

*Olgu sunumu-Case report*

## **Dismorfik yüz görünümü, neonatal hipotonisitesi ve beslenme problemi olan olguda erken dönem Prader Willi sendromu tanısı**

*Early diagnosis Prader Willi syndrome in a case with dysmorphic facial appearance, neonatal hypotonia and feeding difficulty*

**Kadri Karaer, Salih Kozan, Deniz Torun, Halide Kaya, Rasim Özgür Rosti, Şefik Güran, Muhterem Bahçe**

Tıbbi Genetik Bilim Dalı (Dr. K. Karaer, Dr. S. Kozan, Dr. D. Torun, Dr. R. Ö. Rosti, Prof. Dr. M. Bahçe), Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Bio. H. Kaya, Prof. Dr. Ş. Güran), Gülhane Askeri Tıp Akademisi, TR-06018 Ankara

### **Özet**

Prader Willi Sendromu (PWS), paternal 15. kromozomun uzun kolunun proksimal bölgesinin (15q11-13) delesyonu, bu bölgenin maternal uniparental dizomisi yada yeniden düzenlenmesi ile meydana gelir. Genellikle neonatal dönemde hipotoni, beslenme güçlüğü, karakteristik kraniyofasial görünüm ve hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterizedir. Çocukluk döneminde ise gelişme geriliği, mental retardasyon ve obezite dikkat çekmektedir. Yazımızda, dismorfik yüz görünümü, neonatal hipotonisite ve beslenme problemi olan 9 aylık bir erkek olgu sunulmaktadır. Klinik bulguları PWS ile uyumlu olgumuzda karyotip ve Floresan insitu hibridizasyon (FISH) (15q11-13 bölgesi için spesifik) analizi yapılmıştır. Karyotip analizi normal bulunan olguda, FISH analizinde 15q11-13 gen bölgesinde delesyon saptanmıştır. Aile, PWS'nin ileri yaşlarda görülebilecek patolojileri (gelişme geriliği, zeka geriliği, obezite, hipogonadizm) yönünden uyarılmış ve genetik danışma almıştır. Dismorfik yüz görünümü ile birlikte neonatal hipotonisitesi ve beslenme problemi bulunan olgularda, PWS tanısının mutlaka düşünülmesi gerektiği ve tanı için FISH analizinin önemi olgumuzla bir daha ortaya konmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Prader Willi Sendromu, erken tanı, FISH

### **Abstract**

Prader Willi syndrome (PWS) is due to a paternal deletion of the long arm of chromosome 15 (15q11-13), maternal uniparental dysomy or chromosomal rearrangement of this region. It is usually characterized by central hypotonia and feeding problems during the neonatal period, characteristic craniofacial appearance and hypogonadotropic hypogonadism. Developmental delay, mental retardation and obesity can be observed during the childhood years. In our manuscript, we present a 9 month-old male with dysmorphic facial appearance, neonatal hypotonia and feeding difficulties. Since the phenotype was suggestive of PWS, we performed Fluorescence in situ Hybridization (FISH) analysis (specific for 15q11-13 region) along with routine karyotype. The case whose routine karyotype was found as normal, had a deletion in 15q11-13 region in FISH analysis. During genetic counseling, the family was informed about the future aspects (developmental delay, mental retardation, obesity, hypogonadism) of PWS. Our case represents the importance of diagnosis of PWS in early diagnosis with dysmorphic facial appearance, neonatal hypotonia and feeding difficulty findings and emphasizes the possible role of the FISH analysis for diagnosis.

**Keywords:** Prader Willi Syndrome, early diagnosis, FISH

**Geliş tarihi/Received:** 07 Mayıs 2010; **Kabul tarihi/Accepted:** 21 Ocak 2011

### İletişim Adresi :

Dr. Kadri Karaer, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı ,TR-06018 Ankara. E-posta: kadrikaraer@yahoo.com

### Giriş

Prader Willi Sendromu (PWS) prenatal dönemde azalmış fetüs hareketleri, neonatal dönemde santral hipotoni, beslenme güçlüğü, karakteristik kraniofasial görünüm ve hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterizedir. İnfant ve erken çocukluk döneminde ise gelişim ve mental retardasyon dikkat çekmektedir. Bu sendromun paternal 15. kromozomun q11-13 bölgesinin gen delesyonu, bu bölgenin maternal uniparental dizomisi yada yeniden düzenlenmesi sonucu meydana geldiği belirlenmiştir [1].

