Özgün Araştırma / *Original Article*

DOI: 10.4274/haseki.galenos.2020.5984
Med Bull Haseki 2020;58:351-358

Çocuklukta Engelliliğin En Sık Sebebi Nedir? Serebral Palsi Spektrumuna Nadir Hastalıklar Açısından Bakış

What is the Most Frequent Cause of Disability in Childhood? An Overview of Cerebral Palsy Spectrum from the Perspective of Rare Diseases

Nihan Hande Akçakaya*,**

**Adli Tıp Kurum Başkanlığı, İstanbul, Türkiye*

***Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Serebral palsi (SP) kapsayıcı tanımı ile 18 yaş altı engelliliğin ilk sırasındadır. Rehabilitasyon odaklı yaklaşımda fiziksel engellilik yaratmış farklı etiyolojideki birçok hastalık SP olarak değerlendirilmektedir. Hedef, rehabilitasyona başvuran ve tıbbi danışmanlık hizmeti almış olguların etiyolojik sınıflamasını yapmaktır. Bu çalışma rehabilitasyon çatısı altındaki 18 yaş altı başlıca nörolojik tutulumlu ya da tutulum riski taşıyan olguların tıbbi dökümünü yansıtması açısından önem taşımaktadır.

Yöntemler: Toplam 594 bireye ait şikayet, ayrıntılı anamnez, hastanın genel tıbbi ve nörolojik değerlendirmesi, olgulara ait tetkik ve tıbbi evrakların incelenmesi ile gerçekleştirildi. Retrospektif bu çalışmada olguların kronolojik yaşı, erken doğum öyküsü, varsa sebebi, çoğul gebelik olup olmaması, doğum sonrası küvöz ihtiyaçları olup olmaması, varsa kaç gün olduğu, ebeveynleri arasında akrabalık durumu ve tüm tıbbi belgeleri ayrıntılı olarak incelenerek not edildi.

Bulgular: Olguların 193'ü çeşitli travma ve komplikasyonlara sekonder gelişen SP, 73'ü nörolojik gelişim problemi yaşama riski nedeniyle "riskli bebek", 95'i kesin genetik tanılı ve 172'si ise olası genetik etiyolojili olgular olduğu görüldü. Bunlar dışında otizm ve diğer davranışsal yakınmalar ile özel eğitim ihtiyacı olan bireyler vardı. Seride nadir nörogenetik hastalıklardan oluşan 220 olgunun en büyük grubu oluşturduğu, ardından 193 olgu ile edinsel beyin hasarına bağlı SP'nin geldiği gösterilmiştir.

Sonuç: Engellilik grubunda yapılmış bu çalışma, nadir hastalıkların en az SP kadar sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Çoğunlukla genetik kökenli olan nadir hastalıklar, SP'nin güncel ayırıcı tanıları arasında giderek giderek önem kazanmaktadır. Büyük çoğunluğu SP olarak adlandırılmakta olan nadir nörogenetik hastalıkların tanılanmasını sağlamak, ailelerin genetik danışmanlık alması ve maddi yük yaratan gereksiz tetkik ve yönlendirmelerin önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Serebral palsi, nadir hastalıklar, genetik, özürlülük

Abstract

Aim: Cerebral palsy (CP), with its comprehensive definition, is the most common cause of disability in children under the age of 18 years. In rehabilitation-oriented approach, many diseases with different etiologies that cause physical disability are evaluated as CP. The aim is to make the etiologic classification of patients referred for rehabilitation and medical counseling. This study is important in terms of reflecting the medical data of patients under the age of 18 in a rehabilitation center with major neurological involvement or risk of neurodevelopmental disorder.

Methods: A total of 594 patients were evaluated with detailed medical history, examination of the medical records, and general medical and neurological evaluation. In this retrospective study, chronological age of the cases, history of preterm birth, presence of multiple pregnancies, need for pediatric intensive care unit and the number of days if any, and parental consanguinity were noted in detail.

Results: The study revealed that 193 cases had CP secondary to trauma and various birth complications, 73 cases were risky babies due to risk of neurodevelopmental disorders, 95 had definite genetic diagnosis, and 172 had possible genetic etiology. The rest of the cases were individuals with autism and other behavioral problems. In the series, 220 cases of rare neurogenetic diseases constituted the largest group, followed by 193 patients with CP.

Conclusion: This study in disabled children group reveals that rare diseases are as common as CP. Rare diseases, mostly of genetic origin, are becoming increasingly important among the current differential diagnoses of CP. The diagnosis of rare neurogenetic diseases, the majority of which is called CP, is of great importance for families to receive genetic counseling and to prevent unnecessary examinations and referrals that cause financial burden.

Keywords: Cerebral palsy, rare diseases, genetics, disability

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nihan Hande Akçakaya, Adli Tıp Kurum Başkanlığı, İstanbul, Türkiye; Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 533 541 36 33 E-posta: nhakcakaya@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8414-4017
Geliş Tarihi/Received: 04 Şubat 2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16 Haziran 2020

XVI. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2020 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Serebral palsi (SP) bebek ve çocuklarda çeşitli nedenlerle beyin fonksiyonlarında bozulma sonucu ortaya çıkan motor fonksiyon (hareket ve postür) bozukluğudur. Beyin fonksiyon bozukluğunun altta yatan nedeni ve yaygınlığına paralel olarak, hareket ile ilgili problemlerin yanı sıra ek bulgular da eşlik edebilir. Bu bulguların başında öğrenme güçlüğü, konuşma problemleri, davranış ve uyum problemleri, nöbetler, görme ve işitme sorunları sayılabilir. Sonuçta farklı tutulumları ve birbirinden farklı özellikler gösteren hastaların tümü SP olarak adlandırılır. Gerçekte SP birçok hastalığı içine alan bir "şemsiye" terimdir. Bu terim altında sinir sistemini etkileyen bebek ve çocukluk çağına ait sık ve nadir görülen birçok hastalık yer alır. Bu sebeple SP olarak adlandırılan her hasta birbirinden farklı görünüm ve özelliklere sahiptir (1,2).

