

Hipotonik Bebek

Haluk Topaloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Hipotoni, eklemlerin pasif hareketlerine karşı kasın gösterdiği dirençte azalma olup, hipotonik infant, süt çocuklarında değişik nedenlere bağlı gelişebilen hipotoni tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Kas tonusu, santral ve periferik sinir sistemleri tarafından kontrol edilen bir refleks aktivite ile oluşturulur. Ancak tendon, eklem ve kasların fiziksel özellikleri ve birbirleriyle anatomik ilişkileri de tonusu belirgin ölçülerde etkilemektedir. Bu yapıların değişik nedenlere bağlı gelişen bozuklukları hipotoniye yol açarak hipotonik infant başlığı altında heterojen bir grup oluştururlar (1-4).

Hipotoniye yol açan hastalıklar genel olarak iki ana gruba ayrılır (Tablo1):

- 1) Belirgin kas güçsüzlüğünün eşlik etmediği nonparalitik grup (Santral hipotoni)
- 2) Kas güçsüzlüğünün klinik tabloya hakim olduğu paralitik grup (Periferik hipotoni)

Ancak bazı multisistemik hastalıklarda hem santral sinir sistemi hem de periferik yapılar tutularak hipotoni gelişebilir (Tablo1).

Tanı

Öykü

• Öyküde intrauterin hareket azlığı, hipotoninin ne zaman başladığı, ne kadar sürede geliştiği, eşlik eden diğer belirtiler ve akrabalık öyküsü sorgulanmalıdır.

• Hipotonik infant tanısı aşağıdaki belirti ve fizik muayene bulguları olan hastalarda düşünülmelidir.

• Anormal postür: hipotonik infantların istirahatdayken spontan hareketleri azalmıştır ve alt ekstremitelerin dışa rotasyon ve abduksiyonda tutulduğu kurbağa bacağı adı verilen bir pozisyonda yatarlar. Kollar gövdenin her iki yanında gevşek olarak durabilir ya da dirsekten fleksiyondayken başın her iki yanında yerleşmiş olabilir.

• Pasif hareketlere karşı direncin azalması: normal yenidoğan ellerinden tutulup oturur pozisyona getirilirken gövdesini geriye doğru çeker ve ekstremitelerde fleksiyon hareketleri olur. Ayrıca bebek oturur pozisyona geldiğinde başını kısa bir süre dik tutabilir. Ancak hipotonik bebeklerde ekstremitelerde fleksiyon hareketlerinin olmadığı, bebeğin çekişe karşı direnç göstermediği ve oturur duruma gelmediği ya da oturabilse bile başının hemen düştüğü görülür. Hipotonik bebekler koltuk altlarından tutulup kaldırıldıklarında muayene edenin ellerinin arasından kayar ve başı öne doğru düşer.

• Eklemlerde artmış hareket serbestliği: hipotonik bebeklerde kolları bileklerinden sallandığında ellerinin normalden daha geniş bir amplitüdde hareket ettiği görülür. Hastanın ayağı orta hattı rahatlıkla geçer ve çenesine değdirilebilir (1,2).

Bu bulgular tüm hipotonik infantlarda ortak olarak gözlenir. Ayırıcı tanıda; öncelikle hipotoninin santral ya da periferik hangi sistemin tutulumuna bağlı geliştiği saptanıp daha sonra hastalıklara özgü ayırt ettirici klinik belirti ve bulguların aranmasına dayanan sistematik bir yaklaşım uygulanmalıdır.

Santral (Serebral) Hipotoni

Santral sinir sistemi (SSS) bozuklukları infantlarda hipotoninin en sık nedenidir. Serebral hipotonide motor gelişimdeki gerilemeye mental gerilik, çevresel uyarılara cevap vermede azalma ve konvulziyon gibi diğer SSS bozuklukları eşlik eder. Hipotoniye rağmen kas gücü büyük ölçüde korunur. Ancak kullanılmamaya bağlı atrofi gelişenlerde kas güçsüzlüğü saptanabilir. Derin tendon refleksleri normal veya hiperaktif olabilir. Üst motor nöron tutulumuna bağlı Babinski yanıtı ve klonus bulunabilir. Moro refleksi ve tonik boyun refleksi gibi postural reflekslerde abartılı cevap veya kaybolmalarında gecikme serebral bozukluğu işaret edebilir. Yine başparmak avuç içinde olacak şekilde yumruk yapma (kortikal fisting) ve bacaklarda makaslama gibi bulgular da serebral bozukluğun belirtisidir. Mikrosefali, makrosefali, diğer SSS anomalilerine eşlik edebilen dismorfik bulgular veya diğer organ malformasyonları gözlenebilir.

