

# 0-3 Yaş Arası Prader-Willi Sendromlu Bebekler

## Tıbbi bakım: Değerlendirme, talimatlar ve genel bakış

**IPWSO Klinik ve Bilimsel Danışma Kurulu tarafından onaylanmıştır**  
**Mayıs 2019**



IPWSO, dünyanın dört bir yanındaki PWS hastaları ve ailelerine desteği, yapılan bağışlar sayesinde sağlamaktadır. Çalışmalarımız hakkında daha fazla bilgi edinmek ve bağış yapmak bizi şu adresten ziyaret edin: [www.ipwso.org/donate](http://www.ipwso.org/donate)

## 0-3 YAŞ ARASI PRADER-WİLLİ SENDROMLU BEBEKLER İÇİN TIBBİ BAKIM

### Sağlık Çalışanlarına Yönelik Değerlendirme, Talimatlar ve Genel Bakış

Prader-Willi sendromu (PWS), endokrin ve nörogelişimsel belirtilerin yanı sıra birçok potansiyel tıbbi komplikasyona sebep olan karmaşık bir genetik bozukluktur. Tanıyı doğrulamak ve genotipi tanımlamak için kullanılan ve gerekli olan genetik test yöntemi mevcuttur. DNA metilasyon analizi adı verilen tek bir genetik test, vakaların %99'undan fazlasına kesin tanı koyabilir.

İlk 3 yıl dinamik değişim ile karakterizedir. Yenidoğan döneminde zayıf emme gücü ve beslenme zorlukları ile beraber seyreden şiddetli hipotoni görülür ve çoğu bebek bir tür beslenme desteğine ihtiyaç duyar. Daha sonra erken çocukluk döneminde çocuk kolay kilo almaya başlar ve ardından aşırı yemeye ve dışarıdan müdahale edilmediği sürece yavaş yavaş morbid obezitenin gelişmesine yol açabilen, gıdaya artan bir ilgi duymaya başlar. Motor dönüm noktaları ve dil gelişimi gecikir. PWS hastası olan bebek ve küçük çocukların optimal gelişimi ve tedavisi için erken tanı konulması ve ardından önleyici talimatlar verilmesi çok önemlidir. Tanı ne kadar erken konulursa, gelişimsel olarak uygun tıbbi ve davranışsal müdahalelerin uygulanabilmesi için ebeveynler ve tedavi ekibi de o kadar iyi bilgilendirilebilir.

IPWSO, sağlık hizmetlerine ve uzmanlarına erişimin uzak mesafe, yetersiz ulaşım, sınırlı finansal kaynaklar veya kısıtlı hizmet gibi faktörler nedeniyle önemli ölçüde değişiklik gösterebileceğinin farkındadır. Bu belge, mevcut kaynaklar bağlamında önerilen temel sağlık ihtiyaçlarını özetlemektedir. Okuyucunun, PWS'li Çocuklar (3-12 yaş), PWS'li Ergenler (13 yaş ve üzeri) ve PWS'li Yetişkinleri içeren bu serideki diğer genel bakış ve değerlendirme kılavuzlarını da okuması tavsiye edilir. Aşağıda genel gözlemler ve yönergeler yer almaktadır. Bazı durumlarda başka hususlar da söz konusu olabilir.

#### Perinatal Dönem:

- Fetal hareketlerde azalma ve polihidramnios veya oligohidramnios sıklıkla gözlemlenir
- Fetal ultrasonda baş-karın çevresi oranında artış görülür
- Fetal ultrasonda ve yenidoğanlarda sıklıkla anormal el ve ayak pozisyonu görülür
- Destekli doğum veya sezaryen sayısında artış görülür
- Prematüre ve postmatüre doğumlarda artış görülür
- Doğum ağırlığı tipik olarak düşük ve düşük normal aralıkta ve tipik olarak çocuğun kardeşlerinden daha az olur
- Apgar skorları genellikle normaldir, çünkü hipotoni varlığı her zaman başlangıçta farkedilmez ancak hipotoni tipik olarak doğumdan sonraki ilk günlerde belirgin hale gelir

#### Hastalığın Varlığından Şüphelenme:

- Hipotoni, zayıf emme gücü, zayıf ağlama ve iştahsızlık mevcut olan her yenidoğanda hastalığın

varlığından şüphelenilmelidir

- Yenidoğan erkeklerin tipik olarak inmemiş testisleri ve hipoplastik skrotal kesesi olur
- Yenidoğan kızlarda sıklıkla hipoplastik labia görülür
- Bebeklikte PWS için ayırıcı tanı konulması çok geniş kapsamlı bir konudur ve bu belgenin kapsamı dışında kalır

