XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Çevrim İçi Kongresi

30 Ekim - 1 Kasım 2020

www.upek2020.org

ONLINE KONGRE

TOPKonline

DÜZENLEME KURULU

Dernek Başkanı
Prof. Dr. Feyza Darendeliler

Kongre Başkanı
Prof. Dr. Nurgün Kandemir

Kongre Sekreterleri
Prof. Dr. Ayfer Alikaşifoğlu
Prof. Dr. Z. Alev Özön
Prof. Dr. E. Nazlı Gönç

Üye
Prof. Dr. Zehra Aycan
Prof. Dr. Cengiz Kara
Doç. Dr. Samim Özen
Doç. Dr. Erdal Eren

30 EKİM CUMA

SALON A		SALON B	
10:15 - 10:30	**AÇILIŞ**		
	Kongre Başkanı *Prof. Dr. Nurgün Kandemir*		
	Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Başkanı *Prof. Dr. Feyza Darendeliler*		
10:30 - 10:45	Hacettepe Çocuk Endokrin Tarihi *Prof. Dr. Z. Alev Özön*		
11:00 - 11:40	Nanoteknolojinin Tıpta Kullanımı *Prof. Dr. Ekmel Özbay*	12:30 - 13:00	**Tartışmalı Poster-Ödüle Aday Bildiriler** **Oturum Başkanları:** *Doç. Dr. Korcan Demir ve* *Prof. Dr. İlknur Arslanoğlu*
13:00 - 14:00	**Obezite ve Diyabet-Sözel Bildiriler** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Damla Gökşen,* *Prof. Dr. Filiz Tütüncüler*	13:00 - 14:00	**Obezite ve Diyabet-Kısa Sözel Bildiriler Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Mehmet Keskin,* *Doç. Dr. Belma Haliloğlu*
15:30 - 16:30	**KONFERANS** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Murat Aydın,* *Prof. Dr. Z. Alev Özön*		
	Genetics of Bone Fragility Disorders *Prof. Dr. Frank Rauch*		
16:45 - 17:45	**Uydu Toplantı** (Novo Nordisk) **Oturum Başkanı:** *Prof. Dr. Z. Alev Özön*		
	Büyüme Hormonu Tedavisini İyileştiren Önemli Faktörler: Uyum, Tedaviye Yanıt, Kalemin Rolü *Prof. Dr. Mohamad Maghnie*		

31 EKİM CUMARTESİ			
SALON A		**SALON B**	
09:00 - 10:15	**Sözel Bildiriler** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Şükran Darcan,* *Prof. Dr. Sibel Kınık*	09:00 - 10:15	**Kısa Sözel Bildiriler** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Hakan Döneray,* *Doç. Dr. Ahmet Anık*
11:00 - 12:00	**KONFERANS** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Nazlı Gönç*		
	Decision Making in DSD Management: Insights from DSD-LIFE Study *Prof. Dr. Anna Nordenström*	13:30 - 14:00	**Tartışmalı Poster-Ödüle Aday Bildiriler** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Ayhan Abacı ve* *Doç. Dr. Erdal Eren*
14:00 - 14:30	**KONFERANS** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Peyami Cinaz,* *Prof. Dr. Ömer Tarım*		
	Tarihsel Sosyolojik Açıdan Çocuktan Erişkine Cinsellik *Prof. Dr. Nilay Çabuk Kaya*		
14:30 - 15:40	**PANEL:** Cinsiyet Hoşnutsuzluğu **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Oya Ercan,* *Prof. Dr. Firdevs Baş*		
14:30 - 14:50	Cinsiyet Hoşnutsuzluğunun Dünü, Bugünü, Yarını *Doç. Dr. Koray Başar*		
14:50 - 15:10	Cinsiyet Hoşnutsuzluğunda Tıbbi Tedavi *Prof. Dr. Feyza Darendeliler*		
15:10 - 15:40	Cinsiyet Hoşnutsuzluğunda Olgu Örnekleri *Doç. Dr. Sinem Akgül,* *Doç. Dr. Zeynep Tüzün*		
16:00 - 17:00	**KONFERANS** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Serap Turan,* *Prof. Dr. Gülay Karagüzel*		
	Current and Emerging Therapeutic Options for Management of Osteogenesis Imperfecta *Prof. Dr. Frank Rauch*		