Serebral malformasyonlar:

Embriyonik ön beyinde ventral indüksiyon bozukluğu sonucu gelişen ve başta şekil bozuklukları ve mikrosefali ile giden holoprozensefalide eğer bozukluk kromozom anomalisi ile birlikte ise hipotoni daha belirgin olarak saptanır. Daha geç embriyonik dönemde oluşan lisensefali ve pakigri gibi migrasyon anomalilerinde hipotoni ile birlikte infantil spazm nöbetleri, gelişme geriliği, mental retardasyon ve mikrosefali gibi bulgular görülebilir (5).

Kromozomal bozukluklar ve genetik sendromlar:

Hipotoni, minör veya majör malformasyonlarla ve mental retardasyon ile birlikte olduğu zaman otozomal kromozom anomalileri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Aralarında klinik farklılıklar bulunan değişik kromozom anomalileri ve sendromlarda atipik yüz görünümü, el ve ayakta dismorfik bulgular ve/veya diğer organ malformasyonları bulunabilir. Ancak bunlar arasında hipogonadizm, inmemiş testis, büyüme geriliği ve daralmış bifrontal alın çapı, badem göz, küçük el ve ayaklar gibi bulguların eşlik ettiği Prader-Willi Sendromu'nda yenidoğan döneminde gelişen belirgin hipotoni dikkat çekicidir. Beslenme güçlüğü de hipotoniye eşlik edebilir ve zamanla kas tonusu normalleşir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde gelişen bastırılmayan açlık hissi obeziteye yolaçar. Tipik bulguların ortaya çıkışı gecikebileceği için, aydınlatılmamış santral hipotonili vakalarda Prader-Willi Sendromu'nun araştırılması önerilmektedir (6).

Zellweger sendromu:

İleri derecede hipotoni, yenidoğan konvulziyonları, konjenital kontraktürler, dismorfik bulgular (yüksek alın, armut şeklinde kafa, dolgun yanaklar, küçük çene ve burun kökünde basıklık, hipertelorizm, hipoplastik supraorbital kenar ve epikantus), nöronal migrasyon anomalileri ve hepatomegali ile birlikte ise Zellweger sendromu akla gelmelidir. Bu hastalarda glokom, katarakt, işitme kusuru, renal kortikal kistler ve retinitis pigmentosa gibi anomaliler de saptanabilir (7).

| Tablo 1. Hipotonik bebek ayırıcı tanısı ve temel laboratuvar tetkikleri | | |
|--|---|---|
| Sentral hipotoni | <p>Serebral malformasyonlar Holoprozensefali Lizensefali Pakigri Kromozomal bozukluklar ve genetik sendromlar Trizomiler Prader Willi sendromu Peroksizomal hastalıklar Zellweger sendromu Neonatal adrenolökodistrofi Depo hastalıkları Infantil Gaucher hastalığı Niemann Pick hastalığı GM-1 gangliozidosis GM-2 gangliozidosis Mannozidozis Okuloserebrorenal sendrom Konjenital glikolizasyon bozuklukları Pelizaeus-Merzbacher hastalığı Akut serebral zedelenme Serebrovasküler olaylar (hemoraji, tromboz, emboli) İnfeksiyon (menenjit, TORCH, akut serebellar ataksi) Hipoksi Metabolik hastalıklar Organik asidemiler Üre siklus enzim defektleri Hipokalsemi Hipoglisemi Hipotiroidi Toksosite Bilirubin İlaçlar Travma</p> | <p>Kranial CT Kranial MRI EEG Karyotip analizi Moleküler genetik DNA metilasyon çalışması</p> <p>Serum çok uzun zincirli yağ asiti düzeyi</p> <p>Kemik iliği incelemesi Serum-lökosit enzim aktivitesi analizi</p> <p>Serum tranferrin izoelektrik odaklanma çalışması Kranial CT, MRI</p> <p>TORCH taraması</p> <p>Tandem mass spektrofotometri, idrar organik asit analizi Kranial MRI+MRS Serum amonyak düzeyi</p> |
| Periferik hipotoni | <p>Kas hastalıkları Konjenital musküler distrofiler Konjenital myotonik distrofi Konjenital myopatiler Pompe hastalığı Hipotiroidiye bağlı miyopati Polinöropatiler Konjenital hipomyelinizan nöropati Dejerine-Sottas hastalığı Konjenital aksonal nöropati Nöromusküler kavşak hastalıkları Ailevi infantil miyasteni Geçici miyastenia gravis İnfantil botulizm Ön boynuz motor nöron hastalıkları İnfantil spinal musküler atrofi Kontraktürlerle giden spinal musküler atrofi</p> | <p>CK EMG Kas biopsisi</p> <p>Sinir ileti çalışması Sinir biopsisi</p> <p>EMG, asetil kolin reseptör antikorları, Neostigmin testi Gaitada C. Botulinum</p> <p>Kas biopsisi Moleküler genetik</p> |
| Kombine sentral-periferik hipotoni | <p>Mitokondrial hastalıklar Leigh hastalığı</p> <p>Depo hastalıkları Metakromatik lökodistrofi Krabbe hastalığı Walker-warburg sendromu Muscle-eye-brain hastalığı Fukuyama konjenital musküler distrofi İnfantil nöroaksonal distrofi</p> | <p>Kas biopsisi Moleküler genetik</p> <p>Serum-lökosit enzim analizi Kas biopsisi Moleküler genetik</p> <p>Sinir biopsisi Moleküler genetik</p> |
| Diğer | <p>Giant axonal nöropati Andermann sendromu Ailevi disotonomi</p> <p>Ehler-Danlos sendromu Marfan sendromu</p> | |

