

3-12 Yaş Arası Prader-Willi Sendromlu Çocuklar

Tıbbi bakım: Genel Özet Tıbbi bakım: Değerlendirme

**IPWSO Klinik ve Bilimsel Danışma Kurulu tarafından onaylanmıştır.
Şubat 2019**

IPWSO, dünya genelinde PWS'li bireyleri ve ailelerini desteklemek için bağışlarla faaliyet göstermektedir. Çalışmalarımız hakkında daha fazla bilgi öğrenmek ve bağış yapmak için lütfen <http://www.ipwso.org/donate> sayfasını ziyaret edin.

IPWSO relies on donations to support people with PWS and their families around the world. To find out more about our work and donate please visit us at www.ipwso.org/donate

3-12 YAŞ ARASI PRADER-WİLLİ SENDROMLU ÇOCUKLAR İÇİN TIBBİ BAKIM Hekimlerin Karşılaşabileceği Tıbbi Sorunların Genel Özeti

Prader-Willi sendromu (PWS), nörogelişimsel belirtilere ve birçok potansiyel tıbbi komplikasyona sebep olan karmaşık bir genetik bozukluktur. Tanının doğrulanması ve özellikle psikiyatrik belirtiler için ilave klinik sonuçlara sahip genotipin belirlenmesi için genetik testler mevcuttur ve son derece önemlidir. Tanı ne kadar erken konulursa, gelişimsel olarak uygun tıbbi ve davranışsal müdahalelerin uygulanabilmesi için ebeveynler ve tedavi ekibi de o kadar iyi bilgilendirilebilir. Çoğu çocuğa bebeklik döneminde tanı konulmasına rağmen, özellikle hipotoni, erken çocukluk döneminde aşırı kilo artışı, doygunluk hissinin olmaması ve doğrusal büyüme eksikliği olmak üzere bu hastalığa işaret eden erken belirtilere sahip tüm çocuklar daha fazla incelemeden geçmelidir. DNA metilasyon analizi adı verilen tek bir genetik test, vakaların %99'undan fazlasına kesin tanı koyabilir.

Herhangi bir kronik hastalıkta olduğu gibi uzman klinik, ebeveynlerle devamlı iş ilişkisi ve uzmanlarla klinik konsültasyon için bir iletişim merkezi kurmak üzere PWS'li çocuklar için faydalıdır. Bazı ülkeler, PWS'li çocukların her yıl uzmanlar tarafından muayene edildiği bir PWS kliniğine sahip olacak kadar şanslıdır. Primer klinisyen muayeneleri 4-6 ayda bir gerçekleşmelidir. 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 bebekler (3 yaşa kadar), PWS'li çocuklar (3-12 yaş), PWS'li ergenler (13 yaş ve üzeri) ve PWS'li yetişkinlere yönelik bu serideki diğer genel özet ve değerlendirme kılavuzlarını da okuması tavsiye edilir.

Çocukluk Döneminde En Yaygın/Önemli Tıbbi Bulgular:

- PWS'li çocuklar yavaş yavaş yemeğe daha fazla ilgi göstermeye ve 2-6 yaş arasında kilo almaya başlar ve ardından kaçınılmaz biçimde kontrolsüz şekilde güçlü, biyolojik kaynaklı yemek arama ve yeme güdüsü geliştirirler. Bunun sonucunda besinsel olarak dengeli, yeterli miktarda protein ve yağ almayı sürdürürken kalori kısıtlı diyet ve obeziteyi önlemek için dikkatli takibe ihtiyaç duyarlar. Gıdaya erişim çoğunlukla sürekli gözetim yoluyla veya gıda dolaplarını, buzdolaplarını ve/veya buzlukları kilitleyerek kontrol edilmelidir. Psikolojik GIDA GÜVENLİĞİ (öğünler ve ara öğünler için günlük programı ve servis edilecek yemeği ve porsiyon büyüklüğünü bilmek ve tüm diğer zamanlarda gıdaya erişimin kontrol edileceğine inandırmak) gıda ile ilişkili görülecek kaygıyı

ve davranışları azaltacaktır. Tutarlı şekilde karşılanamayan beklentiler oluşturduğundan ve davranışsal sorunlarla sonuçlanacağından gıdanın hediye, ödül veya sürpriz olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır.