1 KASIM PAZAR

SALON A		SALON B	
09:00 - 10:30	**Sözel Bildiriler** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Halil Sağlam, Prof. Dr. Bülent Hacıhamdioğlu*	09:00 - 10:30	**Kısa Sözel Bildiriler** *Prof. Dr. Doğa Türkkahraman, Doç. Dr. İhsan Esen*
10:30 - 12:00	**PANEL:** Çocuklarda Tiroid Kanserlerinin Yönetimi **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Selim Kurtoğlu, Prof. Dr. Şükran Poyrazoğlu*		
10:30 - 11:00	Hangi Tiroid Nodülü Malignite Açısından Riskli? *Prof. Dr. Ece Böber*		
11:00 - 11:30	Çocukluk Çağı Tiroid Kanserlerinde Tedavi Prensipleri ve İzlem *Prof. Dr. Nazlı Gönç*		
11:30 - 12:00	Radyoaktif İyot Tedavisi Kime Uygulanmalı? *Prof. Dr. Meltem Çağlar*	12:30 - 13:30	**Tartışmalı Poster-Ödüle Aday Bildiriler** **Oturum Başkanları:** *Doç. Dr. Leyla Akın ve Prof. Dr. Şenay Erdeve*
13:00 - 14:00	**KONFERANS** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Merih Berberoğlu, Prof. Dr. Firdevs Baş*		
	Treatment of non-classic 21 Hydroxylase Deficiency: When? How? Why? *Prof. Dr. Anna Nordenström*		
15:00 - 15:40 Kayıttan	**YUVARLAK MASA** **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Merih Berberoğlu, Prof. Dr. Nurgün Kandemir*		
15:00 - 15:10	Obez Çocuklarda Büyüme Hormonu Testlerini Nasıl Değerlendirelim? *Prof. Dr. Şenay Savaş Erdeve*		
	Nadir Sendromlarda Büyüme Hormonu Kullanımı		
15:10 - 15:20	Prader-Willi Sendromu *Doç. Dr. Leyla Akın*		
15:20 - 15:30	Noonan Sendromu *Prof. Dr. Ayla Güven*		
15:30 - 15:40	Silver-Russel Sendromu *Doç. Dr. Onur Akın*		
15:40 - 15:55	Yuvarlak Masa Tartışma		
17:00 - 18:00	**Uydu Toplantı** (Novo Nordisk) **Oturum Başkanı:** *Prof. Dr. Şükran Darcan*		
	Pediatrik Diyabet Hastalarında Vakalarla Ryzodeg® *Doç. Dr. Gönül Çatlı Doç. Dr. Ayşe Derya Buluş*		
18:00 - 18:15	**Kapanış** *Prof. Dr. Nurgün Kandemir*		