Lipid depo hastalıkları:

Yenidoğan döneminde psikomotor retardasyon, kaba yüz görünümü, skrotumda ve extremitelerde ödem, umbilikal ve ingiunal herni ve göz dibinde japon bayrağı manzarası gibi belirti ve bulgular veren GM1 Gangliosidosis de hipotoni gözlenir. Erken gelişimi normal olan bir infantta mental dejenerasyon, hiperakuzi, körlük ve makrocefali ile birlikte hipotoni Tay-Sachs hastalığında (GM2 Gangliosidosis) görülür. Benzer klinik tablo hepatosplenomegali ve kemik deformiteleri ile birlikte gelişirse GM2 Gangliosidosis'in diğer bir tipi olan Sandhoff hastalığı tanısı düşünülmelidir. Her iki tip GM2 Gangliosidosisde de göz dibinde japon bayrağı manzarası görünümü vardır (8).

Ani başlangıçlı hipotoni; hipoksi, hemoraji, infeksiyon ve travma sonucu gelişebilir. Prematürede spontan hareketler ve tonusda azalma varsa intraventriküler kanama araştırılmalıdır. Yenidoğanda hipotoni menenjitin erken bulgusu olabilir ve derin tendon refleksleri erken dönemde azalmıştır veya alınmaz.

Benign konjenital hipotoni:

Benign konjenital hipotoni de normal motor gelişim ya da hafif motor gerilik ile birlikte olan ve zamanla düzelen hipotoni söz konusudur. Hastalarda altta yatan bir patoloji gösterilememiştir. Bazı hastalarda eklemelerde hiperlaksitenin de hipotoniye eşlik ettiği gözlenmiştir (9).

Periferik Hipotoni

Kas hastalıkları:

Hipotoni ile beraber belirgin kuvvet azlığı, derin tendon reflekslerinin kaybı, patolojik reflekslerin ve his kusurunun yokluğu durumunda tanıda primer kas hastalıkları düşünülmelidir. Kas güçsüzlüğü genellikle extremitelerin proksimalini tutmakla birlikte, yüz kaslarında veya distal kaslarda da güçsüzlük görülebilir. Derin tendon reflekslerinde azalma kas güçsüzlüğünün derecesi ile orantılıdır.