#### Tanı Koyma:

- DNA metilasyon analizi ile başlayın. Bu yöntem, PWS'i %99'dan fazla bir oranda tanımlar
- PWS açısından pozitif bir test, vakaların büyük çoğunluğunda tanıyı doğrular ancak altta yatan genetik değişikliği saptayamaz
- Altta yatan genetik nedenin belirlenmesi özellikle nüks riskinin belirlenmesi için önemlidir ve prognoz ve yönetim hususlarında yardımcı olabilir
- Genomun PWS bölgesi çok karmaşık olduğundan ve PWS hastası olan çoğu bireyde PWS'e, bu bölgedeki üç farklı değişiklikten (yani moleküler sınıflar) biri sebep olduğundan (15. kromozomda paternal delesyon, maternal uniparental dizomi 15 veya imprinting defekti) doğru tanı koymak için en az iki farklı genetik test yapılması önerilir
- Ayrıca, delesyon sınıfı ve büyüklüğüne ilaveten *SNORD116* loküsünü ve uniparental dizomi 15'in %70'ini içeren mikrodelsyonları saptayacak bir kromozomal mikrodizi analizi (tercihen bir oligo-SNP array analizi) ile başlayın
- Kromozomal mikrodizi analizi mevcut değilse FISH testi, eğer varsa delesyonu saptayabilir ancak delesyonun büyüklüğünü gösteremez ve uniparental dizomi 15 veya imprinting defektinin varlığını tespit edemez
- DNA metilasyon ve mikrodizi analizi sonuçları normalse Schaaf-Yang sendromunun yanı sıra mozaizm ve konjenital hipotoninin diğer nedenlerine yönelik *MAGEL2* mutasyon analizi yapmayı göz önünde bulundurun
- PCR ile gerçekleştirilen DNA metilasyon analizlerinin tipik olarak kantitatif olmadığını ve 15 nolu kromozomu içeren mozaik hastalıkları gözden kaçırabileceğini unutmayın

Bu nedenle, hâlâ hastalığın varlığından şüpheleniliyorsa MS-MLPA gibi daha kantitatif bir yöntem kullanmayı göz önünde bulundurun.

#### Genetik Danışmanlık:

- Moleküler sınıfı ve alt sınıfı mümkün olan en kısa sürede belirleyin - bkz. PWS GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
- Tanıyı koymaya, moleküler sınıfı belirlemeye ve genetik danışmanlığa başlamaya yardımcı olması için Tıbbi Genetik bölümünün konsültasyonuna erken safhada başvurulmalıdır

- Gelecekteki nüks riski ile ilgili bilgi verin (tipik olarak <math>\%1</math>'dir, ancak nadir durumlarda %50-100 kadar yüksek olabilir)
- Gelecekteki gebelikler için prenatal dönemde tanı koyma imkanının mevcut olduğunu bildirin

### **Beslenme Aşamaları:**

- PWS için postnatal olarak altı beslenme evresi tanımlanmıştır
- Her evrede bireysel olarak değişkenlik görülür

### **İlk 3 Evre 3 Yaşından Önce Ortaya Çıkar:**

- 1a Evresi: Beslenme güçlüğü ve iştah azalması ile seyreden hipotoni
- 1b Evresi: Beslenme, iştah ve büyümede iyileşme
- 2a Evresi: Çocuk, yeni yürümeye başlayan bir çocuğun normal beslenme düzenine göre besleniyorsa iştah veya kalorige açık bir artış olmadan kilo artmaya başlar (genellikle 18-36 ay civarında başlar ancak 12 ay kadar erken bir dönemde de başlayabilir)
- PWS hastalarının kalori ihtiyaçları, daha düşük yağsız vücut kütlelerine sahip olmaları ve daha az hareket/motor aktivite nedeniyle genellikle normal gelişim gösteren bebekler ve infantlara göre, özellikle bu bebeklerin çok daha fazla hareket etmeye başladığı 6-12 aydan sonra daha azdır