KAYITLI KONUŞMALAR	
KONFERANS **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Rüveyde Bundak, Prof. Dr. Ayfer Alikaşifoğlu*	
Bireyselleştirilmiş Tıp ve Diyabete Uygulanması *Prof. Dr. Nurgün Kandemir*	
PANEL: Tip1 Diyabette Yeni Bilgiler **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Ayşehan Akıncı, Prof. Dr. Zehra Aycan*	
Epidemiyoloji Değişiyor mu? *Prof. Dr. Filiz Çizmecioğlu*	**25 dk**
Tip 1 Diyabet Önlenebilir mi? *Prof. Dr. İlknur Arslanoğlu*	**25 dk**
Tip 1 Diyabette SGLT İnhibitör Tedavisi *Prof. Dr. Aysun Bideci*	**25 dk**
Diyabet Uydu Sempozyumu (Novo Nordisk)	
PANEL: Kalıtsal Ağır İnsülin Direnç Sendromları **Oturum Başkanları:** *Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz, Prof. Dr. Zerrin Orbak*	
İnsülin Reseptör Sinyal Yolağı *Prof. Dr. Ayhan Abacı*	**20 dk**
Primer İnsülin Sinyal Defektleri *Prof. Dr. Serap Semiz*	**25 dk**
Olgularla Lipodistrofiler *Doç. Dr. Samim Özen*	**25 dk**
PANEL **Oturum Başkanları:***Prof. Dr. Ayfer Alikaşifoğlu, Prof. Dr. Enver Şimşek*	
Metabolik Hastalıklarda Boy Kısalığına Yaklaşım *Prof. Dr. Serap Sivri*	**30dk**
X-Linked Hipofosfatemide Tedavi ve İzlem *Prof. Dr. Zeynep Şıklar*	**15dk**
YILLIK **Oturum Başkanları***Prof. Dr. Betül Ersoy, Prof Dr. Bumin Dündar*	**90 dk**
Büyüme *Doç. Dr. Özlem Sangün*	
Obezite *Doç. Dr. Banu Küçükemre Aydın*	
Puberte/Adrenal *Prof. Dr. İlker Tolga Özgen*	
Diyabet *Doç. Dr. Selda Ayça Altıncık*	
Kemik *Doç. Dr. Heves Kırmızıbekmez*	
Tiroid *Prof. Dr. Semra Çetinkaya*	
Akılcı İlaç Kullanımı *Dr. Öğretim Üyesi Doğuş Vurallı Karaoğlan*	**30dk**
PEDİATRİK ENDOKRİNDE YENİ KILAVUZLAR **Oturum Başkanı:** *Prof. Dr. Behzat Özkan*	**40 dk**
Kanser Tedavisinden Sonra Hipotalamus-Hipofiz ve Büyüme Bozukluklarına Tedavi Yaklaşımı (ENDO Kılavuzu) *Prof. Dr. Cengiz Kara*	**20dk**
Boy Kısalığında Tanı, Genetik ve Tedavi (GRS Kılavuzu) *Prof. Dr. Şükran Poyrazoğlu*	**20dk**
ENDOKRİN SÖYLEŞİLER *Koşulsuz desteği ile..*	**15'er dk**
Konular	Konuşmacı
Büyüme hormonu ve skolyoz	Doç. Dr. Ahmet Anık
CGMS sonuçlarını nasıl yorumlayalım?	Doç. Dr. Erdal Eren
Yeni gen keşfinde yolculuk	Prof. Dr. Tülay Güran
Kimde santral hipotiroidi düşünelim?	Prof. Dr. Nihal Hatipoğlu
Kraniyofarenjiyomda BH tedavisi	Doç. Dr. Korcan Demir

SS-001 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Erkek Yetiştirilen 46,XX Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazili Olguların Değerlendirilmesi: Uzun Dönem İzlem Sonuçları

Senay Savas Erdeve[1], Zehra Aycan[2], Semra Çetinkaya[1], Pınar Öztürk[3], Firdevs Baş[3], Şükran Poyrazoğlu[3], Feyza Darendeliler[3], Elif Özsu[2], Zeynep Şıklar[2], Meliha Demiral[4], Edip Ünal[4], Mehmet Nuri Özbek[4], Fatih Gürbüz[5], Bilgin Yüksel[5], Olcay Evliyaoğlu[6], Nesibe Akyürek[7], Merih Berberoğlu[2]
[1]SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[4]Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[6]İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[7]SBÜ, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği

GİRİŞ: Bilindiği üzere 46,XX karyotipli KAH'li hastaların erken tanı alması koşulunda kız cinsiyette yetiştirilmesi önerilir. Bununla birlikte tanıda ciddi virilize (Prader 4-5) olan veya geç tanı alan hastaların ailelerinin de talebi ile erkek cinsiyette yetiştirildiği bilinmektedir. Ciddi virilize hastaların yetiştirildikleri cinsiyete dair ileri yaşlardaki yaşam kalitelerinin incelendiği çalışma sayısı azdır. Birçok çalışmada cinsel kimlik ve cinsiyet rolünü benimsemede erken cinsiyet tayininin önemine değinilmiştir. Gerçekte, başlangıç cinsiyet ataması (uygun ailesel ve sosyal destek ile birlikte) cinsel kimlik ve cinsiyet rolünü benimsemede en önemli faktör olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız erkek olarak yetiştirilen 46,XX karyotipe sahip KAH'li hastaların tanı dönemlerindeki bulgularını ve uzun dönem klinik, cerrahi ve psikososyal sonuçlarını araştırmak, cinsel kimlik ve cinsiyet roller hakkında fikir sahibi olmaktır.
METOma için oluşturulan ulusal veri tabanına (Çedd Net) erkek yetiştirilen 46,XX karyotipli KAH'li hastaların verilerinin kaydedilmesi istenildi.
BULGULAR: Yedi çocuk endokrinoloji merkezinden 44 olguya ait veri girişi yapıldı. İki olgu Suriyeli'ydi. Kırk dört olgunun %68.1'si (n=30) 21 hidroksilaz eksikliği, %31.8'si (n=14) 11 beta hidroksilaz eksikliğiydi. Olguların %18.1'i (n=8) yenidoğan döneminde, %13.6'sı (n=6) süt çocukluğu döneminde, %68.1'ü (n=30) çocukluk ve adolesan dönemde tanı almıştı. Kırk iki olgu (%95.4) ciddi virilizasyon (evre 4+evre 5) gösterdi. Sadece iki olgu prader evre 3 virilizeydi. Tüm grubun %79.5'u (n=35) basit virilizan KAH idi. Tüm olgulara glukokortikoid tedavi başlanılmıştı. Bu tedavi olguların %65.1'inde fizyolojik hidrokortizon tedavisi, %34.8'inde hidrokortizon eşdeğeri preparatlarla yapılmıştı. Tüm grupta 14 olguda (%31.8) meme gelişimi olmuş ve 4 olgu opere edilmişti. Yedi olguya (%15.9) testis protezi takılmıştı. On sekiz yaşını geçen 15 olgu vardı, bunlar arasında evlenen yoktu. Tüm olgularda kız cinsiyete ilgi duyulduğu ifade edildi. Yirmi olgunun kız arkadaşı vardı. İki olgu erkek cinsel kimliğinden memnun değildi. Tüm grupta final boy 132.8-160 cm aralığındaydı.
SONUÇ: Erkek yetiştirilen 46,XX KAH'li olguların büyük bir kısmının ciddi virilize oldukları görüldü. Erkek yetiştirilen olguların büyük bir kısmında erkek cinsiyet rolünün benimsendiği ve cinsel kimlik problemi yaşanmadığı görüldü. Bu grupta boy kısalığının yaşam kalitesini etkileyebilecek bir sorun olabileceği düşünüldü. Bu hastaların izleminde gonadektomi ve testis protezi konulması ile ilgili rutin bir uygulamanın olmadığı, her olgu için bireysel izlem yapıldığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: 46,XX, konjenital adrenal hiperplazi

SS-002 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Türkiye'de Konjenital Adrenal Hiperplazi için Yenidoğan Taraması: 241.083 Bebekle Genişletilmiş Pilot Çalışmanın Sonuçları

Tülay Güran[1], Başak Tezel[2], Meltem Didem Çakır[3], Ayşehan Akıncı[4], Zerrin Orbak[5], Mehmet Keskin[6], Beray Selver Eklioğlu[7], Alev Özön[8], Mehmet Nuri Özbek[9], Gülay Karagüzel[10], Nihal Hatipoğlu[11], Fatih Gürbüz[12], Filiz Mine Çizmecioğlu[13], Cengiz Kara[14], Enver Şimşek[15], Firdevs Baş[16], Murat Aydın[14], Feyza Darendeliler[16]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, İstanbul
[2]T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara
[3]Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Mersin
[4]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Malatya
[5]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Erzurum
[6]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Gaziantep
[7]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Konya
[8]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Ankara
[9]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Gaziantep
[10]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Trabzon
[11]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Kayseri
[12]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çccuk Endokrinoloji BD, Adana
[13]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Kocaeli
[14]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Samsun
[15]Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Eskişehir
[16]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, İstanbul