Çalışmamızda, yukarıda anlatılan karakteristik PWS bulgularına sahip bir olgu sunulmaktadır. Dismorfik özelliklerinden dolayı PWS olduğu düşünülen olgumuzda kesin tanı FISH analizi ile konulmuştur. Aile, ileride oluşabilecek patolojiler hakkında bilgilendirilmiş ve genetik danışma almıştır.

### Olgu Sunumu

Anne ve babası arasında 3. derece akrabalık olan 9 aylık erkek olgu, dismorfik yüz görünümü, hipotonisite ve beslenme problemleri nedeniyle Tıbbi Genetik bölümüne başvurdu. Prenatal öyküde 1. ayda gelişen düşük tehdidi olduğu belirlendi. Kırkbirinci haftada sezaryen ile 2800 gr olarak doğan olgunun, postnatal dönemde motor gelişiminin geri olduğu saptandı. Hastanın yapılan persentil ölçümlerinde boyunun 72 cm (10-25p), kilosunun 9800 g (50-75p) ve baş çevresinin 42 cm (<3p) olduğu belirlendi. Hastamızda; yuvarlak yüz, dar bitemporal çap, alında tüylenme artışı, yukarı çekik palpebral aralıklar, uzun kirpikler, gaga şeklinde burun ucu, ince üst dudak ve aşağı dönük dudak komissür yapısını içeren dismorfik yüz bulguları gözlemlendi (Resim 1). Ayrıca küçük fuziform el ve ayak parmakları (Resim 2) ve bilateral inmemiş testis saptandı. Hastanın nörolojik muayenesinde ise uyarılara cevabının çok zayıf olduğu, başını tutamadığı, destekli oturamadığı, ağır hipotonisitesinin olduğu görüldü.



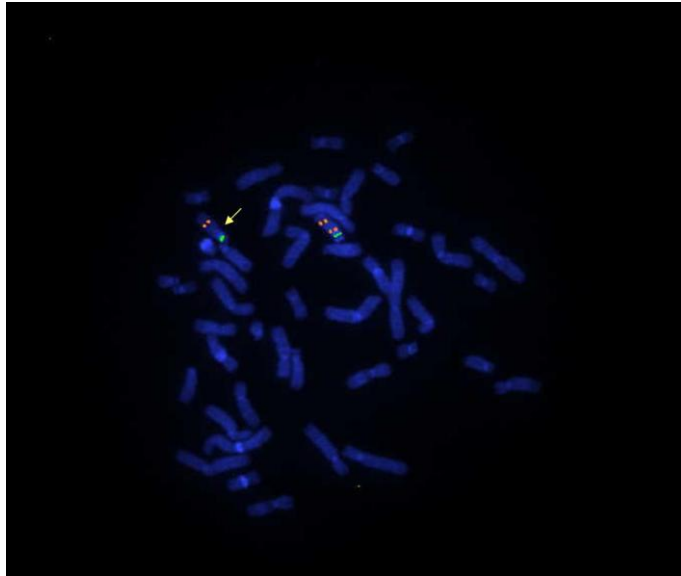
**Resim 1. Olgunun önden ve yandan yüz görünümü: yuvarlak yüz, dar bitemporal çap, alında tüylenme artışı, badem şeklinde göz yapısı, yukarı çekik palpebral aralıklar, uzun kirpikler, gaga şeklinde burun ucu, ince üst dudak ve aşağı dönük dudak komissürleri dikkat çekmektedir.**

Olgunun laboratuvar tetkikleri incelendiğinde idrar tetkiki, hemogram ve biyokimyasal değerleri normal sınırlarda bulundu. Yapılan EMG sinde polinoropati saptanmadı. İki aylık iken yaptırdığı Ekokardiyografi (EKO) da saptanan küçük atrial septal defekt (ASD) ve patent foramen ovale (PFO) sinin, bir ay sonra yapılan tekrar EKO sında kapandığı öğrenildi. Yüksek rezolüsyonlu bantlama (HRB; 550 bant ve üzeri) [2] sonrası normal

konstitüsyonel karyotip'e sahip olduğu belirlenen hastamızda PWS için Floresan insitu hibridizasyon (FISH) analizi uygulandı. FISH tekniğinde, 15 q11-q13'deki 125kb'lık bölgeyi içeren Prader Willi sendromu için kritik bölge SNRPN loküs spesifik probu ile hibridizasyon yapıldı. Kontrol olarak 15q22 LSI PML probu (Vysis, Illinois, USA) ve 15 p11.2 LSI D15Z1 probu (Vysis, Illinois, USA) kullanıldı. FISH'de 15. kromozomlardan birinde SNRPN bölgesinde delesyon saptandı [46,XY.ish nuc(cep15x2)(LSI SNRPNx1)(LSI PMLx2)](Resim 3). Hasta mevcut klinik bulguları ve FISH analizi sonrası Prader-Willi Sendromu olarak değerlendirildi.



