erken bebeklikteki karakteristik özellikleri hipotoni, acıkarak spontan uyanma sıklığında azlık ve kuvvetsiz emme nedeniyle beslenme güçlükleri, gelişme geriliği ve hipogenitalizmdir. İlk değerlendirmede prenatal, antenatal öykü alınmalı, soy ağacı çizilerek önceki gebelikler ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Prenatal öyküde intrauterin dönemde başlayan hipotoni nedeniyle fetal hareketlerin az olduğu, fetal pozisyonun anormal olduğu, normal doğum başlamadığı için sezaryen yapılmak zorunda kalındığı öğrenilebilir.

Beslenme sorunları öyküyle ve yakın vücut ağırlığı takibiyle izlenmelidir. Bebek beslenmek için sağlıklı bebekler kadar sık ve spontan uyanıp ağlamayacaktır, bu nedenle annenin bebeği uygun aralıklarla uyarması ve beslemesi çok önemlidir. Emmeyi kolaylaştıran meme başları, tüple beslenme hemen daima gerekir.

Hastalar kriptorşidizm ve mikropenis yönünden değerlendirilmeli, intrauterin başlayan hipotoni nedeniyle gelişimsel kalça displazisi ve pes ekinovarus varlığı kontrol edilmelidir.

Aileye hastalığın seyri ve genetik temeli konusunda ayrıntılı bilgi verilerek soruları yanıtlanmalıdır. Aileye hasta bireylerin güçlü yönleri de vurgulanmalı ve olumlu deneyimlerden örnekler de verilmelidir. Aileler destek gruplarına yönlendirilmeli veya destek vermeyi kabul eden uygun hasta aileleriyle tanıştırılmalıdır. Olası beslenme sorunları ve uyku apnesi konusunda bilgilendirilmeli ve gereksinim halinde doktora başvurmaları sağlanmalıdır.

1 ay-1 yaş arası dönem: Bebeklikte santral hipotoni, letarji, emme ve yutma sorunları, bunlara bağlı beslenme güçlükleriyle birlikte büyüme geriliği vardır. Beslenme sorunları öyküyle ve yakın boy, vücut ağırlığı, baş çevresi ve boya göre vücut ağırlığı takibiyle hastalığa özgü büyüme eğrileri üzerinden izlenmelidir. Emmeyi kolaylaştıran meme başları, tüple beslenme, öğünlerin besin ve kalori içeriklerinin ayarlanması hemen daima gerekir. Hiperfaji dönemi başladıktan sonra ise öğünlerin kalorisi ve içeriği dikkatle ayarlanmalı, obezite gelişimine göre gerektiğinde kalori alımı kısıtlanmalıdır.

Gelişimsel basamakların değerlendirilmesi ve erken girişimler için gerektiği şekilde yönlendirme yapılması gereklidir. Davranışsal değerlendirme, ailenin zorluklar ve sınır konması hakkında bilgilendirilmesi, rutinlerin yerleştirilmesi bu yaş grubunda yapılmalıdır. Hastalar nöbet konusunda da sorgulanmalıdır.

Hipotoninin çok belirgin ve önemli bir bulgu olması nedeniyle persistan hipotonisi olan bütün bebeklerin bu hastalık için incelenmeleri önerilir. Erkek bebeklerde dış genitelya bulguları nedeniyle hipogonadizm daha kolay farke dilebilir. Kriptorşidizm genellikle cerrahi tedavi gerektirir ancak öncesinde skrotumun büyütülmesi amacıyla koryonik gonadotropin tedavisi denenebilir. Büyüme hormonu tedavisinin planlanması ve gerekli konsültasyonlar bu yaş grubunda yapılmalıdır. Hipotalamik disfonksiyon nedeniyle nedeni bulunamayan ateşler veya hipotermiler bulunabilir.

Strabismus bulunup bulunmadığı kontrol edilmeli ve hasta göz hekimine yönlendirilmelidir. Başka özel bir kontrendikasyon yoksa aşılar sağlıklı çocuklar için önerilen şema ile yapılmalıdır. Her kontrolde ailenin duygudurumu ve aile içi ilişkileri kabaca gözden geçirilmeli, ihtiyaç halinde profesyonel destek almaları sağlanmalıdır.

1-5 yaş arası dönem: Bu dönemde ilk olarak doymama, hiperfaji, hızlı kilo alımı, buna karşın boy kısalığı ortaya çıkar. Yeme dürtüsünün aşırılığı nedeniyle, yemek yeme davranışıyla ilgili sorunlar ve öfke nöbetleri başta olmak üzere çeşitli davranış sorunları bunu izler. Her kontrolde öykü ve fizik inceleme mutlaka gelişimsel basamakların ve davranışsal özelliklerin değerlendirilmesini, antropometrik ölçümlerle büyüme eğrisinin gözden geçirilmesini kapsamalıdır. Büyüme hormonu tedavisi verilen çocukların sağlıklı çocukların eğrilerine göre, tedavi almayanların ise Prader-Willi sendromuna özgü eğrilere göre izlenmesi önerilir.

Beslenme sorunları, yiyecek alımı ve yeme davranışı gözden geçirilmelidir. Kalori alımı sağlıklı yaşıtlı çocuklarla aynı olacak şekilde ayarlanmalı ve büyüme hızı da göz önüne alınmalıdır. Bebeklikte obes olmayan hastalarda bile vücut yağ oranı artmıştır. Doğum boyu ve vücut ağırlığı normal olsa da bebeklikteki beslenme güçlükleri ve büyüme hormonu eksikliği nedeniyle boy kısa kalmaya başlar. Dar ve aşağı eğimli omuzlar, trunkal obesite, genu valgum ve eklem yerlerinde kıvrımlar bulunmayan düz kenarlı tombul bacaklarla karakterize bir habitus bu dönemde belirgin hale gelir. Santral yağ birikimine bağlı kalın gövde ve proksimal kısımlarında daha tombul olan ekstremiteler, nispeten küçük eller ve ayaklar görülür.

Dismorfik yüz özellikleri de bu yaş döneminde daha belirgin olur. Hastaların yüzlerinde bitemporal darlık, dar burun kökü, badem şekilli gözler, kısa ve

ucu kalkık burun, üst dudağın ince, ağız köşelerinin aşağı dönük olduğu üçgen şekilli ağız dikkat çeker, diş mineleri hipoplazik ve tükürükleri yapışkan özelliktedir.

Gelişimsel değerlendirme her yıl yapılmalı ve hastanın gereksinim duyduğu şekilde bireyselleştirilerek uygun özel eğitimi alması sağlanmalıdır. Görme ve işitme muayenesi yıllık yapılmalıdır. Katarakt, strabismus ve nistagmus varlığında tekrar göz hekimlerine yönlendirilmelidir. Skolyoz ve diş çürükleri yönünden de her kontrolde değerlendirme yapılmalıdır. Tükürük salgısında ki azlık nedeniyle bu hastaların çürüklere daha yatkın olduğu ailelere açıklanmalı, diş fırçalama eğitimi ve düzenli diş hekimi kontrolleri önerilmelidir. Uykudan sık uyanma, huzursuz uyuma, gündüz uyuklama hali gibi bulgular sorgulanmalı, varsa hasta uyku hekimine yönlendirilmeli, aileye bu bulguların izlenmesi önerilmelidir.

Yaşamın ilk altı ayı boyunca beslenme güçlüğü varken, bundan sonra doyuma hissinin eksikliğiyle sürekli yemek yeme ve yemek arama davranışı belirir. Yiyeceğe ulaşabilmek amacıyla dolap karıştırma, yiyecek ve para çalma, bu nedenle yalan söyleme gibi davranış sorunları görülebilir. Hemen bu dönemden başlayarak tutarlı şekilde sınırların konması ve korunması, ilerleyen yaşlarda da bunun devam ettirilmesi hem anksiyete ve çelişkilerin azaltılması için hem de aşırı kilo alımının ve davranış sorunlarının kontrolü için çok önemlidir. Kontrolsüz kalori alımının önlenmesi amacıyla yiyecek dolaplarının kilitlenmesi, öğünlerdeki yemek miktarının kontrol edilmesi ve aktivite/egzersiz rutininin yerleştirilmesi önerilir. Öfke nöbetleri, agresyon, inatlaşma sıklığı, obsesif kompulsif bozukluk, psikotik bozukluklar da görülebilir. Ayrıca deri koparmak gibi kendine zarar verici davranışlar ve ağrıya duyarsızlık da görülür.

5-13 yaş arası dönem: Büyüme, beslenme, gelişim ve davranışlar daha önceki gibi izlenmelidir. Deri koparma, aşırı miktarlarda yemek yeme, evden kaçışlar bu yaş grubunda daha büyük sorun oluşturur. Özel eğitimden görülen yarar ve davranış sorunlarına yönelik kontrolün ne ölçüde sağlanabildiği sorgulanmalıdır. Görme muayenesi yılda bir, tiroid fonksiyonları iki yılda bir kontrol edilmelidir. Katarakt, strabismus ve nistagmus varsa tekrar göz hekimlerine yönlendirilmelidir. Skolyoz ve diş çürükleri de her kontrolde değerlendirilmelidir. Tükürük salgısındaki azlık nedeniyle bu hastaların çürüklere daha yatkın

olduğu ailelere tekrar açıklanmalı, diş fırçalama eğitimi ve düzenli diş hekim kontrolleri önerilmelidir. Uykudan sık uyanma, huzursuz uyuma, gündüz uyuklama hali gibi bulgular sorgulanmalı, gerekiyorsa hasta uyku hekimine yönlendirilmeli, aileye bu bulguların izlenmesi önerilmelidir.

Puberte kendiliğinden başlamayacağı için endokrinoloji uzmanlarıyla beraber izlenmesi gerekir. Erken çocukluktan başlayan obesite nedeniyle tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyopulmoner rahatsızlıklar, uyku apneleri, tromboflebit gibi obesite komplikasyonları önemli morbiditeye neden olur.

13-21 yaş arası dönem: Beslenme sorunları ve büyüme önceki dönemlerdeki gibi izlenmelidir. Özel eğitimden görülen yarar ve davranış sorunlarına yönelik kontrolün ne ölçüde sağlanabildiği her kontrolde sorgulanmalıdır. Görme muayenesi yılda bir, tiroid fonksiyonları iki yılda bir kontrol edilmelidir. Erişkin yaştaki yaşamı için hastanın gereksinim duyacağı kişisel bakım, sorun çözme, yardım isteme ve sorumluluk duyma gibi yaşa uygun becerilerinin ele alınması, geliştirilmesi; menstrüel hijyen ve üreme sağlığı konusunda bilgi sahibi olmasının sağlanması bu yaş dönemindeki konulardır. Hipogonadotropik hipogonadizm prenatal başlangıçlıdır, pubertenin gecikmesine neden olur ve erişkin yaşta da devam eder.

Uyku apnesi ve ağrıya duyarlılığın azalması ile obesitenin komplikasyonları erişkin yaşa uzanan morbidite unsurları olacağı için bu konularda hastanın eğitimi çok önemlidir. Bu sendromdan etkilenmiş hastaların nadiren kusmaları ve ağrı toleranslarının yüksek olması, özellikle aşırı miktarda yemek yeme ataklarından sonra intestinal nekroz riskini artırmaktadır. Pubertenin gelişimi, kalp yetmezliği, periferik ödem, psikoz, depresyon, obsesif-kompulsif hastalık ve skolyoz gelişimi, ayrıca deri bütünlüğü ve görme her vizitte kontrol edilmelidir.

Erişkin yaş: Erişkin yaşta kilo alımının izlemi, obesite ve komplikasyonlarının izlemi, davranış sorunları ve psikiyatrik morbiditenin izlemi için en azından iki yılda bir izlem önerilir. Kalp yetmezliği, periferik ödem, diyabet, hipertansiyon, ortopedik sorunlar ve uyku apnesi bunlardan bazılarıdır. Erişkin yaşta 2 yılda bir kemik dansitometrisi çektilmelidir.

Kişisel bakım, sorumluluk üstlenme, sosyal yaşam konularında eksikler tamamlanmaya çalışılmalıdır. Cinsel aktivitenin düşük olduğu varsayılmakla

beraber, cinsel yaşam ve üreme sağlığı konusunda gerekli bilgiler sağlanmalıdır. Her iki cinsiyetten bireylerin hemen tamamı infertildir; kadınlarda iki gebelik bildirilmiştir. Bu nedenle maternal aktarılabilecek 15q11q13 delesyonuna bağlı olarak Angelman sendromlu bebek doğması riski konusunda da bilgi verilmelidir.

Erişkin yaşta obesite komplikasyonları yaşamı sınırlayan en önemli hastalık grubudur. Bunun dışında uyku apnesi, yiyecek tıkaçları nedeniyle boğulmalar, gastrik nekroz, aşırı yeme atakları sonrası gastrointestinal perforasyon gibi ölüm nedenleri de bildirilmiştir. Ölüm oranının yıllık %3 olduğu, gelişimsel gecikmeleri bulunan diğer sendromlara göre bu hastalıkta ölüm riskinin 6 kat daha fazla olduğu da bildirilmektedir.

Tablo II. Prader-Willi sendromunda klinik izlem

	Tanı	Yenidoğan	1-12 ay	1 yaş	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş	Erişkin
Genetik testlerle klinik tanının doğrulanması (FISH, MLPA, vb)								
Beslenmenin ve ilişkili sorunların değerlendirilmesi (GER, emmeme, konstipasyon)			H		Y	Y	Y	2Y
Büyüme izlemi (Hastalığa özgü büyüme eğrileri üzerinde)			H		Y	2Y	2Y	2Y
Obesite kontrolü; VA, VKİ, diyet ve aktivite değerlendirilmesi					Y	Y	Y	2Y
Diyetisyen önerileri; uygun kalori ve besin içeriğinin sağlanması					Y	2Y	2Y	2Y
Büyüme hormonu tedavisi için değerlendirme								
Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi					Y	2Y	2Y	2Y
Tip 2 diabetes mellitus ve hiperlipidemi için değerlendirme, obes hastalarda					Y	Y	Y	Y
Fizik tedavi gereksinimi için değerlendirme					Y	2Y	2Y	2Y
Gelişimin değerlendirilmesi, erken girişim için yönlendirme					Y			
Göz muayenesi (görme, strabismus)					Y	Y	Y	Y
İştahın değerlendirilmesi					Y	2Y	2Y	2Y
Uyku apnesi yönünden sorgulama ve gerektiğinde uyku tetkiki					Y	Y	Y	Y
İnmemiş testis, mikropenis ve genital hipoplazi için değerlendirme			H					
Gelişimsel kalça displazisi için değerlendirme								
Skolyoz gelişimi için değerlendirme			H		Y	Y	Y	Y
Diş sağlığı yönünden değerlendirme			H		Y	Y	Y	Y
Derinin değerlendirilmesi, gerekirse dermatolojiye yönlendirme					Y	Y	Y	Y
Davranışsal ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi					Y	2Y	2Y	2Y
Kişilik değişiklikleri, psikoz ve depresyon bulguları için değerlendirme								
Eğitim yönünden değerlendirilmesi, bireysel eğitim / okul planı yapılması					Y	2Y	2Y	
Pubertal gelişimin ve hormon replasman tedavisinin değerlendirilmesi								
Puberte dönemindeki fiziksel ve psikosozal değişimlerin değerlendirilmesi							2Y	
Kemik mineral dansitometrisi							2Y	2Y
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması								
İlk olarak bu yaşta uygulama								
Daha önce yapılmadıysa								
Kontrol sıklığı: H, her kontrolde; G, gereksinim halinde; Y, yıllık kontrol; 2Y, iki yılda bir kontrol; 3Y, üç yılda bir kontrol								

FISH: fluoresan in situ hibridizasyon; MLPA: multiplex ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu; GER: gastroözofageal reflü; VA: vücut ağırlığı; VKİ: vücut kitle indeksi

KAYNAKLAR

1. Akefeldt A, Tornhage CJ, Gillberg C. A woman with Prader- Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:789-790.
2. Boer H, Holland A, Whittington J, Butler J, Webb T, Clarke D. Psychotic illness in people with Prader-Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet* 2002; 359:135– 136.
3. Butler JV, Whittington JE, Holland AJ, Boer H, Clarke D, Webb T. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 248– 255.
4. Butler MG, Sturich J, Lee J, et al. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011; 127: 687–695.
5. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 3-13.
6. Cassidy SB, McCandless SE. Prader-Willi syndrome (Chapter 42). In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 625-650.
7. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14(1):10–26.
8. Clarke DJ, Boer H, Chung MC, Sturmey P, Webb T. Maladaptive behaviour in Prader-Willi syndrome in adult life. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 159– 165.
9. Clarke DJ, Boer H, Whittington J, Holland A, Butler J, Webb T. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 358– 362.
10. Curfs LM, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1992; 28: 99– 104.
11. Crino A, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 327-333.
12. de Lind van Wijngaarden RF, Otten BJ, Festen DA, et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1649-1654.
13. Dykens EM, Cassidy SB. Prader-Willi and Angelman syndrome: Cognitive and behavioral phenotypes. In: *Genetics Neurobehavioral Disorders*, Fisch GS, ed. Totowa, NJ: Huniana Press, 2002.
14. Dykens EM, Cassidy SB. Correlates of maladaptive behavior in children and adults with Prader- Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 60: 546– 549.
15. Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash L. Profiles, correlates and trajectories of intelligence in individuals with Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1125–1130.

16. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, Evans EJ, Tonge BJ, Taffe J. Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 2006; 111: 193– 198.
17. Günay-Aygün 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.
18. Lewis BA, Freebairn L, Heeger S, Cassidy SB. Speech and language skills of individuals with Prader-Willi syndrome. *Am J Speech Lang Pathol* 2002; 11: 1– 10.
19. Malich S, Largo RH, Schinzel A, Molinari L, Eiholzer U. Phenotypic heterogeneity of growth and psychometric intelligence in Prader-Willi syndrome: variable expression of a contiguous gene syndrome or parent-child resemblance? *Am J Med Genet* 2000; 91: 298– 304.
20. McCandless SE; Committee on Genetics. Clinical report – Health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011;127(1):195-204.
21. Miller JL, Goldstone AP, Couch JA, et al. Pituitary abnormalities in Prader-Willi syndrome and early onset morbid obesity. *Am J Med Genet A* 2008;146A: 570–577.
22. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989; 342: 281– 285.
23. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:209-217.
24. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Graem N, Ostergaard JR, Brondum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: A case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatr* 2001; 90:455-459.
25. State MW, Dykens EM, Rosner B, Martin A, King BH. Obsessive-compulsive symptoms in Prader-Willi and ‘Prader-Willi-Like’ patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 329– 334.
26. Veltman MW, Craig EE, Bolton PF. Autism spectrum disorders in Prader-Willi and Angelman syndromes: a systematic review. *Psychiatr Genet* 2005; 15: 243– 254.
27. Vogels A, De Hert M, Descheemaeker MJ, et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 127: 238– 243.
28. Wiesner GL, Bendel CM, Olds DP, et al. Hypopigmentation in the Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1987; 40:43 1-442.
29. Wilson GN, Cooley WC. Chapter 9 Chromosome microdeletion syndromes. In: *Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000, 191-218.
30. Yee BJ, Buchanan PR, Mahadev S, et al. Assessment of sleep and breathing in adults with Prader- Willi syndrome: a case control series. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:713-718.

RETT SENDROMUNUN KLİNİK İZLEMİ

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Rett sendromu (OMIM 312750) kızlarda en sık görülen genetik nedenli nörogelişimsel hastalıktır. Tipik klinik tablosu ilk 6-18 aydaki normal gelişim basamaklarını takiben erken nörolojik regresyon nedeniyle bilişsel, sözel, ince ve kaba motor yetiler ile iletişimin kaybıdır. Otonomik disfonksiyon ve nöbetler sıklıkla eşlik eder. Tüm toplumlarda benzer sıklıkta ve yaklaşık 15.000-20.000 canlı kız doğumda bir görülür. Rett sendromu %95 oranında Xq28 bölgesinde yer alan *MECP2* geni mutasyonları nedeniyle oluşur.

Rett sendromu tanısı klinik olarak konur. Tanı hastalığın kendine özgü seyrini temel alan ve 2010 yılında Neul ve arkadaşları tarafından gözden geçirilen tanı kriterlerine dayanarak konmaktadır (Tablo I). Bu özgün seyirde 4 evre ayırt edilebilir.

1. *Erken başlangıçlı durgunluk dönemi:* Altı-18 ay arasında başlar. Bebeğin iletişim davranışında ani değişiklikler ve çevreye ilgisinde azalma izlenir. Huzursuzluk ve sık ağlama olabilir. Gelişim devam eder, ancak yavaşlayarak geri kalır. Oturabilir, kendini oturur pozisyonda öne çekerek ilerleyebilir ama emekleme ve yürüme basamakları edinilmez. Hecceleme ve sözcük edinme görülse de yaşıtlardan geridir.
2. *Hızlı gelişimsel gerileme (regresyon) dönemi:* Bu döneme geçiş 1-4 yaş arasında izlenir. Genellikle ani gelişen apati ile, ancak bazen de yavaş ilerleyen bir regresyon dönemi gibi başlar. Gece ağlamaları, insanlara ve objelere ilgi azlığı vardır, ancak açıklayıcı bir pediatrik neden bulunamaz. Ani apati halini kişilik değişikliği izler. Stereotipik el hareketleri, hipersalivasyon, hiperventilasyon ve baş çevresinde persentil kaybı görülebilir.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

3. *Durağan dönem:* Regresyon dönemi sona erdiğinde başlar. Hasta yürüme yetisini kazandıysa bunu sürdürebilir, hatta bazıları kazanmadıysa da yürümeyi öğrenebilir. Amaçlı el hareketleri kaybedilir. Bükme, ovuşturma, çırpma ve vurma şeklinde el stereotipileri belirginleşir. Solunum ve uyku düzensizlikleri, periferik vazomotor bozukluklar, diş gıcırdatma, ağlama ve gece gülme atakları, yoğun göz teması ortaya çıkabilir.
4. *Geç motor kötüleşme dönemi:* Genellikle on yaşından sonra başlar. Mobilitenin azalması ile karakterizedir. Anlama yetisinde ve iletişimde herhangi bir azalma olmazken motor kapasite azalır, ayrıca stereotipik el hareketlerinde de azalma olabilir. En ileri evrede dahi göz teması ve göz dikme davranışı korunur.

Bu tipik nörogelişimsel seyri içerisinde hastalarda çeşitli sistemik sorunlar da izlenebilir.

Rett Sendromunda İzlenen Klinik Sorunlar

Beslenme ve büyüme sorunları

Rett sendromlu hastalarda büyüme geriliği yaygındır. Doğumda boy ve vücut ağırlığı doğum haftasına göre normaldir. Tipik Rett sendromunda karakteristik olarak baş çevresinde erken dönemde persentil kaybı olduğu, ardından ilk iki yıl içinde lineer büyümenin durakladığı gözlenir. Baş çevresi 4 yaşında, boy ve vücut ağırlığı da iki yaşından itibaren giderek 3 persentil altına düşer. Baş çevresi 8 yaşından itibaren -2 ve -3 standart sapma arasına sabit olarak yerleşir. Hastalığın genellikle başka genlerdeki mutasyonlarla oluşan atipik formlarında antropometrik ölçümlerin seyri böyle olmayabilir.

Büyüme geriliğinden büyük ölçüde beslenme sorunları sorumlu tutulur. Çiğneme ve yutma fonksiyonlarının gelişimi sıklıkla gecikmeli ve sorunludur. Özellikle dilin orta ve arka bölgesindeki hareketlerin azalmış olması yüzünden besinlerin farinkse erken döküldüğü ve aspirasyon riski olduğu düşünülmektedir. Nörolojik sorunları daha ağır olan hastalarda beslenme daha kötü etkilenir ve malnütrisyonla yatkın olurlar.

Gastrointestinal motilite bozuklukları da sık görülür. Hastaların çoğu gastroözefageal reflü, hava yutma, kusma, konstipasyon gibi sorunlarla karşıla-

şır. Birçok hasta multivitamin ve mineral desteklerine, kalori açısından destekleyici mamalara ihtiyaç duyarken, hastaların bir kısmında gastrostomi ile beslenme gereksinimi ortaya çıkar. Özellikle solunumsal anormallikleri olan hastalarda günlük sıvı ve enerji gereksinimi artmış olabilir.

Gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik

Hastaların tümünde zihinsel yetersizlik görülür, ancak konuşamama, kısa dikkat süresi ve çevreye ilgisizlik nedeniyle test yapmak zordur. En tipik olan edinilmiş becerilerin kaybı ve regresyondur. Konuşma yetisi çoğunlukla erken dönemde kaybedilir ve ileri evrelerde iletişim sadece yüz ifadeleri ya da vücut dili ile sağlanmaya çalışılır. İletişim kurabilmek amacıyla göz dikme davranışı çok tipiktir, ağır etkilenmiş hastaların bile göz temasıyla ailelerine isteklerini, tercihlerini anlatabildikleri bilinmektedir. Aileler genellikle kızlarının sanıldığından daha fazlasını anladığına emindirler. Bu yetenek belirli durumlara özgü olabileceği gibi, aile bireylerinin yüz ifadelerinin veya duygusal davranışlarının katkısıyla da olabilir. Bazı hastalarda konuşma kısmen korunabilir veya hastalar üçüncü evreye ve erişkin yaşa kadar yeni sözcükler öğrenebilirler.

Davranış özellikleri

Göz dikme ve gözle işaret etme davranışı çok özeldir ve diğer ağır zihinsel yetersizlik ya da otizm spektrum bozukluğu nedenlerinden ayırt ettiricidir. Hastaların özellikle üçüncü evrede ve erişkin yaşamda neşeli ve oyuncu oldukları bilinir.

Rett sendromlu hastalarda uyku düzensizliği, periyodik gece uyanmaları, gece ağlama, gülme ve çılgılık atma atakları, uyku süresinde kısalık ve sabahları erken uyanma sık görülür. Uyku bozuklukları yaşla değişim gösterebilir ancak erişkin yaşta da devam eder. Geceleri olan uyku sorunlarını telafi ettiği düşünülen kısa süreli gündüz uykuları izlenebilir.

Nörolojik sorunlar

Hastalar sıklıkla vücut hareketleri, el çırpma, uzanma, cisimleri atma, öfke nöbetleri şeklinde bazı stereotipik hareketler geliştirirler. Özellikle orta hatta yapılan el çırpma, ovalama, ovuşturma, vurma, elleri ağza götürme, parmakları bükme ve sıkma şeklinde stereotipik el hareketleri hastalığın karakteristik

özelliklerindendir (%100). Bunlar dikkat dağıtarak ve konsantre olmayı zorlaştırarak iletişim becerilerini daha da bozabilirler. Ekstrapiramidal hareket ve duruş bozuklukları (%100), geniş tabanlı yürüme, apraksi ve ataksi sık görülür. Hastalarda bruksizm (%97), ayrıca salya akıtma, okülojirik krizler, mimiklerde azalma da bildirilmiştir.

Beyin sapı aktivitesindeki bozukluklar nöbetlerle karıştırılabilir. Göz kırıştırmaya, yüzde seyirmeler, boş bakmalar, tetani ile giden hipokapneik ataklar, çılgılık atma ve gülme atakları buna bağlı olabilir. Tuhaf davranışların kısmen kas tonusunda bozulma veya gizli distoni ile birlikte olduğu gözlenebilir. Ergenlerde ve erişkinlerde görülebilen çılgılık atma ataklarının beyinden köken alan ve organik nedeni bulunmayan bir ağrı algısıyla ilişkili olabileceği, epileptik atak olmadığı, sakinleştirme ve dinlendirme yoluyla giderilebildiği kabul edilir.

Otonomik disfonksiyon yüzeysel veya zorlu solunuma ve komplikasyonlarına yol açabilir. Parasempatik sistemin zayıf gelişimi ve sempatik sistemin baskınlığı benzersiz bir sempatovagal dengesizliğe yol açar. Beyin sapında bütünleştirici inhibisyonun eksikliği uygun kardiyovasküler düzenlemenin yapılamamasına ve kardiyovasküler olaylara yol açar. Çoğu hastada otonomik bozukluğun göstergesi olarak soğuk ve mor ekstremiteler görülür.

Epileptik nöbetler literatürde %60-94 gibi farklı sıklıklarda bildirilmiştir. Nöbetler genellikle dört yaşından sonra başlar ve prevalans yaşla artar. Erişkin yaşta nöbet şiddeti azalır. Hastalarda absans ve klonik nöbetler dışında tüm nöbet tipleri gözlenmiştir, ancak jeneralize tonik klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerin en sık görüldüğü bildirilmiştir. Epileptik nöbetler stereotipik hareketlerle karışabilir ve tanınamayabilir; ayırım için elektroensefalografi kullanışlı bir araçtır. Epileptik nöbetlerin tedavisinde çeşitli antikonvülzanlar, dirençli vakalarda ise ketojenik diyet, vagal sinir stimülasyonu gibi yöntemler kullanılabilir. Nöbetler hastaların yarısında kontrol altına alınabilir, dirençli nöbetler genellikle baş büyümesi belirgin şekilde duraklayan hastalarda görülür.

Solunum sistemi sorunları

Hastalarda uyanıklık sırasında hiperventilasyon atakları ve apne görülebilir. Solunum sorunlarının korteksin ventilasyon üzerindeki etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Rett sendromlu hastalarda üç farklı solunum fenotipi vardır ve asıl patofizyoloji karbondioksit atılımının kontrolündeki bozukluktur. İlk feno-

tip, parsiyel karbondioksit basıncı sabit düşük olan ve kronik solunumsal alkalozu olan zorlu solunum yapanlardır. İkinci fenotip, parsiyel karbondioksit basıncı sabit yüksek olan ve kronik solunumsal asidozu olan zayıf solunum yapanlardır. Üçüncü tip ise apnöstik solunum yapanlardır. Bu hastalarda geç ve yetersiz karbondioksit atılımı vardır. Otonomik beyin sapı fonksiyonlarının güçlü şekilde uyarılmasından kaynaklanan Valsalva manevrası ise hastanın klinik durumunun bozulmasına yol açabilir ve epileptik nöbetlerle karışabilir.

Hiperventilasyon ataklarının tedavisinde magnezyum kullanabilir. Magnezyum tedavisi ile ayrıca nöbetler, stereotipik el hareketleri ve ajitasyon davranışlarında da azalma olduğu bildirilmiştir.

Ortopedik sorunlar

Okul yaşlarından itibaren skolyoz gelişebilir. Kas tonusundaki asimetriye, distoniye ve kas erimesine bağlı olarak değişken şiddette ve progresyon hızında oluşur. Ambulatuvar olmayan, distoninin daha şiddetli olduğu hastalarda skolyoz daha hızlı ilerler. Skolyozun ilerlemesi erişkin yaşta da devam eder. Ambulatuvar hastalarda ise kifoz daha çok görülür.

Kas tonusunun, postürün ve eklem deformitelerinin yakın izlemiyle ve zamanında alınacak düzeltici önlemlerle yürüme daha uzun süre korunabilir. Kalçanın fleksör ve addüktör kaslarındaki anormal kas tonusu özellikle yürümeyen kızlarda kalça dislokasyonuna yol açabilir. Kemik kırıkları riski topluma göre daha fazladır. Bu duruma yol açan osteopeni, ağır kliniğe yol açan mutasyonlara ve antiepileptik ilaç kullanımına bağlanmıştır.

Gastrointestinal sorunlar

Gastroözefageal reflü ve azalmış intestinal motiliteye bağlı konstipasyon sık görülür. Valsalva solunum paterni yüzünden hava yutma ve buna bağlı gaz nedeniyle karın şişliği, normal beslenme ve genel konfor önünde engel oluşturabilir.

Dental sorunlar

Oldukça sık görülen ve minör kriterler arasında yer alan diş gıcırdatma dişlerde aşınmalara neden olabilir. Parmak emme, ısırma, ağız solunumu ve salya akışı sık görülür. Bunlar dışında dişlerin sayısı, büyüklüğü, şekli, sürmesi gibi yönlerden anormallikler izlenmez.

Kardiyolojik sorunlar

Hastalarda otonomik sinir sistemindeki bozukluklar nedeniyle kardiyak elekt-riksel aktivitenin stabil olmaması, aritmiler, kalp hızındaki değişkenliğin azal-ması ve QT uzaması sık görülür. Ani ölüm de genel toplumdan on kat daha sık görülür.

Oftalmolojik sorunlar

Strabismus sık görülür. Ayrıca ajitasyon anlarında kendine vurma nedeniyle, darbelere ikincil edinsel katarakt bildirilmiştir.

Tablo 1. Rett Sendromu için 2010 yılında gözden geçirilen tanı kriterleri

Baş çevresi büyümesinde postnatal azalma olursa Rett sendromu tanısı düşünülmelidir.
Tipik (Klasik) Rett sendromu için gereken kriterler
- Gerileme dönemini takiben ortaya çıkan iyileşme dönemi ya da durağan dönem - Tüm ana kriterlerin sağlanması ve dışlayıcı kriterlerden hiçbirinin olmaması - Tipik hastalıkta çoğunlukla bulunmasına karşın destekleyici kriterler gerekli değildir.
Atipik (Varyant) Rett sendromu için gereken kriterler
- Gerileme dönemini takiben ortaya çıkan iyileşme dönemi ya da durağan dönem - Dört ana kriterden en az ikisinin varlığı + On bir destekleyici kriterden beşinin varlığı
Ana kriterler
- Amaçlı el hareketlerinin kısmen ya da tamamen kaybı - Kazanılmış konuşmanın / sözcüklerin kısmen ya da tamamen kaybı - Duruş anormallikleri: Bozulma (dispraksi) ya da kaybetme - Stereotipik el hareketleri (elleri kıvrırma, sıkma, birbirine vurma, alkışlama, elleri ağıza sokma, ovma şeklinde otomatizmalar)
Tipik (Klasik) Rett sendromu için dışlama kriterleri
- Travmaya (perinatal ya da postnatal) ikincil beyin hasarı, nörometabolik hastalıklar, nörolojik problemlere yol açacak ağır enfeksiyonlar - Hayatın ilk altı ayında ağır şekilde anormal psikomotor gelişme
Atipik (Varyant) Rett sendromu için destekleyici kriterler
- Uyanıkken solunum anormallikleri - Uyanıkken diş gıcırdatma - Bozuk uyku düzeni - Anormal kas tonusu - Periferik vazomotor bozukluklar - Skolyoz / kifoz - Büyüme geriliği - Küçük, soğuk el ve ayaklar - Uygunsuz gülme / çılgık atma atakları - Ağrıya azalmış cevap - Yoğun göz teması - ‘göz dikme davranışı’

Rett Sendromlu Hastaların Klinik İzlemi

Rett sendromlu hastaların klinik izlemleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Kontroller ideal olarak yenidoğan döneminden sonra ilk yaş içerisinde 2, 4, 6, 9 ve 12 aylarda, daha sonra 15 ve 18 ayda, iki yaşından itibaren yıllık, beş yaşından sonra en geç iki yılda bir, tercihen yılda bir planlanmalıdır. Tablodaki birçok madde, yaşa uygun olmak kaydıyla, ilk tanı anında yapılmalıdır.

Yenidoğan dönemi ve ilk bir yaş: Yenidoğan dönemi ve ilk 6-18 ay normal seyreder. Hastalar normal zamanda, normal ölçülerde ve anomalisiz doğarlar. İlk yaş içerisinde bebekler asemptomatik olmakla beraber, retrospektif incelemelerde hastaların bu dönemde yaşıtlarına göre daha hipotonik oldukları, gelişimlerinin optimum olmadığı, gelişmekte olan göz-el koordinasyonunun yetersiz olduğu görülmüştür.

Tanı almış hastalarda ilk yaş içerisinde hastaların büyümesi yakın izlenmeli, her vizitte boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçülmeli, standart büyüme eğrileri kullanılmalıdır. Çiğneme, yutma fonksiyonları değerlendirilmeli, varsa gastrointestinal sorunlar ele alınmalıdır.

Erken başlangıçlı durgunluk dönemi bu yaş grubunda başlar; bebeğin iletişim davranışında ani değişiklikler ve çevreye ilgisinde azalma izlenir. Huzursuzluk ve sık ağlamalar da olabilir. Bunlar herhangi bir organik nedenin atlanmaması için iyi bir öykü alınmasını ve fizik muayene yapılmasını zorunlu kılar; otit, idrar yolu enfeksiyonları, kolik ve diş sürmesi gibi olasılıklar dışlanmalıdır. Gelişimdeki duraklamanın saptanması için ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Bebekler desteksiz oturmayı edinebilir ancak emeklemez ve yürümezler, bunun yerine oturur pozisyonda kendilerini öne çekerek ilerleyebilirler. Hecceledikleri ve yeni sözcükler edindikleri izlenebilir ancak yine de gelişmeleri sağlıklı yaşıtlarına göre geridir.

Tanıda ayrıntılı prenatal, antenatal öykü alınmalı, soy ağacı çizilerek önceki gebelikler ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Aileye hastalığın genel seyri ve manifestasyonları, olası riskleri ve komplikasyonları anlatılmalı ve genetik temeli konusunda ayrıntılı bilgi verilerek soruları yanıtlanmalıdır. Ailelere hasta bireylerin güçlü yönleri vurgulanmalı ve olumlu deneyimlerden örnekler verilmelidir. Aile varsa destek gruplarına yönlendirilmeli veya destek vermeyi kabul eden uygun hasta aileleriyle tanıştırılmalıdır. Özel başka bir kontrendikasyon yoksa aşılamalar sağlıklı çocuklara önerilen şema uyarınca yapılmalıdır.

1-5 yaş arası dönem: Hastalıkta hızlı regresyon evresi genellikle 1-4 yaş arasında başlar. Başlangıç en sık olarak ani gelişen ve birkaç hafta sürebilen apatinin ve ağlamaların ardından, davranış ve huy değişikliklerine, insanlara ve objelere ilgi azlığına ilerler. Kaba motor, ince motor ve dil becerilerinde kayıp, stereotipik el hareketleri izlenir. Oyunların araştırıcı niteliği kaybolmuş, oyuncaklara uzanma ve tutma son bulmuş, bunun yerine saç çekme veya başına vurma gibi anlamsız davranışlar gelmiştir. Geceleri ağlama, sık enfeksiyon geçirme, nedeni bilinmeyen ateşler bu dönemde görülebilir ve gerilemenin nedeni olarak başka bir hastalığı işaret ettiği sanılabilir. Hastalarda el bileklerinin ve parmaklarının tuhaf postürlerde tutulduğu, perioral kaslarda seyirmeler, hipersalivasyon ve hiperventilasyon gibi bulgular da belirebilir. Gelişim basamakları, gerileme, amaçlı el hareketlerinin varlığı, dil gelişimi, konuşma yetisi, bunların kaybedilme zamanı, hareket bozuklukları, stereotipik el hareketleri, uyku düzeni, nöbet öyküsü ya da nöbet benzeri hareketlerin varlığı, solunum anormallikleri, brüksizm açısından ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır. İşitme ve görme problemleri eşlik edebileceği için işitme testi ve görme muayenesi yapılmalıdır.

Her vizitte beslenme öyküsü ve gastrointestinal yakınmalar gözden geçirilmeli, hastanın baş çevresi, boy ve vücut ağırlığı persentilleri ölçülmeli ve standart büyüme eğrileri üzerinden önceki ölçümleri ile karşılaştırılarak büyüme hızı değerlendirilmelidir. Hastaların önce baş çevresi persentilinde düşüşün ardından vücut ağırlığı ve boyda da geri kaldıkları izlenir.

Çiğneme ve yutma fonksiyonlarının gelişiminde ve kontrolünde gecikmeler bulunabileceği için bunlar değerlendirilmeli, hava yutma, yeterli beslenememe, kusma, gastroösefageal reflü, konstipasyon gibi gastrointestinal sorunlar ele alınmalıdır. Günlük kalori alımı hesaplanması ve uygun kalori desteği önerileri için diyetisyen görüşmesi sağlanmalıdır. Enerji dengesinde istemsiz hareketlerin, anormal solunum paterninin ve epilepsinin etkisini değerlendirmek de gerekebilir. Büyüme geriliğinin hastalığın doğal özelliği olması nedeniyle büyüme geriliğinin önüne geçilemese de beslenme ve kalori desteği uygun şekilde yapılmalı, gerekirse gastrostomi gündeme gelmelidir.

Kalp ritim anormalliklerini, kalp hızındaki değişkenliği ve QT mesafesini değerlendirmek için tüm hastalara elektrokardiyogram çekilmeli, gereken hastalara Holter monitorizasyonu yapılmalı ve uzun QT aralığı saptanması durumunda hastalar kardiyoloji hekimine yönlendirilmelidir. Kalbin olası yapısal anomalileri açısından hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

5-13 yaş arası dönem: Dört-beş yaşlarından itibaren hastalığın üçüncü evresi olan durağan dönem başlar. Yürüme yetisini kazanan hastalar bunu sürdürülebilir, kazanmayan hastalardan bazıları da yürümeyi öğrenebilir. Ancak amaçlı el hareketlerinin kaybı ve el bükme, ovuşturma, çırpma ve vurma şeklinde stereotipiler belirginleşir. Yine de hastalar aileleri tarafından çevreye daha ilgili, iletişime daha açık, hastalık öncesi kişiliklerine geri dönmüş gibi görülmürler. Gözle işaret ederek istediklerini anlatma, yoğun göz teması kurma ve gözünü dikerek bakma dönemi başlamıştır. Önceki dönemde hafifçe başlayan solunum düzensizliği, periferik vazomotor bozukluklar, uyku düzensizlikleri, diş gıcırdatma, nedensiz ağlama atakları, gece gülmeleri, ani ajitasyonlar bu dönemde artabilir. Asimetrik distonik postür nedeniyle hızlı gelişen ve genellikle cerrahi düzeltme gerektiren skolyoz başlayabilir. Eklem kontraktürleri gelişebilir ve fizik tedavi yapılmazsa ilerleyebilir. Nöbetler görülebilir.

Üçüncü evrenin onyıllar sürebildiği, bu dönemde hastaların yine de yeni kişileri, yeni durumları öğrenebildikleri bilinir. Bununla beraber, yürümenin kaybıyla genellikle on yaşından sonra başlayan dördüncü evre ise geç motor kötüleşme dönemidir. Anlama yetisinde ve iletişimde herhangi bir azalma olmaksızın motor kapasite ve kas kitlesi azalır, ekstremiteler deformiteleri şiddetlenir. Stereotipik el hareketleri bile azalır ve basitleşir. Ancak en ileri evrede dahi göz teması ve göz dikme davranışı korunur.

Her vizitte beslenme öyküsü ve gastrointestinal yakınmalar gözden geçirilmeli, hastanın baş çevresi, boy ve vücut ağırlığı persentilleri ölçülmeli ve standart büyüme eğrileri üzerinden önceki ölçümleri ile karşılaştırılarak büyüme hızı değerlendirilmelidir. Hastaların aslında yemek yemeyi, yemek hazırlanırken seyretmeyi sevdikleri bilinir. Ancak hava yutma, gastroözefageal reflü, kusma, konstipasyon, gaz gibi yakınmalar devam edebilir. Bunlara yönelik öneriler verilmeli, hastalar dengeli beslenmeye ve gereksinim duydukları yüksek kalorili diyeteye yönlendirilmelidir.

Nöbetler, distoni, stereotipik hareketler nöroloji uzmanları tarafından değerlendirilmelidir. Distoni postür bozukluğuna ve skolyoza neden olabilir. Hastalar skolyoz açısından en çok altı ayda bir değerlendirilmeli, tanı mümkün olan en erken dönemde konmalıdır. Skolyoz geliştikten sonra ise fizik tedavi ve rehabilitasyon, tıbbi ve cerrahi tedaviler planlanmalıdır. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları ile hastaların motor fonksiyon kapasitelerinin artırıldığı, kontraktür ve skolyoz gelişiminin yavaşladığı bildirilmiştir. Amaçlı el

kullanımını artırmak için hastalar ergoterapiye yönlendirilmelidir. Rett sendromlu hastalarda zihinsel gelişimi desteklemek için hastanın gereksinimlerine göre tasarlanmış özel eğitime mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır. L-karnitin tedavisinin zihinsel gelişimi desteklemekte faydalı olabileceği gösteren yayınlar olması nedeniyle hastalarda bu tedavi denenmelidir.

Kalp ritim anormallikleri, kalp hızındaki değişkenliği ve QT mesafesi her kontrolde değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda Holter monitorizasyonu yapılmalıdır. Solunum düzensizlikleri yönünden aile sorgulanmalı ve hasta muayene edilmelidir. Üç farklı solunum fenotipine yönelik tedavi seçenekleri de denenebilir. Zorlu solunum yapanlarda hastaların beş litrelik torbalara solumaları ve uzun dönem tedavilerinde de karbojen (oksijen içinde %5-40 karbondioksit) önerilir. Zayıf solunumu olanlarda oral teofilin tedavisi, özellikle geceleri sürekli pozitif hava yolu basıncı denenebilir. Bu hastalarda aşırı kilo alımından ve benzodiazepin türevleri ile opiatlardan kaçınma önerilir. Apnöstik solunum (her inspirasyondan sonra apne olması) yapanlarda ise oral buspiron denenebilir.

Uyku bozuklukları sık görüldüğü için hastaların uyku düzeni ve uyku kalitesi hakkında her vizitte bilgi edinilmeli, uyku bozukluğuna yol açabilecek tonsiller hipertrofi, gastroözefageal reflü, uyku apnesi, nöbetler gibi faktörler araştırılmalıdır. Uyku süresini ve kalitesini artırmak için öncelikle davranışçı tedaviler önerilir, gerekirse farmakolojik ajan kullanılmalıdır. Melatonin kullanımının yan etkiye yol açmadan uyku süresini ve kalitesini artırdığı bildirilmiştir.

13-21 yaş arası dönem: Geç motor kötüleşme dönemi bu yaş grubunda devam eder. Motor işlevler son derece azalmakla beraber, gözle işaret ederek istediklerini anlatma, yoğun göz teması kurma ve gözünü dikerek bakma dönemi devam eder. Bu dönemde hasta stabilize olmuş gibi görünebilir, iletişim ailesinin zamanla ustalaştığı özel şekliyle devam eder. Hastalar fiziksel temastan hoşlanırlar, günlük yaşamda öğeler arasında tercihlerde bulunurlar. Solunum düzensizliği, periferik vazomotor bozukluklar, uyku düzensizlikleri, asimetrik distonik postür nedeniyle hızlı gelişen ve genellikle cerrahi düzeltme gerektiren skolyoz ve distoniye bağlı eklem kontraktürleri ile nöbetler bu dönemde devam eden sorunlardır. Her kontrolde antropometrik ölçümler dikkatle alınmalı, beslenme öyküsü ve sorunları, öğünlerin gıda ve kalori içeriği gözden geçirilmelidir. Gastroözefageal reflü, konstipasyon, gaz gibi yakınmalar sorgulanmalı ve gerekli öneriler verilmelidir.

Kas kitlesi mümkün olduğunca korunmaya çalışılmalı, fizik tedavi ile motor işlev kapasitesi korunmaya, kontraktür ve skolyoz gelişimi geciktirilmeye

çalışılmalıdır. Skolyoz açısından hastalar en azından altı ayda bir değerlendirilmelidir, tanı ve tedavi mümkün olduğunca erken başlamalıdır. Ergoterapi, özel eğitim, L-karnitin tedavisi devam etmelidir. Kalp ritim anormallikleri, kalp hızındaki değişkenlik, QT mesafesi ve solunum düzensizlikleri için her kontrolde izlem yapılmalıdır.

Bu yaş grubunda ve erişkinlerde saatler ve hatta günler sürebilen, ağrıyla oluştuğu izlenimi veren ancak genellikle de ağrı odağı saptanamayan çılgık atma atakları görülebilir. Nöbetlerin gözden kaçırılmaması, uyku bozukluklarının mutlaka sorgulamanın bir parçası olması, uyku bozukluğuna yol açabilecek tonsiller hipertrofi, gastroözefageal reflü, uyku apnesi, nöbetler gibi faktörlerin sorgulanması gerekir. Uyku sorunları da erişkin yaşamda genellikle devam eder.

Erişkin yaş: Hastalar genellikle tekerlekli sandalyeye bağlı olarak ve göz teması ile iletişimi sürdürerek erişkin yaşa ulaşırlar. Solunum düzensizliği, periferik vazomotor bozukluklar, uyku düzensizlikleri, gastrointestinal sorunlar, skolyoz, eklem kontraktürleri, nöbetler önemli morbidite nedenleridir.

Kontrollerde kilo alımı, beslenme öyküsü ve sorunları, öğünlerin gıda ve kalori içeriği gözden geçirilmelidir. Gastroözefageal reflü, konstipasyon, gaz gibi yakınmalar için gerekli öneriler verilmelidir.

Kas kitlesi fizik tedavi ile mümkün olduğunca korunmaya çalışılmalı, kontraktür ve skolyoz gelişimi geciktirilmeye ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Kalp ritim anormallikleri, kalp hızındaki değişkenlik, QT mesafesi ve solunum düzensizlikleri her kontrolde izlenmelidir. Uyku sorunları, çılgık atma atakları devam edebilir. Nöbetler yine değerlendirilmelidir.