- Hipotoni, kas kütlelerinde azalma ve fiziksel aktivitede azalma daha düşük kalori ihtiyacının nedenleridir. Vücut ağırlığı boya göre normal olsa dahi, yağ - yağsız vücut kütle oranı normal çocuklara göre daha yüksektir.
- Yürüme (ortalama yürüme süresi 27 aydır), konuşma, bilişsellik, motor koordinasyonu ve kendi kendine yardım becerilerinde gelişimsel gecikmeler yaygındır ve söz konusu çocuklar fiziksel, konuşma ve dil ve ergoterapilerin olduğu erken müdahale hizmetlerinden fayda sağlayacaktır. Ayak bileği-ayak ortezi (AFO) olan ayak desteği daha erken ayağa kalkma ve yürüme kabiliyetlerine olanak sağlayabilir. Gelişimsel dispraksi (özellikle günlük aktivitelerde kullanılan kompleks motor hareketlerini entegre etme olmak üzere beynin niyeti harekete dönüştürmesinde zorlanması) yaşam boyunca devam edebilir.
- Günlük egzersiz kalori yakma, fiziksel gelişim ve motor gelişimi, derin nefes alıp verme, glisemik kontrol ve stres azaltmak için önemlidir.
- Sensorimotor uyarım (sallanma, döndürülme, atlama, yüzme, titreşim, fırça hissi vs.) sendrom formunda hipotoniden ve duyu işleme bozukluklarından kaynaklı duyu isteğini kontrol etmek için her yaşta önemlidir. Bebeklik döneminde sensorimotor uyarımındaki bu eksiklik yaşam boyunca duyu eksikliğe neden olur.
- Büyüme hormonu eksikliği yaygındır.
- Çocukların %33 kadarında hipotiroidizm görülebilir.
- Santral adrenal eksiklik nadirdir ve çoğu vakada bebeklik döneminde teşhis edilir. Ancak iştahsızlık, kilo kaybı, baş dönmesi ile ortostatik hipotansiyon ve sodyum kaybı ile dehidratasyon gibi klinik belirtilerin yeni başladığı çocukların değerlendirilmesi gerekecektir. Ayrıca hastalık veya uzun süreli ameliyattan kaynaklı aşırı stres altında büyüme geriliği gösteren çocuklar sabah serum kortizol seviyeleri test edilerek değerlendirilmelidir. Eğer kortizol seviyesi düşük ise, ilave muayeneler için endokrinoloji bölümüne yönlendirilmelidir.
- Hipogonadizm genellikle inmemiş testisi (%80-90) de içerir. Bebekliğin erken dönemlerinde insan koryonik gonadotropin (hCG) ile tedavi başarılı olabilir, ancak çoğu zaman ameliyat gereklidir ve 3 yaşından önce tavsiye edilip, ideal olarak 6-12 aylıkken gerçekleştirilir.
- Prematür adrenarş (8-9 yaşından önce cinsel organ çevresinde veya koltuk altında tüylerin çıkması) çok yaygındır, ancak gerçek ergenlik değildir. Bu durum, adrenal bezlerden hormonların salgılanması ile ilişkilidir ve tedavi gerektirmemektedir. Nadiren erken ergenliğe kadar ilerler. Yaygın olarak insülinin salgılanmasını ve direncini azaltan karbonhidrat kısıtlamasına yanıt veren hiperinsülinemi ile ilişkilidir.
- Erken ergenlik nadirdir ve ergenlik dönemine kadar bir antigonadotropin ile tedavi için endokrin değerlendirmesi gerekmektedir.
- Uyku sorunları yaygındır ve uyuma/uyanma bozuklukları ve uyku sırasında solunum bozukluklarını da içermektedir. Uyuma/uyanma bozuklukları gece uyumaya devam etmekte

zorlanma ve gündüz aşırı uyku halinden oluşur. Zaman zaman narkolepsiden şüphelenilir ve bu teşhisi doğrulamak için çoklu uyku latansı testi (MSLT) gerekir. Uyku çalışmaları uyku apnesinin (santral ve/veya obstrüktif) olduğunu ortaya çıkarabilir. Obstrüktif uyku apnesi, fazla kilo/obezite ile daha karmaşık hale gelebilir ve sürekli pozitif hava yolu basıncına (CPAP) yanıt verir. Santral uyku apnesi, iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BiPAP) ve büyüme hormonu takviyesi ile yönetilir.

- Özellikle miyopluk olmak üzere görme keskinliği sorunları yaygındır ve erken tanı ile beraber numaralı lens ile yönetilmesi okul performansı için son derece önemlidir. Göz hareket bozukluğu (örneğin şaşılık) kapama tedavisi veya ameliyat için oftalmoloji bölümüne yönlendirilmeyi gerektirecektir.
- Tükürük salgılamada azalma nedeniyle diş çürüğü yaygındır. Sağlıklı dişler için olağanüstü önleyici oral hijyen ve pediatrik dişçi tarafından kesintisiz özen gerekmektedir.
- Konuşma artikülasyon sorunları yaygındır ve konuşma ve dil terapisi önerilir.
- İşitme sorunları değerlendirilmelidir; bazı çocuklarda sese karşı aşırı duyarlılık oluşur.
- Pragmatik dil veya sosyal etkileşim becerilerinde gecikme olabilir ve sosyal iletişim bozukluğu veya otistik spektrum bozukluğu olasılığının değerlendirilmesine neden olur. Çocuğun konuşma ve dil terapisti tarafından değerlendirilmesi için yönlendirilmesi önerilir.
- PWS'li bazı çocuklar toksik maddeleri yemeye, yenilemeyen gıdaları yemeye, nesnelere yutmaya veya nesnelere vücudun deliklerine yerleştirmeye eğilimlidir. Geleceğe yönelik rehberlik ve önleyici stratejiler gerekli olacaktır.
- Bağırsakta gastrointestinal hareket sorunları meydana gelir ve bunların arasında çiğneme ve yutma sorunları, özofagusun motilite bozuklukları, reflü, geviş getirme ve boğulma yer almaktadır. Kronik kabızlık yaygındır ve tedavi gerektirmektedir.
- Gastrik distansiyon, gastroparezi, gastrik nekroz ve rüptürden oluşan ciddi olaylar dizisi meydana gelebilir. Fazla yedikten sonra ve kabızlık, beslenme değişikliği, gazlı içeceklerin içilmesi veya gastroenterit gibi diğer durumlarda karın şişkinliği görülebilir. Belirtiler artık çok geç olana kadar çok hafif olabilir. Erken belirtileri kötü kokan geğirme, davranış değişikliği, yemek yemeyi reddetme veya solunum sorunlarıdır. PWS'li bireylerde kusma nadiren meydana geldiğinden, özellikle kötü kokan ve rengi koyu olan kusuk, diğer belirtiler olmasa dahi çoğu zaman hayatı tehdit eden intra-abdominal hastalığa işaret etmektedir. Acil tıbbi değerlendirme arasında karın ultrasonu çekimleri yer almalıdır ve nazogastrik tüp kullanılarak midenin boşaltılması için uygulanan acil müdahale hayat kurtarıcı olabilir.

Bu durum ile ilgili önemli bir algoritma için <https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2022/03/GI-Algorithm-Chart-2022.pdf> sayfasına bakın.