Bu grupta en sık gözlenen kas hastalıkları, merozini eksik konjenital musküler distrofiler (KMD) olup fetal hayatta başlayan hareket azlığı, doğuştan yaygın eklem kontraktürleri ile belirti verebilirler. Kas güçsüzlüğü ağır olan vakalarda ilk aylarda emme, beslenme ve solunum problemleri olabilir. İskelet deformiteleri, kalça çıkıkları ve kontraktürler gelişebilir (10). Beyinde periventriküler ve subkortikal beyaz cevher tutulumuna ikincil epilepsi gelişebilir. Ullrich KMD'de ise klasik tabloya ek olarak distal hiperlaksisite ve güçsüzlük, aksiyel kaslarda belirgin güçsüzlük ve kontraktürler gelişir (11). Konjenital myotonik distrofinin şiddetli formunda ileri derecede hipotoni ve solunum problemlerine rastlanılmaktadır. Yenidoğanda, hipotoniye ek olarak ters dönmüş V şeklinde üst dudak, ince yanaklar ve konkavlaşmış temporal kaslar belirgindir. Yaygın eklem kontraktürleri, gastrointestinal düz kas tutulumuna bağlı aspirasyon ve yutma bozuklukları siktir. Fizik muayenede myotoni gösterilemez ancak etkilenmiş ebeveynlerde myotoni, katarakt, yüz kaslarının güçsüzlüğü, frontal kellik ve değişik endokrin anormalliklerin varlığı tanıya yardımcıdır (12). Hastalığın daha hafif formunda ise distalde daha belirgin olan ve zamanla proksimale yayılan kas güçsüzlüğü hakimdir. Konjenital myopatiler de hipotoniye yol açmaktadır. Bunlarda da proksimale daha belirgin olan kas güçsüzlüğü ve atrofi, aksiyel kasların güçsüzlüğü ile beraber skolyoz ve kifoz deformiteleri, yüz kaslarında güçsüzlük, ince uzun bir yüz görünümü, yüksek damak ve bir kısmında rastlanılabilen pitoz veya oftalmoparezi gibi ortak bulgular mevcuttur (13).

Kas sinir kavşağı hastalıkları:

Ailevi infantil miyastenide; doğumda solunum yetmezliği ve beslenme güçlüğü olabilir. Göz kapaklarında pitoz ve jeneralize kas güçsüzlüğü saptanabilir. Yüz ve iskelet kaslarında güçsüzlük olsa bile ekstraoküler kasların hareketleri normaldir. Yine miyastenili annelerin bebeklerinde de doğum sonrası geçici neonatal miyasteni gelişebilir. Solunum yetmezliği nadiren gelişip, cılız sesle ağlama, yüzde güçsüzlük, küçük bir bölümünde de pitoz ve ekstraoküler hareketlerde kısıtlılık saptanabilir. Infantil botulizmde, kabızlık ve beslenme güçlüğü, bulber ve iskelet kaslarının güçsüzlüğü ve hipotoni takip eder, pitozis, pupillerde dilatasyon ve ışık reaksiyonunda azalma gelişir.

Periferik sinir hastalıkları:

Derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybolması, total yokluğu ve his kusuru mevcuttur. Total refleks kaybı olsa bile residüel hareketlerin varlığı periferik nöropatiyi düşündürülebilir. Periferik nöropatiler genellikle daha ileri yaşlarda bulgu vermekle birlikte konjenital hipomyelinizan nöropatiler ve herediter sensori motor nöropatilerin bazı tiplerinde infantil hipotoni görülür (14-16). Konjenital hipomyelinizan nöropatilerde yenidoğan döneminde güçsüzlük, konjenital kontraktür gelişimi, kranial sinir tutulumu, iskelet kaslarında atrofi, derin tendon reflekslerinin kaybı mevcuttur (14). Déjerine-Sottas'da ise distal başlayan güçsüzlük proksimali de tutar ve miozis ve ışık refleksinde azalma saptanabilir (15).

Ön boynuz motor nöron hastalığı:

Hipotoni ile beraber proksimale belirgin kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin kaybı, dilde atrofi ve fasikülasyon varlığında spinal musküler atrofi (SMA) Tip1 tanısı düşünülmelidir. Yüz kaslarında güçsüzlük yoktur ve ifade korunur. Ayrıca sosyal etkileşimleri de oldukça iyidir. Bazı yenidoğanlarda diafram kaslarının interkostal kaslara göre daha geç tutulumuna bağlı paradoksal solunum gözlenebilir. SMA'nın primer solunum yetersizliği, konjenital kontraktürler ve kırıklar, olivopontoserebellar atrofi ile birlikte görülen tipleri de tanımlanmıştır (17).