Hastalarda yaşam beklentisi daha kısa ve ani ölüm riski topluma oranla daha fazladır, ancak iyi bakımla orta ve ileri yaşlara kadar yaşayabilirler. Otonomik disfonksiyona bağlı solunum yetmezliği, apne ve kardiyak aritmiler ani ölüme yol açabilir. Bir çalışmada hastalardaki yıllık ölüm hızının %1,2 olduğu, bunların %26'sının ani ölüm olduğu görülmüştür. Ani ölümlerin %48'inin düşkün hastalarda gözlendiği, %13'ünün doğal nedenlere, %13'ünün ise ağır nöbetlerle bağlandığı, %26'sında nedenin bulunamadığı bildirilmiştir.

Günümüzde Rett sendromuna yönelik özgül tedavi olmaması nedeniyle tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Hastalığın yönetiminde amaç hastanın ve ailesinin hayat kalitesini artırmak, komplikasyonların en aza indirgenmesini sağlamaktır. Hastanın izleminde multidisipliner bir yaklaşım izlenmelidir.

Tablo II. Rett sendromunda klinik izlem

	Tam	Yenidoğan	1-12 ay	1 yaş	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş	Erişkin
Genetik testlerle klinik tanının doğrulanması								
Beslenmenin ve ilişkili sorunların değerlendirilmesi (GER, yutma, gaz, konstipasyon)			H		Y	2Y	2Y	2Y
Büyüme izlemi (Hastalığa özgü büyüme eğrileri üzerinde)			H		Y	2Y	2Y	2Y
Gelişimin değerlendirilmesi, erken girişim için yönlendirme					Y	2Y	2Y	2Y
Diyetisyen önerileri; uygun kalori ve besin içeriğinin sağlanması					Y	2Y	2Y	2Y
Davranışsal ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi								
Fizik tedavi gereksinimi için değerlendirme								
Uyku apnesi yönünden sorgulama ve gerektiğinde uyku tetkiki								
Skolyoz gelişimi için değerlendirme								
Göz muayenesi (görme, strabismus)								
İşitmenin değerlendirilmesi					Y	2Y	2Y	2Y
Aritmi ve uzun QT için değerlendirme					Y	2Y	2Y	2Y
Duruş bozuklukları, skolyoz ve deformiteler için değerlendirme					Y	2Y	2Y	2Y
Kişilik değişiklikleri, psikoz ve depresyon bulguları için değerlendirme								
Eğitim yönünden değerlendirme, bireysel eğitim / okul planı yapılması						2Y	2Y	
Pubertal gelişimin ve hormon replasman tedavisinin değerlendirilmesi								
Puberte dönemindeki fiziksel ve psikosozal değişimlerin değerlendirilmesi						2Y	2Y	
Kemik mineral dansitometrisi								
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması								
İlk olarak bu yaşta uygulama								
Daha önce yapılmadıysa								
Kontrol sıklığı: H, her kontrolde; G, gereksinim halinde; Y, yıllık kontrol; 2Y, iki yılda bir kontrol; 3Y, üç yılda bir kontrol								

FISH: *fluoresan in situ hibridizasyon*; MLPA: *multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu*; GER: *gastroözofageal reflü*; VA: *vücut ağırlığı*; VKİ: *vücut kitle indeksi*

KAYNAKLAR

1. Ager S, Fyfe S, Christodoulou J, Jacoby P, Schmitt L, Leonard H. Predictors of scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21: 809-813.
2. Budden S, Meek M, Henighan C. Communication and oral-motor function in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 51-55.
3. Byard RW. Forensic issues and possible mechanisms of sudden death in Rett syndrome. *J Clin Forensic Med* 2006; 13: 96-99.
4. Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, ve ark. Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. *J Med Genet* 2014; 51: 152-158.
5. Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, Kossoff EH. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 337-345.
6. Downs J, Bebbington A, Woodhead H, ve ark. Early determinants of fractures in Rett syndrome. *Pediatrics* 2008; 121: 540-546.
7. Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(6 Suppl): 118B-121B.
8. Egger J, Hofacker N, Schiel W, Holthausen H. Magnesium for hyperventilation in Rett's syndrome. *Lancet* 1992; 340: 621-622.
9. Ellaway CJ, Peat J, Williams K, Leonard H, Christodoulou J. Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome. *Brain Dev* 2001; 23 (Suppl 1): S85-S89.
10. Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H, Christodoulou J. Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80: 470-472.
11. Friedlander A, Yagiel J, Paterno V, Mahler M. The pathophysiology, medical management and dental implications of fragile X, Rett, and Prader-Willi syndromes. *J Calif Dent Assoc* 2003; 31: 693-702.
12. Glaze DG, Percy AK, Motil KJ, ve ark. A study of the treatment of Rett syndrome with folate and betaine. *J Child Neurol* 2009; 24: 551-556.
13. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, ve ark. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* 2010; 74: 909-912.
14. Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zappella M, Di Perri T. Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death. *Neuropediatrics* 1999; 30: 146-148.
15. Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet Suppl* 1986; 1: 47-59.
16. Hagberg B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 405-408.

17. Hanks SB. Motor disabilities in the Rett syndrome and physical therapy strategies. *Brain Dev* 1990; 12: 157-161.
18. Julu PO, Engerström IW, Hansen S, ve ark. Cardiorespiratory challenges in Rett's syndrome. *Lancet* 2008; 371: 1981-1983.
19. Julu PO, Kerr AM, Apartopoulos F, ve ark. Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001; 85: 29-37.
20. Julu PO, Kerr AM, Hansen S, Apartopoulos F, Jamal GA. Immaturity of medullary cardiorespiratory neurones leading to inappropriate autonomic reactions as a likely cause of sudden death in Rett's syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 77: 464-465.
21. Kerr A, Nomura Y, Armstrong D, ve ark. Guidelines for reporting clinical features in cases with MECP2 mutations. *Brain Dev* 2001; 23:208-211.
22. Kerr A, Witt-Engerstrom I. *Rett Disorder and the Developing Brain*, Oxford: Oxford University Press, 2001.
23. Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, ve ark. Rett syndrome: analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6 (Suppl 1): 71-74.
24. Marcus CL, Carroll JL, McColley SA, ve ark. Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 218-224.
25. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 186-192.
26. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, ve ark. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 292-298.
27. Naidu S, Chatterjee S, Murphy M, Uematsu S, Phillapart M, Moser H. Rett syndrome: new observations. *Brain Dev* 1987; 9: 525-528.
28. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, ve ark. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010; 68: 944-950.
29. Reilly S, Cass H. Growth and nutrition in Rett syndrome. *Disabil Rehabil* 2001; 23:118-128.
30. Sigafoos J, Kagohara D, van der Meer L, ve ark. Communication assessment for individuals with Rett syndrome: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord* 2011; 5: 692-700.
31. Smeets EE, Pelc K, Dan B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol* 2012; 2: 113-127.
32. Smeets EE, Schrander-Stumpel CTRM. Rett syndrome (Chapter 45). In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 677-691.
33. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 34-39.

34. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90:34-39.
35. Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, ve ark. Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology* 2012; 79: 1653-1661.
36. Woodyatt G, Ozanne A. Communication abilities and Rett syndrome. *J Autism Dev Disord* 1992; 22: 155-173.
37. Young D, Nagarajan L, de Klerk N, Jacoby P, Ellaway C, Leonard H. Sleep problems in Rett syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 609-616.
38. Zengin-Akkuş P, Taşkıran EZ, Kabaçam S, Şimşek-Kiper PÖ, Haliloğlu G, Boduroğlu K, Utine GE. Clinical and molecular evaluation of 16 patients with Rett syndrome. *Turk J Ped* 2018; 60: 1-9.
39. Zengin-Akkuş P, Utine GE. Rett sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016; 59: 76-85.

SILVER-RUSSELL SENDROMUNUN KLİNİK İZLEMİ

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Silver-Russell sendromu (MIM 130650) intrauterin büyüme geriliği, postnatal dönemde normal büyüme hızına karşın boy kısalığı, normal baş çevresi, üçgen yüz, vücut asimetrisi, normal zekâ ve beşinci parmak klinodaktilisi ile klinikte tanınabilen bir genetik hastalıktır. İnsidansı bir çalışmada yüz binde bir olarak tahmin edilmiş olmakla beraber, bu sendromdaki genetik etiolojinin iyi bilinmediği ve boy kısalığı etiolojisinin multifaktöriyel olduğu göz önüne alınarak, sendromun tüm özelliklerini sergilemeyen hastalarda tanının eksik olduğu ve dolayısıyla insidansın tam olarak bilinmediği düşünülmektedir.

Silver-Russell sendromu genetik temeli yönünden heterojen bir hastalıktır. İlk saptanan neden kromozom 7 için maternal uniparental dizomidir ve hastaların %10'unda bulunur. Daha sonra kromozom 11p15.5 *imprinted* bölgesindeki epigenetik mutasyonların hastaların %35-50 kadarından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Hastaların geriye kalan kısmında ise moleküler etioloji henüz belirlenememiştir.

Silver-Russell sendromunun moleküler temeli, Beckwith-Wiedemann sendromunda da olduğu gibi, kromozom 11p15.5'de lokalize *imprinted* büyüme düzenleyici genlerin ekspresyonunu etkileyen epigenetik değişikliklere dayanır. Bu bölgenin diğer bir hastalığı olan Beckwith-Wiedemann sendromundakinin aksine bu sendrom, fetal ve postnatal büyümeyi uyaran paternal ekspresyonun kaybı veya büyümeyi sınırlayan maternal ekspresyonun anormal artışı nedeniyle ortaya çıkar. Kromozom 11p15.5 üzerinde yer alan ve *imprinting* merkezler tarafından kontrol edilen IC1 ve IC2 gen kümelerinde, insan büyümesinde kritik düzenleyici göreve sahip *imprinted* genler yer alır. IC1'de yerleşmiş *IGF2*'nin paternal ekspresyonunun kaybolmasına yol açan IC1 me-

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

tilasyon kaybı ve maternal ifade edilen *CDKN1C* ve *H19* genlerinin artmış dozajına yol açan maternal 11p15 duplikasyonları Silver-Russell sendromu ile ilişkili bulunmuştur.

Silver-Russell Sendromunda İzlenen Klinik Sorunlar

Beslenme ve büyüme sorunları

İntrauterin büyüme geriliği tanı için zorunlu bir özelliktir. Sıklıkla üçüncü trimestere kadar belirgin değildir. Bebeklerin çoğu termde doğar. Hastaların çoğunda doğum ağırlığı ortalamadan en az 3 standart sapma daha düşüktür. Doğum boyu da genellikle orantılı olarak kısadır, ancak subkütan yağ dokusunun azalması dolayısıyla vücut ağırlığındaki azalma daha belirgindir. Hastalar daha sonra normal bir büyüme hızıyla büyürler, bununla beraber yaşitlarını yakalayan büyüme genellikle beklenmez ve doğumda daha küçük oldukları gibi, erişkin yaşama kadar da yaşitlarından daha küçük kalırlar. Büyüme eğrisi normal persentil eğrilerine paralel seyreder. Baş çevresi doğumda da normaldir, postnatal dönemde de yaşa uygun şekilde büyümeye devam eder.

Beslenme güçlükleri görülebilir; yeme isteksizliği (%32) ve reflü (%34) bildirilmiştir.

Gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik

Hastaların çoğu normal psikomotor gelişim gösterirler. Genel olarak hastalarda gelişim basamaklarının normal izlendiği ve bilişsel gelişimde sorun olmadığı bilinir. Bir hastada zihinsel yetersizlik saptandığında bunun kromozom anomalisi ve benzeri diğer nedenlerinin aranması önerilir. Bununla beraber düşük doğum ağırlığı, hafif hipotoni ve rölatif makrosefali gibi nedenlerle erken kaba motor basamaklarda gecikmeler olabileceği, özel eğitim gerektiren öğrenme güçlükleri görülebildiği de az sayıda çalışmada bildirilmiştir.

Kraniyofasiyal ve dental sorunlar

Hastalar sendroma özgü ve klinikte tanınabilir yüz özellikleri sergilerler. Üçgen yüz %65 görülür. Yüz özellikle küçük olduğu için kalvarium görece büyük görünür. Alın geniş, yüksek ve belirgindir. Üst dudak ince ve ağız köşeleri aşağı dönüktür. Mikrognati sıktır ve buna bağlı oluşabilen damak yarığı ile Pierre Robin sekansı ortaya çıkabilir. Bu durum beslenme güçlüğüne yol açabilir. Da-

mak yarığı olmayan hastalarda da dar ve yüksek damak ortodontik sorunlara yol açabilir. Mandibulanın ve maksillanın küçük olması ortodontik sorunlara kolaylık sağlayabilir. Mikrodonti gibi dental anomaliler de görece sık görülür.

Kas iskelet sistemi sorunları

Başlıca sorun ekstremitelerde uzunluğundaki asimetriden kaynaklanır. Hastaların %65-80 kadarında konjenital asimetri vardır. Buna bağlı olarak yürüyüş anormallikleri ve skolyoz oluşabilir. İki hastada kalçada aseptik nekroz ve femoral epifizde kayma bildirilmiştir.

Hastaların yarısında puberteye kadar kemik yaşı geridir, %20'sinde ön fontanel kapanmasında gecikme gözlenebilir. Beşinci parmaklarda klinodaktili %75 oranında görülür. Uzun kemikler ince olma eğilimindedir.

Gastrointestinal sistem sorunları

Gastrointestinal sistem sorunları sık görülür. Gastroözefageal reflü hastalığı, özefajit, yiyeceklerden kaçınma görülebilir ve bunlar büyüme geriliğine neden olabilir. Gastrostomi açılması gibi yardımcı yöntemlere nadiren gereksinim duyulur.

Genitoüriner sistem sorunları

Kriptorşidizm ve hipospadias en sık görülen genitoüriner anomalilerdir. Hidronefrozis, renal tübüler asidoz, posterior üretral valv ve atnalı böbrek çok az sayıda hastada bildirilmiştir. Pubertal gelişim çoğunlukla normaldir.

Endokrinolojik sorunlar

Bebeklikte ve erken çocuklukta hipoglisemiler izlenebilir. Çok nadir büyüme hormonu eksikliği bildirilmiştir. Puberte genellikle normaldir.

Onkolojik sorunlar

Onkolojik hastalıklar nadir görülür. Bir hastada hepatoselüler karsinom, birer hastada kraniyofaringeoma ve ve juvenil pilositik astrositoma bildirilmiştir. Kriptorşidizm tedavi edilmeden bırakılırsa testis kanseri veya gonadoblastom görülebilir. Bunların hastalığın kendi patogeneziyle ilişkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu sendromda tümör taramaları yapılması önerilmemektedir.

Silver-Russell Sendromlu Hastaların İzlemi

Multisistemik ve değişken klinik fenotip nedeniyle izlem multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Silver-Russell sendromlu hastaların klinik izlemle-ri Tablo 1’de özetlenmiştir. Kontroller ideal olarak yenidoğan döneminden sonra ilk yaş içerisinde 2, 4, 6, 9 ve 12 aylarda, daha sonra 15 ve 18 ayda, iki yaşından sonra yıllık, beş yaşından sonra en geç iki yılda bir, tercihen yılda bir planlanmalıdır. Tablodaki birçok madde, yaşa uygun olmak kaydıyla, ilk tanı anında yapılmalıdır.

Yenidoğan dönemi: Hastalarda fetal ultrasonografide intrauterin büyüme geriliği veya vücut asimetrisi saptanmış olabilir. Yenidoğan döneminde hipoglisemi ve beslenme zorlukları görülebilir. Şiddetli mikrognati yarık damağa yol açarak veya açmadan beslenme güçlüklerine neden olabilir. Bazı bebekler için multidisipliner bir yaklaşım ve ortognatik cerrahi gereksinimi bulunabilir.

Tam bir fizik muayene yapılmalı, konjenital kardiyak anomaliler gibi eşlik edebilecek anomaliler ve bu şekilde farklı bir tanıya yönlendirebilecek diğer bulgular gözden kaçırılmamalıdır. İşitme testi yenidoğan döneminde mutlaka yapılmalıdır.

Genitoüriner inceleme testislerin inip inmediğini, penis boyunu ve gövdesini kapsamalıdır. Hipogonadizm ve mikropenis eşlik ediyorsa, kromozom hastalığı veya hipopitüitarizm gibi diğer durumlar araştırılmalıdır. Tanısal değerlendirmenin bir parçası olarak böbrek fonksiyon testleri ve renal ultrasonografi de yapılmalıdır. Kriptorşidizm ve renal anomaliler aynen diğer hastalarda izlendiği gibi izlenmelidir.

Ayrııcı tanıda çeşitli hastalıklar bulunduğundan ayrıntılı prenatal ve natal öykü alınmalı ve en az üç kuşağı içeren aile ağacı çizilerek aile öyküsü derinleştirilmelidir. Aile hastalık konusunda bilgilendirilmeli, izlem planı anlatılmalı, soruları yanıtlanmalıdır.

1 ay-1 yaş arası dönem: Bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki izlemde beslenme ve büyüme parametreleri üzerine yoğunlaşılır. Büyüme her kontrolde boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçümü yapılarak ve büyüme eğrileri üzerine işaretlenerek izlenmelidir. Kulaç mesafesi, ekstremiteler uzunlukları, alt/üst oranı gibi özel ölçümler de yapılmalı, beşinci parmak klinodaktilisi gibi ek bulgular aranmalı, boy kısalığıyla giden diğer sendromlar dışlanmalıdır.

Aile öyküsünde de ilgili tüm bireylerde büyüme seyri sorgulanmalı, gerekli durumlarda boy kısalığının diğer nedenleri de gözden geçirilmelidir.

Hastaların kaba ve ince motor, dil ve konuşma becerilerinin gelişimi izlenmelidir. Hipotoniyle ilişkili erken gelişimsel sorunlar için fizik tedavi gereksinimi olabilir. Uzun süreli girişimler genellikle gerekli olmaz.

Her kontrolde ekstremitte çevreleri dikkatlice simetrik olarak ölçülmeli, gerektiğinde radyografiyle uzunluk ölçümü yapılmalıdır. Bacak boyu asimetrisi olan bireyler pediatrik ortopedistler tarafından değerlendirilmelidirler. Bacaklar arasındaki fark 4 cm geçtiğinde büyüme devam ettiği sürece tabanlıkla, büyüme durduğunda da gerekliyse cerrahi girişimle müdahale etmek uygun olabilir.

Hipoglisemi semptomları ilk 3 yaş içerisinde sorgulanmalı, semptomlar varsa serum glukoz ölçümleriyle veya oral glukoz tolerans testiyle uygun şekilde tetkik edilmelidir. Aileye ve bakım verenlere semptomlar anlatılmalı, mısır nişastası ve ara beslenmeler vermek gibi önerilerle, yapılması gerekenler hakkında eğitim verilmelidir. Gastroözefageal reflü için sorgulanmalı ve kuşku duyulduğunda diğer hastalarda yapıldığı şekilde tetkik ve tedavi edilmelidir.

Özel bir kontrendikasyon yoksa aşılamar sağlıklı çocuklara önerilen şemadan farksızdır.

1-5 yaş arası dönem: Boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi en azından yıllık ölçülmelidir. Büyüme her kontrolde boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçümü yapılarak ve büyüme eğrileri üzerine işaretlenerek izlenmelidir. Daha önce yapılmadıysa kulaç mesafesi, ekstremitte uzunlukları, alt/üst oranı gibi özel ölçümler de yapılmalı, beşinci parmak klinodaktilisi gibi tanıyı destekleyen ek bulgular aranmalı, aile öyküsü incelenmeli ve gerekli durumlarda boy kısalığının diğer nedenleri de gözden geçirilmelidir. Bebeklikten sonra kemik yaşını saptamak üzere el bilek grafileri çekilebilir. Boy kısalığı nedeniyle birçok hastaya büyüme hormonu testi yapılmaktaysa da büyüme hızı normal olduğunda gerekli değildir. Büyüme hormonu eksikliği saptanan hastalara standart protokollere göre tedavi verilir.

Hastaların kaba ve ince motor, dil ve konuşma becerilerinin gelişimi izlenmelidir. Öğrenme güçlüğü olan çocuklara daha ayrıntılı değerlendirme yapılarak özellikle dil ve konuşma zorlukları olanlara özel eğitim planlanabilir. Dil ve

konuşma terapisi sıklıkla gerekebildiği için değerlendirmeye odyolojik muayene muhakkak dahil edilmelidir, ancak işitme kaybı sıklığı genel topluma göre artmış değildir.

Ortodontik sorunların ele alınması için diş hekimliği izlemi sağlanmalıdır. Her kontrolde ekstremitte çevreleri dikkatlice simetrik olarak ölçülmeli, gerektiğinde radyografiyle uzunluk ölçümü yapılmalıdır. Bacak boyu asimetrisi olan bireyler pediatrik ortopedistler tarafından değerlendirilmelidirler. Bacaklar arasındaki fark 4 cm geçtiğinde büyüme devam ettiği sürece tabanlıkla, büyüme durduğunda da gerekliyse cerrahi girişimle müdahale etmek uygun olabilir.

Hipoglisemi semptomları ilk 3 yaş içerisinde sorgulanmalı, semptomlar varsa serum glukoz ölçümleriyle veya oral glukoz tolerans testiyle uygun şekilde tetkik edilmelidir. Aileye ve bakım verenlere semptomlar ve semptom olduğunda yapılması gerekenler hakkında eğitim verilmelidir. Gastroözefageal reflü için sorgulanmalı ve kuşku duyulduğunda diğer hastalarda yapıldığı şekilde tetkik ve tedavi edilmelidir.

Rutin tümör taraması önerilmemektedir. Tümör saptandığında da bu hastalığa özgü bir yaklaşım önerisi yoktur.

5-13 yaş arası dönem: Boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi en azından yıllık ölçülerek ve büyüme eğrileri üzerinde işaretlenerek büyüme izlenmelidir. Daha önce yapılmayan hastalar kulaç mesafesi, ekstremitte uzunlukları, alt/üst oranı gibi özel ölçümlerle, beşinci parmak klinodaktilisi gibi tanıyı destekleyen ek bulguların incelenmesiyle ve aile öyküsünün gözden geçirilmesiyle gerekli durumlarda boy kısalığının diğer nedenleri dışlanmalıdır. Kemik yaşını saptamak üzere el bilek grafileri çekilebilir. Büyüme hızı normal olduğunda büyüme hormonu testi gerekli değildir, ancak eksiklik saptanan hastalara standart protokollere göre tedavi verilir.

Hastaların kaba ve ince motor, dil ve konuşma becerilerinin gelişimi izlenmeli, öğrenme güçlüğü olan çocuklara daha ayrıntılı değerlendirme yapılmalı ve gereksinime göre özel eğitim planlanmalıdır. Ortodontik sorunların ele alınması için diş hekimliği izlemi sağlanmalıdır. Büyüme devam ettiği sürece her kontrolde ekstremitte çevreleri dikkatlice simetrik olarak ölçülmeli, gerektiğinde radyografiyle uzunluk ölçümü yapılmalı, bacak boyu asimetrisi olan bireyler ortopedistlere yönlendirilmelidirler. Bu yaş grubunda arkadaş ilişki-

lerinin, vücut algısının ve kendine güvenle ilgili sorunların değerlendirilmesi için psikososyal değerlendirme gereksinimi olabilir. Rutin tümör taraması önerilmez. Tümör saptandığında da bu hastalığa özgü bir yaklaşım önerisi yoktur.

13-21 yaş arası dönem: Büyüme izlemine devam edilirken ergenliğin gelişimi de izlenmelidir. Yeni tanı alan hastalarda ayırıcı tanıdaki hastalıklar, kulaç mesafesi, ekstremiteler uzunlukları, alt/üst oranı gibi özel ölçümlerle, beşinci parmak klinodaktili gibi tanıyı destekleyen ek bulguların incelenmesiyle ve aile öyküsünün gözden geçirilmesiyle değerlendirilebilir. Büyüme hızı normal olduğunda büyüme hormonu testi gerekli değildir, ancak eksiklik saptanan hastalara standart protokollere göre tedavi verilir. Büyüme devam ettiği sürece her kontrolde ekstremiteler çevreleri dikkatlice simetrik olarak ölçülmeli, gerektiğinde radyografiyle uzunluk ölçümü yapılmalı, bacak boyu asimetrisi olan bireyler ortopediye yönlendirilmelidirler.

Bu yaş grubunda arkadaş ilişkilerinin, vücut algısının ve kendine güvenle ilgili sorunların değerlendirilmesi için psikososyal değerlendirme gereksinimi olabilir. Ortodontik sorunların ele alınması için diş hekimliği izlemi sağlanmalıdır.

Erişkin boy yaklaşık -4,3 SD civarındadır. Yaşam süresini kısıtlayan önemli bir morbidite nedeni genellikle bulunmaz.