- Solunum anormallikleri arasında yüzeysel solunum (dinlenirken düşük tidal volüm ve stetoskop ile neredeyse hiç duyulmaz), solunum hızında yavaşlama, apneye yatkınlık oluşturan hava yolu dokusu fazlalığı ve tipik olarak ventilasyona neden olan CO₂'ye hassasiyetin azalması yer almaktadır.
- Kardiyovasküler sorunların arasında kardiyovasküler hastalığa yatkınlaştıran, PWS'de altta yatan otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun belirtisi olan kalp atım hızında değişkenlikte azalma yer almaktadır. Egzersiz yapıldığında tansiyona ve nabza yanıt azalır. Obezite hipoventilasyonunda morbid obeziteli küçük çocukları da etkileyebilen kardiyomegali meydana gelir.
- Omurga deformiteleri skolyoz, kifoz veya kifoskolyozu içerir ve bireylerin yaklaşık %40'ında mevcuttur. Çocukluk döneminde tespit edilen skolyoz ortez ile tedavi edilebilir ve ameliyat gerektirebilir. Büyüme hormonu kontrendike değildir.
- Kalça displazisi hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur. Doğumda görülebilir veya daha sonra bebeklik döneminde gelişimsel gecikme ve/veya hipotoni sonucunda ortaya çıkabilir.
- Çocuklarda osteoporoz veya osteopeni görülebilir ve yeterli kalsiyum/D vitamini alımı, kemik döngüsünü uyarmak için fiziksel aktivite ve gerekirse endokrin tedavisi ile önlenir. Özellikle herhangi bir nedenden dolayı immobilize olan bireylerde yaşam boyu takip gerekir.
- Yürüyüş şeklinde anormallikler ve ayak deformitelerinin, fiziyatri (fiziksel tıp), podiatri veya ortopedi uzmanı tarafından değerlendirilmesi gerekebilir ve ortotik veya fizyoterapiden faydalanılabilir. PWS'li çocuklarda ağrı toleransının yüksek olması ve ağrının kaynağını tespit etmede zorlanmaları nedeniyle genellikle radyografi ile herhangi bir devam eden topallama veya uzuv ağrısı şikayeti kontrol edilmelidir.
- Primer enürezis PWS'de yaygın olup, mesane hipotonisi, mesane doluluğunu hissedememe veya rektal distansiyon eşliğinde şiddetli kabızlık ile ilişkili olabilir. Tedavi edilmeyen uyku apnesi nokturnal enürezis ile ilişkilidir. Veziköüretal reflü ve/veya konjenital uretral anomaliden şüphelenilmesi durumunda hastanın muayene ve olası cerrahi düzeltme için üroloji bölümüne yönlendirilmesi gerekebilir
- Deri yolma bozukluğu yaygın olsa da evrensel değildir. Hafif deri yolma konumu açısından ulaşılabilirliğe dayalıdır (tırnak etleri, parmaklar, eller, kollar, yüz, kafa derisi, ayak parmakları, ayak tabanları). Bazıları için böcek ısırığına bağlı kaşıntıdan, el ve ayak tırnaklarında veya tırnak etlerinde düzensizliklerden, cilt kuruluğundan veya nasırlardan kaynaklıdır. Diğerleri için tembellik veya stres yol açmaktadır. Şiddetli olduğunda yara oluşumuna, şekil bozukluğuna ve potansiyel olarak ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Cerrahi insizyonlar sıklıkla deri yolma bölgesi haline gelerek iyileşme sürecini olumsuz etkiler.

- Rektal deri yolma genellikle kabızlık ile başlar, ancak yüksek stres seviyeleri ile daha da kötüleşmektedir. Şiddetli olduğunda rektal kanama, dışkı inkontinansı, anemiye ve kolit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı şeklinde yanlış tanının konulmasına yol açabilir.
- Hiperfaji gibi PWS le ilişkili birçok karakteristik davranış çocukluk çağında zamanla ortaya çıkar. Bunların arasında öfke nöbetleri, deri yolma, tekrarlayan şekilde soru sorma, tekrarlayan davranışlar, düzeltme ve tam olarak doğru olduğunu hissetme fenomenleri, bir set tamamlama, tercih edilen nesnelere toplanması ve istiflenmesi, katı düşünme biçimi ve geçiş yapmada zorlanma yer almaktadır.
- Özellikle konuşma artikülasyon zorlukları, aritmetik bozukluk (diskalkuli) ve hafif ölçüde düşünsel eksiklik olmak üzere okulda öğrenme sorunları yaygındır. Yürütme işlevi, çalışma belleği ve işleme hızında nöropsikolojik eksiklikler yaygındır.
- Konuşurken hızlı göz kırpmaya veya göz kapatma, eli yüze getirme veya stereotipik parmak hareketleri ve/veya saçla oynama gibi diğer tavırlar gibi anormal hareketler yaygındır.
- Davranış problemleri genelde okula uyumu olumsuz etkiler. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD), dikkat eksikliği alt tipi ve diğer yıkıcı davranışlar yaygındır. Tedavi edilmeyen uyku apnesi dikkat sorunlarına katkıda bulunur. Gün içinde uykululuk davranış sorunları ile ilişkili olabilir.
- Sosyal beceri eksiklikleri yaygındır ve genellikle dil işlemede gecikmeden, konuşma anlaşılabilirliğinde eksiklik ve/veya benmerkezcilikten kaynaklanmaktadır.
- Kaygı hissi çocukluk çağında yaygındır ve depresyona yol açabilir. Stresi azaltmak ve başa çıkma becerilerini artırmak için psikolojik müdahaleler endikedir.
- Beklenmedik şekilde stres ile birlikte veya selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya bazı atipik antipsikotik ilaçlar ile tedavinin yan etkisi olarak psikoz ve/veya bipolar bozukluk ortaya çıkabilir. Hedef odaklı davranışta kademeli artış veya tipik davranışların yoğunlaşması ruh halinde değişiklik olduğuna işaret edebilir. Dürtüsel olarak kendine zarar verme (kesme, oyma veya bıçaklama) genellikle akıl sağlığı değerlendirmesi gerektiren duygusal dengesizlik göstergesidir. Ani davranış değişikliği veya iştahsızlık, acil değerlendirme gerektiren fiziksel veya psikiyatrik hastalığın olduğuna işaret edebilir. Fantazilerinin gerçek olduğuna inanan ve bunları canlandıran, yaşlıları veya bakıcıları hakkında yalan söyleyen ve yetkililerle başlarını belaya sokan veya işlev kaybı ve ruhsal dengesizlik ile beraber kafası karışık düşünme şeklinin yeni başlangıçlarını gösteren çocuklar gibi anormal ruhsal deneyimler geliştiği takdirde hasta psikiyatrik değerlendirme ve tedavi için yönlendirilmelidir.