Spinal kord zedelenmeleri:

Siringomiyeli veya spinal disrafizmin diğer tipleri hipotoniye yolaçabilir. Orta hatta hemanjiom, kıllanma veya skolyoz gibi deformitelerin gelişimi ipucu olabilir. Spinal kord hastalıklarında mesane ve barsak fonksiyon bozuklukları bulunabilir. Doğum sırasında gelişen spinal kord zedelenmelerinde yanlılıkla serebral asfiksiye bağlanabilen hipotoni ve kuadrupleji gelişebilir. Sfinkter fonksiyon bozuklukları ve belli bir düzeyin altında duyu kaybı ayırttetrici olabilir.

Kombine Serebral ve Periferik Hipotoni

Kombine tutulumda kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin kaybı, patolojik reflekslerle birliktedir. Serebral fonksiyon bozukluğuna ait bulgular klinik tabloya eşlik eder.

Mitokondrial hastalıklar:

Sitokrom C oksidaz veya piruvat dehidrogenaz eksikliğine bağlı gelişen Leigh sendromunda kas güçsüzlüğü, periferik nöropati ve se-

rebral ve serebellar disfonksiyona bağlı hipotoni gelişebilir. Hastalarda büyüme ve gelişme geriliği, solunum bozukluğu, kusma, konvulziyonlar, nistagmus ve oftalmopleji gibi bulgular saptanabilir (18, 19).

Lipid depo hastalıkları:

Hipotonik infantta periferik sinirler ve SSS yapılarının beraber tutulumunda akla gelmesi gereken bir diğer hastalık metakromatik lökodistrofidir (20). Demyelinizan periferik nöropatiye ek olarak konvulziyon, mental deteriorasyon, optik atrofi, körlük ve geç dönemde spastisite ile karakterize bir klinik tablo gelişir. Krabbe hastalığının erken infantil formunda da SSS yapıları ve daha az sıklıkta da periferik sinirlerin tutulumu hipotoniye yolaçmaktadır. İrritabilite, konvulziyon, beslenme problemleri de mevcut olup hastalığın ilerleyen dönemlerinde hipotoninin yerini hipertoni almakta ve optik atrofi gelişmektedir (21).

Glikojen depo hastalığı:

Asit maltaz eksikliği sonucu gelişen Pompe hastalığında beyin, spinal kord ve iskelet kasında glikojen depolanması sonucu hipotoni gelişir. Mental retardasyon, kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde azalma gibi bulgulara kalp kaslarının tutulumu sonucu kalp yetmezliği gelişimi de eklenir (22).

Konjenital glikolizasyon defektları (CDG):

Multiple sistem tutulumu ile seyreden N-glikolizasyon defektlerini çoğunda (CDG Tip1b, 1c, 1e, 2a, 2b) hipotoni genellikle SSS yapılarının tutulumuna bağlı gelişmektedir. Ancak bazılarında (CDG Tip1a) ise pontoserebellar hipoplazi gibi SSS defektları ve periferik sinirde demyelinizasyon beraberce hipotoniye yolaçabilir. Ayrıca diğer sistemlerin tutulumu sonucu gelişen badem şeklinde gözler, içe dönük meme başları, alternan içe şaşılık, lipodistrofi, karaciğer büyümesi ve fonksiyon bozuklukları gibi bulgular da hipotoniye eşlik edebilir (23).

Konjenital kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, derin tendon reflekslerinin kaybı ve mental retardasyon bulunan hipotonik infantlarda santral sinir sisteminde migrasyon anomalileri ve göz anormallikleri de saptanırsa ayırıcı tanıda O-glikolizasyon defektlerine bağlı gelişen Walker-Warburg sendromu, Muscle-eye-brain hastalığı veya Fukuyama konjenital muskuler distrofi gibi hastalıklar düşünülmelidir (24-26). Walker-Warburg Sendromu'nda Tip 2 lisensefali, polimikrogri, serebellar malformasyonlar, posterior ensefalosel ve hidrosefali bulunabilir. Gözde ise megalokornea, buftalmus, katarakt, retinal hipopigmentasyon ve optik sinir hipoplazisi gibi ön ve arka kamara bozuklukları olabilir (10,24). Muscle-eye-brain hastalığında ise klinik daha hafiftir ve kas güçsüzlüğü bir miktar düzelme gösterebilir. Pakigiri, polimikrogiri, beyin sapı hipoplazisi ve serebellar disgenезis gibi SSS malformasyonları bulunabilir (10, 26). Şiddetli myopi, glokom ve katarakt gibi göz bulguları da saptanabilir. Fukuyama konjenital muskuler distrofide ise pakigiri, polimikrogiri ve serebellar hemisferlerde minor değişikliklere ek olarak miyopi, nistagmus, optik atrofi, kortikal körlük ve korioretinal dejenerasyon bulguları saptanabilir (10).