SP sebebi her ne olursa olsun ilerleyici nitelikte olmayan hareket kabiliyetini ve postürü bozan nörolojik bir tutulumu anlatır (3). Kapsayıcı özellikte bir terim olması nedeniyle SP dünyada 1000'de 5 canlı doğum sıklığında görülmesi gibi sık bir prevelansa sahiptir (4). SP'ye sebep olan etiyolojik tanılardaki sıklığa baktığımızda ise karşımıza nadir hastalıklar çıkmaya başlar. Nadir hastalıklar tanım olarak 10.000'de beş ve daha az sıklıkla görülen genellikle genetik kökenli hastalıklardır (5). Ancak nadir hastalıklar kümülatif olarak dünya çapında 350 milyon insanı etkilemekte ve bu olguların yarısının da çocuk olduğu bilinmektedir (6). Nadir hastalıkların birbirinden çok farklı binlerce hastalıktan oluşmasına karşın SP'nin etiyolojik sınıflaması çok sınırlıdır ve bunların periventriküler lökomalazi (PVL), intraventriküler hemorajiler (İVH) ve hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) olduğunu görmekteyiz (2). Bu nedenle erken doğum ya da doğumla ilgili komplikasyonlar SP ile sıkça birlikte anılır. Fakat bu tanılar SP olarak sınıflanan olguların sadece bir kısmının nedeni açıklamaktadır (1,2).

Riskli bebek (RB) terimi ise prenatal, natal ya da postnatal tıbbi sorunlar nedeniyle gelişimlerinde problem yaşayabilecek normal görünen bebekleri tanımlamak için son yıllarda kullanılmaya başlanan bir terimdir. Bebekler nörolojik gelişimlerini tamamlamadan doğarlar. Gelişim sürecindeki problemlerin her zaman erken dönemde tespiti mümkün değildir. Bazı nörolojik problemler bebek ancak gelişim basamaklarını tamamladıkça farkedilir hale gelir. Bu nedenle düşük doğum tartısı ile doğmuş ya da herhangi bir sebeple kuvözde izleme alınmış bebeklerde nörolojik gelişim yakın takip edilmelidir. Böylece nörogelişimsel açıdan RB'lerin yakın takibi ile oluşabilecek sorunların erken tespiti ve bebekte sorunlar kalıcı hale gelmeden rehabilitasyonun planlanması hedeflenir (7).

Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı (TSÇV) kuruluşu Prof. Dr. Hıfzı Özcan öncülüğünde 1972 yılına dayanan SP'li çocuk ve ailelere hizmet sağlayan ve bu alanda çalışan tüm profesyonellerin SP'ye yaklaşımına yön veren, eğitim ve araştırma olanakları olan bir kurum olması amacıyla kurulmuş bir sivil toplum kuruluşudur. Günümüzde TSÇV; bebek, çocuk ve gençlere yüksek standartlı hizmet üreten ve bünyesinde iki rehabilitasyon merkezi, bir aile danışma merkezi ile bir zihinsel engelliler okulu barındıran bir kuruluştur (8). Vakıf olanaklarından düzenli olarak faydalanan aileler olduğu kadar çocukları için sadece danışmanlık hizmeti alan aileler de olmaktadır.

Retrospektif bu çalışmada amaç 2016-2018 yılları arasında TSÇV'de tıbbi danışmanlık hizmeti almış bebek ve çocukların etiyolojik olarak sınıflamasını yapmaktır. Günümüzde destekleyici sağlık ve eğitim hizmeti üreten TSÇV'ye başvuran bebek ve çocukların tıbbi dökümü ortaya konacaktır. Amaç SP ve risk faktörlerini sıralamak değil, rehabilitasyon odaklı değerlendirilen olguları etiyolojik açıdan incelemektir. Bu çalışma Türkiye'de 18 yaş altı başlıca nörolojik tutulumlu ya da tutulum riski taşıyan bebek ve çocukların rehabilitasyon çatısı altında tıbbi bir dökümünü yansıtması açısından önem taşımaktadır.

Yöntemler

Katılımcılar

Mart 2016 ve Ekim 2018 tarihleri arasında TSÇV'den tıbbi danışmanlık hizmeti alan ailelerin çocuk ve bebekleri bu çalışma kapsamında dökümente edildi. Belirtilen tarihler arasında TSÇV zihinsel engelliler okuluna devam etmekte olan ve kayıt yaptıran okul öğrencileri de bu hizmet kapsamında değerlendirildi. Bu çalışma Acıbadem Üniversitesi Etik Kurulu tarafından ATADEK-2018/7 sayı numarası onaylanmıştır ve tüm ailelerden yazılı onam alınmıştır.

Yöntem

Değerlendirilen tüm olgular etiyolojik açıdan sınıflandırılmak amacıyla; aileden öğrenilen şikayet, ayrıntılı anamnez, ilgili hastanın genel tıbbi ve nörolojik değerlendirmesi, hastaya ait tüm tetkik ve tıbbi evrakların incelenmesi ile standart bir tabloya kaydedildi. Erken doğum öyküsü bulunan 2 yaş altındaki tüm bebeklerin nörogelişimsel bulguları düzeltilmiş yaşları doğrultusunda değerlendirildi. Hastaların tümü kronolojik yaşı, erken doğum öyküsü, varsa sebebi, çoğul gebelik olup olmaması, doğum sonrası küvöz ihtiyaçları olup olmaması, varsa kaç gün olduğu, ebeveynleri arasında akrabalık durumu ve tüm tıbbi belgeleri ayrıntılı olarak incelendi.