İlave Sorunlar:

- PWS'li çocuklar hasta hissettiklerini ifade edemeyebilir. Atıklık seviyesinde veya davranışta değişiklik, çocuğun hasta olduğunun ilk göstergeleri olabilir.
- Sıcaklık kontrolü öngörülemezdir (hipertermi veya hipotermi) ve şiddetli enfeksiyonlarda bile ateş çıkmayabilir. Muhtemelen hipotalamik kaynaklı hipertermi veya kaynağı bilinmeyen ateş meydana gelebilir.

- Birçok çocukta ağrı eşiği yüksektir ve ağrıyan bölgeyi bulamayabilirler. Bu durum, ciddi rahatsızlıkların belirtilerini değerlendirmeye almama ve hastalıkları ve kırıkları göz ardı etme riskini artırmaktadır. Göğüste veya karında ağrı olduğu takdirde, gözlemlenen belirtilerin büyük endişe uyandırmaması durumunda dahi erken evrede batin radyografisi (röntgen) ve bilgisayarlı aksenal tomografisi (BT taraması) çekilmelidir.
- Çocukluk döneminde aşırı obezite gelişimi olumsuz yönde etkilemektedir. Tıbbi komplikasyonlar arasında tip II diyabet, karaciğer yağlanmasıyla bağlı hepatomegali, hipertansiyon, lenfödem, obstrüktif uyku apnesi, hiperkolesterolemi, deri değişiklikleri ve ülserleri ve eklem anormallikleri yer alabilir.
- Çocukluk döneminde obezite hipoventilasyonu meydana gelebilir. Morbid obezite, hafif eforla dispne, uyku sırasında hipoksemi eşliğinde obstrüktif uyku apnesi ve alt uzuvlarda gıda bırakmayan ödem ile ilişkilidir. Solunum ve kalp yetmezliği geç, endişe verici bulgulardır. Şiddetli vakalarda, çocuklar tekerlekli sandalyeye bağlı olabilir, koltuktan kalkamayabilir veya solunum bozukluğu nedeniyle yatamadıklarından koltukta oturur pozisyonda kalmaları gerekebilir. Hareketsizlik tromboemboli riskini artırmaktadır. Trakeostomi iyileşme sürecini karmaşık hale getirip uzatmaktadır; birçok çocuk kanülü kendileri çıkarmıştır. Pozitif hava basıncı olmadan dakikada 1 litreden daha fazla miktarda verilen oksijen, solunum depresyonuna neden olabilir ve PWS'de hiperkapniye hassasiyette azalma nedeniyle hipoksemiye kötüleştirir. Tercih edilen tedavi, biriken sıvıyı hareket ettirmek için egzersiz ve yoğun fiziksel rehabilitasyonun yanı sıra tecrübeli diyetisyen denetimi altında az proteinli diyetdir.
- PWS'li çocukların neredeyse yarısında ateşli nöbetler meydana gelir ve delesyon alt tipinde meydana gelmesi daha olasıdır. Yaşam boyunca tek bir nöbet geçirme riski normal popülasyona göre yaklaşık beş kat daha yüksektir.

İlaçlar:

- Birçok çocuk 3 yaşından önce endokrin eksikliği açısından muayene edilmiş olacaktır ve halihazırda büyüme hormonu alıyor olabilir. İlk defa büyüme hormonu verilecek 3-12 yaş arasındaki çocuklar için büyüme hormonunun, obstrüktif uyku apnesine neden olabilecek veya bunu şiddetlendirebilecek adeno-tonsil hipertrofiye ve geçici ödeme neden olabileceğine ilişkin
- endişe mevcuttur. İdeal olarak büyüme hormonuna başlamadan önce uyku çalışmaları gerçekleştirilmeli ve hava yolu tıkanıklığının klinik belirtileri meydana gelirse 3 ay içerisinde veya daha erken tekrarlanmalıdır. Eğer uyku çalışmaları gerçekleştirilemezse, lenf dokusunun değerlendirilmesi için kulak burun boğaz uzmanı tarafından muayene yapılması veya lateral boyun radyografisinin çekilmesi önerilir. İnsülin benzeri büyüme faktörünün (IGF-1) serum düzeyleri büyüme hormonu tedavisi sırasında takip edilmelidir. Ayrıca

büyüme hormonu almadan önce ve alırken açlık kan şekeri testi gerçekleştirilmelidir.

- Hipotiroidizm tanısı konulan çocuklara tiroksin verilecektir ve serum düzeyleri takip edilmelidir.
- Daha önceden santral adrenal yetmezlik tanısı konulan çocuklarda ameliyattan ve anesteziye önce ve ciddi veya kronik hastalık sırasında hidrokortizon dozunun ayarlanması gerekebilir.
- Çocuklar oral takviyeler veya her gün alınan ilaçlarla tedavi edilirken, kazara zehirlenme veya yeme olasılığının önlenmesi önemlidir.
- Yağsız vücut kütlelerinin az olması, yağ kütlelerinin fazla olması ve tüm sınıflardan ilaçlara karşı duyarlılıklarının yüksek olması nedeniyle özellikle antihistaminikler ve psikotropik ilaçlar için ilacın düşük başlangıç dozunun kullanılması önerilmektedir. Düşük doz ile başlarken dahi ilaçlara karşı yan etkiler meydana gelebilir.
- Ameliyat için değerlendirilmesi gereken özel hususlar mevcuttur. Solunum depresyonu ameliyat sırasında standart benzodiazepin veya anestezi dozlarının kullanılmasından ortaya çıkabilir.