Tablo 1. Silver-Russell sendromunda klinik izlem

Tanı	Yenidoğan	1-12 ay	1 yaş	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş	Erişkin
Genetik testlerle klinik tanının doğrulanması (MLPA, sekans analizi vb)							
Beslenmenin ve ilişkili sorunların değerlendirilmesi (GER, yarık damak)		H		Y	2Y	2Y	
Büyüme izlemi (Hastalığa özgü büyüme eğrileri üzerinde)		H		Y	2Y	2Y	
Diyetisyen önerileri; uygun kalori ve besin içeriğinin sağlanması				Y	2Y	2Y	
Hipoglisemi tanısı ve tedavisi için değerlendirme							
Hemihiperplazi tanısı ve izlemi							
Ortopedi değerlendirmesi		G	G	G	G	G	G
Gelişimin değerlendirilmesi, erken girişim için yönlendirme							
Fizik tedavi yönünden değerlendirilmesi							
Skolyoz gelişimi için değerlendirme							
Diş sağlığı yönünden değerlendirme							
Davranışsal ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi				G	G	G	
Eğitim yönünden değerlendirilmesi; bireysel eğitim / okul planı yapılması					2Y	2Y	
Puberte dönemindeki fiziksel ve psikosozal değişimlerin değerlendirilmesi					2Y	2Y	
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması							
İlk olarak bu yaşta uygulama							
Daha önce yapılmadıysa							
Kontrol sıklığı: H, her kontrolde; G, gereksinim halinde; Y, yıllık kontrol; 2Y, iki yılda bir kontrol; 3Y, üç yılda bir kontrol							

FISH: fluoresan in situ hibridizasyon; MLPA: multipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu; GER: gastroözofageal reflü; VA: vücut ağırlığı; VKİ: vücut kitle indeksi

KAYNAKLAR

1. Anderson H, Viskochil D, O’Gorman Gonzales C. Gastrointestinal complications of Russell-Silver syndrome: A pilot study. *Am J Med Genet* 2002; 113:15-19.
2. Arai Y, Wakabayashi Y, Pak K, Tomoyoshi T. Horseshoe kidney in Russell-Silver syndrome. *Urology* 1998; 31: 321-323.
3. Bilgin B, Utine GE. Beckwith-Wiedemann sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2014; 57: 123-134.
4. Blissett J et al. Feeding problems in Silver-Russell syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 39-44.
5. Cassidy SB, Blonder O, Courtney VW, Ratzan SK, Carey DE. Russell-Silver syndrome and hypopituitarism. Patient report and literature review. *AmJ Dis Child* 1986; 140: 155-159.
6. Chitayat D, Friedman JM, Anderson L, Dirnrick JE. Hepatocellular carcinoma in a child with familial Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 31: 909-914.
7. Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. Managing children with Russell-Silver syndrome: More than just growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:651-652.
8. Cullen CL, Wesley RK. Russell-Silver syndrome: Microdontia and other pertinent oral findings. *ASDC J Dent Child* 1987; 54; 201-204.
9. Draznin MB, Stelling MW, Johanson AJ. Silver-Russell syndrome and craniopharyngioma. *J Pediatr* 1980; 96: 887-889.
10. Eggermann T, Schonherr N, Meyer E, ve ark. Epigenetic mutations of 1 I p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. *J Med Genet* 2006; 43: 615-616.
11. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, ve ark. 37 Silver-Russell syndrome patients: Frequency and etiology of uniparental disomy. *Hum Genet* 1997; 100: 415-419.
12. Escobar V, Gleiser S, Weaver DD. Phenotypic and genetic analysis of the Silver-Russell syndrome. *Clin Genet* 1978; 13: 278-288.
13. Fenton E, Refai D, Rawluk DJ. Supratentorial juvenile pilocytic astrocytoma in a young adult with Silver-Russell syndrome. *J Neurosurg* 2008; 24: 1-2.
14. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, ve ark. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 1 lp15 in Silver- Russell syndrome. *Nut Genet* 2005; 37: 1003-1007.
15. Hotokebuchi T, Miyahara T, Sugioka Y. Legg-Calve-Perthes’ disease in the Russell-Silver syndrome. A report of two cases and a review of the literature. *Int Orthop* 1994; 18:32-37.
16. Kotilainen J, Hölttä P, Mikkonen T, Arte S, Sipilä I, Pirinen S. Craniofacial and dental characteristics of Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56; 229-236.

17. Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, ve ark. Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 583-587.
18. Lai KY, Skuse D, Stanhope R, Hindmarsh P. Cognitive abilities associated with the Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71: 490-496.
19. Limbird TJ. Slipped capital femoral epiphysis associated with Russell-Silver syndrome. *South Med J* 1989; 82: 902-904.
20. Ortiz C, Cleveland RH, Jaramillo D, Blickman JG, Crawford J. Urethral valves in Russell-Silver syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 776-778.
21. Patton MA. Russell-Silver syndrome. *J Med Genet* 1988; 25: 557-560.
22. Plotts CA, Livermore CL. Russell-Silver syndrome and nonverbal learning disability: A case study. *Appl Neuropsychol* 2007; 14: 124-134.
23. Saal HM. Russell-Silver Syndrome (Chapter 48). In: Cassidy SB, Allanson J (eds). *Management of Genetic Syndromes*. New Jersey: Wiley Blackwell, 2010: 717-726.
24. Tanner JM, Lejarrage H, Cameron N. The natural history of the Silver-Russell syndrome: A longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res* 1975; 9:611-623.
25. Weiss GR, Garnick MB. Testicular cancer in a Russell-Silver dwarf. *J Urol* 1981; 126: 836-837.
26. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: Review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 958-968.

TURNER SENDROMLU HASTALARDA KLİNİK İZLEM

Dr. Tuğba Nur DAŞAR*, Dr. Pelin Özlem ŞİMŞEK KİPER**

Genel Bilgiler

Yaklaşık 100 yıl önce birbirinden bağımsız üç farklı klinisyen tarafından tanımlanan Turner sendromunda (TS) bir X kromozomunun komplet veya kısmi kaybı söz konusudur. TS kadınlar arasında en sık görülen cinsiyet kromozom anöploidisidir. TS prevalansı ile ilgili en güvenilir kaynak Danimarka Ulusal veritabanlarından elde edilmekte olup bu kaynaklara göre sıklık 100.000 kadında 25-50'dir. Canlı doğumlarda TS sıklığı yaklaşık 2000'de 1'dir. Konsepsiyon sırasındaki insidans, karyotip yapıları mozaik olmayan fetüslerin büyük çoğunluğu terme ulaşamadığından çok daha yüksektir. Etkilenmiş bireylerde hipergonadotropik hipogonadizm, infertilite, kısa boy, endokrin ve metabolik bozukluklar, otoimmün ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı tıbbi durumlar için artmış risk vardır. Turner sendromu tanı yaşı ortancası yaklaşık olarak 15 yaştır. Tanı erişkin döneme kadar gecikebilir. Bazı hastalar hiç tanı almazlar. Turner sendromu ile ilişkili bazı fenotipik özellikler vardır (Tablo I).

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Tablo I. Turner sendromunun fenotipik özellikleri

Göz	Epikantus (%20), yakın görememe (%20), strabismus (%15), pitozis (%10)
Kulak	Orta kulak enfeksiyonu (%60), işitme bozukluğu (%30), dış kulak yolu deformitesi (%15)
Ağız	Mikrognathia (%60), yüksek damak (%35), anormal diş gelişimi (sıklığı bilinmemektedir)
Boyun	Düşük arka saç çizgisi (%40), geniş ve kısa görünümlü boyun (%40), yeleli boyun (%40)
Toraks	Geniş toraks (%30), <i>inverted nipple</i> (%5)
Cilt, tırnak ve saçlar	Artmış cilt katlantı sayısı (%30), el ve ayaklarda lenfödem (%25), çok sayıda pigmente nevus (%25), tırnak hipoplazisi/distrofisi (%10), vitiligo (%5), alopesi (%5)
İskelet sistemi	Kemik yaşında gecikme (%85), kemik yoğunluğunda azalma (%50-85), kubit valgus (%50), kısa 4. metakarpal (%35), genu valgum (%35), konjenital kalça luksasyonu (%20), skolyoz (%10), madelung deformitesi (%5)
Kalp	Bikuspit aort kapağı (%14-34), aorta koarktasyonu (%7-14), aortik dilatasyon/aneurizma (%3-42), hipertansiyon (%50)
Böbrek	At nalı böbrek (%10), renal pelvis, üreter veya damarların anormal pozisyonunda olması veya duplikasyonu (%15), renal aplazi (%3)
Endokrin bozukluklar	Büyüme geriliği ve erişkin boyda kısalık (%95-100), hipergonadotropik hipogonadizm (%90-95), glukoz intoleransı (%15-50), DM Tip 1 (tam sıklık bilinmemektedir), DM tip 2 (%10), tiroiditis ve hipotirozis (%15-30), android vücut kompozisyonu (tam sıklık bilinmemektedir), otoimmün hastalıklar (bütün otoimmün durumların görülme riski artmıştır)
Gastrointestinal ve hepatik bozukluklar	Yüksek karaciğer enzimleri (%50-80), çölyak hastalığı (%8), inflamatuvar barsak hastalığı (%2-3)
Nörokognitif ve psikososyal bozukluklar	Emosyonel immatürite (yaklaşık %40), özgün (nonverbal) öğrenme bozukluğu (yaklaşık %40), psikolojik ve davranış problemleri

Turner sendromundan özellikle şüphe edilmesi gereken durumlar Tablo II’de gösterilmiştir.

Tablo II. Turner sendromundan şüphe edilmesi gereken bulgular

Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası olan kız çocuklarında		Aşağıdakilerden ikisi veya daha fazlası olan kız çocuklarda
1. Açıklanamayan boy kısalığı veya büyüme geriliği 2. Boyunda yelelenme 3. Periferik lenfödem 4. Aortada koarktasyon 5. Gecikmiş puberte	veya	1. Tırnak displazisi 2. Yüksek damak 3. Kısa dördüncü metakarpal kemik 4. Strabismus

TS'li bireylerdeki rölatif ölüm riski genel topluma göre 3-4 kat daha yüksektir ve ortalama yaşam süresi 53 yildedir. Mortalite özellikle karyotipi 45,X olan ve aort diseksiyonu bulunan kadınlarda daha yüksektir. Perinatal mortalitenin ise %0-11 arasında olduğu bildirilmektedir. Hastalar prenatal dönemde ileri anne ya ı, anormal serum tarama testleri ya da çoklu anomaliler nedeniyle yapılan fetal karyotip analizi sonucunda tanı almaktadır. İlk trimesterde artmış nukkal saydamlık TS'li fetüslerde yaygın bir bulgudur, ancak otozomal trizomilerde de g r ld ğu unutulmamalıdır. Kistik higroma, TS açısından oldukça destekleyici bir bulgudur. Diğer ultrason bulguları ise aort koarktasyonu, sol taraflı kardiyak anomaliler, renal anomaliler, oligo/polihidroamnios ve büyüme geriliğidir. Plevral effüzyon ya da kistik higromalı mozaik olmayan fetüsler genelde d   kle sonuçlanır. Gebelik sırasında yapılacak olan   l  maternal serum tarama testi ile TS'li bireylerin yaklaşık %40'ı tanı alır. Bazı vakalar (karyotip 45,X olsa da) nukkal saydamlık bulgusu sergilemediğinden prenatal dönemde saptanmayabilir. Bu sendromun prenatal dönemde saptanmasında en yeni tanısal test invazif olmayan prenatal testtir (*non-invasive prenatal testing*, NIPT). Çok sayıda teknik ve biyolojik güçlük nedeniyle bu yöntemin bu sendromun saptanmasındaki pozitif prediktif değeri %26'dır. Bu nedenle NIPT'de elde edilen bütün pozitif test sonuçlarının mutlaka invazif bir tanı yöntemiyle (amniyosentez, CVS gibi) doğrulanması önerilmektedir.

TS tanısı klinik bulgular doğrultusunda yapılacak olan kromozom analizi ile koyulabilir. Karyotip, ikinci cinsiyet kromozomunun bir kısmı ya da tam yokluğunu ya da yapısal bir anormalliğini göstermelidir. TS tanısı standart 20 hücreli karyotip analizi elde edilerek koyulur. Bu negatifse ve tanı için şüphe devam ederse, geni letilmi  FISH analizi veya deri veya bukkal örneklerden elde edilen hücreler test edilebilir. Kromozomal mikrodizin analizi genellikle başlangıç testi olarak önerilmese de X kromozomu üzerindeki kırılma noktalarını gösterebilir. TS   phesine yönelik kromozom analizi endikasyonları Tablo III'te gösterilmiştir. TS ile ilişkili en yaygın karyotip 45,X'tir. TS'de saptanabilecek kromozom anormali tipi ve sıklığı Tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo III. Turner sendromu şüphesine yönelik kromozom analizi endikasyonları

Aşağıdaki bulgulardan biri;		Aşağıdaki bulgulardan en az ikisi;
Fetal kistik higroma veya hidrops (özelikle şiddetli olduğunda)	veya	Renal anomali (at nalı böbrek, böbrek hipoplazisi veya yokluğu)
İdiopatik boy kısalığı		Madelung deformitesi
Obstrüktif sol taraflı kalp anomali (bikuspid aort kapağı, aort koarktasyonu, aort stenozu ve/veya bikuspid aort kapağı, mitral kapak anomalileri, hipoplastik sol kalp sendromu)		Nöropsikolojik problemler ve/veya psikiyatrik konular
Pubertede veya menarşta açıklanamayan gecikme		Çok sayıda tipik veya melanositik nevus
İnfertilite ile başvuran eşler		Displastik veya hiperkonveks tırnaklar
Karakteristik yüz bulguları (Aşağı eğimli palpebral aralık, epikantal katlantı, düşük yerleşimli anormal pinnae, mikrogнатia, dar damak, kısa ve geniş boyun, boyunda yelelenme)		Diğer konjenital kalp anomalileri (Parsiyel pulmoner venöz dönüş anomali, sekundum tipinde atrial septal defekt, müsküler veya membranöz ventriküler septal defekt)

Tablo IV. Turner sendromunda saptanabilecek bazı kromozom anomalileri ve sıklıkları

Karyotip	Bütün vakalar içinde %
45,X	40-50
45,X/46,XX	15
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3
45,X/46,XY	10-12
46,XX,del(p22.3) 46,X,r(X)/46,XX 46,X i(Xq);46,X,idic (Xp)	10

Xp22.33'ün delesyonu TS'ye neden olabilir. Bununla beraber bu duruma X kromozomunun uzun kolunda Xq24'ten sonraki küçük, distal delesyonlar dahil değildir. 46,XX,del(q24) ve 46,X,idic(X)(q24) Turner sendromu olarak kabul edilmemektedir. TS'li bireylerin bir kısmı mozaiktir veya yapısal olarak eksik X kromozomlu bir karyotipe sahiptir. Genel olarak 45,X/46,XX ve 45,X/47,XXX karyotiplerine sahip olan bireylerde daha hafif TS belirtileri vardır. Tipik hücre hattının (46,XX) daha çoğunlukta olduğu mozaik bireylerde doğuştan kalp hastalığı ve lenfödem olasılığı azalırken spontan ergenlik ve gebelik olasılığı artış göstermektedir. Daha düşük seviyedeki 45,X hücre

hattı, daha hafif bir görünüm ile ilişkilidir. Bununla beraber fenotip her zaman güvenilir bir şekilde tahmin edilemeyebilir. Genotip ve fenotip büyük ölçüde değişiklik gösterebilir ve fenotipik özellikler her zaman kan testinde bulunan mozaizmin derecesi ile ilişkili olmayabilir.

Monozomi X durumunda kalan X kromozomunun hangi ebeveyden kalıtıldığı ile ilgili rutin test yapılması bugün için henüz önerilmemektedir. Halka X kromozomu, izodisentrik Xp ve izodisentrik Xq daha az yaygındır. Xp22.3'ün küçük distal delesyonları kısa boy ve daha az kalp anomalisi ile ilişkilidir.

X kromozomunun tamamının veya bir kısmının kaybedilmesinin klinik anormalliklere yol açtığı çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar arasında, (1) özellikle SHOX olmak üzere gen ifadesinin haplo yetersizliği; (2) mayoz bölünme sırasında X kromozomu eşleşmesinin başarısızlığı; (3) *imprinted* genlerin ifade edilememesi; (4) X'e bağlı mutasyonların ortaya çıkması ve (5) küçük halka X kromozomu yer alır.

TS'li bireylerin yaklaşık %10'unda kriptik Y kromozom materyali bulunmaktadır.

Turner sendromu kadınları ifade eden bir terminolojidir. 45,X ve 46,XY hücre hatlarının bulunduğu mozaizim durumu fenotipik erkeklerden bahsederken “erkek Turner sendromu” ifadesi kullanılmamalıdır. Bunun yerine, “45,X/46,XY erkek” terimi tercih edilmelidir.

Kısa boy TS'nin hemen hemen evrensel bir bulgusu olsa da tek fenotipik özelliği değildir. Çocukluk çağında en sıklıkla boy kısalığı, daha ileri yaşlarda ise boy kısalığı ve/veya pubertede gecikme tanıda anahtar bulgulardır. TS açısından yönlendirici olabilecek diğer bulgular arasında; verbal olmayan öğrenme güçlüğü, bazı dismorfik bulgular (epikantal katlantı, pitozis, kubitus valgus, çok sayıda nevus), yapısal bazı anomaliler (renal malformasyon, biküspid aortik kapak), tekrar eden otitis media ve gözlük kullanma ihtiyacı yer alır.

Turner sendromu ayırıcı tanısında Noonan sendromu, primer lenfödem sendromlarından Milroy hastalığı ve Meige hastalığı gibi hastalıklar dikkate alınmalıdır. Turner sendromlu bireylerin izleminde mutlaka multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir. TS izlemi ile ilgili bazı kılavuzlar vardır. Bu kılavuzlarda yer alan bilgiler herhangi bir TS karyotipi için geçerlidir. TS'li bireylerin kardiyak dışı tarama önerileri Tablo V'te özetlenmiştir.

Tablo V. TS'li bireylerin kardiyak dışındaki özellikler açısından tarama önerileri

	Tanıda	Tanıdan sonra (Çocukluk dönemi)	Tanıdan sonra (Erişkin dönem)
VA/VKİ	Evet	Her kontrolde	Her kontrolde
Kan basıncı	Evet	Her kontrolde	Her kontrolde
Tiroid fonksiyon testleri	Evet	Yıllık	Yıllık
Lipid profili			En az bir kardiyovasküler risk faktörünün bulunması durumunda yıllık veya bölgesel tavsiyeler doğrultusunda
Aminotransferaz, GGT, alkalın fosfotaz		10 yaşından sonra yıllık	Yıllık
HbA1c (açlık plazma glukozu ile beraber veya değil)		10 yaşından sonra yıllık	Yıllık
25-Hidroksivitamin D		9-11 yaşından sonra her 2-3 yılda bir	Her 3-5 yılda bir
Çölyak taraması		2 yaşından sonra, her iki yılda bir	Semptomlar doğrultusunda
Renal Ultrason	Evet		
Odyometrik değerlendirme	Evet (9-12. ayda)	Her 3 yılda bir	Her 5 yılda bir
Oftalmolojik değerlendirme	Evet (12-18. ayda)		
Dental değerlendirme	Evet (daha önceden bir bakım uygulanmadıysa)		
Konjenital kalça displazi değerlendirmesi	Evet (Yenidoğan döneminde)		
Cilt muayenesi	Evet	Yıllık	Yıllık
Kemik mineral yoğunluğu			Her 5 yılda bir ve östrojen tedavisinin kesilmesi sırasında
İskelet değerlendirmesi		5-6 yaşında ve 12-14 yaşında	

VA: Vücut ağırlığı; VKİ: Vücut kitle indeksi.

Turner Sendromunda İzlenen Klinik Sorunlar

Büyüme ve beslenme sorunları

Kısa boy olarak ortaya çıkan büyüme geriliği TS'nin temel bir özelliğidir. Büyüme geriliği fetal dönemde ortaya çıkabileceği gibi çocukluk veya erken

çocukluk döneminde normal büyüme eğrisinde bir düşüşle de karşımıza çıkabilir. Erken dönemde yaşanan beslenme zorlukları, büyüme sürecini daha da zorlayabilir. Büyüme, her kontrolde dikkatle izlenmelidir. Büyüme izlemi sırasında TS'ye özgü büyüme eğrilerinin kullanılması, bu eğrilerin 30-40 yıl önce yapılan Avrupa çalışmalarından türetilmiş olmaları ve günümüz hasta popülasyonlarını tam yansıtmıyor olabilmeleri nedeniyle tartışmalıdır. Bu çocuklarda standart büyüme eğrisinin kullanılmasının doğrusal büyüme hızındaki sapmalarda hekimleri zamanında uyaracağı düşünülmektedir.

Tanı anında pediatrik endokrinolog konsültasyonu önerilmektedir. Büyüme hormonu tedavisi artık büyüme geriliği olan tüm TS'li bireylere sunulmaktadır. Büyüme hormonu tedavisinin etkinliğinde tedaviye başlama yaşı ve tedavi süresi anahtar faktörlerdir. Büyüme hormonuna başlama yaşının genellikle 4-6 yaş gibi erken bir yaşta olması, 12-13 yaşından daha geç olmaması önerilmektedir.

Büyüme hormonu tedavisine aşağıdaki durumlarda başlanması önerilmektedir:

1. büyüme geriliğinin kanıtı;
2. büyümenin beklenen standartların altında olması;
3. anne-baba boy ortalamasının çocukta kısa boyu öngörmesi veya
4. ergenliğin başlamış olması.

Tedavi, kemik yaşı 14 veya daha fazla olana kadar ve elde edilen büyüme hızı 2 cm/yıldan daha az olana kadar sürdürülür. Halihazırda büyüme hormonu tedavisi gören bir kız çocuğundaki büyümenin azalması, çölyak hastalığı veya beslenme sorunları gibi büyüme gerilemesinin diğer nedenlerinin dikkate alınmasını sağlamalıdır. IGF-1 seviyeleri en az yıllık olarak izlenmeli ve tedavi buna göre ayarlanmalıdır. Büyüme hormonu kullananlar genellikle 3-6 aylık aralıklarla pediatrik endokrinolog tarafından değerlendirilmelidir.

Teşhisi geciken ve dolayısıyla büyüme hormonu tedavisine başlamayı geciktiren bireylerde, bazı endokrinologlar oksandrolon eklemektedirler. İstenen pubertal başlangıç süresinden önce östrojen tedavisinin eklenmesi genellikle tavsiye edilmemektedir.

Büyüme hormonu tedavisinin faydalarının yanısıra bu tedavinin komplikasyonları ile ilgili bazı endişeler vardır. Büyüme hormonu kullanılsa bile TS'li bireylerde daha sık görülen kapital epifiz kayması, skolyoz, diyabet ve

hipertansiyon gibi komplikasyonlar hakkında endişeler vardır. Büyüme hormonu tedavisinin kardiyovasküler fonksiyon ve aort boyutu üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Neoplazinin TS'li bireylerde doğası gereği artmış bir riski temsil edip etmediği bilinmemektedir. Büyüme hormonu tedavisi ile görülen geçici insülin antagonizması, büyüme hormonunun vücut kompozisyonu üzerindeki yararlı etkileri ile dengelenmektedir.

Kardiyovasküler sorunlar

TS'deki kardiyovasküler hastalıklar çoğunlukla doğuştan kalp hastalıkları ve aort ve periferik arter anormalliklerinin yanı sıra erken başlangıçlı sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi kazanılmış sorunları içerir. Bu kardiyovasküler hastalıklar yaşam boyu süren zorluklardır ve morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Kardiyomiyopati ve ciddi aritmiler oldukça nadirdir.

Konjenital kalp hastalıkları fetüslerin %75'inde ve TS'li bireylerin %50'sinde görülür. En sıklıkla kalbin sol tarafında çeşitli seviyelerde obstrüksiyon ile karakterize lezyonlar görülür. En yaygın anomaliler arasında; biküspit kapaklı veya kapaksız aort koarktasyonu (%15), tek başına biküspit kapak (%15-30) ve aort darlığı ve/veya yetersizliğidir (%5). Diğer anomaliler arasında hipoplastik sol kalp, mitral kapak anomalileri (hipoplastik, prolaps), atriyal septal defekt ve ventriküler septal defekt (%10) yer alır. Tanı sırasında istirahat halinde elektrokardiyogram çekilmeli, QTc aralığında uzama saptanması durumunda 24 saatlik Holter izleme ve egzersiz testi yapılmalıdır.

TS'li tüm bireyler, fetal ekokardiyogram normal olsa bile, transtorasik ekokardiyografi ile bazal olarak değerlendirilmelidir. TS'li bireylerde kardiyak bulgulara yönelik izlem önerileri Tablo 6 ve Tablo 7'de gösterilmiştir.