Başvuru yakınmalarının temel olarak nörolojik ya da davranışsal (psikolojik/psikiyatrik) olup olmadığı not edildi. Psikiyatri dışı olgular nörogelişimsel tutulumları olup olmamasına göre sınıflandı. Nörogelişimsel tutulumları olmayan ancak tıbbi öykülerinde nörogelişimsel risk taşıyan 2 yaş altı olgular bir tanı verilmeksizin RB olarak

not edildi. Nörogelişimsel problemler saptanan olgular ise muayene bulgularında piramidal, ekstrapiramidal, fokal ve/veya lateralizan özellikler olup olmaması doğrultusunda nörolojik temelli olarak sınıflandı. Ek olarak anamnez ve tıbbi belgelere dayanarak olgularda hastalık seyri boyunca epilepsi ve jeneralize hipotoni varlığı tek tek not edildi. Değerlendirmede dikkat edilen en önemli kriter radyolojik olarak PVL, İVH, HİE gibi edinsel ya da yapısal anomali ve miyelinizasyon problemleri gibi kalıtsal nitelikte bulguların olgunun hikayesi ve nörolojik tutulumuyla korelasyon gösterip göstermemesi oldu. Bu değerlendirmeler doğrultusunda kesin ya da muhtemel ön tanılar ile olguda primer ya da ek olarak genetik kökenli olabilecek bir durum olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular

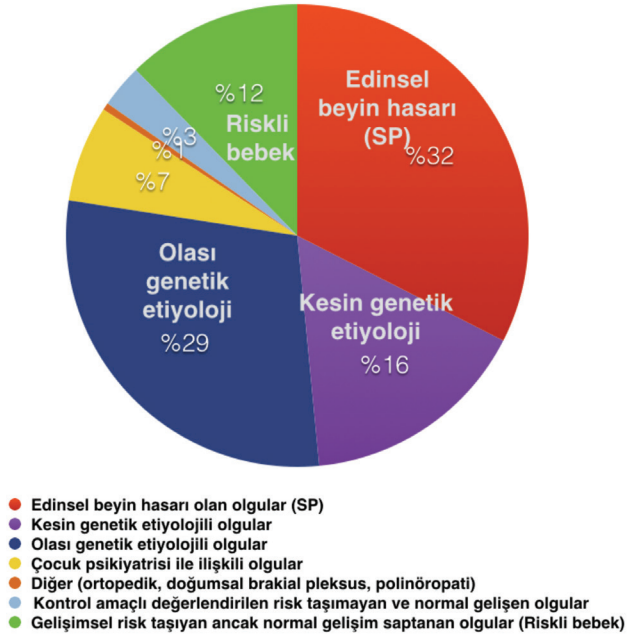
Toplam 594 birey değerlendirildi. Bireylerin 264'ü (%44,4) kız, 330'u (%55,5) erkekti. Otuz ikisi birlikte değerlendirilen ikiz kardeşlerdi. Genel başvuru yaş ortalaması 4,2±4,7 yıl olmakla birlikte başvuru minimum 0 ile maksimum 39 yaş arasında değişmekteydi. Bireylerin altısı hariç tümü 18 yaş altıydı. Bir yaş altı 129, 1-2 yaş arasında toplam 106 bebek değerlendirildi. Ailelerin 81'inde anne ve baba arasında akrabalık olduğu öğrenildi.

Olguların 268'inde (%45) erken doğum öyküsü vardı. Erken doğumun en sık nedenleri sırasıyla çoğul gebelik (91), preeklampsi (23), plasenta (15) ve uterusa (10) ait nedenler, enfeksiyon (6) olarak sıralandı. Ancak kalan 129 olguda anne ya da gebelik ile ilgili kesin bir neden olmadan erken doğum gerçekleşmişti. Tüm olguların 331'inde (%55,7) doğum sonrası küvöz öyküsü mevcuttu ve bu olgularda ortalama küvözde kalış süresi 48,7±43,8 gün olarak saptandı. Doğum sonrası küvöz öyküsü olan 331 bebeğin 262'sinin erken doğduğu tespit edildi.

Çalışma grubumuzda risk faktörü olmaksızın kontrol amaçlı değerlendirilen 18 bireyin dışında kalan 576 bireyin başvuru yakınmalarının ilişkili olduğu branşlar 530'unda nörolojik, 72'sinde başlıca davranışsal olmak üzere psikiyatrik kökenli ve bir hastada ise sadece ortopedik kökenliydi. Başlıca erken doğum ve küvöz bakımı almış olması nedeniyle nörolojik gelişim değerlendirmesi yapılan ve belirgin bir klinik ya da radyolojik tutulumu bulunmayan 2 yaş altındaki 73 bebek, nörolojik gelişim problemi riski taşıması nedeniyle "riskli bebek" olarak sınıflandı.

Değerlendirilen tüm olgularda en sık tanı 193 (%32,6) olgu ile çeşitli travma ve komplikasyonlara sekonder gelişen merkezi sinir sistemi hasarı yani SP olmuştur (Şekil 1). İkinci en sık grubu kesin olarak genetik tanı almış 95 olgu oluşturmaktaydı. Bu grup içinde dağılıma baktığımızda 58 hasta ile kromozomal hastalıklar ilk sırada, 37 olgu ile tek gen hastalıkları ikinci sırada yer almaktadır. Kromozomal hastalıklar içinde Down sendromu 36 hasta ile önemli bir yer kaplamaktadır. Kromozomal hastalıklar içinde Down sendromu dışında kalan 22 olgu her biri farklı kromozomlara ve bölgelerine ait birbirinden farklı ve nadir tipte kromozomal delesyon duplikasyon ya da yeniden düzenlenmeleri içermekteydi (Şekil 2). Daha sonra sırasıyla 73 (%12,2) bebek ile RB'ler, 40 olgu ile başlıca otizm ve davranışsal tanıları içeren psikiyatrik tanılar gelmektedir. Tüm olguların 191'inde epilepsi öyküsü, 167'sinde ise gelişim sürecinde saptanmış hipotoni olduğu tespit edildi. Sadece SP grubunda baktığımızda epilepsi 80 olguda, hipotoni 25 olguda mevcuttu.