Andermann sendromu:

Periferik nöropati ve serebral yapıların tutulumuna bağlı hipotoni gelişir. Korpus kallosum agenezisinin periferik nöropati ile birlikteliği tanı koydurucudur. Ayrıca hastalarda mental retardasyon ve atipik yüz görünümü gibi bulgularda saptanabilir (27).

Laboratuvar-Tedavi-Prenatal Tanı

Laboratuvar bulguları:

1) Kas enzimleri: serum kreatin fosfokinaz enzim düzeyi konjenital muskuler distrofilerde ve bazı mitokondrial hastalıklarda yükselebilir.

2) Kas ultrasonografisi: musküler distrofilerde kasta ekojenite artışı, SMA ve nöropatilerde ise atrofik kaslarda ekojenite artışı ve cilt altı yağ dokusunda artış saptanır.

3) Elektromyografi (EMG): kas hastalıklarında kısa düşük amplitüdümlü polifazik motor ünite potansiyelleri, nöropatilerde ise fibrilasyon, fasikülasyon ve keskin dalgalar gibi denervasyon potansiyelleri ile geniş, uzamış polifazik motor ünite potansiyelleri saptanır. Demyelinizan nöropatilerde sinir iletim hızı yavaşlar. Myastenia gravis'de tekrarlanan sinir uyarımlarında dekremental cevap elde edilir. Konjenital myotonik distrofi' de EMG'de myotonik deşarj gösterilebilir. Myastenia graviste single fiber EMG'de dekrement yanıt görülebilir.

4) Kas biopsisi: Konjenital muskuler distrofilerde biopside distrofik bulgular saptanır. Kas biopsisinin immunfloresan boyanması ile merozini eksik KMD' de merozin, Ullrich KMD'de de kollajen VI eksikliğini göstererek tanı koymak mümkündür. Mitokondrial ve konjenital myopatilerde oksidatif enzim reaksiyonları için özel boyama ve elektron mikroskopik çalışma gereklidir. Mitokondrial hastalıkta kas biopsisinde ragged-red fibriller veya sitokrom oksidaz negatif fibriller saptanabilir. Myotübüler myopatiler'de; biopside kas fibrillerinin ortasında artmış oksidatif enzim reaksiyonu ve azalmış ATP'az aktivitesine bağlı santral core görülmektedir. Nemalin myopati'de tip 1 fibril hakimiyeti ile birlikte küçük çubuk benzeri cisimcikler toplanmaktadır. SMA'da kas biopsisinde ise dev tip 1 fibrillerinin arasında atrofik fibrillerin görüldüğü denervasyon paterni saptanır. Pompe hastalığında biopside glikojen depolanması sonucu gelişen vakuoller görülebilir.

5) Nöroradyoloji: Serebral kökenli hipotoninin araştırılmasında ilk basamaktır. Serebral malformasyonlar ve SSS'de beyaz cevher ve bazal ganglion tutulumu gelişen metabolik hastalıklarda ayırıcı tanıda kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRI) önemli katkı sağlar. Ayrıca son dönemlerde kullanımı giderek yaygınlaşan metabolik beyin görüntüleme metodu-MR spektroskopisi de MRI' la kombine olarak metabolik hastalıkların ayırıcı tanısı ve bazılarında da tedaviyi monitörize etmek için kullanılmaktadır.

6) Enzim çalışması: Lipid depo hastalıklarında serum ve lökositlerde enzim düzeyi çalışılarak tanı konulabilir. Mitokondrial hastalıklarda kas biopsilerinde respiratuvar zincir enzim aktiviteleri çalışılabilir.

7) Moleküler genetik analiz: Klinik belirti ve bulguların uygun olduğu vakalarda, eğer hastalığa yol açan gen biliniyorsa genin mutasyonunun araştırılması ya da sorumlu gen bulunmamışsa ailevi ve informatif vakalarda lokusun mikrosatellit markerlarla analizi yapılabilir. Örneğin, bugün ülkemizde de bir çok merkezde, SMA'da "survival motor neuron" (SMN) ve "nöral apoptozis inhibitör protein" (NAIP) geni defektları çalışılmaktadır.