Çocuklarda ekokardiyografi genellikle yeterlidir, ancak sedasyon olmadan prosedür için yeterli işbirliği sağlandığında MRA veya BT anjiyografi yapılması önerilmektedir. Özellikle yenidoğan bir bebekte koarktasyon bulgusu TS'nin bağımsız bir belirticidir ve karyotip analizi yapılması kuvvetle düşünülmelidir. Yeni TS tanısı konmuş adolesan ve yetişkinlerde hem transtorasik ekokardiyografi (TTE) hem de manyetik rezonans anjiyografiyi (MRA) ile değerlendirme yapılmalıdır. Bununla beraber BT anjiyografi daha erişilebilir

ve MRA'ya göre daha tolere edilen bir tetkik olduğundan tercih edilebilir. Aort koarktasyonu genellikle tipik bir jukstaduktal obstrüksiyondur ve daha az sıklıkla diffüz aort hipoplazisi olabilir. Şiddetli olduğunda, bebek patent duktus arteriozusa bağımlıdır. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) kullanımı ile bu lezyonların saptanma sıklığı artmıştır.

TS'li kadınların yaklaşık yarısında vasküler anomalilerin bir spektrumu saptanabilir. Bu anomaliler arasında; transvers arkın uzaması (%49), anormal sağ subklavyen arter (%8), persistan sol süperior vena kava (%13) ve parsiyel pulmoner venöz dönüş anomali (%13) yer alır. Konjenital koroner arter anomalileri de dikkate alınmalıdır. TS'de vaskülopati ile ilgili en önemli lezyonlardan biri yaklaşık %1 oranında ortaya çıktığı tahmin edilen aort diseksiyonudur. Aort dilatasyonu yaygındır (%30) ve son zamanlarda, 15 yaşın altındaki TS'li bireylerde aort çapının beklenenden daha geniş olduğu konusunda daha fazla bir farkındalık vardır. TS'li bir kişide aort ölçümleri vücut yüzey alanına göre hesaplanmalıdır. Diseksiyon, hayatın nispeten erken yaşlarında meydana gelme eğilimindedir. Aort diseksiyonu geçiren TS'li bireylerdeki ortalama yaş 35'tir. TS'de aort diseksiyonu, diğer genetik nedenli aortopatilere göre çok daha dar çıkan aorta çaplarında meydana gelir. Çoğu aort diseksiyonu vakası aort koarktasyonu, biküspit aort kapağı, gebelik, hipertansiyon ve/veya aort kökü genişlemesi ile ilişkilendirilmiş olsa da vakaların %10'unda bilinen bir risk faktörü yoktur.

TS'li çocukların %20-40'ında, yetişkinlerin %60'ında sistemik hipertansiyon görülür. Her klinik ziyarette kan basıncı mutlaka ölçülmeli, gerekli durumlarda ayaktan kan basıncı takibi yapılmalıdır. Aort diseksiyon riski göz önünde bulundurulduğunda hipertansiyon agresif bir şekilde tedavi edilmeli ve sağlıklı bir yaşam tarzı teşvik edilmelidir.

Sadece az sayıda TS'li kadın spontan gebelik yaşadığından, gebeliklerin büyük çoğunluğunda yardımcı üreme teknolojisi kullanılmaktadır. Hamileliği düşünen herhangi bir kadının mutlaka bir kardiyoloğa danışması ve hamilelik boyunca multidisipliner bir ekip tarafından dikkatle izlenmesi zorunludur.

Planlanan bir gebelik öncesinde hastaya kapsamlı kardiyolojik danışmanlık sağlanmalıdır. Bu danışmanlık, artmış kalp damar hastalığı riski ve aort hastalığını tartışmak ve gerek duyulan görüntüleme tetkiklerini planlamak için planlanan gebelikten en az iki yıl önce başlamalıdır. Aort dilatasyonu öyküsü olan hastalarda gebelik önerilmese de diğer risk faktörleri (hipertansiyon, bi-

küspit aort kapağı, koarktasyon, önceki aort ameliyat) olan kişilerde gebelik önerilebilmektedir.

Gebelik sırasında TS'den şüphelenildiğinde fetal ekokardiyografi yapılmalıdır. Konjenital kalp anomalisi saptanması durumunda pediatrik kardiyolojiye konsülte edilmelidir.

TS'li erişkinlerde iskemik kalp hastalığı ve ateroskleroz insidansı bilinmese de genel toplumla karşılaştırıldığında riskin en az iki kat fazla olduğu tahmin edilmektedir.

TS'li bireylerde ek risk faktörleri arasında hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi ve östrojen eksikliği vardır. Aortun sürekli izlenmesi klinik duruma ve yaşa bağlıdır. Koarktasyon, biküspit aort kapağı ve/veya hipertansiyon varlığı veya yokluğu ve başlangıç aort çap ölçümü (TS-spesifik Z skoru) özellikle önemlidir. İlk değerlendirmeleri normal olan TS'li bireylerde görüntüleme daha uzun aralıklarla yapılabilirken, yüksek risk altında olan bireylerde her 6–12 ayda bir kardiyak manyetik görüntüleme yapılması önerilmektedir. Gerekli durumlarda subakut bakteriyel endokardite yönelik profilaktik antibiyotik verilmelidir. TS'li tüm bireylere, özellikle aort dilatasyonu ve/veya biküspit aort kapağı olanlara, şiddetli göğüs ağrısı gelişmesi durumunda bu durumun aort diseksiyonu ile ilgili olabileceği, böyle bir durumda MRA tetkikinin yapılması gerektiği öğretilmelidir. Aort dilatasyonuna yönelik tıbbi ve cerrahi tedavi, klinik deneyler olmadan da kişiselleştirilebilir.

Tablo VI. TS'li çocuklarda (<15 yaş) kardiyak açıdan önerilen tarama

Kardiyovasküler sistem muayenesi (EKG, TTE, MRG)			
Koarktasyon, biküspit aort kapağı veya hipertansiyon yok		Koarktasyon, biküspit aort kapağı ve/veya hipertansiyon var	
TSZ* < veya = 3	TSZ >3	TSZ < veya = 3	TSZ >3
Düşük risk	Orta risk	Orta risk	Yüksek risk
Primer takip eden hekim ve/veya pediatrik kardiyolog ile tekrar değerlendirir VE her 5 yılda bir TTE veya KMR	Pediatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirir VE yılda bir TTE veya KMR	Pediatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirir VE her bir iki yılda bir TTE veya KMR	Pediatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirir VE her 6-12 ayda bir TTE veya KMR**

TSZ: Turner-spesifik Z Skoru; TTE: Transtorasik ekokardiyografi; KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans; EKG: Elektrokardiyogram

*Çıkan aorta Turner-spesifik Z skoru

**Sıklık hastalığın şiddetine göre değişir.

Tablo VII. TS'li bireylerde (>15 yaş) kardiyak açıdan önerilen tarama

Kardiyovasküler sistem muayenesi (EKG, TTE, MRG)				
Koarktasyon, biküspit aort kapağı veya hipertansiyon yok			Koarktasyon, biküspit aort kapağı ve/veya hipertansiyon var	
ASI<2,0 cm/m ²	ASI 2,0-2,3 cm/m ²	ASI>2,3 cm/m ²	ASI < veya = 2,3 cm/m ²	ASI>2,3 cm/m ²
Düşük risk	Orta risk	Orta risk	Orta risk	Yüksek risk
Pediyatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirilir VE her 5-10 yılda bir TTE veya KMR yapılır	Pediyatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirilir VE her 3-5 yılda bir TTE veya KMR yapılır	Pediyatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirilir VE her yıl TTE veya KMR yapılır	Pediyatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirilir VE her 2-3 yılda bir TTE veya KMR yapılır	Pediyatrik kardiyolog tarafından tekrar değerlendirilir VE her 6-12 ayda bir KMR yapılır

ASI: Aortic size index; TTE: Transtorasik ekokardiyografi; KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans; EKG: Elektrokardiyogram

Lenfatik sistem sorunları

Lenfödem, TS'nin ayırt edici özelliklerinden biridir. TS'de santral lenfödem, doğum öncesi dönemde kistik higroma (ultrasonda nukkal saydamlık artışı), yenidoğan döneminde ise boyunda yelelenme olarak bulgu verebilir. TS'de periferik lenfödem ise el ve ayaklarda bulgu verir. Ellerin tutulumu ile Milroy hastalığından ayırt edilebilir. TS'de lenfödeme neden olan gen(ler) henüz tanımlanmamış olsa da, patogenezin embriyonun erken dönemlerinden itibaren anormal lenfatik oluşumu ile ilgili olduğu açıktır. Kistik higroma bulgusu hidrops ve intrauterin ölüm ile ilişkili olabilir veya doğumdan sonra boyunda yelelenme ve el ve ayakta lenfödem şeklinde devam edebilir. Lenfosintigrafi, periferik lenfödemin nedeni olarak başlangıçtaki lenfatik (kılcal) disfonksiyonunu düşündürmektedir.

TS'li bireylerde sol taraflı kalp anomalilerinin artan prevalansı, santral lenfödem varlığı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, tanı anında santral lenfödem bulunan bireylerde kardiyak değerlendirme ertelenmemelidir.

Yapılan bir doğal seyir çalışmasında TS'li tüm bireylerin yenidoğan dönemlerinde dört ekstremitede de lenfödem bulgusunun olduğu, ilerleyen yaşlarda ise bu bulgunun en az bir uzuvda devam ettiği, semptomların erken çözüldüğü kişilerde bile ödemin sıklıkla tekrarladığı bununla beraber intestinal lenfanjiyektazi gibi sistemik tutulumun nadir olduğu ve komplikasyonlar arasında

ciltte kuruluk, anormal renk, sıkılık ve enfeksiyon ile tırnak anormallikleri olduğu bildirilmiştir.

TS'li bireyler, artan ve kalıcı lenfödem ve ayrıca olası deri ve tırnak komplikasyonları açısından mutlaka izlenmelidir. Örneğin, derinlemesine yerleşmiş displastik ayak tırnakları içe doğru büyüme gösterebilir. Özellikle santral lenfödem (boyun, mediastinal) varlığı, sol taraftaki kalp anomalileri ve daha ileri kardiyak değerlendirme için yönlendirici olmalıdır. Periferik ödem genellikle 2 yaşına kadar düzelme gösterse de cilt veya tırnaklardan önemli ölçüde etkilenenler için lenfödem terapisti tarafından profesyonel yardım almak gerekebilir. Özellikle ergenler destekleyici çoraplardan fayda görebilirler.

Lenfödemin çok şiddetli olduğu durumlarda pnömatik kompresyon cihazı, kendi kendine bandajlama ve gece bandajı gibi tekniklerden fayda görülebilir. Bu kişilerin mutlaka iyi bir hijyene sahip olmaları, uygun nemlendirme yapmaları ve cilt travmalarının neden olabileceği selülitten kaçınmaları önerilmektedir.

Tipik olarak kolay çare bulunmayan ve ömür boyu süren lenfödem bulgusu dalgalanma gösterebilir ve hafif olduğunda iyi tolere edilir. Terapide amaç ödemi en aza indirmek, sıkışık alanlarda lenf drenajını artırmak, deri altı fibrozu azaltmak, cilt durumunu iyileştirmek ve fonksiyonel durumu iyileştirmektir. Bu amaçlar doğrultusunda masaj ve nemlendirme ile desteklenen çoraplar ve diğer kompresyon cihazları kullanılır. Profesyonel bir ödem terapisti gözetiminde bağımsız bir öz bakım programı yürütülmelidir.

Ergenlik ve fertilité sorunları

TS'deki over yetmezliği, fetal yaşamda hızlanan oosit kaybına bağlıdır ve büyük ölçüde azalmış ("streak") over rezervi ile sonuçlanır. Bu ailelere azalmış fertilité ile ilgili danışmanlık geciktirilmemelidir. Danışma sırasında over yetmezliği ve infertilite gibi terimlerden kaçınılmalıdır. TS'li bireylerin, özellikle 46,XX mozaik olanların, yaklaşık %30'unda spontan ergenlik gelişir. Adet görenlerin yaklaşık üçte biri adet görmeye devam ederler. Bununla beraber düzensiz adet ve sekonder amenore nadir değildir.

Boy kısalığı TS'li kızlarda hemen hemen her zaman akla gelse de adet görmeme her zaman eşlik etmeyebilir. Pelvik organların ultrason ile görüntülenmesinden daha faydalı olarak gonadotropin seviyeleri gelecekteki gonad

fonksiyonları ve östrojen replasman tedavisinin ne zaman ve hangi dozda uygulanması gerektiği hakkında bilgi verebilmektedir. “Turner Toddler” adlı çalışmada yaşları 9 ay-4 yaş arasında değişen kızlar arasında, karyotip yapısı 45,X bireylerin FSH düzeylerinin çok yüksek olduğu ve bu düzeylerin yavaş bir şekilde azalma gösterdiği, bununla beraber karyotip yapısı 45,X/46,XX olanların büyük çoğunluğunun ise çalışmanın devam ettiği iki yıl boyunca FSH düzeylerinin normal olduğu bildirilmiştir.

Östrojen replasman tedavisi, ergenliğe kendiliğinden girmeyen veya östrojen eksikliğini düzeltmek için gelişim sürecini tamamlayamayan TS’li kızların çoğunda kullanılmalıdır. Östrojenin faydaları; meme ve rahim boyutu ve şekli dahil olmak üzere sekonder cinsiyet karakterlerindeki gelişimsel değişiklikleri normalleştirmek; kemik büyümesi ve boy uzamasını optimize etmek; kardiyovasküler risk faktörlerini en aza indirmek; beyin gelişimi ve karaciğer fonksiyonunu teşvik etmek ve östrojene bağlı diğer süreçleri geliştirmek olarak özetlenebilir.

Östrojen replasman tedavisine sadece çocukluk ve erken ergenlik döneminde değil, yetişkinlik döneminde de devam edilmesinin önemi ailelere vurgulanmalıdır. Hormon replasman tedavisi yetişkinlik döneminde devam etmelidir, aksi takdirde TS’li kadınlar osteoporoz, olumsuz metabolik profil ve kardiyovasküler hastalık için başlangıçta olduğundan daha büyük bir risk geliştirirler.

Östrojenler kemik maturasyonunu hızlandırdığı için eskiden bu hormon replasman tedavisi linear büyümeye ilave zaman verecek şekilde mümkün olduğunca ertelenirdi (15-16 yaş). Bugün ise östrojen replasman tedavisinin 11-12 yaşlarında başlatılması ve iki üç yıl içinde erişkin doza çıkarılması önerilmektedir. Tercihen pubertal gelişim ve üreme potansiyeli tartışmaları genellikle 10 yaş civarında başlamalıdır. Tercih edilen östrojen, transdermal yol (yama) kullanılarak uygulanan düşük dozlu estradioldür (E2). Oral form da kullanılabilir. Bununla beraber TS’li kızlarda pubertal indüksiyon için oral östrojen yerine transdermal östrojenlerin kullanılması, büyüme hormonu direncinin artmasını önleyerek büyümeyi hızlandırabilir. Puberte 12 yaş civarında çok düşük doz transdermal E2 kullanılarak indüklenebilir. Ani kanama meydana geldiğinde veya iki yıllık östrojen tedavisinden sonra progesteron eklenmelidir. Tanısı daha ileri yaşlarda (14 yaşından sonra veya kemik yaşı yaklaşık 12,75 yıl gibi) koyulan TS’li bireyler için E2 ile büyüme potansiyeli muhtemelen mümkün

olmadığından östradiol daha yüksek bir dozda (25 µg/gün makul görünmektedir) başlatılmalıdır.

Endokrin tedavisinden önce ailenin TS'nin kromozomal temeli hakkında genetik danışmanlık almış olması gerekmektedir. Pubertal gelişme 10 yaş civarında başlayarak her rutin klinik ziyarette fizik muayene ile değerlendirilmelidir. TS ve over yetmezliği olan kızlarda adrenal androjenlerden kaynaklı pubik tüylenme gelişiminin devam edeceği unutulmamalıdır. Spontan meme gelişimin 12 yaşına kadar olmadığı durumlarda serum gonadotropin düzeylerinin (FSH ve LH) kontrol edilmesi önerilmektedir. Tedaviye başladıktan sonra pubertal gelişimin mutlaka izlenmesi gerekmektedir. Tedavi sırasında gonadotropin düzeylerinin normalleşmesinin önemli olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Pubertal gelişim süreci sırasında, bireyi, TS ve tedavisinin cinsel gelişimini, işlevini ve üreme potansiyelini nasıl etkileyebileceği konusunda kademeli bir tartışmaya dahil etmek özellikle önemlidir. Buna ek olarak cinsel yolla bulaşan hastalıkların (ve endojen yumurtalık işlevi olanlar için istenmeyen gebeliklerin) önlenmesi için danışmanlık da sağlanmalıdır.

Azalmış doğurganlık, yetişkinler tarafından TS ile ilgili en önemli problem olarak görülmektedir. Doğurganlık sorunları ile ilgili danışmanlık, tanı anında başlamalı ve evlat edinme veya taşıyıcı gebelik kullanma gibi diğer annelik seçeneklerini içermelidir. Hamile kalan TS'li kadınların çoğu, yumurta donörü kullanarak yardımcı üreme teknolojisine ihtiyaç duyarlar.

Giderek artan bir şekilde, yetişkin kadınlar, ergenler ve TS'li kızların anne-babaları, kendi yumurtalık dokularının toplanıp saklanmasıyla ilgilendiklerini ifade etmişlerdir. Kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonundan sonra yumurta hücresinin dondurulması (kriyoprezervasyon) seçeneği, foliküllerin mevcut olma olasılığının daha yüksek olduğu genç yaşlardaki mozaik TS'li kadınlara önerilebilir. Bununla birlikte, 12 yaşından küçük kızlarda rutin oosit alımı teşvik edilmemektedir. Çoğul gebelikle ilişkili risklerden kaçınmak için, in vitro fertilizasyon yapılan TS'li kadınlara, döngü başına yalnızca bir embriyo transfer edilmelidir. Herhangi bir yardımcı üreme teknolojisi kullanılmadan da bazı TS'li kadınlarda gebelik gelişebilir. Bu kadınların çoğu mozaik TS olsa da 45,X karyotip yapısında olan kadınlar da söz konusudur. Doğurganlığın azalmış olmasına rağmen bu kadınlara üreme danışmanlığı verilmeli ve doğum kontrol yöntemleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

TS'li kadınlarda düşük sıklığı yüksektir ve canlı doğan bebeklerde çeşitli anomaliler görülebilir. Bugün daha fazla TS'li kadın gebeliği düşünmeye başlamış olsa da aort diseksiyon riski ve anne ölüm oranı mutlaka tartışılmalıdır. Bu kişilere verilecek ön konsepsiyonel danışmanlık multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir. Bu ekip içinde mutlaka maternal-fetal tıp uzmanları ve kardiyologlar bulunmalıdır. Gebelikten özellikle; çıkan aorto boyutu indeksi $2,5 \text{ cm/m}^2$ 'den büyük veya çıkan aorto boyutu indeksi $2,0-2,5 \text{ cm/m}^2$ olup biküspit aort kapağı, transvers aortanın elongasyonu, aorta koarktasyonu ve hipertansiyon gibi aorta diseksiyonu ile ilişkili risk faktörleri olan bireylerde kaçınılmalıdır. Turner sendromu olup aortik dilatasyonu, hipertansiyonu, biküspit aort kapağı, koarktasyonu ve geçirilmiş cerrahi öyküsü olmayan ideal bir hastada bile aort diseksiyon riski vardır. Bununla beraber böyle bir ideal hastada gebelik planlaması yapılabilir. Bu kadınların obeziteden kaçınmaları ve kardiyovasküler açıdan zinde olmaları teşvik edilmelidir. Aort dilatasyonu olmadığı durumlarda vajinal doğum gerçekleştirilebilir. Gebelik düşünülmeden iki yıl önce, TS'li kadınlarda torakal aortun transtorasik ekokardiyografi ve manyetik rezonans anjiyografi veya BT anjiyografi ile görüntülenmesi gerekir. Kan basıncı sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir. Egzersiz testi yararlı olabilir.

Gelişme ve davranış sorunları

TS'li bireylerin çoğunda entelektüel işleyiş normal sınırlar içindedir. Bununla birlikte bireylerin yaklaşık % 10'unda zihinsel yetersizlik vardır. Özellikle halka X karyotipine sahip bireylerde zihinsel yetersizlik riski yüksektir. Normal zekaya sahip olanlar bile çeşitli bilişsel zorluklarla karşılaşabilirler. Bu nedenle, günlük yaşam kalitesinin yanı sıra işlevin optimize edilmesinde bu zorlukların tanınması ve ele alınması özellikle önemlidir. Özellikle konuşma ve dil becerilerinde (alıcı ve ifade edici dil becerileri) eksiklik olabilir. Dil konuları daha karmaşık hale geldiğinde ve yürütme fonksiyonları ve uzamsal dil becerileri dahil olduğunda TS'li bireylerin zorlandıkları bildirilmektedir. İhtiyaç duyulduğunda dil gelişiminin artırılmasına yönelik konuşma terapisi- ne erkenden başlanmalıdır.

Bireylerin yaklaşık %25'inde dikkat eksikliği bozukluğu/dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu vardır. Bu nedenle bu kişilerin yürütme işlevlerinde zorluk yaşama olasılıkları daha yüksektir. Bununla beraber görsel-uzamsal bozukluk insidansında herhangi bir artış beklenmez. Nesne belleği, konum

belleği ve çalışma belleği tehlikeye girebilirken, TS'li bireyler genellikle normalden daha uzun sözel belleğe sahiptirler.

Dil ve sözel beceriler güçlü iken, TS'li bireylerin yaklaşık %50'sinde matematik öğrenme engeli olan diskalkuli vardır. Öğretmenler görsel ezberlemeye güvenmek yerine sözlü medyayı vurgulayarak sözlü öğrenmenin güçlü yönlerinden yararlanabilirler. Bu zorlukların erkenden fark edilmesi ve gerekli tedbirlerin alınması özellikle önemlidir.

TS'li bireyler sosyal kognitif zorluklar da yaşarlar. Yüz ve duygusal tanıma ve etrafındakilerin zihinsel durumlarını farketme ve onlara yanıt verme gibi bazı sosyal ipuçların tanınmasında eksiklikler sergileyebilirler. Nöropsikolojik profilleri, sosyal kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar nedeniyle otizm spektrum bozukluklarına benzeyebilir.

TS damgasından bağımsız olarak, TS'li bireyler daha düşük özgüvene sahip olma, daha çok zorbalığa maruz kalma, daha az yakın arkadaşlık geliştirme ve daha az evlilik yapma eğiliminde olurlar. İşitme kaybı ve ergenliğin gecikmesi sonucu azalmış cinsel deneyimler de bu sosyal izolasyona katkıda bulunabilir. TS'de bilişsel profilin bu yönlerinin erken tanınması ve müdahalelerin zamanında önerilmesi önemlidir.

TS'nin psikososyal ve bilişsel profilinin hormon replasman tedavisi ile değiştirilip değiştirilemeyeceği konusu yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Düşük doz östrojen ile tedavi edilen 10-12 yaşındaki TS'li kızlar arasında, tedavi ile motor işlevlerde olduğu kadar bilişsel işlem hızında da iyileşme gözlenmiştir. Daha küçük çocuklardan (5-8 yaş) oluşan kohortta ise sözel ve sözel olmayan bellekte daha az belirgin bir iyileşme saptanmıştır.

Büyüme hormonu takviyesi bilişsel gelişim üzerinde belirgin bir etki göstermemiştir. Bunun yanı sıra büyüme hormonu takviyesinin ile elde edilen boydaki artışın psikososyal ve psikoseksüel adaptasyon üzerinde net bir etkisi de gösterilmemiştir. Bu nedenle büyüme hormonu ile devam etme kararında aileler bu noktaları göz önünde bulundurmak isteyebilirler. TS'li bireylerin akademik, bilişsel ve sosyal geçiş dönemlerinde nöropsikolojik olarak değerlendirilmeleri ve bu konuda desteklenmeleri özellikle önemlidir.

TS ile ilişkili zorlu psikososyal profile rağmen, TS'li bireyler tutarlı akademik başarı ve iş etiği sergilerler. Eğitim düzeyleri, genel toplumdaki diğer kişiler-

le aynı çizgide veya onların üzerindedir. Bununla birlikte, genellikle eğitim başarı düzeylerini yansıtmayan meslekleri seçerler. Bu kişilerin çoğunun iş tatmini düşüktür. TS'li kadınların diğer zihinsel sağlık sorunları arasında; anksiyete, duygudurum bozuklukları ve obsesif-kompulsif bozukluk yer alır. Bununla birlikte şizofreni bildiren vakalar için iyi kontrollü çalışmalar eksiktir.