Edinsel beyin hasarına sekonder SP olarak değerlendirilen olguların 80'i kız, 113'si erkekti. Bu grupta yaş ortalaması 5,2±4,9 olarak hesaplandı. On iki olguda akrabalık öyküsü mevcuttu. Hastaların 144'ünde (%75) erken doğum, 43'ünde (%22,3) çoğul gebelik öyküsü vardı. Yüz altmış yedi olguda (%86,9) doğum sonrası küvöz bakımı öyküsü vardı. Bu grupta erken doğan olguların tamamı küvöz bakımı almıştı. Küvöz bakımı alan olguların ortalama küvözde kalış süresi 53±43,6 gün olarak hesaplandı. Küvöze giren olguların kalış süresi minimum 4 saat ile maksimum 270 gün arasında değişmekteydi. Yüz seksen yedisi (%96) spastik, üçü diskinetik (%1,5), üçü karışık (%1,5) (diskinezi ağırlıklı olmak üzere) ve biri (%0,5) ise pür ataksik tipte idi. Yüz yedisi (%55) tetraparezik, 53'ü (%27) diparezik, 34 (%17) hemiparezik tutulum göstermekteydi. Bu



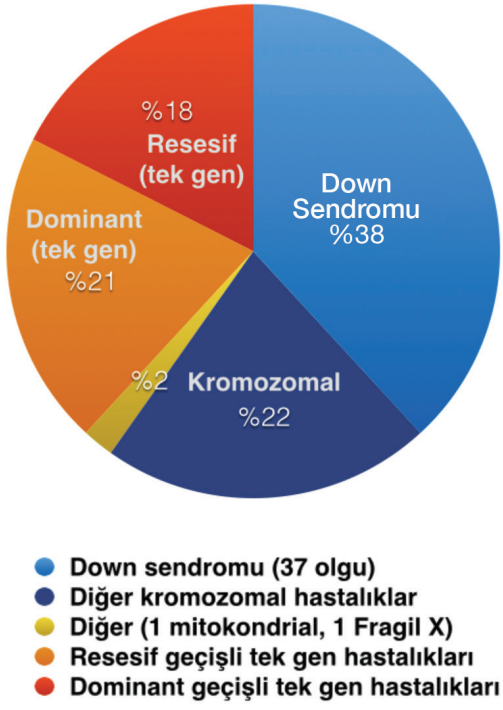
Şekil 1. Tüm olgulardaki tanısal dağılım

SP: Serebral palsi

olgularda izlenen nöroradyolojik bulgular ise; 101'inde periventriküler ak madde değişiklikleri, 63'ünde intraventriküler kanama, 42 hipoksi, 10'unda iskemik serebrovasküler olay (genç inme), beşinde yüksekten düşme gibi bir travmatik olaya ve ikisinde kernikterusa sekonder gelişmişti (Şekil 3).

Tartışma

Çocukluk çağında engelliliğin en sık sebebi SP'dir. Klasik etiyolojik anlamda SP, matürasyona ulaşmamış santral sinir sisteminin çeşitli hastalıklara sekonder hasarı ile kalıcı ve ilerleyici olmayan motor fonksiyon bozukluğu yaratması olarak tanımlanır (3). Tanım olarak SP, etiyolojiden ziyade fiziksel özelliklere bakarak engelliliğin fenotipini tanımlamaya yönelik bir terimdir. Örneğin son nörolojik görünüm olarak karşımıza çıkan spastik diparezi tablosuna; SP'nin en sık nedenlerinden PVL'nin yol açmış olabileceği gibi, nadir ve yavaş ilerleyici bir hastalık olan herediter spastik paraparezinin spesifik bir türü de yol açmış olabilir. Bu durum nadir hastalıklarda tanı gecikmesinin başlıca nedeni olarak sayılabilir. İşte SP ile karışabilen farklı seyir ve prognoza sahip olabilecek nadir nörogenetik bu hastalıklar; SP maskeleyicileri/taklitçileri "masqueraders of CP" olarak adlandırılmıştır (2). Nörolojik olarak bu ayrımları yapabilmek için her hastanın öyküsü ayrıntılı ve dikkatlice alınmalı ve muayene bulguları doğrultusunda gerekiyorsa ileri tetkik edilmelidir.