8) İdrar ve kan aminoasitleri, kan ve BOS laktik asit, pirüvik asit, idrarda organik asit ve serumda çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyinin tayini metabolik hastalıklarda tanıya yardımcıdır.

Tedavi

Hipotoniye yolaçan myastenia gravis, organik asidemiler ve diğler metabolik hastalıklar, toksik, endokrin ve enfeksiyöz nedenlere yönelik yerine koyma, kısıtlama ve değışik ilaç tedavileri gibi tedaviler başarılı sonuç vermektedir (1, 28, 29). Hastalıkların seyri sırasında gelişen epileptik nöbetlerin tedavisi, iskelet deformitelerinin gelişmesini veya ilerlemesini önlemek için fizik tedavi egzersizleri, kalıcı deformitelerde düzeltme cerrahisi, solunum problemleri için fizik tedavi ve gerekirse yardımcı solunum aleti uygulamaları, ağızdan beslenme problemleri varsa gastrotomi ile besleme gibi destek tedavileri yapılabilmektedir.

Depo hastalıklarından Tip1 Gaucher hastalığı enzim replasmanı ile tedavi edilmektedir. Depo hastalıklarında kemik iliğı naklinde vericinin uygunluğu problemi ve uygulamanın zorluğu başarıyı kısıtlamaktadır. Bunun dışında kök hücre ve gen tedavisi konusunda deneysel çalışmalar devam etmektedir (29). Diğler konjenital kas ve sinir hastalıklarında gen tedavisi konusunda araştırmalar sürmektedir.

Prenatal tanı:

Kas hastalıklarında, indeks vakanın klinik tanısı moleküler genetik metodlar veya immunfloresan inceleme ile doğrulanabilirse bir sonraki gebelikte prenatal tanı konulabilmektedir. Merozini eksik KMD (30) ve Ullrich KMD'de korion villus örneklerinin immunfloresan boyanması ile (kişisel gözlem) ya da direkt olarak indeks vakada saptanan genetik defektin fetal DNA da araştırılması ile prenatal tanı yapılabilir. SMA ve diğler nadir kalıtsal hastalıklarda moleküler genetik analiz ile prenatal tanı konulabilir. Organik asidemilerde amnion sıvısı analizi, depo hastalıklarında da amnion sıvısı analizi, amniotik sıvı hücre kültürleri, direkt korion villus hücrelerinde ya da kültürlerinde enzim aktivitesi çalışılarak prenatal tanı konulabilir (31, 32). Bu hastalıklarda da indeks vakadaki genetik defekt gösterilmişse, fetal DNA'da mutasyon veya linkage analizi ile çalışılarak prenatal tanı yapılabilir.