### **Yenidoğan Dönemi:**

- Neredeyse tüm PWS hastası olan yenidoğanlar, ağızdan beslenmede zorluk yaşar ve destekli beslenmeye ihtiyaç duyarlar
- Çoğu hasta, ilk birkaç hafta ile ilk birkaç ay arasında nazo veya orogastrik (NG/OG) beslenmeye ihtiyaç duyar
- Ağız yoluyla beslenebilenler muhtemelen özel meme uçlarına ve beslenmek için ekstra zamana ihtiyaç duyacaklardır
- Aspirasyon riskini azaltmak için oral yoldan beslenme süresini beslenme başına 25-30 dakikadan fazla süre olmayacak şekilde sınırlayın
- Gastrostomi beslenme (G) tüpü takmayı tercih etmiyoruz, çünkü daha sonra genellikle beslenme için G tüplerine fazlasıyla bağlı kalınıyor ve bu da reflü riskini artırabiliyor ve yara izi bırakıyor
- G-tüpünün takılması genellikle 3 aydan uzun bir süre boyunca desteğe ihtiyaç duyanlar için veya ebeveynlerin NG tüpü konusunda rahatsız olması ve güvensiz hissetmesi gibi başka özel nedenler olması durumunda önerilir
- G-tüpü takıldığında aynı zamanda Nissen fundoplikasyonu yapılmadığı sürece reflü ve sessiz aspirasyon riski vardır
- Mesleki (OT), Fiziksel (PT) ve Oral Motor Terapi özellikle oral beslenmeye erken dahil edilmelidir
- Haftada 2-4 kez kilo ölçülmelidir
- Günde 20-30 gram kilo artışı hedeflenmelidir

- Çoğu yenidoğanın, enteral beslenmeyi ve en azından sınırlı oral beslenmeyi tolere edene kadar hastanede uzun süre (haftalar, nadiren aylar) boyunca kalması gerekmektedir
- Hayatın ilk aylarında iyi beslenmeyi sağlamak için bebek formülünün konsantre edilmesi veya anne sütünün zenginleştirilmesi gerekebilir
- Hasta, evde oral ve fizik tedavi desteği mümkün olmadan hastaneden taburcu edilmemelidir
- Seçilen ailelere vaka bazında NG beslenmesini evde sağlamaları öğretilebilir
- Gelecekte uygulanacak hormonal tedaviyi görüşmek için tanı koyulduktan sonra Pediatrik Endokrinolojiye başvurulmalıdır
- Büyüme hormonu tedavisine başlamadan önce uygun besin alımı sağlanıyor olmalıdır
- Hastada apne riski artar. Bu nedenle yenidoğan, nabız oksimetresi ile izlenmelidir

### **Büyüme, Beslenme Düzeni ve Beslenme Hedefleri:**

Devam eden beslenme rehberliğine ihtiyaç vardır:

- Başlangıçta boya göre yüzde 10-25 oranında ağırlık hedefleyin (Dünya Sağlık Örgütü büyüme eğrisi)
- PWS'li bebek ve çocuklar, normal gelişim gösteren çocuklara göre daha fazla vücut yağına sahiptir
- Kalori ihtiyaçları yaşamın ilk yılında değişkendir ve büyüme eğrisi takip edilerek gerektiği gibi ayarlanmalıdır
- Ağırlık, uzunluk, boya göre ağırlık ve baş çevresi oranları bebek hastaneden taburcu edildikten sonra başlangıçta 2-4 haftada bir ve daha sonra aylık olarak çocuk doktoru tarafından takip edilmelidir
- Kalori ihtiyaçları (normal çocuklara göre) genellikle 15 aydan sonra ancak bazen daha erken yaşta azalmaya başlar
- Bebekler 15-18 aylık olduktan bir süre sonra kalori ihtiyaçları, Önerilen Besin Tüketimi'ne (RDA) göre tipik olarak %60-80 aralığındadır
- Kilo artmaya başladıkça çocuğu %25-50 boya göre ağırlık oranında tutmak için kalorileri azaltın
- Uygun protein ve mikro besin alımını sağlamak için beslenme danışmanlığı önemlidir
- Yüksek kaliteli gıdalara erken başlamak önemlidir ancak beynin sağlıklı bir şekilde gelişmesi için uygun miktarda yağ alımı olduğundan emin olun
- Düşük kaliteli besinlerden kaçının (örn. kızarmış yiyecekler, basit karbonhidratlar)
- Şeker içeriği düşük sebze ve meyvelerin tüketilmesini tavsiye edin
- 1 yaşından sonra bir çocuk diyetisyeni tarafından devam eden konsültasyonun sağlanması istenir
- Düşük kalorili bir diyetin yanı sıra protein önceliklendirmesi ile beraber vitamin takviyesi alınması gereklidir
- Sağlıklı beslenmeyi ve ailece egzersiz yapmayı teşvik edin