GİRİŞ: Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü, 2017 yılında Türkiye'nin dört kentinde doğuştan adrenal hiperplazi (KAH) için ilk pilot tarama programını başlatmış ve on dört şehirde 2018'de tarama stratejisinde hafif bir değişiklikle programı genişletmiştir. AMAÇ: Genişletilmiş çalışmanın performansını değerlendirmek ve önceki sonuçlarımızı güncellemek. YÖNTEMLER: Retrospektif, tanımlayıcı çalışma olup Mayıs-Aralık 2018 tarihleri arasında doğan 14 şehirden ≥32 gebelik haftası ve ≥1500 gr doğum ağırlığı olan yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edilmiştir. Tarama protokolü, önceki pilot çalışmada uygulandığı gibi bir örnek iki katmanlı test içermektedir. İlk aşamada, 17α-hidroksiprogesteron (17-OHP), 3-5 günlük yaşamda elde edilen kurutulmuş kan örneklerinde (DBS) floroimmünoanaliz ile ölçülmüştür. Pozitif başlangıç taraması olan olgular, 17-OHP, 21-deoksikortizol (21-S), kortizol (F), 11-deoksikortizol ve androstenedionu ölçmek için sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi yöntemi kullanılarak DBS'de steroid profilleme ile test edilmiştir. Steroid oranı (21-S + 17-OHP) / F değeri ≥ 0.7 (önceki ≥ 0.5 kesme değeri yerine) olan bebekler tanı değerlendirmesi için pediatrik endokrinoloji kliniklerine yönlendirilmiştir. BULGULAR: Değerlendirilen dönemde 241.083 yenidoğan tarandı. Klinik değerlendirme için birinci basamakta pozitif olan 12.321 (% 5.11) bebek için ikinci kademe testi uygulandı ve bunların 880'i (% 0.36) kliniğe yönlendirildi, bunlardan 20 olguya KAH teşhisi konuldu (10 kadın, 10 erkek). On altı olguda klasik 21-hidroksilaz eksikliği (21-OHD) KAH (12 olgu tuz kaybettiren ve 4 olgu basit virilizasyon) tanısı konuldu, dört olgu 11β-hidroksilaz eksikliği (11β-OHD) KAH ile tanımlandı. Tuz kaybettiren KAH olan hiçbir olgu yenidoğan taraması ile gözden kaçmamıştır (duyarlılık % 100 idi). Tarama yapılan popülasyonda klasik 21-OHD ve 11β-OHD insidansı sırasıyla 1: 15.067 ve 1: 60.270 saptanmıştır. SONUÇ: Türk yenidoğan KAH taraması, 21-OHD ve 11β-OHD'nin erken teşhisinde, bu hastaların gelecekte daha iyi bakım yapılmasına olanak tanıyan ikinci basamak testi olarak steroid profillemenin kullanılmasıyla etkin bir şekilde tanı almalarına yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Adrenal Hiperplazi, yenidoğan taraması, 21 hidroksilaz eksikliği

SS-003 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Aldosteron sentaz eksikliği tanılı 16 hastanın klinik seyri: çok merkezli çalışma

Buşra Gürpınar Tosun[1], Yasemin Kendir Demirkol[2], Tuba Seven Menevşe[1], Mehmet Nuri Özbek[3], Selda Ayça Altıncık[4], Jamala Mammadova[5], Atilla Çayır[6], Esra Döğer[7], Elvan Bayramoğlu[8], Özlem Nalbantoğlu[9], Gül Yeşiltepe Mutlu[10], Serap Turan[1], Abdullah Bereket[1], Tülay Güran[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul
[2]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği, İstanbul
[3]SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, Diyarbakır
[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, Denizli
[5]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, Samsun
[6]SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, Erzurum
[7]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, Ankara
[8]SBÜ İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İstanbul
[9]SBÜ Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[10]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul

GİRİŞ: Aldosteron sentaz (AS) eksikliği, *CYP11B2* genindeki biallelik mutasyonlara bağlı gelişen, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde izole mineralokortikoid eksikliğine bağlı kusma, dehidratasyon, hiponatremi, hiperkalemi ve büyüme geriliğine neden olan nadir bir hastalıktır. Uygun tedavi ile elektrolit dengesizliğinin hızla düzeldiği, büyümede yakalama gözlendiği ve hastalığın şiddetinin yaşla birlikte azalıp erişkin dönemde sıklıkla tedavisiz izlendikleri bildirilmektedir. AMAÇ: AS eksikliği olan 16 hastanın klinik ve moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi, tedavinin büyümeye etkisi ve tedavi ihtiyacı ortadan kalkan hastaların steroid profillerindeki değişimin araştırılması amaçlanmıştır. Hastalar ve YÖNTEM: Dokuz farklı pediyatrik endokrinoloji merkezinde izlenen, klinik ve laboratuvar bulguları ile AS eksikliği tanısı almış 16 hasta (8 kız) çalışmaya dahil edildi. Hastalarin *CYP11B2* gen analizleri ve kütle spektrometrisi ile steroid hormon profilleri değerlendirildi. BULGULAR: Hastaların başvuru yaşı 95.7±66.1 gün (ortanca: 92.5, aralık: 12 – 243) idi. En sık başvuru yakınması yetersiz tartı alımı (n=9, %56.3) olarak saptandı. İlk değerlendirmedeki vücut ağırlığı ortalaması -2.57±1.04 SDS (ortanca: -2.66, aralık: -4.4 ve -0.59), boy ortalaması -1.52±1.2 SDS (ortanca: -1.62, aralık: -3.02 ve -0.65) idi. Tüm hastalarda hiponatremi ve hiperpotasemi mevcuttu. (Tablo 1). Fludrokortizon başlama yaşı 3.56±2.33 ay (aralık: 0.87 – 8.30) idi. İzlemde 10 hastanın tedavi ihtiyacı devam ederken, 6 hastanın (%37.5) fludrokortizon tedavisi kesilmişti. Tedavisi kesilen hastalardan birinde üç ay sonra ishal, kusma ile başvurusunda hiponatremi (Na=130 mEq/L) saptanması üzerine tedavi tekrar başlanmıştı. Tedavisi kesilen beş hastanın ortalama tedavi kesilme yaşı 5.42±2.02 yıl (aralık: 2.21 - 7.51) idi. Tedavisi kesilen hastaların tedavi öncesi ve remisyonda iken yapılan steroid hormon analizlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2). Hastaların tedavi sonrası ortalama 1.8±0.81 ayda (aralık 0.5 – 3.03) yaşına uygun ağırlık artış hızını (20-30 gram/gün), ortalama 2.23±0.99 ayda (aralık:0.5 – 4.13) boy uzama hızını yakaladıkları görüldü. On dört hastanın ağırlığı ortalama 5.16±2.4 ayda (aralık: 1.37 – 11.23) -2 SDS'ye ulaştı. On üç hastanın boy büyüme eğrisinde yaşına ve cinsiyetine göre normalin alt sınırını (3. persentil, -2 SDS) yakaladığı görüldü (yaş ortalaması 5.25±2.7 ay [aralık: 1.37 – 11.23]; n=11) (Şekil 1). Son değerlendirmedeki vücut ağırlığı ortalaması -0.6±1.76 SDS (ortanca: -0.31, aralık: -5,59 ve 1.22), boy ortalaması -1.12±1.57 SDS (ortanca: -0.86, aralık: -5.32 ve 0.64) idi. *CYP11B2* geninde 13 hastada homozigot (%81.2), üç hastada bileşik heterozigot (%18.8) mutasyon saptandı. En sık saptanan mutasyon c.554C>T (p.Thr185Ile) idi (n=7, %43.8). Altı hastada *novel* mutasyon saptandı. SONUÇ: Aldosteron sentaz eksikliği hastalarında mineralokortikoid tedavisi ile elektrolit değerleri hızla normale dönmekte ve çoğu hasta kısa sürede yaş ve cinsiyetine uygun boy ve ağırlık değerlerini yakalamaktadır. Yaşla birlikte tedavi ihtiyacı azalıp ortadan kalkabilmektedir. Ancak bu durum steroid hormonlarının düzelmesinden çok fizyolojik adaptasyon mekanizmalarının gelişmesi ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Aldosteron sentaz, CYP11B2, Hiperkalemi, Hipoaldosteronizm, Hiponatremi