CO₂'ye karşı solunum güdüsünün yanıtının azalması, iyatrojenik hiperkapni riski ve CO₂ nakozu nedeniyle oksijen dikkatli kullanılmalıdır. Bağırsak beyin kadar hızlı "uyanamayabileceğinden" ameliyattan sonra gastroparezi meydana gelmiştir.

Genel açıklamalar:

Bu belge ciddi komplikasyonları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için PWS'li çocuklarda tipik olarak karşılaşılan tıbbi sorunları ele almak için tasarlanmıştır. Aynı bir IPWSO belgesinde düzenli doktor ziyaretleri sırasında yapılan muayeneler ve değerlendirmeler ele alınmaktadır.

PWS; delesyon, maternal uniparental dizomi veya damgalama bozukluğu olmak üzere üç genetik mekanizmadan biri nedeniyle kromozom 15q11.2-q13'te paternal olarak kalıtsal genetik bilginin yokluğundan kaynaklanmaktadır. Bunların sonucusu, 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 bakın: <http://www.ipwso.org>.

PWS hakkında ayrıntılı bilgi kaynakları aşağıdaki gibidir:

Pediatrics: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820

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

PWSA Tibbi Uyarı Kitapçığı:

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2022/04/MedicalAlertsBooklet-GIChart-2022.pdf>

3-12 YAŞ ARASI PRADER-WİLLİ SENDROMLU ÇOCUKLAR İÇİN TIBBİ BAKIM Hekimler için Değerlendirme Kılavuzu

Prader-Willi sendromu (PWS), çocukluk çağında ortaya çıkan birçok nörogelişimsel ve davranışsal belirtisi olan karmaşık bir genetik bozukluktur. Birçok çocuk ve aileleri erken genetik tanıdan ve gelişim yıllarında geleceğe yönelik rehberlikten fayda sağlayacaktır.

Potansiyel tıbbi ve davranışsal komplikasyonlar erken evrelerinde tespit edilirse en etkili şekilde tedavi edilir. Bu kılavuz, PWS'li çocukların bakımını üstlenen hekimlere sorunların erken belirtilerini nasıl proaktif olarak değerlendirecekleri ve klinik olarak tespit edecekleri konusunda tavsiye vermek için hazırlanmıştır. Potansiyel komplikasyonların detayları eşlik eden PWS'li Çocukların Bakımını Üstlenen Hekimler için Genel Özet belgesinde sağlanmıştır. Yıllık birincil bakım ve/veya alt uzmanlık bölümlerinden hekim muayenesi sırasında aşağıda listelenmiş muayeneler ve klinik testlerin gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Bu yıllık muayeneler sırasında gelişimsel sorunlar, test sonuçları ve alt branşlardaki uzmanlara yönlendirme ve bu uzmanlar ile yapılan görüşmeler hakkında ebeveynler ile konuşulabilir.

IPWSO, sağlık hizmetlerine ve uzmanlara erişimin büyük ölçüde değişiklik gösterebileceğini kabul etmektedir; ancak bazı ülkeler ailelerin alt branşlardaki uzmanlarla iletişimini sağlamak için Çok Disiplinli PWS Klinikleri geliştirmektedir. Bu belge, mevcut kaynaklar bağlamında önerilen temel sağlık ihtiyaçlarını özetlemektedir. Okuyucunun, PWS'li bebekler (3 yaşa kadar), PWS'li çocuklar (3-12 yaş), PWS'li ergenler (13 yaş ve üzeri) ve PWS'li yetişkinlere yönelik bu serideki diğer genel özet ve değerlendirme kılavuzlarını da okuması tavsiye edilir.

Aşağıdakilere odaklanan dikkatli gelişimsel ve tıbbi hasta geçmişi:

- Okul öncesi çocuklarda gelişimsel kilometre taşlarının progresyonu: Kaba motor, ince motor, konuşma, bilişsellik ve sosyal beceriler. Gerekirse, özel eğitim veren anaokuluna yönlendirmeyi düşünün.
- 6-12 yaş arası çocuklar için okulda akademik gelişim: Psikolojik test sonuçlarını ve öğrenme bozukluğunun teşhis edilip edilmediğini ve buna göre uyumun sağlanıp sağlanmadığını belirleyin. PWS ile ilişkili sorunlara dikkat edildiğinden ve sınıfta ele alındığından emin olmak için bireysel eğitim planını gözden geçirin.