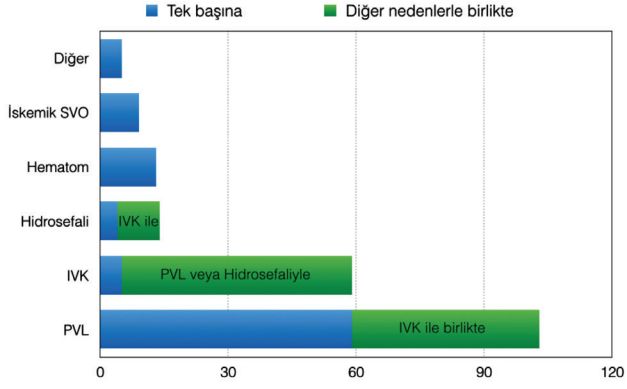


Şekil 2. Kesin genetik tanı almış olguların alt grupları

Taklitçileri ayırabilmek için SP tanımı altına etiyolojik olarak ilerleyici olmayan ve normal beyinin fonksiyonlarını bozan hastalıkları toplamak doğru olacaktır. Bu nedenle çalışmamızda SP grubu orijinal tanımından daha sınırlı hastayı kapsayan sadece edinsel beyin hasarı bulunan olgularda kullanılmıştır. Primer genetik bir hastalık nedeniyle gelişen erken doğum ve fiziksel engellilik bu tanımın dışında bırakılmıştır. Örneğin kromozomal bir patoloji olan 8p23 delesyonu nedeniyle zihinsel tutulumu, spastisitesi ve erken doğum hikayesi bilinen ancak merkezi sinir sisteminde doğum öncesi, sırası ya da sonrasına ait bir komplikasyonu olmayan hasta bu çalışmada SP grubu altında alınmamıştır. Farklı bir örnek olarak ise faktör V Leiden mutasyonu nedeniyle doğum sonrasında iskemik serebrovasküler hastalık geçiren zihinsel tutulumu ve spastisitesi olan hasta SP grubu altında değerlendirilmiştir.

Bu bakış açısı ile çalışmamızdaki olgular sınıflandığında, merkezi sinir sistemi hasarına sekonder gelişen statik fiziksel engellilik durumu (SP) tüm olguların %32'sini oluşturmaktadır. İkinci sırayı 172 olgu (%29) ile olası genetik etiyolojiye sekonder ve büyük çoğunluğu "masqueraders of CP" olarak nitelenebilecek hastalıklar oluşmaktadır (Şekil 4). Maalesef bu grup klinik pratikte genellikle SP olarak adlandırılmakta ve hastaların ileri tetkikinde hız kısıtlayıcı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kesin genetik bir tanı almış olgular ise %16 ile üçüncü grubu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar arasında da "masqueraders of CP" olarak nitelenebilecekler olmakla birlikte tanılandıkları için sorun teşkil etmezler.

Down sendromu dışarıda bırakılarak genetik tanı almış ve henüz tetkik edilmemiş olası genetik etiyolojili olguların her birinde genetik materyalin farklı patolojilerine sekonder gelişen hastalıklar nedeniyle nadir nörogenetik hastalıklar grubu olarak değerlendirilebilir. Bu nadir hastalıklar epileptik ensefalopati, nonsendromik zihinsel yetmezlik

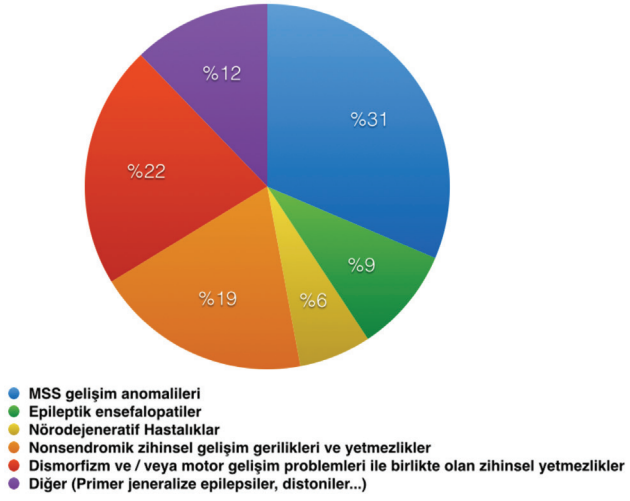


Şekil 3. Edinsel beyin hasarına sekonder SP'de etiyolojik dağılım

SVO: Serebrovasküler olay, IVK: İntraventriküler kanama, PVL: Periventriküler lökomalazi, Diğer: Kernikterus, beyin tümörü, menenjit, medulla spinalis travması, SP: Serebral palsi

gibi çeşitli başlıklar altında toplanabilseler de, gerçekte her biri kendilerine özgü başka bulgu ve seyire sahip birbirinden farklı nadir hastalıktır. Bu grup 220 olgu ile tüm olguların %39'unu oluşturmaktadır. Engellilik grubunda yapılmış bu çalışma nadir hastalıkların en az edinsel beyin hasarı nedeniyle gelişmiş SP kadar sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Nörolojik tutulumlu hastalıklarda genetik kökene işaret eden bulgular tanımlanmaktadır (1,2). Bu çalışma özellikle bu açıdan yeni ip uçları sunmuştur (Tablo 1). Örneğin erken doğuma yol açan sebebin belirlenememesi ya da net olarak bebeğe ait intrauterin gelişme geriliği, multipl konjenital anomali gibi durumlar nedeniyle gerçekleşmesi en önemli ip uçlarından biridir. Erken doğum SP grubunda



Şekil 4. Olası genetik etiyolojili olguların alt grupları

%75 gibi yüksek bir oranda görülmektedir ve nedeni de çoğunlukla tespit edilebilmiştir ve bu nedenlerin edinsel beyin hasarına sekonder SP grubunda plasenta yerleşim anomalisi ya da uterus anomalisi, preeklampsi gibi anneye ait sebepler olduğu görülmektedir. Edinsel beyin hasarına sekonder SP grubunda erken doğan 144 olgunun 92'sinde %63 oranında sebep tespit edilirken, bu grup dışında ise erken doğum öyküsü olan 124 olgunun sadece 47'sinde bir neden tespit edilebilmesi ile oran %38'e düşmektedir. Bu veriler nedeni tespit edilemeyen erken doğum ile genetik etiyoloji ilişkisine işaret etmektedir.