TS'li çocukların klinik izlemlerinde rutin değerlendirmenin bir parçası olarak nöropsikolojik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Tanı anından erişkin döneme geçene kadar gelişimsel ve davranışsal taramalar, başka şekilde gerekmedikçe, yılda bir kez olacak şekilde yapılmalıdır. Özellikle eğitim, kariyer ve kişisel dönüm noktaları gibi bireyin önemli geçiş aşamalarında nöropsikolojik değerlendirmeler mutlaka tamamlanmalıdır.

Öğrenme ve performans zorlukları akademik ve mesleki düzenlemelerle ele alınmalıdır. Ergenlik zamanında başlatılmalı ve psikososyal ve psikoseksüel gelişimi optimize etmek için her türlü bozuklukla birlikte izlenmelidir. TS'de yaşanan psikososyal ve bilişsel sorunları tedavi etmek için kanıta dayalı müdahale uyarlanmalı ve gecikmeden başlatılmalıdır. Gerekli durumlarda özellikle anksiyete, depresyon, dikkat eksikliği hiperaktivite gibi durumların saptanması halinde mutlaka psikiyatrist, psikoterapist ve/veya sosyal hizmet terapistinden konsültasyon istenmelidir.

Ürolojik sorunlar

Üriner sistemin konjenital anomalileri TS'li bireylerin %30-40'ında mevcuttur. Bu durum genellikle asemptomatiktir. Tanı anında tüm bireylere böbrek ultrasonu yapılmalıdır. Anomaliler arasında; at nalı böbreği (%10), parsiyel veya komplet renal duplikasyon (%5-10), renal agenezi (%2-3) ve kistik veya ekto-pik böbrekler (%1) yer alır. Obstrüktif üropati ve hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve idrar yolu enfeksiyonları gibi sekonder morbidite nedenleri olabilir. Genel olarak tedavi yaklaşımları genel toplum için yapılanlarla aynıdır.

İmmünolojik sorunlar

TS tiroidit (en sık), çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve juvenil romatoid artrit gibi otoimmün bozukluklar için artmış risk ile ilişkilidir. Tip I diyabet, alopesi areata, edinilmiş von Willebrand hastalığı, primer biliyer siroz ve üveit için de artmış risk söz konusu olabilir. Bunların genetik temeli tam olarak bilinmemektedir.

Endokrin sorunlar

Tiroid hastalığı: TS'deki en yaygın otoimmün bozukluk, hastaların yaklaşık %25'inde ortaya çıkan, hipertiroidiye göre Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidizm olarak daha sık görülen tiroid hastalığıdır. Bu durumun saptanması artan yaşla birlikte önemli ölçüde artış gösterir. Semptomların yokluğunda da teşhis edilebilir. Bu durumun karyotip ile herhangi bir korelasyonu yoktur. Tiroid fonksiyon testleri yıllık olarak alınmalıdır; anti-tiroid antikorlarının düzenli taranması uygulanan tedaviyi değiştirmeyecektir. Tiroid hastalığının tedavisi genel toplumla aynıdır.

Diyabet: TS'li bireyler arasında hem tip I hem de tip II diyabet insidansı artmaktadır. Bunun, insülin direnci, azalmış insülin sekresyonu, bozulmuş glukoz toleransı ve hiperinsülinemi gibi birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir. Büyüme hormonu tedavisinin bu durum üzerinde olumlu etkileri vardır. Hemogloblin A1c ve açlık kan şekeri 10 yaşından itibaren her yıl izlenmelidir. Şeker hastalığının tedavisi genel toplumla aynıdır.

Vücut kompozisyonu: Obezite yaygındır. Kadınların çoğunda VKİ, toplam yağ kütlesi ve iç organlardaki yağ kütlesinde artış ile beraber kas kütlesinde düşüş vardır. Bu durum kısmen azalmış egzersiz kapasitesinin yanı sıra azalmış egzersizden de kaynaklanmaktadır. Ancak, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) yanı sıra testosteron, insülin ve östradiolün anabolik etkileri de dahil olmak üzere bu durumu karmaşıklaştıran altta yatan bir metabolik anormallik var gibi görünmektedir. Büyüme hormonu tedavisi kas kütlesini artırarak kalori kullanımını ve vücut kompozisyonunu iyileştirebilir. Genç bireylerde kullanıldığında vücut kitle indeksi her ziyarette dikkatle gözden geçirilmelidir. Kardiyovasküler hastalık için en az bir risk faktörüne sahip olan bireylerin, 18 yaşından itibaren her yıl açlık lipid profili değerlendirilmelidir. Vücut Kitle İndeksinin <25 kg/m² olması önerilmektedir.

Kemik metabolizması: Yaşam boyu yüksek kırık riski vardır. Bu, normal kemik mineral yoğunluğuna sahip kişilerde bile meydana gelebilir. Bununla beraber azalan kemik mineral yoğunluğu durumlarında artış gösterir.

Kemik mineral yoğunluğu östrojen replasmanı ile iyileştirilebilir. Büyüme hormonu takviyesi kemik boyutunu iyileştirirken kemik mineral yoğunluğunu artırmaz veya kırılma riskini azaltmaz. Diyetteki kalsiyum ve D vitamininin

de etkileri olabilir ve seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir. Diyetin kalitesi ve vitamin ve mineral alımı mutlaka belirlenmelidir. D vitamini ve kalsiyum alımı bölgesel yönergelere uymalıdır.

D vitamini seviyeleri, 9-11 yaşlarından başlayarak ve 2-3 yılda bir tekrarlanan serumda 25-hidroksivitamin D düzeyleri ile izlenmelidir.

Kemik dansitometri taramaları (DXA), erişkin hormon replasmanı uygulananlarda ve bu tedavinin kesilmesi düşünüldüğünde kemik yoğunluğunun izlenmesinde kullanılmalıdır.

TS'li bireylere sağlıklı yaşam tarzı ve sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite de dahil olmak üzere östrojen replasmanı konusunda danışmanlık verilmelidir. Bu kişiler genellikle uzun yıllar boyunca obeziteyi tedavi etmek ve daha fazla egzersiz yapmak için mücadele verirler. Bu nedenle bu kişilerin mümkün olduğunca erken şekilde desteklenmeleri gerekir. Çok yönlü sağlıklı bir yaşam tarzının teşvik edilmesi önemlidir. İdeal olarak damgalanmayı en aza indirmek için aile temelli bir ortamda, kalori kısıtlaması gerekli olabilir. Östrojen replasman tedavisi 11–12 yaşlarında başlatılmalı ve başlangıçtan 2-3 yıl sonra yetişkin dozuna ulaşılmalıdır. Östrojen düşük dozda ve optimal olarak transdermal yolla uygulanmalıdır. Progesteron iki yıllık östrojen tedavisinden sonra veya ani kanama meydana geldiğinde eklenmelidir.

Respiratuvar sorunlar

Primer pulmoner bozukluklar için artmış bir risk olmasa da obstrüktif uyku apnesi için bazı risk faktörleri olabilir (mikrostomi, mikrognati ve küçük orofarinks gibi). Uyku apnesi nadiren de olsa bildirilmektedir. Bu nedenle düşük uyku kalitesi, horlama, gündüz yorgunluğu ve nazal konuşma gibi uyku apnesi belirti ve semptomlarının olduğu bireyler göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Uyku apnesinin saptanması durumunda yaklaşım genel toplum için olanla aynıdır.

Gastrointestinal sistem ve karaciğer sorunları

Bu organ sisteminde özellikle bağırsak bozuklukları ve karaciğer disfonksiyonu dikkat çeker. Çölyak hastalığı, TS'li bireylerin yaklaşık %5'inde görülür. Biyopsi verilerine göre, 5 yaşın altında ve 10 yaşın üzerindeki için genel topluma göre bu durum sırasıyla iki ve beş kat daha yaygındır. Çölyak hasta-

lığı şişkinliğe, karın ağrısına ve emilim bozukluğuna neden olabilir. Büyüme geriliğinin saptanması önemlidir. Tedavide gluten (buğday, arpa ve çavdar) içeren tüm gıdaların diyetten çıkarılması gerekmektedir. Doku transglütaminaz IgA antikorları kullanılarak çölyak hastalığı taraması 2-3 yaşında başlamalı ve yetişkinlik döneminde her iki yılda bir tekrarlanmalıdır.

İnsan lökosit antijeni (HLA) tiplemesi TS gibi yüksek riskli gruplarda ve tanının belirsiz olduğu kişilerde birinci basamak tarama olarak kullanılabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), TS'li bireylerin yaklaşık %3'ünde görülür. Crohn hastalığı en az ülseratif kolit kadar yaygındır. Kanlı ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı gibi klasik semptomlar olabilir. Bununla beraber büyüme geriliği tek belirti olabilir ve TS tanısını geciktirebilir. İzokromozom Xq karyotipine sahip bireylerin daha büyük risk taşıdığı görülmektedir. TS'li kadınlarda inflamatuvar bağırsak hastalığının ortalama başlangıç yaşı 16 olarak bildirilmiştir. Karın şikayeti olanlara ek olarak, spesifik olmayan şikayetleri veya büyümesi zayıf olan kişilerde inflamatuvar bağırsak hastalığının varlığına dikkat edilmelidir. Osteoporoz inflamatuvar sürecin kendisi, yetersiz beslenme, kortikosteroid tedavisi, kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri gibi birçok faktörden kaynaklanan yaygın bir komplikasyondur.

TS'de karaciğer fonksiyon testi anormallikleri sıktır (%20-80). İlerleyen yaşla birlikte daha anormal olma eğilimindedir. Tipik olarak alkalın fosfataz, alanin/aspartaz aminotransferaz ve g-glutamil transferaz (ALT, AST, GGT) yükselirken bilirubin ve pıhtılaşma parametreleri normaldir. Özellikle karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan bireylerde normal topluma göre 5 kat artmış siroz riski vardır, ancak sirozu karaciğer biyopsisi olmadan belirlemek zordur. Çoğu durumda, karaciğer tutulumu asemptomatiktir ve yapılan kan testi sırasında farkedilir. Karaciğer biyopsisi, siroz, nodüler rejeneratif hiperplazi ve fokal nodüler hiperplazi gibi belirgin mimari değişiklikleri gösterebilir. Steatoz varlığında kilo verilmesi tavsiye edilir.

Bağırsaklarda ve karaciğerde vasküler anomaliler nadir olmakla birlikte, rektal kanama ve karaciğer disfonksiyonu varlığında akla gelmelidir. Doppler ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme ile görüntüleme endike olabilir. Yönetim, genel toplum için olanla aynıdır.

Karaciğer fonksiyon testleri, daha önce önerilenden daha genç olarak 10 yaşından itibaren yılda bir kez yapılmalıdır.

Oftalmolojik sorunlar

TS'li bireylerin yaklaşık %40'ında bir dereceye kadar miyopi veya hipermetropi gibi kırma kusurları vardır. Hastaların yaklaşık %35'inde birden fazla kırma kusuru olacaktır. TS'nin yaygın oküler bulguları arasında pitoz, epikantal kıvrımlar ve hipertelorizm vardır. Çocuk doktorunun şaşılık ve ambliyopi gibi diğer görsel komplikasyonlardan da haberdar olması ve erken teşhis etmesi önemlidir. İkinci cinsiyet kromozomunun yokluğundan dolayı, erkek popülasyonda olduğu gibi kırmızı yeşil renk körlüğünün benzer bir insidansı (%8) vardır. Görme bozukluklarından kaçınmak için erken farkındalık ve erken başvuru çok önemlidir. Oftalmolojik değerlendirme daha erken gerekmedikçe 12-18 aylıkken önerilmektedir. Saptanan patolojilerin yönetimi genel toplum için olanla aynıdır.

Odyolojik sorunlar

TS'li bireylerin yaklaşık %34'ünde belirgin kulak, anormal kulak kepçesi, düşük yerleşimli kulaklar ve dar dış işitme kanalı gibi yapısal kulak anomalileri olacaktır. İşitme kaybı ve kulak anormallikleri tüm TS'li bireyler için ortak bir zorluktur. İşitme kaybı bebeklikten geç yetişkinliğe kadar ortaya çıkabilir. Bununla beraber 50 yaşından büyüklerde evrensel olarak bulunur. İşitme kaybı, yapısal anomaliler, tekrarlayan orta kulak iltihabı ve sensörinöral işitme kaybı gibi birçok faktöre bağlı olarak oluşur. Xp'si olmayanlarda işitme sorunları daha sık görülür. En yaygın işitme sorunu sensörinöral işitme kaybıdır. Sık otitis media özellikle bebek ve çocuklarda görülür ve TS'de bulunan iletim tipi işitme kaybına katkıda bulunabilir. Anormal immün yanıtın da kronik otitis medyaya katkıda bulunabileceği düşünülmektedir ve iletim tipi işitme kaybını önlemek için agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Her beş yılda bir odyolojik değerlendirme yapılması önerilir. Normal işitmeyi korumak ve konuşma gelişimini ve sosyal becerileri optimize etmek için agresif antibiyotik kullanımı ve gerektiğinde miringotomi ve basınç dengeleme tüpleri kullanılır. Gerekli durumlarda işitme cihazı kullanılmalıdır.

Ortodontik sorunlar

TS'li bireylerde diş anomalileri ve ortodontik problemler yaygındır. Retrognati, dar ve yüksek damak bulguları ve dişlerin maloklüzyonu, TS'li bireylerin

ortodontik tedavisinde benzersiz zorluklar yaşatabilir. Tedavi iskelet yaşına ve büyümesine göre düzenlenmelidir. Diş ve ortodontik bakım sırasında, TS'nin gelişimsel yönlerini göz önünde bulundurarak pediatrik popülasyona yönelik standart bakım kılavuzlarının takip edilmesi önerilmektedir. TS'li tüm bireylerin 2 yaşına kadar bir pediatrik diş hekimi veya ortodontiste gitmesi önerilir (yedi yaşın geçmemesi önerilmektedir). Herhangi bir ortodontik tedavinin zamanlaması, diş ve çene hizalamasını değiştirebilecek büyümeyi destekleyen tedavileri dikkate almalıdır. Kök rezorbsiyonu ve diş kaybını önlemek için gereksiz diş hareketi en aza indirilmelidir.

Dermatolojik sorunlar

TS'li kızlar ve kadınlar arasında en sık görülen cilt özellikleri arasında artan sayıda melanositik ve sebase nevüs, hipertrofik skar (keloidler), vitiligo, alopesi ve deri kanserleri yer alır. Nadiren de olsa pilomatrissoma, halo nevüs ve sedef hastalığı da bildirilmiştir. Displastik veya hiperkonveks tırnaklar ve uzun kirpikler yaygındır. Bu cilt hastalıklarının değerlendirilmesi ve bakımı genel toplumla aynıdır. Melanositik nevüslerdeki artışın cilt kanseri riskini artırıp artırmadığına dair çelişkili kanıtlar vardır. Ancak büyüme hormonu kullanımıyla ne nevüs sayısı ne de cilt kanseri riski artış göstermez. Cilt problemlerinin 45,X veya mozaik TS'de mi daha yaygın olup olmadığı bilinmemektedir. Deri nevüslerinin yönetimi genel toplum için olanla aynıdır. Mevcut yara izlerini tedavi etmeye yönelik herhangi bir girişim, varsa, son derece dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.

Onkolojik sorunlar

TS'li bireylerde özellikle Y kromozom parçasının varlığıyla ilişkisi iyi bilinen gonadoblastom riski önemlidir. Genel topluma kıyasla menenjiyom ve schwannoma dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi tümör riskinin arttığı bilinmektedir. Nöroblastoma nadirdir.

TS'de gözlenen belirli kanser türlerinin artmış riski, kadınlara kıyasla erkeklerde bu kanser türlerinin riskinin artma eğilimine benzerdir. Bu artan risk sadece sinir sistemi tümörleri için değil, Non Hodgkin lenfoma, mesane kanseri ve göz kanseri gibi diğer tümör türleri için de geçerlidir. Meme kanseri riski azalır.

Artmış gonadoblastom riski ile ilişkili olan Y kromozomu materyali, standart sitogenetik teknikler kullanılarak Turner sendromlu hastaların yaklaşık %10-12'sinde bulunur. Y kromozomu materyali bulunan TS'li bireylerdeki gonadoblastom riski çalışmadan çalışmaya değişkenlik gösterse de yaklaşık %10 olarak kabul edilmektedir. Yani TS'li bireylerin yaklaşık %1'inde gonadoblastom gelişmektedir.

Risk Y materyali için yüksek mozaizizm düzeyinde ve artmış maskülinizasyon durumunda daha da fazladır, bu bireylerde Y materyali taranarak gonadoblastom riski azaltılabilir.

Gonadoblastom için GBY lokusu da dahil olacak şekilde çok sayıda Y kromozomu lokusunun PCR yöntemi ile moleküler taranması bugün karyotip analizi ve FISH testi Y kromozomu açısından negatif olup maskülin yapıda olan TS'li bireyler için önerilmektedir. Kriptik Y materyalinin dışlanması yönelik FISH ve SRY probu kullanımı gonadoblastom lokusunun kendisi bu testlerle taranmadığı için bugün klinikte endike değildir.

SRY geni (Y kromozomunun cinsiyeti belirleyen bölgesi) de dahil olmak üzere Y kromozomu türevli DNA materyaline yönelik moleküler araştırmalar (tüm Turner sendromu hastalarında), gonadoblastom riskini artıran gen henüz tanımlanmadığından pek faydalı olmamaktadır. Bununla beraber Y kromozomu materyalinin saptanması durumunda tümör riski nedeniyle gonadların profilaktik olarak çıkarılması (ooforektomi veya salpingo-ooforektomi) yine de endikedir. Bu nedenle TS'li bireylerde Y kromozom materyalinin bulunmadığından mutlaka emin olunmalıdır. Y kromozom materyalinin bulunması durumunda gonadların profilaktik olarak çıkarılması önerilmektedir. Bu işlemin birey ve ailesi üzerindeki psikososyal etkileri nedeniyle, verilecek danışmanlık ameliyattan sonra ve yaşam boyunca uzatılmalıdır. Diğer tümörler için rutin tarama olmasa da sinir sistemi tümörleri için yüksek bir şüphe indeksi sürdürülmelidir.

Virilizasyon bulgusu veya marker kromozomu (kökeni belli olmayan cinsiyet kromozomu materyali) bulunan TS'li bireylerde X ve Y kromozomuna özgü farklı FISH problemleri kullanılarak mutlaka Y kromozomu mozaizmi araştırılmalıdır. Y kromozomunun tamamının veya tanımlanabilir perisentromerik parçalarının varlığı gonadoblastom (germ hücreli tümör) riskinin artmasıyla ilişkilidir.

Turner Sendromunda İzlem Önerileri

TS izlem önerileri Tablo VIII’de özetlenmiştir.

Yenidoğan dönemi: Yenidoğanda el ve ayaklarda ödem, boyunda yelelenme, tırnak displazisi, dar ve yüksek damak, kısa 4. metakarpal kemik gibi fizik muayene bulguları ile TS’den şüphelenilebilir ve bu bulgulara sahip yenidoğanlara karyotip analizi yapılmalıdır. Ayrıca prenatal dönemde çeşitli nedenlerle yapılan fetal karyotip analizi sonucu TS tanısı alan hastalarda da postnatal dönemde tekrar karyotip analizi yapılarak sonucun doğrulanması önerilmektedir. Prenatal dönemde tanı almış hastalara fetal ekokardiyografi yapılmalıdır ve postnatal dönemde hastaların yapılan kardiyak muayeneleri ve fetal dönemde yapılan ekokardiyografileri normal olsa bile hastaların tanı anında ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Tanı anında renal ultrason da yapılmalıdır. TS’li yenidoğanlarda rutin yenidoğan taramaları yapılmalı, gelişimsel kalça displazisi ve katarakt açısından dikkatli olunmalıdır. Periferik ödemi olan hastaların ailelerine genelde bu ödemin tedavisiz bir şekilde 2 yaşına kadar kaybolacağı bilgisi verilmeli, gerekli görüldüğü takdirde hastalar ödem terapistine yönlendirilmelidir. Ailelere TS açısından genetik danışmanlık verilmeli ve aileler TS ile ilgili topluluklar hakkında bilgilendirilmelidir.

1 ay-1 yaş dönemi: TS’li hastaların her kontrolde antropometrik ölçümleri yapılarak büyüme hızı değerlendirilmelidir. Daha önce yapılmadıysa ekokardiyografi ve renal ultrason yapılmalı, kan basıncı ölçülmeli ve QTc ölçümü için EKG çekilmelidir. Yapılan ekokardiyografi sonucunda biküspit aortik kapak ya da diğer önemli kardiyak anomalilerin saptanmaması durumunda çocukluk çağında 5 yılda bir ekokardiyografi önerilmektedir. Hastaların işitme ve görmeleri değerlendirilmeli, hastalar otit ve sinüzit açısından sorgulanmalıdırlar. Otit tedavisi agresif bir şekilde antibiyotiklerle yapılmalı ve hastalar miringotomi gereksinimi açısından değerlendirilmelidir. Altıncı ayda tam idrar tetkiki yapılması, 12. ayda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca 12. ayda kozmetik problemler varlığında hastalar plastik cerrahi bölümüne yönlendirilmeli, cerrahi gereksinimi açısından değerlendirilmelidir.

1-5 yaş dönemi: Her kontrolde büyüme takip edilmeli, hastalar beslenme ve fiziksel aktivite açısından sorgulanmalıdır. İşitme, görme, otit ve sinüzit açısından hastalar değerlendirilmeli, kan basıncı ölçülmeli, tam idrar tetkiki ve

tiroid fonksiyonları değerlendirmesi yapılmalıdır. Tanılı hastalar için 12-18 ay arasında, tanısız hastalar için tanı konulduğu anda kapsamlı oftalmolojik muayene yapılmalı ve kırma kusurlarının erken tedavi edilmesi sağlanmalıdır. Daha önce diş muayenesi yapılmadıysa hastalar tanı anında diş hekimine yönlendirilmeli ve sonrasında takip standart dental/ortodontik bakım açısından olmalıdır. Büyüme hormonu tedavisinin erken başlangıcı önemli olduğundan (12-13 yaşından önce, tercihen 4-6 yaş civarı) hastalar bu açıdan değerlendirilmelidir. Hastalar yıllık olarak hipotiroidi açısından tetkik edilmeli ve TSH, serbest T4 düzeyi ölçümleri yapılmalıdır. Artmış çölyak hastalığı riski nedeniyle hastalar çölyak açısından sorgulanmalı ve 2-3 yaşından sonra her 2 yılda bir hastalar çölyak antikorları bakılarak taranmalıdır.

5-13 yaş dönemi: Büyüme hızı takip edilmelidir. Her kontrolde işitme ve görmeleri sorgulanmalı şikayet olmasa da beş yılda bir işitme testi yapılarak işitme değerlendirilmelidir. Kan basıncı takibi önemlidir ve her kontrolde ölçülmesi önerilir. Hastalar puberte bulguları ve obezite açısından değerlendirilmeli ve çocuk endokrin hekimine ve obezite varlığında diyetisyene yönlendirilmeli ve sağlıklı beslenme ve yeterli fiziksel aktivite açısından önerilerde bulunulmalıdır. Büyüme hormonu tedavisi alan hastalarda en az yıllık olarak IGF1 düzeyleri takip edilmeli, +2 SD altında olması sağlanmalıdır. Büyüme hormonu tedavisi başlanan hastalarda büyüme değerlendirmesi ilk yıl en az 4-6 ay ara ile, sonrasında en az 6 ayda bir yapılmalıdır. TS tanısının ve dolayısı ile büyüme hormonu tedavisinin başlangıcının gecikmesi ya da büyüme hormonu tedavisinden yeterli fayda görülmemesi durumunda 10 yaşından sonra büyüme hormonu tedavisine oksandrolon tedavisi eklenmesi önerilmektedir. Prepubertal dönemde büyüme hızını artırma amaçlı rutin olarak çok düşük doz östrojen kullanımı önerilmemektedir. Uygun hastalara östrojen tedavisi 11-12 yaş civarında başlanmalı ve 2-3 yılda erişkin dozuna çıkılmalıdır. İki yıl östrojen tedavisi sonrasında ya da kırılma kanaması olduğunda progesteron tedavisi eklenmelidir. Büyüme hormonu tedavisi alan hastalar 6 ayda bir, tedavi almayan hastalar yıllık olarak skolyoz açısından değerlendirilmelidir. Hastaların diyetle yeteri kadar kalsiyum alıp almadığı sorgulanmalı, 9-11 yaş arasında D vitamini düzeyi bakılmalı ve sonrasında her 2-3 senede bir D vitamini ölçümü önerilmektedir. Yıllık olarak tiroid fonksiyonları, on yaşından sonra her yıl HbA1c, AST, ALT, ALP, GGT düzeyleri değerlendirilmelidir. TS'de öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve matematik dersinde

zorlanma görülebilir. Hastaların okul başarısı ve sosyal ilişkileri sorgulanmalı, hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli, özgül öğrenme güçlüklerini tanımlayan bilişsel değerlendirmeler yapılmalı ve hangi alanlarda özel ihtiyaçları olduğu belirlenip spesifik olarak destek sağlanmalıdır.