**Resim 2.** Olgunun sol el görüntüsü: El küçüklüğü ve fuziform parmaklar dikkat çekmektedir.



**Resim3.** FISH tekniği ile yapılmış Prader Willi sendromu için kritik bölgeyi içeren loküs spesifik prop görüntüsü; 15q11-13 bölgesinde yer alan SNRPN (LSI SNRPN) bölgesini kırmızı renkte, 15p11.2 kontrol bölgesini yeşil renkte ve 15q22 kontrol bölgesini turuncu renkte boyamaktadır. Normal olan 15. kromozomda üç bölgeye ait farklı renklerle hibridizasyon izlenmektedir. Delesyon olan 15. kromozom okla gösterilmektedir ve bu kromozom üzerinde sadece 15q22 (turuncu renk ile) ve 15p11.2 (yeşil renk ile) bölgelerine ait hibridizasyon izlenmekte, 15q11-13 bölgesinde ise delesyon görülmektedir.

## Tartışma

Yenidoğan döneminde hipotonisite, dismorfik yüz görünümü ve beslenme güçlüğü olan bebeklerde ayırıcı tanı yapılması uzun süre alabilmektedir. Ayırıcı tanıda santral sinir sistemi hastalıklarından, alt motor nöron hastalıklarına kadar birçok neden sıralanabilir [3]. Dismorfik yüz görünümü genetik hastalıklarda sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. [4]. PWS'de dismorfoloji ve hipotonisitenin belirgin olduğu sendromlardan biridir [3, 5]. Bu sendrom, paternal 15. kromozomun uzun kolundaki (15q11-13) gen/genlerin delesyonu ya da eksprese olamaması ile karakterize kompleks bir hastalıktır. Hastalığın görülme insidansı 1/10,000-30,000 arasında değişmektedir [6].

PWS'nun sık rastlanılan neonatal bulguları; fetal hareketlerde azalma, santral hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma, ciddi beslenme güçlüğü, zayıf ağlama ve karakteristik yüz bulgularından oluşur. Holman ve ark. [7] özellikle yenidoğan dönemindeki tanı zorluklarını dikkate alarak tanı kriterleri geliştirmişlerdir (Tablo 1).

**Tablo 1. PWS klinik tanı kriterleri ve olgumuz ile karşılaştırılması**

Major kriterler	Olgumuz
1. Neonatal santral hipotoni (Zayıf Emme)	+
2. İnfantil beslenme güçlüğü	+
3. Karakteristik yüz bulguları	
İnfantil dönemde doligosefali	+
Dar yüz ve bifrontal çap darlığı	-
Badem göz	+
İnce üst dudak	+
Küçük ve açık ağız görünümü	+
Ağız kenarlarının aşağı dönük olması	+
4. 12 aydan sonra, 6 yaştan önce hızlı kilo alımı	?
5. Hipogonadizm	
Genital hipoplazi (erkeklerde, skrotal hipoplazi, kriptorsidizm, küçük penis veya yaşa göre küçük testis. Kızlarda labia minora ve/veya klitoris hipoplazisi yada yokluğu)	+
Gecikmiş yada tamamlanmamış gonadal maturasyon	?
6. Orta düzeyden ciddi düzeye kadar olan mental retardasyon veya öğrenme problemleri	?
7. Hiperfaji, yemek çelme ya da yemek takıntısı	?
Minör Kriterler	
1. Azalmış fetal hareket veya infanıl zayıf ağlama	+
2. Uyku apnesi	-
3. Kısa boy	-
4. Hipopigmentasyon	-
5. Yaşına göre küçük el ve ayaklar	+
6. Myopi	-
Ezotropi	+
7. Tipik davranış bozuklukları	
Kırılganlık	?
Obsesif-kompulsif yapı	
İnatçılık	
Yalancılık	
8. Konuşma bozukluğu	?
<b>PWS: Prader Willi Sendromu</b>	
+, olgumuzda saptanan bulgular -, olgumuzda saptanmayan bulgular, ?, olgumuzda henüz saptanmayan/saptanamayan ama ileri yaşta saptanması muhtemel bulgular ,	
Major kriterler 1 puan, minör kriterler ½ puan olarak değerlendirilmiştir.	
Tanı için;	
>3yaş: 8 puan (En az 5 major olmalı), <3yaş: 5 puan (En az 4 major olmalı)	