Erken doğumdan bağımsız olarak yenidoğanın doğum sonrası küvöz bakımı ihtiyacı olup olmaması da genetik etiyoloji açısından değer taşıyabilir. Örneğin edinsel beyin hasarına sekonder SP ve RB grubunda küvöz bakım öyküsü bulunan 240 olgunun 209'u (%87'si) erken doğum ile ilişkili iken, bu grup dışında kalan olgularda 94 küvöz bakımı öyküsünün 59'unda erken doğum tespit edilmesi ile bu oran %62'ye düşmektedir. SP dışı grupta erken doğuma sekonder immatürasyon elendiğinde, küvöz bakımına yol açan hipotoni ve yenidoğan nöbetleri gibi nörolojik problemler karşımıza çıkmaktadır. Ortalama küvözde kalış süreleri açısından ise SP grubu ile nadir nörogenetik hastalıklar grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Genetik etiyoloji açısından hipotoni diğer bir önemli klinik ip ucudur. Edinsel beyin hasarına sekonder SP grubunda genellikle hidrosefali ve ağır tetraplejik olgularda 25 hasta ile %14 oranında hipotoni izlenmiştir. Hipotoni oranı nadir hastalıklar tanı ve ön tanılı grupta 142 olgu ile %85'e yükselmektedir. Nadir hastalıklar grubu içinde de olguların hastalık seyri içinde yarı yarıya (%53) hipotonik

Tablo 1. Nörogelişimsel tutulumlu olgularda genetik etiyolojiye işaret edebilecek durumlar
1. Normal MR ya da lezyon ile korelasyon göstermeyen nörolojik tutulum
2. MR'de izole globus pallidus tutulumu
3. Perinatal travma (hipoksi, enfeksiyon...) öyküsü olmaksızın nörolojik tutulum
4. Erken doğan olgularda erken doğuma yol açan sebebin belirlenememesi ya da net olarak bebeğe ait intrauterin gelişme geriliği, multipl konjenital anomali gibi durumlar nedeniyle gerçekleşmesi
5. SP ile uyumlu öykü olmasına rağmen dismorfik bulgular ve/veya anomaliler olması
6. Hipotoni
7. Rijidite
8. Parapleji
9. Epileptik olguların MR'lerinde epilepsiyi açıklayacak bir lezyonun olmaması ya da migrasyon anomalileri nedeniyle yapısal nöbet odakları olması
10. Motor tutulum ile mental tutulumun korelasyon göstermemesi (Tetraplejiye rağmen minimal mental etkilenme veya mental etkilenme olamaması ya da minimal motor tutulum veya motor tutulum olmaksızın ileri mental etkilenme)
11. Nörogelişimsel gerileme ya da semptomlarda ilerleme
12. Akrabalık ya da ailesel geçiş olmasa bile nörogelişimsel tutulumun kaynağını açıklayacak sebep olmaması
MR: Manyetik rezonans, SP: Serebral palsi

olduğu görülmektedir. Hipotoni metabolik nedenler başta olmak üzere geniş bir ayırıcı tanı yelpazesinde değerlendirilmelidir. Bazı kaynaklarda SP sınıflandırmasına, tartışmalı olarak, hipotonik tip de eklenmiştir. SP'de spastisite, ataksi, diskinezi ve hipotoninin vücudun çeşitli kısımlarını birlikte veya tek başına tutması beklenen bir durum olarak bilinmektedir. Fakat hipotoni tek başına hayat boyu hareketi başlı başına etkileyecek nörolojik bir bulgu olamayacağı için bunun SP'nin temel bir alt grubu olarak tanımlamak yanlış olacaktır. Birçok olguda hipotoni bir dönem ya da ömür boyu izlenebilir. Örnek vermek gerekirse en sık görülen genetik durum olan Trizomi 21'de jeneralize hipotoni ömür boyu devam eder. Ancak genel olarak yaşam boyu fonksiyonel bir kısıtlılık yaratmaz. Hasta grubumuzda da takip olanağını bulduğumuz "Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)" veritabanında kalıtsal SP başlığı altında toplanan *AP4M* gen ailesi patolojilerinde olduğu gibi jeneralize hipotoninin gelişme süreci esnasında spastisiteye değişmesi gibi durumlar gözlenebilir. Hipotonik olgularda nörolojik takip tanısal açıdan yönlendirici olmaktadır.

Epilepsi etiyolojik açıdan bir başka önemli bir ipucu olabilir. Epilepsi çocuklukta en sık görülen nörolojik yakınmadır ve çocuk nörolojisi polikliniklerinin uğraşı alanlarının başında gelmektedir (9). Genetik hastalıkların sık görüldüğü yaş grubunda epilepsinin de sık görülmesi tesadüf değildir. Çalışmamızda, edinsel beyin hasarına sekonder SP grubu ile nadir nörogenetik hastalıklar grubunda ortalama aynı oranda epileptik olgu olduğu görülmüştür (yaklaşık %40). Ancak nadir nörogenetik grupta izlenen olguların bir kısmının kraniyal MR'lerinde epilepsiye yol açacak lezyon olmadığı, bir kısmında ise migrasyon anomalileri gibi nöbete neden olan yapısal patolojiler olduğu görülmüştür.