13-21 yaş dönemi: Hastaların yıllık olarak takiplerine devam edilmeli, beslenme şekilleri, spor aktiviteleri sorgulanmalı ve hastalar obezite açısından değerlendirilmelidir. Aort dilatasyonu olan hastalar spor yapma konusunda dikkatli olmalı ve kardiyoloji hekimi önerileri alınmalıdır. Hastaların okul başarısı ve akran ilişkileri sorgulanmalı; hastalar zayıf benlik algısı, sosyal izolasyon, iletişim problemleri, stres yönetimi, duygu durum değişiklikleri açısından değerlendirilmeli ve psikososyal destek programlarına yönlendirilmesi ve uygun sosyal aktivitelere katılımı sağlanmalıdır. Hastalara azalmış fertilitate hakkında bilgi verilmelidir, ancak oosit dondurma işlemi 12 yaşından önce önerilmemektedir. İzlemede erişkin döneme geçiş planı yapılmalıdır.

Erişkin yaş: TS'li hastalar hipertansiyon, diyabet, kolesterol yüksekliği, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar açısından artmış riske sahiptir. Hastalara yıllık olarak TSH, serbest T4, HbA1c, ALT, AST, ALP, kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olması durumunda lipid profili; 2-3 yılda bir D vitamini düzeyi bakılması önerilmektedir. Daha önce yapılan ekokardiyografisi normal olan hastalarda ekokardiyografi ya da kardiyak MR değerlendirmesi 10 yılda bir yapılmalıdır. Aort dilatasyonu saptandı ise hastalar aort diseksiyonu açısından yakın takip edilmelidir. Hipertansiyon saptanması durumunda aort diseksiyonu riskini azaltmak için beta blokör ya da anjiyotensin reseptör blokörü başlanması önerilmektedir. TS'li hastalar osteopeni ve kırık açısından da risk altındadır. Hastaların yeterli kalsiyum ve D vitamini aldığından emin olunmalı ve her 5 yılda bir DEXA ile hastalar değerlendirilmelidir. Semptom olması durumunda hastalar çölyak açısından araştırılmalıdır. Hastaların iş hayatları, sosyal ilişkileri sorgulanmalı ve hastalar duygudurum bozuklukları, depresyon açısından değerlendirilmelidir. Gebelik planı olan hastalara yaşla birlikte gebe kalma olasılığının hızla azaldığı bilgisi verilmeli, bu hastalar uygun fertilitate seçenekleri açısından bilgilendirilmelidir. Gebeliğin yüksek kardiyovasküler risk taşıdığı anlatılmalı, gebelik durumunda hastalar multidisipliner bir ekip tarafınca takip edilmelidir.

Tablo VIII. Turner sendromunda klinik izlem önerileri

	Tanıda	Yenidoğan	1-12 ay	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş	Erişkin
Genetik testle klinik tanının doğrulanması (Karyotip analizi ve Y kromozomu materyaline yönelik moleküler çalışma)	✓						
Genetik danışma verilmesi	✓						
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması	✓						
Özel gereksinim açısından değerlendirme ve ÇÖZGER raporunun düzenlenmesi	✓						
Eğitim yönünden değerlendirme, bireysel eğitim/okul planı yapılması	✓						
Büyümenin değerlendirilmesi ve büyüme izlemi (TS'ye özgü büyüme eğrileri üzerinde)	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Gelişimin değerlendirilmesi, erken müdahale için yönlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	
Fizik tedavi gereksinimi açısından değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	2Y
Kardiyovasküler bulguların değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	2Y	5Y
Kan basıncı ölçümü	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Ekokardiyografi ile değerlendirme	✓	✓		5Y	5Y	5Y	10Y
Genitoüriner sistem bulgularının değerlendirilmesi ve takibi (tam idrar tetkiki, vb)	✓		H	Y	Y	Y	
Renal ultrason	✓	✓					
Solunum sistemi bulgularının değerlendirilmesi (uyku apnesi dahil)	✓	✓	H	Y	Y	2Y	5Y
Göz muayenesi (görme, strabismus, kırma kusuru gibi)	✓			Y	Y	Y	Y
İşitmenin değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
İşitme testi yapılması	✓	✓		5Y	5Y	5Y	5Y
Kas-iskelet sistemi bulgularının değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	2Y	2Y
Gelişimsel kalça displazisi için değerlendirme	✓	✓					
Skolyoz gelişimi için değerlendirme	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Kemik mineral yoğunluğu ölçümü	✓						5Y
Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
ALT, AST, ALP, GGT, Hba1c ölçümü	✓				Y*	Y	Y
D vitamini ölçümü	✓				2-3Y	2-3Y	3-5Y
Lipid profili değerlendirilmesi	✓			>2 yaş**			Y**
Çölyak antikorları ile taranma	✓			2Y	2Y	2Y	S
Ağır-Dış sağlığı yönünden değerlendirme	✓			Y	Y	Y	Y
Cilt bulgularının değerlendirilmesi (lenfödem dahil)	✓	✓	H	Y	Y	Y	Y
Psikososyal değerlendirme	✓			Y	Y	Y	Y
Pubertal bulguların (fiziksel ve psikososyal değişimler de dahil olacak şekilde) değerlendirilmesi	✓				Y	Y	Y
İzlemde erişkin döneme geçiş planının yapılması						Y	
Daha önce yapılmadıysa							
Kontrol sıklığı: H, her kontrolde; G, gereksinim halinde; Y, yıllık kontrol; S, semptom varsa							
*10 yaşından sonra							
**Kardiyovasküler risk varsa							

KAYNAKLAR

1. Aly J, Kruszka P. Novel insights in Turner syndrome. *Curr Opin Ped.* 2022;34(4), 447–460.
2. Atton G, Gordon K, Brice G, et al. The lymphatic phenotype in Turner syndrome: an evaluation of nineteen patients and literature review. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(12):1634–1639.
3. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, et al; CMERC Center for Rare Disease. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31:782–788.
4. Bilge I, Kayserili H, Emre S, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:1111–1114.
5. Boman UW, Bryman I, Hailing K, Möller A. Women with Turner syndrome: psychological well-being, self-rated health and social life, *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2001;22(2):113–122.
6. Bondy CA, The Turner Syndrome Consensus Study Group. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:10–25.
7. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, and Ho VB. Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1785–1788.
8. Burnett AC, Reutens DC, Wood AG. Social cognition in Turner's Syndrome. *J Clin Neurosci.* 2010;17:283–286.
9. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet.* 2007;44:745–749.
10. Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16(Suppl):91–97.
11. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thrailkill K, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3406–3416.
12. Denniston A K, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye.* 2004;18:680–684.
13. Dumancic J, Kalc Z, Varga M L, Lauc T, Dumic M, Milosevic S A, and Brkic H. Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome. *Arch Oral Biol.* 2010;55:81–88.
14. Edgren G, Liang L, Adami HO, Chang ET. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:187–196.
15. El-Mansoury M, Berrenäs M L, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol.* 2007;66(5): 744–751.

16. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev.* 2002;23:120–140.
17. Eroglu Y, Emerick K M, Chou P M, Reynolds M. Gastrointestinal bleeding in Turner's syndrome: a case report and literature review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:84–87.
18. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea- Maier RT, Otten BJ, Braat DD, Smeets DF, Kunst DH, Hermus AR, Timmers HJ. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1517–1526.
19. Gemmill RM, Pearce-Birge L, Bixenman H, et al. Y chromosome--specific DNA sequences in Turner-syndrome mosaicism. *Am J Hum Genet.* 1987; 41:157.
20. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, and Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3199–3202.
21. Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:583–592.
22. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:147–158.
23. Gravholt CH. Epidemiology of Turner syndrome. *Lancet Oncol.* 2008;9:193–195.
24. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stockholm K, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young.* 2006;16:430–436.
25. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, TurLin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Söderström-Anttila V, Stockholm K, van Alfen-van der Velden JA, Woelfle J, Backeljauw PF, on behalf of the International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner Syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017;177:3: G1–G70.
26. Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol.* 2003;59:89–96.
27. Green T, Bade Shrestha S, Chromik LC, Rutledge K, Pennington BF, Hong DS, Reiss AL. Elucidating X chromosome influences on Attention Deficit Hyperactivity Disorder and executive function. *J Psychiatr Res.* 2015;68:217–225.
28. Hagman A, Kallen K, Barrenas ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C, Bryman I, Wennerholm UB. Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3475–3482.
29. Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, and Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Women's Health.* 2003;12:971–977.

30. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E, Goedde HW. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet.* 1992;88:288–294.
31. Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA. Major vascular anomalies in turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation.* 2004;110:1694–1700.
32. Hong DS and Reiss AL. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurol.* 2014;13:306–318.
33. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet.* 1983;64: 24–27.
34. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data that supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin my mitotic loss. *Hum Genet.* 2014;133: 417–424.
35. Ji J, Zoller B, Sundquist J, Sundquist K. Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *Int J Cancer.* 2016;139:754–758.
36. Jørgensen K, Rostgaard K, Bache I, Biggar R, Nielsen N, Toomerup N, Frisch M. Autoimmune disorders in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010;62:658–666.
37. King KA, Makashima T, Zalewski CK, Bakalov VK, Griffith AJ, Bondy CA, and Brewer CC. Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear Hear.* 2007;28:831–841.
38. Kuntsi J, Skuse D, Elgar K, Morris E, Turner C. Ring-X chromosomes: their cognitive and behavioural phenotype. *Ann Hum Genet.* 2000;64: 295–305.
39. Lawrence K, Kuntsi J, Coleman M, Campbell R, Skuse D. Face and emotion recognition deficits in Turner syndrome: a possible role for X-linked genes in amygdala development. *Neuropsychology.* 2003;17:39–49.
40. Lin AE, Crenshaw ML. Turner Syndrome (Chapter 60). In: Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB. (eds). *Management of Genetic Syndromes* (4th ed). New Jersey: John Wiley and Sons, 2021: 977-994.
41. Lin AE, McNamara EA, Steeves MA, Hayes FJ, Levitsky LL, Crenshaw ML. Karyotype–phenotype analysis in Turner syndrome, focus on mild mosaicism: challenges from prenatal diagnosis and infertility evaluations. In, Keppler-Noreuil K M, Martinez-Agosto J A, Hudgins L, Carey J C (2017) 37th Annual David W. Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis: Abstracts of the 2016 Annual Meeting. *Am J Med Genet A.* 2017;173A:2007–2073.
42. Lippe B, Geffner M E, Dietrich R J, Boechat M I, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics.* 1988;82:852–856.

43. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, cou-Voutetakis C. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long- term follow-up study and brief literature review. *Thyroid*. 2005;15:1061–1066.
44. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, Dietz HC & Bondy CA. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics*. 2005;115 732–735.
45. Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50: 767–776.
46. Marild K, Stordal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner syndrome and celiac disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2016;137:e20152232.
47. Mazzola F, Seigal A, MacAskill A, Corden B, Lawrence K, and Skuse D. Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Soc Neurosci*. 2006;1:259–269.
48. Nour MA, Burt LA, Perry RJ, Stephure DK, Hanley DA, and Boyd SK. Impact of growth hormone on adult bone quality in Turner syndrome: a HR-pQCT study. *Calcif Tissue Int*. 2016;98:45–59.
49. Orliaguet O, Pepin JL, Bettega G, Ferretti G, Mignotte HN, and Levy P. Sleep apnoea and Turner's syndrome. *Eur Resp J*. 2001;17:153–155.
50. Page DC. Y chromosome sequences in Turner's syndrome and risk of gonadoblastoma or virilisation. *Lancet*. 1994;343:240.
51. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. *UptoDate*, 2021.
52. Ross J, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB Jr. Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3198–3204.
53. Ross J Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB Jr. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory. *Neurology*. 2000;54:164–170.
54. Roulot D, Degott C, Chazouilleres O, Oberti F, Cales P, Carbonell N, Benferhat S, Bresson-Hadni S, Valla D. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology*. 2004;39:239–247.
55. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9:239–246.
56. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT, De Backer J, Eagle KA, Hiratzka LF, Johnson WH Jr, Kadian-Dodov D, Lopez L, Mortensen KH, Prakash SK, Ratchford EV, Saidi A, van Hagen I, MD, Young LT, on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Genomic and Precision Medicine; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiovascular health in Turner syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 201811:e000048.

57. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3897–3902.
58. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner Syndrome. *Pediatrics.* 1998;101:e11.
59. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:1227–1238.
60. Temple CM, Shephard EE. Exceptional lexical skills but executive language deficits in school starters and young adults with Turners syndrome: implications for X chromosome effects in brain function. *Brain Lang.* 2012;120:345–359.
61. Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, Disteché CM. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet.* 1995; 57:1400.
62. van den Berg J, Bannink EMN, Wielopolski PA, Hop WCJ, van Osch-Gevers L, Pattynama PM T, de Muinck Keizer-Schrama S, Helbing WA. Cardiac status after childhood growth hormone treatment of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2553–2558.
63. Verver EJ, Freriks K, Thomeer HG, et al. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. *Hearing Res.* 2011;275:81–88.
64. Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. *Clin Endocrinol.* 2015;83:842–848.
65. Witkowska-Sedek E, Borowiec A, Kucharska A, Chacewicz K, Ruminska M, Demkow U, Pyrzak B. Thyroid Autoimmunity in Girls with Turner Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1022:71–76.
66. Wolff D J, Van Dyke DL, Powell C M. Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010;12:52– 55.

WILLIAMS SENDROMUNUN KLİNİK İZLEMİ

Dr. Gülen Eda UTİNE*

Williams sendromu (OMIM 194050) 7q11.23 bölgesinde mikrodelesyonla ortaya çıkan ve 7.500-10.000'de bir görülen bir hastalıktır. Tanısı karakteristik dismorfik yüz özelliklerinin yanı sıra kardiyovasküler hastalık, gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik, boy kısalığı, bağ dokusu gevşekliliği, kendine özgü bilişsel profil ve tipik kişilik özellikleri ile konur.

Williams sendromunda delesyona uğrayan bölge genellikle 1,5-1,8 Mb büyüklüğündedir ve 26-28 gen içerir. Bağ dokusundaki elastik liflerin önemli bir bileşenini kodlayan *ELN* geninin delesyonu yüz özellikleri, kaba ses, kronik otitis media, gastroözefageal reflü, inguinal, hiatal ve umbilikal herni, mesane ve bağırsak divertikülleri, kardiyovasküler hastalık ve ortopedik sorunlar gibi bazı klinik özellikleri açıklar. Zihinsel yetersizliğin ise ardışık gen delesyonu nedeniyle ortaya çıktığı kabul edilir.

Williams sendromundan etkilenmiş bebekler ve küçük çocuklarda geniş alın, bitemporal darlık, periorbital dolgunluk, basık burun kökü, dolgun burun ucu, geniş ağız, kalın dudaklar, aralıklı yerleşimli dişler, küçük çene ve dolgun yanaklar vardır. Büyük çocuklar ve erişkinlerde dar yüz, belirgin supraorbital bölge, uzun boyun ve dental maloklüzyon da bulgulara eklenir.

Williams Sendromunda İzlenen Klinik Sorunlar

Beslenme ve büyüme

Kilo alamama (%80), beslenme sorunları (%70) ve uzamış kolik (%70) etkilenmiş bebeklerde sık görülür. Gastroözefageal reflü ve kusma (%40), konstipasyon (%40) ve rektal prolapsus (%12) görülebilir. Hastaların %25-70 ka-

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

darında hafif prenatal büyüme geriliği vardır ve postnatal ilk 2-4 yıl boyunca büyüme hızı normalin %75'i kadardır. Büyüme parametreleri sendroma özgü büyüme eğrileri üzerinden izlenmelidir. Hastaların %70 kadarı erişkin yaşta 3 persentilin altında kalır. Etkilenmiş çocuklar tipik olarak daha az yağ depolarına sahiptir, ancak obesite ergenlerde ve erişkinlerde sorun olabilir. Mikrocefali de hastaların üçte birinde görülür.

Gelişimsel gecikme ve zihinsel yetersizlik

Hastaların çoğunda gelişimsel gecikme görülür. Gecikme bilişsel alanı, motor ve dil alanlarını etkiler. Etkilenmiş bireylerde dil yeteneği ve işitsel belleğin daha güçlü, görsel-uzaysal algının ve görsel-motor entegrasyonunun daha zayıf olduğu kendine özgü bir kognitif profil vardır. Sonunda hastaların %75'inde hafif zihinsel yetersizlik tanısı konur. Özellikle ince motor ve kaba motor günlük yaşam becerilerinde zayıf yönleri bulunur.

Aksiyel hipotoni (%80), periferik hipertoni (%50), özellikle alt ekstremitelerde artmış derin tendon refleksleri görülebilir. Tek ayak üstünde durma, tek çizgi üzerinde bir ayağın topuk kısmı diğerinin burun kısmına değdirilerek (tandem) yürüme, propriosepsiyon zorlukları ve ayrıca dismetri, disdiyakokinezi, ataksi ve tremor gibi nörolojik bulgular da görülür. Ani nörolojik bulguları olan hastalarda serebrovasküler olaylar akılda tutulmalı, ayrıca baş ağrısı, baş dönmesi, disfaji gibi semptomlar Chiari malformasyonu için uyarıcı olmalıdır.

Kişilik özellikleri ve davranışsal sorunlar

Hastaların kişilikleri empati kurma, özellikle erişkinlere karşı arkadaş canlısı olma (%97), dikkat eksikliği (%65-73) ve ergenlikten itibaren görülen anksiyete (%70) ile tipiktir. Sendromun ilk tanımlanmasından beri bilinen karakteristik davranış, hastaların bebeklikten başlayarak insan yüzüne ve özellikle gözlerine uzun süre bakmaları, oyun çocuğu çağında muayene sırasında verilen dış uyaranlar yerine yüze bakmayı tercih etmeleri, yüz ifadeleriyle ve çıkardıkları seslerle dikkat çekmeye ve duyguları paylaşmaya çalışmaları ile kendini gösterir. Etkilenmiş çocuklar karakteristik olarak iletişim becerilerinde güçlüdürler. Ancak daha ileri çocukluk yıllarında sosyal ipuçlarını yakalamakta geri kalmaları, konuşma sırasında stereotipik ifadeler kullanmaları, perseverasyon şeklinde yanıtlar vermeleri, yüz ifadelerini anlamakta güçlük

çekmeleri ve sosyal alan dışı konularda yüksek düzeyde anksiyeteleri nedeniyle arkadaşlık kurmakta ve devam ettirmekte zorluk çekerler.

Sese duyarlılık, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve sosyal anksiyete dışındaki anksiyeteler de görülebilir. Hastaların yarısı DEHB ve/veya anksiyete bozukluğu için farmakolojik tedavi alır. Sınırlı ilgi alanları ve tekrarlayan davranışlar gibi otizm spektrum bozukluğu semptomları görülebilir. Çocuk hastaların %54'ünde fobiler bulunduğu, anksiyete bozukluğunun da çocukların %23, erişkinlerin %25-75 kadarını etkilediği bildirilmiştir. Uyku sorunları da hastaların %50-65 kadarını etkiler. Gece yatağa gitme ve uykuya dalma zorluklarının yanında sık uyanma ve huzursuz uyku bildirilmiştir.

Kardiyovasküler hastalık

Hastaların çoğunda (%80) morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olan elastin arteriyopatisine ikincil kardiyovasküler anomaliler veya herhangi bir kardiyak malformasyon bulunabilir. Herhangi bir arter daralabilirse de en yaygın sorun hastaların %75'inde görülen supravavüler aort stenozudur, bu sorun özellikle ilk beş yaş içinde giderek kötüleşebilir. Orta-ağır darlıkların ve bebeklik ya da erken çocuklukta ortaya çıkanların kötüleşmesi daha olasıdır. Hastaların %25'inde supravavüler pulmoner stenoz görülebilir. Periferik pulmoner stenoz etkilenmiş bebeklerin %50-75'inde vardır, ama özellikle izole olduğunda zamanla iyileşir. Diğer arter stenozları da hastaların %20'sinde bulunabilir. Mitral kapak prolapsusu ve aort yetmezliği ergenlerde ve erişkinlerde görülebilir. QTc uzaması da %13 oranında bildirilmiştir.

Hipertansiyon hastaların yarısında (%47-60) ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Bazen renal arter stenozuyla ilişkili de olabilir. Renal arter stenozu hastaların %40'ında görülebilir. Elastin arteriyopatisi nedeniyle oluşan damar sertliği inmeye yatkınlık oluşturabilir.

Etkilenmiş bireyler kardiyovasküler anomalileri nedeniyle, özellikle sedasyon ve anestezi aldıklarında, miyokart iskemisi, akut hemodinamik bozulma ve ani ölüm riski altındadırlar. Cerrahi öncesi hastalarda dikkatli perioperatif planlama yapılmalı ve bunun için geliştirilmiş öneriler ve rehberler izlenmelidir.

Endokrinolojik sorunlar

İnfanitil idiyopatik hiperkalsemi -özellikle 2 yaş öncesinde olmak üzere- etkilenmiş çocukların %15-40 kadarında ve hiperkalsiüri de %30 kadarında görü-

lür. Bunun kusma, kabızlık, huzursuzluk, iştahsızlık, kas krampları, sık idrara çıkma ve enürezis gibi yakınmalarla nefrokalsinozis ve dehidratasyon gibi bulgulara katkıda bulunduğu tahmin edilir. Semptomatik hiperkalsemi ilk iki yaş içinde en sık görülmesine karşın, çocuklukta düzelmeyebilir; hayat boyu kalsiyum ve D vitamini metabolizması bozuklukları izlenebilir.

Hipotiroidi hastaların %5-10 kadarında görülür. Subklinik hipotiroidi hastaların %30-40 kadarını etkiler. Erişkinlerde bozulmuş glukoz tolerans testi (%60-70) ve tip 2 diabetes mellitus (%12) bildirilmiştir. Hastaların yarısında puberte sağlıklı yaşıtlara göre 1-2 yıl daha erken başlar ve daha kısa bir büyüme atağı görülür. Nedeni bilinmemekle beraber hastaların yaklaşık yarısında osteopeni ve osteoporoz izlenebilir.

Gastrointestinal sistem

Bebeklerde ve oyun çocuklarında emme ve yutma zorluğu, pütürlü gıdaları almayı reddetme (%71), kolik (%40-67), gastroözefageal reflü ve kilo alamama (%81) yakınmaları görülebilir. Kronik kabızlık (%43) ve obesite (%21) geç çocuklukta ve erişkinlerde sorun olabilir; rektal prolapsus (%12), hemoroid, divertikülit, intestinal perforasyon gibi kronik konstipasyon komplikasyonları gözlenebilir. Karın ağrıları çocuklukta ve erişkinlikte sık görülür; nedenler arasında gastroözefageal reflü, hiatal herni, konstipasyon, kolesistit, divertikülit ve mezenterik arteriyel stenoza bağlı iskemi bulunabilir.

Genitoüriner sistem

Hiperkalsiüri nedeniyle nefrokalsinozis riski artmıştır. Vasküler hastalık sonucunda renal arter stenozları görülebilir (%50). Elastin liflerinin yokluğu nedeniyle mesane divertikülleri %50 görülür. Mesane kapasitesinin düşük olması ve detrusor kasının aşırı aktif olması nedeniyle sık idrara çıkma ve enürezis hastaların %60'ını etkiler. İdrar yolu enfeksiyonları %25-29 ve üriner sistem anomalileri %10-18 oranında görülür. Gündüz idrar kontinansı 4 yaşta edinilir, noktürnal kontinans 10 yaşındaki hastaların yarısında kazanılmıştır; ergenlik dönemindeki hastalarda bile %3'e yakın gündüz inkontinansı ve %14'e yakın noktürnal enürezis bulunur.

Görsel ve işitsel sorunlar

Hafif veya orta düzeyde sensörinöral işitme kaybı çocukların %60-78'inde erişkinlerin %90'ında görülebilir. Tekrarlayan veya kronik otitis media (%43),

sese aşırı duyarlılık (%95), yüksek seslere karşı fobi ve kulakta buşon oluşumu da kulak ve işitme sorunları arasındadır.

Strabismus (%50), hipermetropi (%25-50) ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı gibi göz problemleri, iriste stroma hipoplazisi veya doku anormallikleri (%70) ile retinal damar tortiyositesi (%20) sık görülen oküler sorunlardır.