- Beslenme geçmişi:
 - Diyet: Güncel kalori sayısı, beslenme planı ve yemek seçimi hakkında sorular sorun. Gerekirse, kalori kontrolü ve besin takviyesi için PWS konusunda bilgili bir diyetisyene yönlendirmeyi düşünün.
 - Gıda ortamları: Ev (gıda kontrolü ve denetimi kapsamı), okul (iki öğün ve sınıfta davranışların iyileştirilmesi için gıdanın kullanılma olasılığı), okula ulaşım ve toplum (gıdaya erişim fırsatları ve denetim yeterliliği) gibi ortamlarda gıdaya erişimi değerlendirin.
 - Gıda ile ilişkili davranışları değerlendirin ve bunları yönetmek için bir plan geliştirin.
- PWS’de tipik davranış sorunları: Öfke nöbetleri, tekrarlayan şekilde soru sorma, tekrarlayan davranışlar, katı düşünme biçimi, geçiş yapmada zorlanma, nesne toplama ve istifleme sıklığını ve şiddetini değerlendirin. Önleyici stratejiler, farklı ortamlarda davranış yönetimi ve bakıcının stres seviyesi hakkında soru sorun.
- Fiziksel aktivite: Günlük egzersiz türünü ve süresini belirleyin. Aktivitelerin aile odaklı mı yoksa yaşıt odaklı mı (örneğin Özel Olimpiyatlar) olduğunu ve elektronik cihaz (bilgisayar ve televizyon) kullanma süresi gibi oturarak yapılan aktivitelerin sınırlandırılmasına ilişkin planın olup olmadığını belirleyin.
- Uyuma/uyanma geçmişi: Horlama, uyku apnesi, huzursuz uyku, gündüz uyku hali ve/veya gece gezmesi açısından değerlendirme yapın. Pulmoner ilaç veya uyku ilacı almasını değerlendirin.
- Olağan dışı hareketleri veya alışkanlıkları (hızlı göz kırpma, sallanma, tikler, stereotipik hareketler) tespit edin.
- Nöbet veya tepkisizlik süreleri hakkında soru sorun. Ateşli nöbetler özellikle delesyon genotipine sahip çocuklarda yaygındır. Pediatrik nörolojiye yönlendirmeyi düşünün.
- Görme: Görme keskinliğini (görme bozukluğu yaygındır) ve göz hareketi koordinasyonunu (şaşıklık yaygındır) değerlendirin. Kapsamlı değerlendirme ve tavsiyeler için oftalmoloji bölümüne yönlendirmeyi düşünün.
- İşime: İşitme sorunu veya aşırı hassasiyet açısından değerlendirin. Otoloji/odyolojiye yönlendirmeyi düşünün.
- Oral hijyen: Diş yapısını ve damağını değerlendirin. Yılda iki kere diş kontrolü ve temizliğinin yapılması önerilir.
- GI sistem incelemesi:
 - Oral yeterlilik: Isırma, çiğneme, dil hareketleri ve yutkunma. Disfaji (yutkunmada zorlanma) ve mikroaspirasyon (tekrarlayan pnömoni, yönetilmesi zor astım) belirtileri için tarama yapın. Değerlendirme için konuşma ve

dil terapistine yönlendirmeyi düşünün. Modifiye baryum yutma testi ve özofageal motilite değerlendirmesi istemeyi düşünün. “Pace and Chase” (Yavaşla ve Yutkun) uygulayın (bkz. Ekler).

- Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) ve/veya geviş getirme (yaygın olarak anormal özofagus motilitesinden kaynaklı).
- Yemek yeme hızı: Tıka basa yemek yeme ve/veya boğulma durumları için “Pace and Chase” (Yavaşla ve Yutkun) uygulayın.
- Bağırsak paterni ve yapısı: Bristol dışkı skalası (bkz. Ekler) – ‘yılan yapın’. Kabızlığın yönetimi için bir gastroenteroloji bölümüne danışmayı düşünün.
- İdrar kaçırma hakkında soru sorun. Çocuklar mesane doluluğunu algılamayabilir ve mesanelerini tamamen boşaltamayabilirler. Uyurken altına kaçırma yaygındır ve uyku apnesi ile birlikte meydana gelir. Gündüz altına kaçırma da meydana gelebilir ve kabızlık ile ilişkili olabilir.
- Denge, duruş, yürüyüş şekli ve kaba motor koordinasyonunu değerlendirin. Güvenli şekilde basamak çıkmak/inmek için gerekli yardım düzeyini belirleyin. Muayene ve müdahale (ortotik) için fiziyatri veya fizyoterapiye yönlendirmeyi düşünün.
- İnce motor koordinasyonunu değerlendirin. Çocuğun kıyafet giyip giyemeyeceğini, kıyafet çıkarıp çıkaramayacağını veya tuvalette kendisini temizleyip temizleyemeyeceğini belirleyin. Hastanın ergoterapi için yönlendirilmesi gerekebilir.
- Kalça displazisi ve skolyoz taraması yapın. Hasta stabil bir şekilde oturabildiğinde, aynı zamanda oturur pozisyonda omurga ve sırtüstü pelvis radyografileri çekin. Anormal bulgular olduğu takdirde ortopedi bölümüne yönlendirin.
- Deri yolma bozukluğu: Deri yolma bölgesini, sıklığını ve şiddetini değerlendirin. Önleme teknikleri arasında böcek ısırıklarını önlemek için böcek kovucu sprey kullanımı, kuru cilt için yumuşatıcı krem kullanımı, ayaklardaki nasırlar için ponza taşı kullanımı, tırnak ve ayak tırnağının kısa tutulması ve tırnak derisinin kesilmiş olması yer almaktadır. Bariyer yöntemlerini (eldiven, topikal antibiyotik merhem) kullanmayı değerlendirin. Duyusal diyet ve duyu uyarımı programı için ergoterapiye yönlendirmeyi düşünün. Yolma davranışını azaltmak için N-asetil sistein kullanımını değerlendirin.
- İlaçlar ve dozları: İlaç listesini güncelleyin. Potansiyel ilaç etkileşimlerini ve yan etkileri değerlendirin ve artık gerekli olmayan ilaçların kullanımını durdurun. Her zaman reçetesiz ilaçların kullanımı hakkında soru sorun. “Gerektiğinde” reçete edilen ilaçların gereğinden fazla kullanılması olasıdır.