### İlaçlar:

Büyüme hormonu tedavisi (GHT), çocuk uygun beslenme durumuna geldiğinde yaşamın ilk yılında başlamalıdır:

- Doz ayarlaması bir endokrinoloji uzmanı tarafından dikkatle takip edilmelidir
- GHT'ye başlamadan önce mümkünse temel bir modifiye uyku testi yapılmalıdır ve ardından obstrüktif uyku apnesinin kötüleşip kötüleşmediğini değerlendirmek için bu test yaklaşık 6-8 hafta sonra tekrarlanmalıdır
- Boğazdaki lenfoid dokuyu değerlendirmesi için hastayı GHT'ye başlamadan önce ve sonra bir Kulak Burun Boğaz uzmanına sevk etmeyi göz önünde bulundurun

### Genital Muayene:

Hem erkeklerde hem de kızlarda hipogonadizm görülür ancak erkeklerde bu daha belirgindir:

- Kızlarda sıklıkla labia majora, minora ve klitoris hipoplazisi görülür
- Erkeklerde tipik olarak hipoplastik skrotal kese ve kriptorşidizm ve genellikle küçük penis görülür
- Bir pediatrik endokrinoloji uzmanı gözetiminde erkeklerde insan koryonik gonadotropin (HCG) denenmesi, orşiopeksi öncesinde faydalı olabilir
- Orşiopeksi 6-12 ay arasında yapılmalıdır

### Laboratuvar Tetkikleri:

- Standart yenidoğan protokolüne uygun yenidoğan laboratuvar tetkikleri
- Yıllık olarak ve GHT'ye başlamadan önce tiroid fonksiyon testleri (freeT4 ve TSH)
- GHT tedavisi görüyorsa IGF-1 ve IGFBP-3
- GHT ve anestezi gerektiren herhangi bir cerrahi prosedür öncesi ve bunun yanı sıra şiddetli hastalık nöbetleri sırasında sabah erken saatlerdeki kortizol seviyesi
- Rutin pediatrik laboratuvar tetkikleri

### Gelişimsel Dönüm Noktaları:

- Gecikmiş: Bireysel dönüm noktalarının süresi genellikle normal bir çocukta görülen sürenin iki katıdır
- Erken müdahalelere ihtiyaç duyacaktır: Mesleki, Fiziksel ve Konuşma Terapileri
- Ayak-Bilek Ortezleri (AFO) kullanılması, hipotonik ayak ve ayak bileğini stabilize ederek daha erken ayağa kalkma ve yürüme olanağı sağlayacaktır
- Çocuk başarılı bir şekilde yürüyebilecek hale geldikten sonra destekler azaltılabilir veya çıkarılabilir

### Ortopedik Sorunlar:

- Skolyoz: PWS'li çocukların %40 'ında skolyoz gelişecek ve bunların yarısı bebeklik döneminde başlayacaktır
- Çocukları ellerinden tutarak kendinize doğru çektığınızde kendi başlarına oturabilir hale gelene kadar dik oturtmayın
- Onları tipik kambur pozisyonda oturtmak omurga eğrisi başlatmaya yardımcı olabilir
- PWS'li çocuklar bağımsız olarak oturabilir hale geldiklerinde oturur pozisyonda çekilen grafiyle skolyoz taraması yaptırın
- Optimal tedavi aralığındaki PWS'li bebeklerdeki eğriliklerin klinik muayene ile tespit edilmesi nadirdir
- Şiddetli skolyoza karşı koruma açısından büyüme hormonu tedavisine ne kadar erken başlanabilirse o kadar iyidir
- Gelişimsel dönüm noktalarına paralel olarak kalça gelişimi gecikir ve PWS'li çocukların %10'unda kalça displazisi olur
- Kalça displazisi, büyümede gelişme olmaması veya sublüksasyon (femur başının soketten kayması) durumu dışında, destek takılması veya cerrahi müdahale yerine aktivite artışı ve ağırlık taşıma ile takip ve tedavi edilmelidir.
- Tarama için omurga grafileri çekilirken aynı zamanda sırtüstü ön-arka ve kurbağa bacağı pozisyonunda pelvis grafilerinin de çekilmesini sağlayın
- PWS hastası olan birçok çocukta hipotonik pes planus (düz taban) görülür ve bu da yürüyüşü daha az verimli hale getirir
- UCBL (University of California, Berkeley Laboratories) veya SMO (Supra Malleolar Ortez) gibi bir destek, ayakları desteklemeye ve ayakları büyürken tutmaya yardımcı olacaktır