Kaynaklar

1. Fenichel GM. The hypotonic infant. Pennsylvania, W.B. Saunders Company. 1997: 153-75.
2. Swaiman KF. Muscular tone. In: Swaiman KF, ed. Pediatric Neurology: principles and practice. The C.V. Mosby Company, Missouri. 1989: 193-98.
3. Johnston HM. The floppy weak infant revisited. Brain Dev 2003;25(3):155-8.
4. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. Pediatr Neurol 2001;25(1):32-7.
5. Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging indevelopmental disorders of the cerebral cortex. Epilepsia 1994; 35 (Suppl.6): 44-56.
6. Miller SP, Riley P, Shevell MI.. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. J Pediatr 1999;134(2):226-8
7. Raymond GV. Peroxisomal disorders. Curr Opin Neurol 2001;14(6):783-6.
8. Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Neurology of hereditary metabolic diseases of children. USA: McGraw-Hill, 1996; 48-55.
9. Carboni P, Pisani F, Crescenzi A. Congenital hypotonia with favorable outcome. Ped Neurol 2002; 26: 383-6.
10. Voit T. Congenital muscular dystrophies: 1997 update. Brain Dev 1998;20(2):65-74.
11. Demir E, Sabatelli P, Allamand V, Ferreiro A, Moghadasszadeh B, Makrelouf M, Topaloglu H, Echenne B, Merlini L, Guicheney P. Mutations in COL6A3 cause severe and mild phenotypes of Ullrich congenital muscular dystrophy. Am J Hum Genet 2002;70(6):1446-58.
12. Hageman ATM, Gabreels FJM, Liem KD et al. Congenital myotonic dystrophy; a report on thirteen cases and review of the literature. J Neurol Sci 1993; 115; 95-101.
13. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies. Eur J Paediatr Neurol 2003; 7(1): 23-30.
14. Phillips JP, Warner LE, Lupski JR, Garg BP. Congenital hypomyelinating neuropathy: two patients with long-term follow-up. Pediatr Neurol 1999; 20(3): 226-32.
15. Plante-Bordeneuve V, Said G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. Muscle Nerve 2002; 26(5): 608-21.
16. Vedanarayanan VV, Smith S, Subramony SH, Bock GO, Evans OB. Lethal neonatal autosomal recessive axonal sensorimotor polyneuropathy. Muscle Nerve 1998; 21(11): 1473-7.
17. Rudnik-Schoneborn S, Forkert R, Hahnen E, Wirth B, Zerres K. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. Neuropediatrics 1996; 27(1): 8-15.
18. Chabrol B, Mancini J, Benelli C, Gire C, Munnich A. Leigh syndrome: pyruvate dehydrogenase defect. A case with peripheral neuropathy. J Child Neurol 1994; 9(1): 52-5.
19. Bruno C, Biancheri R, Garavaglia B, Biedi C, Rossi A, Lamba LD, Bado M, Greco M, Zeviani M, Minetti C. A novel mutation in the SURF1 gene in a child with Leigh disease, peripheral neuropathy, and cytochrome-c oxidase deficiency. J Child Neurol 2002; 17(3): 233-6.
20. Martinez AC, Ferrer MT, Fueyo E, Galdos L. Peripheral neuropathy detected on electrophysiological study as first manifestation of metachromatic leucodystrophy in infancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1975; 38(2): 169-74.
21. Zafeiriou DI, Anastasiou AL, Michelakaki EM, Augoustidou-Savvopoulou PA, Katzos GS, Kontopoulos EE. Early infantile Krabbe disease: deceptively normal magnetic resonance imaging and serial neurophysiological studies. Brain Dev 1997; 19(7): 488-91.
22. Di Mauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. Muscle Nerve 2001; 24: 984-999.
23. Schachter H. Congenital disorders involving defective N-glycosylation of proteins. Cell Mol Life Sci 2001; 58(8): 1085-104.
24. Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, van Beusekom E, van der Zwaag B, Kayserili H, Merlini L, Chitayat D, Dobyns WB, Cormand B, Lehesjoki AE, Cruces J, Voit T, Walsh CA, van Bokhoven H, Brunner HG. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. Am J Hum Genet 2002; 71(5): 1033-43.
25. Yoshida A, Kobayashi K, Many H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, Inazu T, Mitsuhashi H, Takahashi S, Takeuchi M, Herrmann R, Straub V, Talim B, Voit T, Topaloglu H, Toda T, Endo T. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. Dev Cell 2001; 1(5): 717-24.
26. Martin-Rendon E, Blake DJ. Protein glycosylation in disease: new insights into the congenital muscular dystrophies. Trends in Pharmacological Sciences 2003; 24(4): 178-83.
27. Demir E, Irobi J, Erdem S, Demirci M, Tan E, Timmerman V, De Jonghe P, Topaloglu H. Andermann syndrome in a Turkish patient. J Child Neurol 2003; 18(1): 76-9.
28. Schmiedel J, Jackson S, Schafer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. J Neurol 2003; 250: 267-277.
29. Jeyakumar M, Butters TD, Dwek RA, Platt FM. Glycosphingolipid lysosomal storage diseases: therapy and pathogenesis. Neuropathol Appl Neurobiol 2002; 29: 343-57.
30. Voit T, Fardeau M, Tome FMS. Prenatal detection of merosin expression in human placenta. Neuropediatrics 1994; 25: 332-33.
31. Shigematsu Y, Hata I, Nakai A, Kikawa Y, Sudo M, Tanaka Y, Yamaguchi S, Jakobs C. Prenatal diagnosis of organic acidemias based on amniotic fluid levels of acylcarnitines. Pediatr Res 1996 Apr;39(4 Pt 1):680-4.
32. Lake BD, Young EP, Winchester BG. Prenatal diagnosis of lysosomal storage diseases. Brain Pathol 1998; 8(1): 133-49.