Tablo 1. Aldosteron sentaz eksikliği tanılı hastaların başvurudaki klinik, laboratuvar ve moleküler özellikleri

Aile	Hasta/ Cinsiyet	CYP11B2 gen mutasyonu	Yaş (gün)	Boy (SDS)	Ağırlık (SDS)	Belirti ve Bulgular	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Renin (pg/mL)	PRA (ng/ mL/ sa)	Aldosteron (pg/mL)	Fludrokortizon Dozu (µg/gün)	Tuz (mEq/ kg/gün)	Maksimum Fludrokortzon Dozu (µg/gün)
A1	H1/K	c.554C>T p.Thr185Ile Hom.	25	-	-3.46	Dehidratasyon, hipotoni, mikrosefali	125	7.7	>150	-	192	100	3.5	200
A1	H2/E	c.554C>T p.Thr185Ile Hom.	243	-2.96	-1.34	Yetersiz tartı alımı, dehidratasyon	128	6	-	-	-	200	6.92	200
A2	H1/K	c.365+1G>T p.? Hom.	114	-1.45	-3.46	Yetersiz tartı alımı, kusma, hipotoni	128	5.7	-	32.2	39.3	50	-	100
A3	H1/K	c.554C>T p.Thr185Ile Hom.	109	-1.31	-3.01	Yetersiz tartı alımı	126	6.5	1100	-	199	200	5.1	200
A4	H1/E	c.554C>T p.Thr185Ile Hom.	119	-2.01	-2.63	Kusma, halsizlik, huzursuzluk	121	6	>150	-	144	50	4	200
A4	H2/K	c.554C>T p.Thr185Ile Hom.	143	0.12	-2.69	Yetersiz tartı alımı	128	5.4	-	64	290	100	6	100
A5	H1/K	c.554C>T p.Thr185Ile Hom.	76	0.65	-2.1	Yetersiz tartı alımı, dehidratasyon	126	6.4	-	1.15	191.5	100	4	100
A6	H1/K	c.763G>T p.Glu255* Hom.	208	-2.64	-4.05	Yetersiz tartı alımı, kusma, dehidratasyon	129	5.1	42.3	-	-	100	6.5	100
A7	H1/E	c.583T>C p.Tyr195His * Hom.	70	-	-2.85	Polidipsi, dehidratasyon	127	6.5	>150	-	>10	50	3	100
A7	H2/E	c.583T>C p.Tyr195His * Hom.	41	-1.8	-1.66	Diyare, dehidratasyon	118	6.5	-	10.4	29.7	200	14	200
A8	H1/E	c.788T>A p.Ile263Asn * Hom.	138	-1.06	-2.26	Kusma, ateş yüksekliği, dehidratasyon	127	5.82	-	8.62	62.2	100	6.5	100
A8	H2/E	c.788T>A p.Ile263Asn * Hom.	23	-1.07	-1.07	Yetersiz tartı alımı	125	7.48	-	114	114	100	4.8	150
A9	H1/K	c.1200+1G>A p.? Hom.	62	-3.06	-3.06	Kusma, beslenme azlığı	131	7.31	-	168.2	81.62	200	3	200
A10	H1/K	c.390C>G/ c.593_595del p.Phe130Leu/p. Glu198del * Komp. hetero.	112	-4.4	-4.4	Yetersiz tartı alımı, büyüme geriliği	129	5.9	>150	-	<3.7	20	10.8	100
A11	H1/E	c.788T>A/ c.1122-18G>A p.Ile263Asn/p.? Komp. hetero.	12	-2.58	-2.58	Yetersiz tartı alımı	128	7.2	>150	-	<3.7	100	7	300
A12	H1/E	c1015-1029del15bp * Hom.	36	-0.59	-0.59	Yetersiz tartı alımı, dehidratasyon	115	6.9	371.6	-	4.08	100	14.5	300