Epilepsi de tıpkı SP gibi bir tanı olarak değil tıbbi bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Etiyolojik açıdan tıpkı SP gibi ileri tetkik gereklidir. Özellikle yenidoğan döneminde olmak üzere, nedeni tespit edilemeyen nöbetlerin epileptik ensefalopatiler başta olmak üzere tetkiki gereklidir. Epileptik ensefalopatilerin uygun genetik test ile tanılarının netleştirmesi tedavilerini daha akılcı biçimde planlamasını sağlamaktadır. Ne yazık ki net tanılanamayan nörolojik tutulumlu, özellikle hipotoninin ve/veya epilepsinin eşlik ettiği olgu gruplarında metabolik testlerin ve görüntülemelerin defalarca yenilendiği görülmüştür. Bu yaklaşım, hastalara bir tanı getirmediği gibi ciddi bir maliyet ve zaman kaybına da yol açmaktadır (10). Böyle durumlarda ailelerin ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi, tıbbi genetikçilerin de yer aldığı hasta konseylerinde tıbbi durumların tartışılması ve gereğinde hastaları uygun genetik testlere yönlendirmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Günümüzde ilerleyen teknoloji ile birlikte nörolojik hastalıklar kadar genetik hastalıklar da daha iyi anlaşılmaktadır ve tanılanabilmektedir. Önceleri genetik kökenli hastalıkların tanısı sıklıkla indirekt yöntemlerle (örn. metabolik hastalıklarda enzimatik testlerin yapılması gibi) konmaktaydı. İndirekt yöntemler halen önemini korumakla birlikte prenatal tanı açısından genom dizileme gibi yüksek çıktılı yeni nesil dizileme teknolojileri giderek önem kazanmaktadır (6,10,11). Fakat farklı genetik mekanizmalar nedeniyle tüm genetik hastalıklara yönelik tek ve etkin bir genetik test yoktur. Bu nedenle bazı durumlarda klinik öngörü doğrultusunda birçok test yapılması gerekebilir. Ayrıca gelişen yöntemlere rağmen genetik kökenli olduğu düşünülen her hastalık genetik olarak aydınlatılamamaktadır. Hastalar ve ailelerini mutlaka bu bilgiler verilerek yönlendirilmeleri yapılmalıdır.

Dikkat çekici önemli bir nokta ebeveynleri arasında akrabalık olan hastalardan çok daha fazla sayıda olguda genetik etiyolojiden şüphelenilmiş ya da tanılanmış olmasıdır. Ebeveynlerden kalıtılmayan birçok nadir genetik hastalık bilinmektedir. Özellikle kromozomal hastalıklar ve zihinsel engellilik toplumda genellikle *de novo* ortaya çıkan özelliktedir (12). Nadir hastalıkların yeni nesil dizileme yöntemleri ile tanılanabilir hale gelmesi çok sayıda olguda ailesel kalıtımın aile ağacında görülmemesi durumuna dikkatleri çekmiştir. Aile içinde bir hastalığın kalıtımının izlenememesi ilk kez kompleks hastalıklarda tanımlanmış bir durum olmakla birlikte genetik heterojenite, mozaiklik, fenotipik değişkenlik gibi birçok faktör aile içindeki geçişi maskeleyebilir. Bu durum kalıtsallığın kaybolması "missing heritability" olarak tanımlanmıştır (6). Akrabalık resesif kalıtımla ilişkili riski artırır ancak diğer genetik patolojilere etkili değildir. Bu nedenle akrabalık olmayan durumlarda genetik etiyoloji göz ardı etmemek her durumda hastadaki klinik veri ve bulgulara göre yönlenmek gerekir. Hatta çok nadir de olsa birleşik heterozigotluk gibi mekanizmalarla resesif hastalıklar akrabalık olmasa da ortaya çıkabilir (11,13). Bu nedenle klinik ön tanı gerekiyorsa sonuna kadar testlerle araştırılmalıdır.

Çalışma grubunda kesin genetik tanı alan 96 olguda selektif *bias* söz konusudur. Bu hastaların çoğunluğunu dismorfik özellikler nedeniyle genetiğe yönlendirilmiş ve test edilmiştir. Dismorfik özellikler taşımayan ya da akrabalık öyküsü olmayan olgular genetik bölümlerine genellikle yönlendirilmemektir. Genetik laboratuvarlarında ise genellikle kromozomal anomaliler test edilmektedir. Az sayıda laboratuvar ve klinisyen tek gen hastalıklarındaki yeni tanısal gelişmeleri kullanmaktadır. Bu açıdan çok sayıda olguda tek gen hastalığı ön tanısına rağmen genetik başvuruları olmaması ya da gerekli testlerin yapılmamış olması