### Davranış Yönetimi:

- Erken dönemde katı sınırlar koymaya başlayın ve uygun davranışlar için sözlü övgü kullanın
- Düzenli yemek saati ve sadece masada yemeye izin
- Başkasının tabağından yemek yemek ya da rastgele atıştırmak yok

### Rutin Sağlık Bakımı:

- Sağlık bakımı ve aşı uygulamaları, normal bir küçük çocukla aynı şekilde planlanır
- Şaşılık olup olmadığını kontrol edin ve buna göre tedavi edin
- Diş sürmesi sonrası florür verniği uygulanmasını sağlayın

### PWS'deki Akut Hastalıklar:

Birçok hastada ateşsiz enfeksiyon (hatta şiddetli) olabilir



- PWS hastası olan küçük çocuklar özellikle sıcak havalarda hasta olmadan yüksek vücut ısısına sahip olabilirler ancak vücut ısısı yükseldiğinde dikkatli tıbbi muayene önerilir
- Öksürük özellikle en küçüklerde hafif olup zatürre gözden kaçabilir. Mevcut semptomlar yalnızca halsizlik, iştahsızlık ve takipne olabilir
- PWS'li bebeklerde en sık ölüm nedeni, hava yolu enfeksiyonlarıdır
- PWS'li bir çocukta pnömoni gelişmesi durumunda oksijen saturasyonunu ve uzamış apne riskini takip etmek için hastaneye yatış gereklidir
- PWS'li bebeklerin çoğu gastrointestinal enfeksiyon geçirdiklerinde kusamazlar. Bu durumlarda nazogastrik tüp bazen hayat kurtarıcı olabilir
- PWS'li bireylerde tipik olarak yavaş gastrik boşalma ve artmış ağrı eşiği görülür. Bu nedenle, herhangi bir kusma ve/veya karın ağrısı nöbeti ciddiye alınmalı ve bir doktor tarafından değerlendirilmelidir
- Özellikle daha büyük çocuklarda tıkanırçasına yemek yeme ve sonrasında şiddetli gastrik distansiyon ve nekroz gelişmesi riski bulunmaktadır
- Hastalık belirtileri ve semptomları normal gelişim gösteren çocuklarla kıyaslandığında hemen göze çarpmayacak şekilde ortaya çıkabilir. Ebeveynler, çocukları "normal davranmadığında" değerli içgörülerle hasta öyküsü sağlayarak faydalı olabilir

#### Genel Açıklamalar:

Bu belge, ciddi komplikasyonları azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla PWS'li bebeklerde ve küçük çocuklarda tipik olarak karşılaşılan tıbbi sorunları ele almak için tasarlanmıştır.

PWS, şu üç genetik mekanizmadan biri nedeniyle kromozom 15q11.2-q13 'te paternal kalıtsal genetik bilginin yokluğundan kaynaklanmaktadır: delesyon, maternal uniparental dizomi veya imprinting defekti. Bunlardan ikincisi, ailesel nüks riski ile ilişkili olabilir. Klinik tanının genetik testlerle doğrulanması şiddetle tavsiye edilir. Diğer hastalıklar, belirti ve semptom açısından PWS ile örtüşebilir. DNA metilasyon analizi, vakaların %99'undan fazlasında tanıyı doğrular ancak spesifik genotipi saptamaz. Bir tıbbi genetik uzmanı, spesifik genotipi belirlemek için uygun genetik testleri uygulayabilir. IPWSO, test kaynaklarının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Ayrıca, 100 'den fazla ülkedeki aile destek kuruluşları hakkında bilgi içeren Uluslararası Prader-Willi Sendromu Örgütü (IPWSO) web sitesinde, çoğu sıradan bir ziyaretçi kitlesi için yazılmış tıbbi ve diğer bilgilere de bakınız: <http://www.ipwso.org>.



**PWS hakkında ayrıntılı bilgi kaynakları şunlardır:**

**Pediatri:** [www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820)

**GeneReviews:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>

**PWSA**

**(ABD) Tıbbi Uyarı Kitapçığı:** <https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2022/04/MedicalAlertsBooklet-GIChart-2022.pdf>