Aşağıdakiler dahil vücut muayenesi:

- Boy, ağırlık ve baş çevresi. Büyüme hormonu alan veya almayan çocuklar için uygun büyüme eğrilerine ilişkin çizelge (bkz. makalenin sonundaki Bağlantılar). Vücut kitle indeksini hesaplayın (BMI, kg/m²); hedeflenen BMI <%50'dir. Büyüme hızını değerlendirin; büyüme hormonu tedavisi veriliyorsa midparental boyu hedefleyin.
- Yaşam bulguları: Tansiyon ve nabızı (otururken ve ayakta) ölçün.
- Kişiler arası etkileşim kalitesini (atiklik, göz teması kurma ve kurmayı sürdürme kabiliyeti ve uyum sağlama kabiliyeti) değerlendirin.
- İletişim kalitesini (istek ve ihtiyaçları sözlü ve sözsüz ifade etme kabiliyeti) değerlendirin.
- Konuşma anlaşılabilirliğini ve akıcılığını (Konuşma artikülasyon sorunları ve anlaşılabilirlik; anlaşılabilirlik için kelime ve sözcük gruplarını tekrarlama kabiliyeti, kekeleme veya kelimeleri ve/veya sözcük gruplarını tekrarlama, ses çıkartmak için dil hareketi koordinasyonu) değerlendirin. İlave konuşma ve dil terapisti değerlendirmesi için yönlendirmeyi düşünün.
- Ağız - dişleri reflü, diş gıcırdaması, çürük belirtileri açısından kontrol edin; bademcik belirginliği olup olmadığını inceleyin.
- Kalp oskültasyonu - kalp yetmezliği açısından değerlendirin.
- Akciğer oskültasyonu - düzensiz solunum/atelektazi açısından değerlendirin.
- Abdominal muayene - karaciğer ucunu hepatomegali (karaciğer yağlanması), abdominal hassasiyet veya kabızlık belirtileri açısından muayene edin.
- Skolyoz ve kifoz açısından sırt ve kalça muayenesi; kalçayı displazi veya diğer eklem anormallikleri açısından muayene edin. Fiziksel muayene ile kesin tanı yapılmayabilir.
- Fazla kilolu/obez çocuklarda bacak ödemi görülebilir ve bu durumun kardiyolog veya lenfödem uzmanı tarafından değerlendirilmesi gerekir. Ülserler genel olarak derinin yolunması sonucunda oluşabilir ve iltihaplı hale gelerek antibiyotik tedavisi ve özel yara bakımı gerektirebilir. Morbid obezitede bacak ödemi (bilateral, gode bırakmayan) görülebilir ve bu durum obezite hipoventilasyonunun belirtisidir. Bu durumda acil müdahale gerekir, ancak kilo kaybı ve egzersiz ile tersine çevrilebilir. Tek taraflı ödem ve kızarıklık, PWS'li bireylerde daha çok görülen ve standart değerlendirme ve tedavi gerektiren venöz tromboz belirtisi olabilir.
- Yürüyüş şekli, ayaklar ve ayak pozisyonu - şiddetli düztabanlık için genellikle ortotik veya özel ayakkabılar gerekebilir.
- Deri muayenesi - açık yara ve enfeksiyon gibi deri yolma belirtilerini inceleyin; fazla kilolu/obez çocukların deri kıvrımlarında maya veya mantar enfeksiyonu veya bakteriyel enfeksiyon

olup olmadığına bakın.

- Prematür adrenarş belirtilerinin (8 yaşından küçük kızlarda ve 9 yaşından küçük erkeklerde cinsel organ çevresinde veya koltuk altında tüylerin çıkması) olup olmadığına bakın.
- Anogenital muayene – Anüsü rektal deri yolma açısından inceleyin. Hipogonadizm nedeniyle PWS’de genital muayene anormaldir. Erkekler genellikle mikropenis ve hipoplastik skrotum ile doğar. Kriptorşidizm olması durumunda ürolojik veya cerrahi değerlendirme için yönlendirin. PWS’li kızlar klitoral ve labiyal hipoplazi ile doğar. 7 yaş üzerindeki kızlarda muayene ile inceleme yapın.
- Başlangıç değerlerini belirlemek için atipik nöroleptik ilaç verilen çocuklarda veya karın şişkinliği ve abdominal distansiyon öyküsü olan çocuklarda karın çevresini kontrol edin.

Kan testleri (yıllık):

- Glikozillenmiş hemoglobin (Hemoglobin A1c) ve açlık kan şekeri (08:00’da açlık kan testi şeklinde önerilir)
- Kan yağlar, kolesterol, karaciğer enzimleri (08:00’da açlık kan testi şeklinde önerilir)
- Tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroid hormonu (T4); mümkünse serbest triiyodotironin (T3).
- Vitamin D (25-hidroksivitamin D3), kalsiyum, fosfor.
- Hemoglobin ve hematokrit; beyaz kan hücresi sayısı ve trombosit.
- Serum elektrolit (sodyum-Na⁺, potasyum-K⁺, klorür-Cl⁻ ve bikarbonat-HCO₃⁻) (Hiponatremi aşırı sıvı alımına veya psikotropik ilaçlardan veya duygudurum dengeleyici antikonvülsanlardan kaynaklı bir yan etkiye işaret edebilir).
- Kan üre nitrojeni (BUN veya üre) ve kreatinin (Cr); Düşük kas kütlesi nedeniyle BUN:Cr oranı PWS’de daha yüksek olabilir.
- Mümkünse doz ve uyumu doğrulamak için özellikle büyüme hormonu ile tedavi edilenler için insülin büyüme faktörü-1 (IGF-1).

Önerilen Klinik Tanı Testleri:

- Büyüme hormonundan önce ve başlatılmasından 3 ay sonra veya hava yolu tıkanıklığının klinik belirtileri daha belirgin hale gelirse daha erken polisomnografi. Eğer uyku çalışmaları mevcut değilse, obstruktif uyku apnesinden (OSA) şüphelenilmesi durumunda, adenoid ve bademciklerin boyutunu değerlendirmek için lateral boyun radyografisi (röntgen) çekilebilir. Mevcutsa,

muayene için kulak burun boğaz uzmanına yönlendirin.