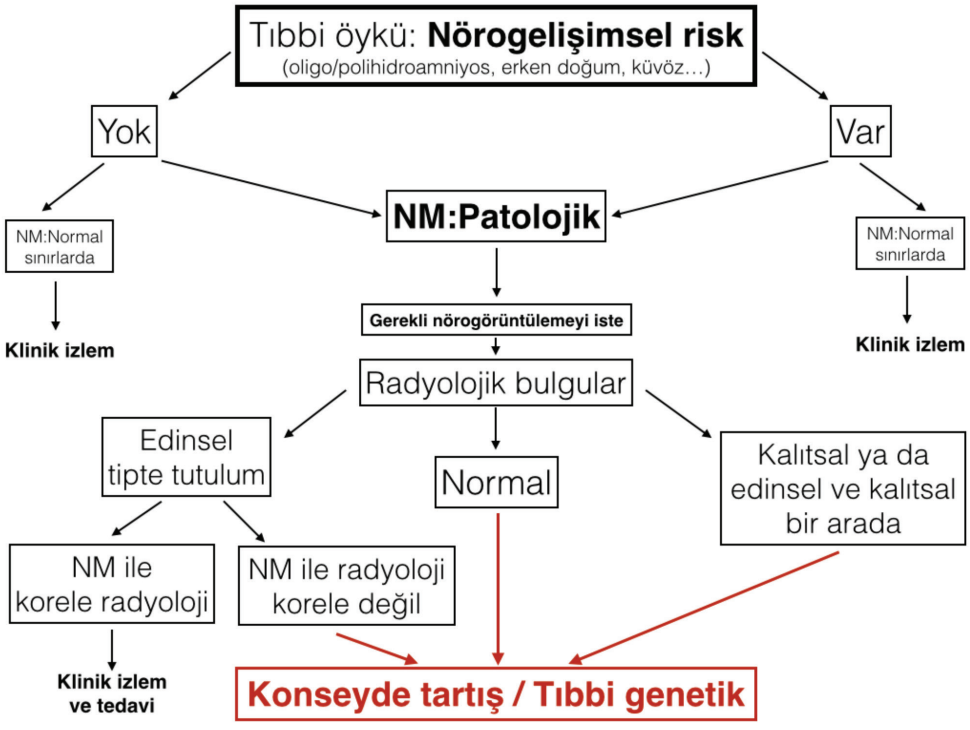
nedeniyle tanı alan grupta kromozomal hastalıklar ön planda yer almaktadır. Diğer bir selektif *bias* tek gen hastalığı olarak tanılanmış 38 hastada izlenmektedir. Bu hastaların 20'sinde resesif geçişli hastalıklar tespit edilmiştir. Bu da akraba evliliği olmayan hastaların genetiğe başvurularının geri planda olması nedeniyle gerçekleşmektedir. Tanılanan dominant hastalıkların tüberozskleroz, spinal müsküler atrofi gibi klinik olarak karakterize edilebilenler olduğu dikkati çekmiştir. Görüldüğü gibi yerleşmiş kalıplar nedeniyle çok sayıda olgu tanısına ulaşamamaktadır. Klinik olarak etiyolojik tanı konulamayan, dismorfik bulguları olmayan nörolojik tutulumlu olgularda ailede akrabalık ya da benzer hastalık olmasına bakılmaksızın tıbbi genetiğe yönlendirilmesinde Şekil 5'teki algoritma kullanılabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Geniş bir hasta grubunda tıbbi belgeler, anamnez, radyolojik bulgular ve klinik özellikler doğrultusunda sınıflama yapılmıştır. Çalışmada en önemli kısıtlılık genetik etiyoloji ön görülen hasta grubunda yeni nesil dizileme yöntemleri başta olmak üzere ileri genetik testlerin uygulanamamış olmasıdır. Bunun başlıca iki nedeni vardır; birincisi bu testlere ulaşımın sınırlı olmasıdır. Testler az sayıda merkezde seçili hastalara uygulanmaktadır. İkincisi ise bu testlerin seçimi ve sonucu ileri derecede yorum gerektiren nitelikte olmasıdır. Nörolojik fenotiplerle ilişkili genetik varyantların yorumu ancak nöroloji ve genetiğin multidisipliner çalışması ile mümkün olmaktadır. Bu sebepler hem çalışmada hem de hastaların etiyolojik tanıya ulaşmasında en önemli kısıtlılık nedenidir.

Sonuç

Çalışmada ortaya konan etiyolojik tanı ve ön tanılar toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Rehabilitasyon merkezlerinde statik ya da yavaş ilerleyici nitelikte bir tutulumla ilişkili sinir sistemi patolojileri nedeniyle hizmet almakta olan bu olgu gruplarının esas olarak nadir nörogenetik hastalıklar, ikincil olarak ise edinsel beyin hasarına ikincil SP şemsiyesi altında toplanan santral sinir sistemi hasarlarından oluştuğu görülmektedir. Nadir nörogenetik hastalıkların her biri tek başına az görülmekle birlikte, tümü birlikte değerlendirildiğinde gerçekte en az edinsel beyin hasarı kadar sık görüldüğü ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. Bu hastalıkları sadece SP olarak adlandırmamak ve mümkünse tanılanmasını sağlamak, tıbbi genetik danışma imkanı sağlayarak aileleri bilgilendirmek, hastaların ve ailelerin yaşam konforunu yükseltmesi ve maddi yük yaratan gereksiz tetkik ve yönlendirmelerin önüne geçilmesini sağlayan sağlık politikası haline getirilebilir.



Şekil 5. Ailede akrabalık ya da benzer hastalık olmasına bakılmaksızın dismorfik bulguları olmayan nörolojik tutulumlu olgularda tıbbi genetik konsültasyonu isteme algoritması

NM: Nörolojik muayene

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Akcakaya NH, Yapıcı Z, Özbek U. Cerebral Palsy and Genetics. Turk J Neurol 2018;24:1-2.
2. Lee RW, Poretti A, Cohen JS, et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. Neuromol Med 2014;16:821-44.
3. No authors listed. The Definition and Classification of Cerebral Palsy. Dev Med Child Neurol 2007;49(Suppl 109):1-44.
4. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. Pediatrics 2006;118:1621-6.
5. Montserrat Moliner A, Waligóra J. The European Union policy in the field of rare diseases. Public Health Genomics 2013;16:268-77.
6. Maroilley T, Tarailo-Graovac M. Uncovering Missing Heritability in Rare Diseases. Genes 2019;10:275.
7. Akman İ, Eldeş Hacıfazlıoğlu N. Nörogelişimsel problemler açısından yüksek riskli bebekler-de erken tanı ve izlem prensipleri. TOTBİD Dergisi 2018;17:405-13.
8. www.tscv.org.tr
9. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Na-tionwide Cohort Study. Pediatrics 2017;139:e20163908.
10. Marshall DA, MacDonald KV, Heidenreich S, et al. The value of diagnostic testing for pa-rents of children with rare genetic diseases. Genet Med 2019;21:2798-806.
11. Akcakaya NH. The Differential Diagnosis of "Tigroid Pattern" on Brain Magnetic Resonance Imaging: A Case Report. Turk J Neurol 2019;25:98-9
12. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related di-sorders. Nat Rev Genet 2016;17:9-18.
13. Yapici Z, Akcakaya NH, Tekturk P, Iseri SA, Ozbek U. A novel gene mutation in PANK2 in a patient with severe jaw-opening dystonia. Brain Dev 2016;38:755-8.