Yenidoğan döneminde nöromusküler bir patoloji olmaksızın santral hipotonisitenin bulunması, ciddi beslenme problemi ile kilo alımında yetersizlik PWS için major klinik tanı kriterleridir. Olgumuzda, neonatal hipotonisite, emme zayıflığı, beslenme problemi, karakteristik yüz bulguları, inmemiş testis gibi major klinik kriterler ve strabismus, fuziform el parmakları, küçük el ve ayak gibi minör klinik kriterler mevcuttu.

Günümüzde PWS' nun tanısında klinik değerlendirme kadar sitogenetik ve FISH analizleride önemlidir. Klasik sitogenetik inceleme ve FISH analizi ile hastaların %70'ine tanı konulabilmektedir. Bu yüksek sayılabilecek sensitivite oranından dolayı FISH yönteminin, PWS düşünülen hastalarda prenatal dönemden başlayarak diagnostik amaçla kullanılması önerilmektedir. Ancak yine de tanı konulması ileri yaşlarda olmaktadır [8, 9]. Yapılan sitogenetik çalışmalarda bireylerin yaklaşık %70-75'inde paternal 15. kromozomun uzun kolunun proksimal kısmında (15q11-13) mikrodelsiyon, %25-29'unda uniparental dizomi (UPD), %1-2'sinde metilasyon bozukluğu olduğu saptanmıştır [10]. Olgumuzda klasik sitogenetik yöntem ile delesyon saptanamamış olup, FISH analizinde SNRPN bölgesinde delesyon gösterilmiştir.

Olgumuz mevcut muayene bulguları ve tetkikleri ile saptanmayan fakat Prader Willi Sendromunda oldukça sık görülen hiperfaji sonrası gelişen obezite, hipogonadizm, hipotiroidizm ve boy kısalığı nedeniyle Çocuk Endokrinolojisi, refraksiyon kusurları takibi için Göz hastalıkları, gelişebilecek skolyoz açısından Ortopedi bölümleri tarafından takibe alınmıştır. Ayrıca konuşma bozukluğu ve gelişim geriliği için de özel eğitim ve konuşma terapisi alması önerilmiştir [11]. Bu çalışma, hipotonisitesi, beslenme problemi ve dismorfik yüz görünümü olan infantlarda PWS tanısının mutlaka düşünülmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu yolla ailelere çok erken dönemde uygun genetik danışma verilebilecek ve ilgili kliniklerle koordineli olarak çalışma planlanabilecektir.

## Kaynaklar

1. Baltimore, MD, Johns Hopkins University, ONLINE MENDELIAN INHERITENCE IN MAN (OMIM). Prader Willi Sendromu (MIM#176270), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (accessed on February 24, 2011)
2. Nussbaum LR, Malnnes RR, Willard HF, Boerkoel CF. Thompson and Thompson genetics in medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, pp.137-8
3. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001; 32-7.
4. Farag HM, Kotb SM, Sweify GA, Fawzy RK, Ismail SR. A diagnostic clinical genetic study of craniofacial dysmorphism. *East Mediterr Health J.* 1999; 470-7.
5. Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of prader-willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999; 134: 226-8.
6. Killeen, Anthony A. "Genetic Inheritance". principles of molecular pathology. Humana Press 2004 pp.41
7. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria". *Pediatrics* 1993; 398-402
8. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger, S, O'Riordan, MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: e92
9. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia: W.B. Saunders Company 5th edition, 2005: 223-4
10. Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi Syndrome (PWS), GENEREVIEWS Posting: October 6, 1998, Last Revision: September 3, 2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>(accessed on February 24, 2011)
11. Allanson JE, Cassidy SB Management of Genetic Syndromes. New York: Wiley-Liss, Inc 2001: 334-40