- Obstruktif ve/veya santral uyku apnesinin olup olmadığını değerlendirmek için polisomnografi de kullanılabilir. Narkolepsi endişesi olması halinde çoklu uyku latansı testi (MSLT) yapılması önerilir.
- Skolyoz şüphesi varsa, sırt radyografisi (röntgen) çekilir. Radyologun ilave bulgu olarak kolon içindeki dışkı miktarı hakkında yorum yapması istenebilir.
- Displazi şüphesi varsa, kalça radyografisi (röntgen) çekilir.
- Genellikle büyüme hormonu tedavisi ve prematür adrenarş durumunda iskeletin ne kadar hızlı büyüdüğünü tespit etmek için kemik yaşı (sol elin radyografisi ile belirlenir) kronolojik yaş ile karşılaştırılır.
- Mümkünse çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kemik mineral yoğunluğunu (osteoporoz veya osteopeni belirtileri için) ölçmek ve vücut kompozisyonunu (yağ kütlesini belirleyerek) değerlendirmek için kullanılır.
- Hastalığa karşı zayıf fizyolojik stres yanıtı göstermiş çocuklarda planlı ameliyattan önce kortizol testinin yapılması düşünülebilir. Kapsamlı ameliyatlardan önce anestezi uzmanları PWS'de santral adrenal yetmezlik potansiyeli konusunda uyarılmalıdır.
- Nadir olan erken ergenlik belirtileri olan çocuklar, değerlendirme ve tedavi için endokrinologa yönlendirilmelidir.

Önerilen Klinik Konsültasyonlar:

- Endokrinoloji: spesifik olarak büyüme hormonu, tiroid ve santral adrenal yetmezlik olmak üzere pitüiter/hipotalamik fonksiyonu değerlendirmek içindir.
- Tıbbi genetik: doğru, güncel genetik testin gerçekleştirildiğini ve doğrulamak ve aile için nüks riski konusunda genetik danışmanlık içindir.
- Diyetisyen (veya PWS hakkında bilgi sahibi eşdeğeri): yılda en az bir kere veya gerekirse belki 4-6 ayda bir yeterli kalori ve besin gerekliliklerini belirlemek içindir.
- Fizyoterapi: eklemler ve kasları değerlendirmek ve motor aktivitelerine ilişkin öneriler sunmak içindir.
- Ergoterapi: sensorimotor uyarımı için duyuusal ihtiyaçları ve duyuusal diyeti belirlemek ve dispraksiyi (özellikle günlük aktivitelerde kullanılan kompleks motor hareketlerini entegre etme olmak üzere beynin niyeti motor hareketlerine dönüştürmesinde zorlanması) değerlendirmek ve dispraksiye uyum sağlamak içindir.
- Konuşma ve dil terapisi: artikülasyon ve ısırma - çiğneme - yutma işlevleri

için gerekli oral dispraksiyi (dil, dudak ve yutak hareketini koordine etmekte zorluk) değerlendirmek ve pragmatik dil eksikliklerini değerlendirmek ve iyileştirmek içindir.

- Pediatrik psikoloji veya uygulamalı davranış analisti: kontrol dışı davranışları değerlendirmek ve çevresel yönetim stratejileri veya şarta bağlı davranış teknikleri veya programlarının kullanıldığı bir davranış planı sağlamak içindir.
- Pediatrik psikiyatri: Davranış sorunlarını kontrol etme zorluğu, duygudurum veya düşünce süreçlerinde yeni ortaya çıkan değişiklikleri veya psikotropik ilaçların kullanımını değerlendirmek içindir.
- Sosyal hizmetler: Mevcut durumda aileye destek amaçlı kaynaklar konusunda yardımcı olmak ve bakımevi gibi gelecekteki ihtiyaçlar ile ilgili planlama yapmaya başlamak içindir. Akrabaları, okul personelini ve yerel yardımcıları eğitmek ve bunlarla beraber destek sağlamak için aileyi teşvik edin.

Lütfen Dikkat:

Bazı diğer hastalıklar, belirti ve semptom açısından PWS ile örtüşebilir. Tanının genetik testlerle doğru olduğundan emin olmak idealdir. DNA metilasyon analizi, vakaların %99'undan fazlasına kesin tanı koyabilir. Molekül sınıfını (genotip) belirlemek için tıbbi genetik uzmanı tarafından ilave testlerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. IPWSO, test kaynaklarının belirlenmesinde yardımcı olabilir.

PWS tanısı, belirtileri, değerlendirmesi ve yönetimi hakkında ayrıntılı bilgi kaynakları:

Pediatrics: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-2820; GeneReviews:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/> ve PWSA Tıbbi.Uyarı Kitapçığı:

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2022/04/MedicalAlertsBooklet-GIChart-2022.pdf>

Bağlantılar:

Butler et al. Growth Charts for Non-growth Hormone Treated Prader-Willi Syndrome. Pediatrics. 2015;135(1):e126-e135.

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2017/01/Ht-wt-GH-treated-boys-3-18y-2016.pdf>

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2017/01/Ht-wt-GH-treated-girls-3-18y-2016.pdf>

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2017/01/BMI-GH-treated-boys-3-18y-2016.pdf>







<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2017/01/BMI-GH-treated-girls-3-18y-2016.pdf>

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2017/01/HC-GH-treated-boys-2016.pdf>

<https://www.pwsausa.org/wp-content/uploads/2017/01/HC-GH-treated-girls-2016.pdf>

Ekler: Bristol Dışkı Skalası; Pace & Chase (Yavaşla ve Yutkun)

Bristol Dışkı Skalası

- | | | |
|--------|---|---|
| 1. Tip |  | Fındık gibi ayrı ayrı yarı sert parçalar (geçışı zor) |
| 2. Tip |  | Sosis şeklinde fakat topaklı |
| 3. Tip |  | Sosis gibi fakat yüzeyi çatlaklı |
| 4. Tip |  | Sosis veya yılan gibi, pürüzsüz ve yumuşak. |
| 5. Tip |  | Yumuşak, temiz kesilmiş parçalar (geçışı kolay) |
| 6. Tip |  | Düzensiz kenarlı kabarık parçalar, lapa gibi dışkı |
| 7. Tip |  | Sulu, katı parçası yok. Tamamen Sıvı |

“Yavaşla ve Yutkun” neden önemli?