Dental sorunlar

Bebeklikte dişler aralıklı yerleşim gösterir, her yaştan hastaların %85'inde ortodontik tedaviyle düzeltilebilen dental maloklüzyon (%85) bulunur. Mikrodonti (%55-90), malforme veya eksik dişler (%10-40) ve lokalize diş minesi hipoplazisi (%15) görülebilir. Diş temizliğini etkileyecek şekilde ince motor işlev bozuklukları olan hastalarda diş çürükleri de sık görülebilir.

Diğer sorunlar

Ses tipik olarak kalın, derinden ve kabadır, bu bulgu elastin liflerin vokal kordlarda lamina propriada normalde bol bulunmasındandır. Ekstremitelerde kontraktürler (%50), pektus ekskavatum (%40), inguinal herniler (%40), kifoz ve skolyoz (%20), mikrosefali ve brakisefali de bildirilmiştir. Elastin yokluğu nedeniyle cilt gevşektir, kutis laksa ve erken yaşlanma görünümü olabilir. Kollajen liflerde eksiklik olmadığı için cilt laksitesi yoktur ve yara iyileşmesi normaldir. Ancak elastin liflerinin eksikliği nedeniyle umbilikal, inguinal, insizyonel hernilere yatkınlık görülür (%50). Radioulnar sinostozis hastaların %10-20 kadarında bildirilmiştir.

Williams Sendromlu Hastaların İzlemi

Williams sendromlu hastaların klinik izlemleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Kontroller ideal olarak yenidoğan döneminden sonra ilk yaş içerisinde 2, 4, 6, 9 ve 12 aylarda, daha sonra 15 ve 18 ayda, iki yaşından sonra yıllık, beş yaşından sonra en geç iki yılda bir, tercihen yılda bir planlanmalıdır. Tablodaki birçok madde, yaşa uygun olmak kaydıyla, ilk tanı anında yapılmalıdır.

Yenidoğan dönemi: Beslenme güçlükleri, kilo alamama ve kabızlık hemen kendini gösterebilir. Tanı bu dönemde konduysa serum kalsiyum düzeyi tayini, kardiyovasküler değerlendirme ve göz ve işitme muayenesi hemen ya-

pılmalıdır. Aile ağacı çizilip ayrıntılı bir öykü alınmalı, ayırıcı tanıda başka hastalıklar varsa gerektiği şekilde dışlanmalı, aileye hastalığın seyri ve manifestasyonları yönünden bilgi verilmelidir. Sorular yanıtlanmalı, varsa destek birimlerine yönlendirilmeli, birbirlerine destek olabilecek aileler rızaları alınarak tanıştırılmalıdır. Hastaların güçlü yönleri de ailelere anlatılmalı ve olumlu deneyimler paylaşılmalıdır.

1 ay-1 yaş arası dönem: Bebeklikte hastalar her kontrolde beslenme öyküsü ve ilişkili sorunlar, büyüme parametreleri, hiperkalsemi semptomları ve uyku alışkanlıkları yönünden dikkatli sorgulanmalıdırlar.

Hastaların beslenme öyküsü ayrıntılı sorgulanmalıdır. Emme ve yutma sorunlarıyla katı gıdaya geçiş sürecindeki zorluklar sorulmalıdır. Sendroma özgü büyüme eğrileri üzerinde izlenerek kilo alımındaki duraklamalar yönünden dikkatli olunmalı, gastroözefageal reflü semptomlarıyla kolik öyküsü üzerinde durulmalıdır. Gastrostomi tüpü yerleştirilmesi genellikle gerekmez. Konsipasyon varlığında diyetdeki su ve lif alımı artırılmalı, gerekirse ozmotik laksatifler denenmelidir.

Bu yaş grubundaki hastalar ilk fırsatta kardiyologlar tarafından değerlendirilmelidirler. İlk değerlendirmede mutlaka her ekstremiteden kan basıncı ölçülmesi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi çekilmelidir. Ekokardiyografik incelemeye Doppler akım çalışmaları da dahil edilmelidir. İlk yaş içinde üç ayda bir kardiyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Hipertansiyon saptanan hastalar mutlaka renal arter stenozu yönünden incelenmelidir.

Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri araştırılmalı, bunların neden olabileceği dehidratasyon, irritabilite, nefrokalsinozis ve kabızlık gibi sorunlar ele alınmalıdır. İlk iki yıl içinde her 4-6 ayda bir beslenmeden 2-3 saat sonra olacak şekilde serum kalsiyumu ölçülmeli, yüksek bulunan çocuklar uygun şekilde tetkik ve tedavi edilmelidir. Aile hiperkalsemi semptomları yönünden bilgilendirilmeli, normokalsemik çocukların günlük kalsiyum ihtiyaçlarının karşılanması öğütlenmelidir. Hiperkalsemik bebeklerde düşük kalsiyum alımı ve bol sıvı alımı ile başarılı tedavi mümkün olabilir; bu bebeklerde kalsiyum kontrolleri daha sık yapılmalıdır. D vitamini, PTH, üre ve kreatinin kontrolleri de yapılmalıdır. Tanı anında veya hiperkalsemi saptandığında spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı bakılmalı, hiperkalsiüri saptandığında da nefrokalsinozis araştırmak üzere renal ultrasonografi çekilmelidir.

İlk tanı anında tüm hastaların tiroid fonksiyonları incelenmeli, tiroid ultrasonografisi yaptırılmalıdır. Renal anomaliler ve nefrokalsinozis açısından b berek ultrasonografisi yapılmalıdır. Yılda bir idrar tetkiki yapılmalıdır. Dişlerin  ıkışı takip edilmelidir. G z ve işitme muayenesi bu dönemde bir defa, ancak aradaki kontrollerde de yakınmaların yönlendirdiği şekilde yapılmalıdır. Geleşim basamakları her kontrolde sorgulanmalı, gereksinim varsa fizik tedavi ve konuşma terapisi geç kalmadan başlatılmalıdır. Özel kontrendikasyonlar olmadığında aşılar sağlıklı çocuklar için önerilen şemaya göre yapılır.

1-5 yaş arası dönem: Bu yaş aralığında hastalar yılda bir görülmelidirler. Beslenme ve sorunları, uyku alışkanlıkları her kontrolde gözden geçirilmeli, büyüme parametreleri ve kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Hastalarda büyüme sendroma özgü büyüme eğrileri üzerinden izlenmelidir. Büyüme hızında azalma olan hastalarda hipotiroidi ve büyüme hormonu eksikliği araştırılmalıdır. Kilo alma sorunu olan hastalar diyetteki kalori içeriği yönünden de değerlendirilmelidirler. Fizik muayene omurga ve eklem muayeneleriyle nörolojik muayeneyi de kapsamalıdır.

Kardiyolojik değerlendirme en az yılda bir yapılmalıdır, ancak saptanmış anormali varsa bunun türüne ve şiddetine göre kontrol sıklığı bireyselleştirilmelidir. Hastalar herhangi bir cerrahi işlem öncesi mutlaka anestezi hekimlerince değerlendirilmelidir.

Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile ilişkili komplikasyonlar her yaşta görülebilir. İlk iki yaşta 4-6 ayda bir, sonra her iki yılda bir ve klinik kuşku oluştuğunda serum kalsiyumu ölçülmelidir. Hiperkalsemi saptanan çocuklar hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen diğer olası patolojiler yönünden de uygun şekilde incelenmelidir.

Konstipasyon, karın ağrıları ve obesite her kontrolde ele alınmalıdır. Oral motor işlevler değerlendirilmelidir. Refl s  olan ve kilo alamayan bebekler sık aralıklarla az miktarlarda beslenmelidirler. G z ve işitme muayeneleri yılda bir yapılmalıdır. Dişlerin  ıkışı izlenmeli, temizlik alışkanlığı kontrol edilmeli, bir yaşından itibaren 6 ayda bir diş temizliği için ve ortodontik tedavi için diş hekimi izleminde olması sağlanmalıdır. Tuvalet eğitimi ve inkontinans sorgulanmalıdır. İşeme disfonksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Hastalar hipotiroidi ve obesite yönünden de her yıl değerlendirilmelidir. Tiroid fonksiyonları ilk üç yıl içinde yıllık, daha sonra iki yılda bir değerlendirilir. Göz ve işitme muayenesi yılda bir, aralarda da yakınmaların yönlendirdiği şekilde yapılmalıdır. Skolyoz için yılda bir muayene edilmelidir. Yılda bir idrar tetkiki yaptırılmalıdır.

Gelişimsel değerlendirme her yaşta yapılmalıdır. Fizik tedavi gereksinimi değerlendirilmelidir. Kişilik özellikleri nedeniyle okul öncesinde psikolojik değerlendirme yapılmalı ve eğitimleriyle ilgili düzenlemeler için öğretmenleriyle iletişime açık olunmalıdır. Çeşitli psikiyatrik sorunların ele alınabilmesi ve gerektiğinde farmakolojik tedavi başlanabilmesi için çocuk ruh sağlığı hekimlerine yönlendirilmelidir.

5-13 yaş arası dönem: Vasküler stenozyar açısından izlemde uyanık olunmalıdır. Kardiyolojik değerlendirme en az yılda bir, ancak patolojik bulgu olanlarda da anomalinin gerektirdiği sıklıkta tekrarlanmalıdır.

Hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve ilişkili komplikasyonlar her iki yılda bir ve klinik kuşku oluştuğunda serum kalsiyumu ölçülerek, yüksek bulunduğunda spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı bakılarak ve gereği halinde de nefrokalsinozis ve hiperkalsemi komplikasyonları yönünden ele alınarak değerlendirilmelidir. Kalsiyum metabolizmasını etkileyen diğer olası patolojiler yönünden de uygun şekilde incelenmelidir.

Beslenme öyküsü, kabızlık, karın ağrıları ve obesite her kontrolde ele alınmalıdır. Göz ve işitme muayeneleri yılda bir yapılmalıdır. Dişlerin temizliği ve diş çürükleri kontrol edilmeli, diş hekimi izleminde olması sağlanmalıdır. Tuvalet eğitimi ve inkontinans sorgulanmalıdır. İşeme disfonksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Hastalar hipotiroidi, erken puberte ve obesite yönünden de her yıl değerlendirilmelidir. Tiroid fonksiyonları iki yılda bir değerlendirilir. Tiroid hipoplazisi varsa yılda bir kontrol edilir. Erken puberte için GnRH agonistleri kullanılabilir, bu tedaviyle menarşın etkin biçimde geciktirildiği ve boyda anlamlı fark gösteren uzama kaydedildiği bildirilmiştir.

Gelişimsel değerlendirme her yaşta yapılmalıdır. Okul yaşamı, derslerdeki performans, dikkat eksikliği, anksiyete bulguları sorgulanmalıdır. Davranışsal sorunların ele alınabilmesi ve gerektiğinde farmakolojik tedavi başlan-

bilmesi için çocuk ruh sağlığı hekimlerine yönlendirilmelidir. Görsel-motor entegrasyon becerilerinin eksikliği yazı yazma, resim yapma, kopyalama, alet kullanma, düğme ilikleme gibi günlük yaşam işlevlerini etkiler, bunların geliştirilmesi için duyuşal entegrasyon tekniklerini de içeren iş/meslek terapisi gerekebilir. Çocuklara belleklerini güçlendirmek üzere sözel ve işitsel yeteneklerini kullanmaları da öğretilir. Uyku sorunları için melatonin önerilebilir. Bunlardan başka müziğin ve şarkıların etkilenmiş bireyler üzerindeki sakinleştirici, belleği destekleyici ve yaratıcılığı artırıcı pozitif etkilerini destekleyen çok sayıda yayın bulunmaktadır.

Göz ve işitme muayenesi yılda bir, aralarda da yakınmaların yönlendirdiği şekilde yapılmalıdır. Skolyoz için yılda bir muayene edilmelidir. Dişlerin temizliği alışkanlığı sorgulanmalı, ortodontik tedavi ve diğer sorunlar için diş hekimlerinden konsültasyon istenmelidir. İki yılda bir böbrek fonksiyonları ve idrar tetkiki incelenmelidir. Şiddetli hipertansiyon varlığında renal arter anjiyografisi yapılmalıdır. On yaşından sonra enürezisin devam etmesi durumunda, kronik idrar yolu enfeksiyonlarında işeme sistoüretrografisi endikasyonu olabilir.

13-21 yaş arası dönem: Hastalar iki yılda bir görülmeli, her kontrolde antropometrik ölçümler yapılmalıdır. Skolyoz, kifoz, eklem kontraktürleri, inguinal herniler muayene edilmeli, nörolojik muayene de mutlaka yapılmalıdır. Kan basıncı yıllık ölçülmeli, periferik nabızlar ve kalp sesleri dikkatli dinlenmeli, en çok 2 yılda bir kardiyolojik muayeneye yönlendirilmelidir. Hiperkalsemi semptomları ve komplikasyonları yönünden sorgulama yapılmalıdır, kalsiyum alımı, konstipasyon ve uyku sorunları gözden geçirilmelidir.

Gelişimsel değerlendirme her yaşta yapılmalıdır. Okul yaşamı, derslerdeki performans, dikkat eksikliği, anksiyete bulguları sorgulanmalıdır. Davranışsal sorunların ve sosyal becerilerin ele alınabilmesi ve gerektiğinde farmakolojik tedavi başlanabilmesi için yılda bir çocuk ruh sağlığı hekimlerine yönlendirilmelidir.

Göz ve işitme muayenesi yılda bir, aralarda da yakınmaların yönlendirdiği şekilde yapılmalıdır. Skolyoz için yılda bir muayene edilmelidir. Yılda bir böbrek fonksiyonları ve idrar tetkiki incelenmelidir. Şiddetli hipertansiyon varlığında renal arter anjiyografisi yapılmalıdır. İki yılda bir tiroid fonksiyonları, açlık glukoz düzeyi ve oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. On yaşından

sonra enürezisin devam etmesi durumunda, kronik idrar yolu enfeksiyonlarında işeme sistoüretrografisi endikasyonu olabilir. Dört ayda bir diş temizliği önerilmeli, ortodontik sorunlar için de diş hekimine yönlendirilmelidir. Herhangi bir nedenle yapılacak cerrahi öncesi mutlaka kardiyolojik ve anesteziik değerlendirme yapılmalıdır.

Erişkin yaş: Erişkin hastalar yılda bir kontrole çağrılmalıdır. Her kontrolde vücut ağırlığı ve kan basıncı ölçülmelidir. İnguinal herni varlığı kontrol edilmeli, nörolojik muayene yapılmalıdır. Kifoz, skolyoz, eklem kontraktürleri için muayene yapılmalıdır. Uyku sorunları sorgulanmalıdır. Hiperkalsemi semptomları ve komplikasyonları sorgulanmalı, bunlar hakkında bilgi verilmeli, aşırı kalsiyum alımı önlenmelidir. Normokalsemik bireylerde yaşam boyu her 2 yılda bir kan kalsiyumu ölçümü yapılmalıdır.

Hastalar iki yılda bir kardiyolojik muayeneye yönlendirilmelidir. İki yılda bir tiroid fonksiyon testleri, açlık glukoz düzeyi ölçümü ve oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. İşitme testi ve görme muayenesi de yılda bir yapılmalıdır. Beş yılda bir mesane ve böbrekler için ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Yılda bir böbrek fonksiyonları ve idrar tetkiki incelenmelidir. Şiddetli hipertansiyon varlığında renal arter anjiyografisi yapılmalıdır. Erişkinlerde 4 ayda bir diş temizliği yaptırılması önerilmektedir. Ortodontik sorunlar için de diş hekimine yönlendirilmelidir.

Tablo 1. *Williams sendromunda klinik izlem*

	Tam	Yenidoğan	1-12 ay	1 yaş	1-5 yaş	5-13 yaş	13-21 yaş	Erişkin
Mikrodelesyonun gösterilmesi (FISH, MLPA, vb)								
Beslenmenin ve ilişkili sorunların değerlendirilmesi (GER, kolik, konstipasyon)			H	Y	Y	Y	Y	
Büyümenin izlemi (Hastalığa özgü büyüme eğrileri üzerinde)			H	Y	Y	Y	Y	
Kardiyolojik değerlendirme ve ekokardiyografi								
Hiperkalsemi semptomları yönünden danışma verilmesi								
Göz muayenesi (görme, strabismus, kırma kusuru, katarakt)			H					
İşitme değerlendirilmesi			H	Y	Y	Y	Y	Y
Otitis media için muayene			H	Y				
Renal ultrasonografi						12 yaş	On yılda bir	
Total ve iyonize kalsiyum			4-6 ayda bir	Y	Y	Y	Y	Y
Böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin)				Y	Y	Y	Y	Y
İdrar tetkiki ve spot idrarda kalsiyum / kreatinin			6. ve 9. ay	Y	Y	Y	Y	Y
Kan basıncı ölçümü			6. ve 9. ay	Y	Y	Y	Y	Y
İnguinal herni muayenesi			H	Y	Y	Y	Y	Y
Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi			H	Y	Y	Y	Y	Y
Diş muayenesi			H	Y	Y	Y	Y	Y
Davranışsal ve sosyal gelişimin değerlendirilmesi					Y	Y	Y	
Eğitim yönünden değerlendirmesi, bireysel eğitim / okul planı yapılması					Y	Y	Y	
Skolyoz için muayene ve gerekli tetkikler				Y	Y	Y	Y	
Puberte dönemindeki fiziksel ve psikososyal değişimlerin değerlendirilmesi					Y	Y	Y	
Aile iletişimi, destek gruplarına katılım, kitap ve broşür sağlanması								
İlk olarak bu yaşta uygulama								
Kontrol sıklığı: H, her kontrolda; G, gereksinim halinde; Y, yıllık kontrol; 2Y, iki yılda bir kontrol; 3Y, üç yılda bir kontrol								

FISH: fluoresan in situ hibridizasyon; MLPA: multiplex ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu; GER: gastroözofageal reflü; BUN: kan tire azotu

KAYNAKLAR

1. Annaz D, Hill CM, Ashworth A, Holley S, Karmiloff-Smith A. Characterisation of sleep problems in children with Williams syndrome. *Res Dev Disabil* 2011;32(1):164–169.
2. Bird LM, Billman GF, Lacro RV, ve ark. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 1996; 129(6):926–931.
3. Bouchireb K, Boyer O, Bonnet D, ve ark. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(2): 434–438.
4. Burch TM, McGowan FX Jr., Kussman BD, Powell AJ, DiNardo JA. Congenital supra-valvular aortic stenosis and sudden death associated with anesthesia: what's the mystery? *Anesth Analg* 2008;107(6):1848–1854.
5. Chapman CA, du Plessis A, Pober BR. Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *J Child Neurol* 1996;11(1):63–65.
6. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, ve ark. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131(3):255–264.
7. Collins RT II, Aziz PF, Gleason MM, Kaplan PB, Shah MJ. Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106(7):1029–1033.
8. Collins RT II, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105(6):874–878.
9. Del Campo M, Antonell A, Magano LF, ve ark. Hemizygosity at the NCF1 gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* 2006;78(4):533–542.
10. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, ve ark. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993;5(1):11–16.
11. Gagliardi C, Martelli S, Burt MD, Borgatti R. Evolution of neurologic features in Williams syndrome. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 301-306.
12. Hammond TH, Gray SD, Butler J, Zhou R, Hammond E. Age- and gender-related elastin distribution changes in human vocal folds. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 314-322.
13. Hertzberg J, Nakisbendi L, Needleman HL, Pober B. Williams syndrome–oral presentation of 45 cases. *Pediatr Dent* 1994;16(4):262–267.
14. Jones KL, Smith DW. The Williams elfin facies syndrome. *J Pediatr* 1975; 86: 718-723.
15. Kim YM, Cho JH, Kang E, ve ark. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21(1):15–20
16. Klein-Tasman BP, Phillips KD, Lord C, Mervis CB, Gallo FJ. Overlap with the autism spectrum in young children with Williams syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 2009;30(4):289–299.

17. Kozel BA, Danback JR, Waxler JL, ve ark. Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by antihypertensive use and copy number changes in NCF1. *Hypertension* 2014; 63(1): 74–79.
18. Latham GJ, Ross FJ, Eisses MJ, Richards MJ, Geiduschek JM, Joffe DC. Perioperative morbidity in children with elastin arteriopathy. *Paediatr Anaesth* 2016; 26(9): 926–935.
19. Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, Fricke JS, Mervis CB. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B(6):615–622.
20. Marler JA, Sitcovsky JL, Mervis CB, Kistler DJ, Wightman FL. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(2): 249–265.
21. Martin ND, Snodgrass GJ, Cohen RD. Idiopathic infantile hypercalcaemia—a continuing enigma. *Arch Dis Child* 1984; 59(7):605–613.
22. Mason TB, Arens R, Sharman J, ve ark. Sleep in children with Williams syndrome. *Sleep Med* 2011;12(9): 892–897.
23. Masserini B, Bedeschi MF, Bianchi V, ve ark. Prevalence of diabetes and prediabetes in a cohort of Italian young adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2013;161A(4):817–821.
24. Matisoff AJ, Olivieri L, Schwartz JM, Deutsch N. Risk assessment and anesthetic management of patients with Williams syndrome: a comprehensive review. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(12): 1207-1215.
25. Mervis CB, John AE. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(2): 229–248.
26. Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J, Morris CA, Klein-Tasman BP, Armstrong SC. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cogn* 2000;44(3):604–628.
27. Moms CA, Mervis CB. Williams syndrome. In: *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children*, Goldstein S, Reynolds C, eds. New York Guilford, 1999.
28. Morris CA, Braddock SR, AAP Council on Genetics. Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2020; 145(2): e20193761.
29. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988;113(2): 318–326.
30. Morris CA. Williams syndrome (Chapter 60). In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (3rd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2010: 909-924.
31. Morris CA. Williams Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, eds., et al *GeneReviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1999:1993–2014.

32. Nogueira RJ, Zimmerman LF, Moreno YM, ve ark. Anthropometric and body-mass composition suggests an intrinsic feature in Williams-Beuren syndrome. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2011; 57(6): 681–685.
33. Palacios-Verdú MG, Segura-Puimedon M, Borralleras C, ve ark. Metabolic abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *J Med Genet* 2015; 52(4): 248–255.
34. Pankau R, Partsch CJ, Neblung A, Gosch A, Wessel A. Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52(3): 285–290.
35. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1996;63(1): 301–304.
36. Partsch CJ, Japing I, Siebert R, ve ark. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome. *J Pediatr* 2002; 141(3):441–444.
37. Pober BR, Filiano JJ. Association of Chiari I malformation and Williams syndrome. *Pediatr Neurol* 1995;12(1): 84–88.
38. Pober BR, Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C(3):280–290.
39. Pober BR, Szekely AM. Distinct neurological profile in Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65A: 70.
40. Pober BR, Wang E, Caprio S, ve ark. High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C(2):291–298.
41. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362(3): 239–252.
42. Sammour ZM, de Bessa J Jr., Hisano M, ve ark. Lower urinary tract symptoms in children and adolescents with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol* 2017; 13(2): 203.e1-203.e6.
43. Sammour ZM, Gomes CM, Duarte RJ, Trigo-Rocha FE, Srougi M. Voiding dysfunction and the Williams-Beuren syndrome: a clinical and urodynamic investigation. *J Urol* 2006;175(4): 1472–1476.
44. Sarimski K. Behavioral phenotypes and family stress in three mental retardation syndromes. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6:26-31.
45. Sindhar S, Lugo M, Levin MD, ve ark. Hypercalcemia in patients with Williams- Beuren syndrome. *J Pediatr* 2016;178: 254–260.e4.
46. Spielmann S, Partsch CJ, Gosch A, Pankau R. Treatment of central precocious puberty and early puberty with GnRH analog in girls with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(11–12): 1363–1367.
47. Stagi S, Lapi E, Chiarelli F, de Martino M. Incidence of diverticular disease and complicated diverticular disease in young patients with Williams syndrome. *Pediatr Surg Int* 2010; 26(9): 943–944.

48. Stagi S, Manoni C, Scalini P, et al. Bone mineral status and metabolism in patients with Williams-Beuren syndrome. *Hormones (Athens)* 2016;15(3):404–412.
49. Stinton C, Elison S, Howlin P. Mental health problems in adults with Williams syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010;115(1):3–18.
50. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002;17(4): 269–271.
51. von Gontard A, Niemczyk J, Borggreffe-Moussavian S, Wagner C, Curfs L, Equit M. Incontinence in children, adolescents and adults with Williams syndrome. *Neurourol Urodyn* 2016;35(8):1000–1005.
52. Wilson GN, Cooley WC. Chapter 9 Chromosome microdeletion syndromes. In: *Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000, 191-218.
53. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996;49(1):28–31.
54. Woodruff-Borden J, Kistler DJ, Henderson DR, Crawford NA, Mervis CB. Longitudinal course of anxiety in children and adolescents with Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C(2):277–290.