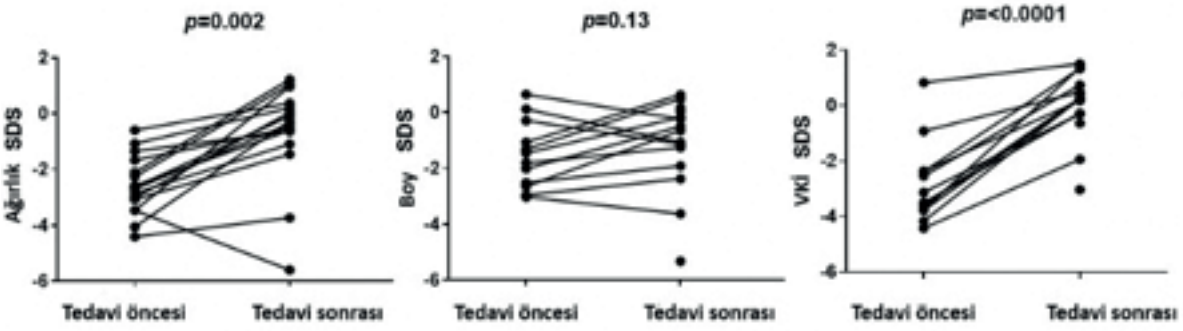
*Hom:homozigot, Komp.hetero.: Compound (birleşik) heterozigot, PRA: Plazma renin aktivitesi, E: Erkek, K: Kız *Daha önce*

*tanımlanmamış mutasyonlar * ile işaretlenmiştir. *PRA normal aralık 1-6.5 ng/mL/sa *Renin normal aralık: 0.8-16.5 pg/mL*

Tablo 2.

	Tedavi Öncesi (n=7)	Tedavi Öncesi (n=7)	Tedavi Öncesi (n=7)	Remisyon (n=5)	Remisyon (n=5)	Remisyon (n=5)	
	Median	IQR1	IQR3	Median	IQR1	IQR3	p
11-Deoksikortikosteron (ng/mL)	0.701	0.144	0.912	0.212	0.1365	0.3395	0.08
Kortikosteron (ng/mL)	38.77	20.2	55.97	13.45	10.89	26.51	0.14
Aldosteron (ng/mL)	0.035	0.005	0.071	0.063	0.003	0.074	0.72
Kortizol (ng/mL)	139.1	45.13	171.9	100.5	64.67	181.6	0.92
Na	128	122.5	129	139	138	139	0.0007
K	6.5	6.2	7.05	4.6	4.6	4.7	0.0003

Şekil 1.Tedavi öncesi ve sonrası ağırlık, boy, VKİ değişimi



SS-004 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Steroid 11β-hidroksilaz eksikliği olan 100 çocuk hastanın klinik bulgularının genetik ve adrenokortikal hormon profili ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Melek Yıldız[1], Emregül Işık[2], Serap Turan[3], Mehmet Keskin[4], Mehmet Nuri Özbek[5], Firdevs Baş[6], S.Ahmet Uçaktürk[7], Muammer Büyükinan[8], Cengiz Kara[9], Lise Barnard[10], Hasan Önal[1], Feyza Darendeliler[6], Atilla Çayır[11], Edip Ünal[5], Ahmet Anık[12], Tuğba Çetin[13], Fatma Dursun[14], Gönül Çatlı[15], Didem Helvacıoğlu[3], Zehra Yavaş Abalı[3], Tuğba Barış[16], Ali Yaman[17], Karl Storbeck[10], Goncagül Haklar[17], Abdullah Bereket[3], Tülay Güran[3]
[1]Kanuni Sultan Süleyman EAH, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, İstanbul
[2]Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Gaziantep
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul
[4]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Gaziantep
[5]Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bölümü, Diyarbakır
[6]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul
[7]Ankara Şehir Hastanesi/Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Ankara
[8]Konya EAH, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Konya
[9]Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul
[10]Stellenbosch Üniversitesi, Biyokimya Bilim Dalı, Western Cape, Güney Afrika
[11]Erzurum Bölge EAH, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bölümü, Erzurum
[12]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, Aydın
[13]Şanlıurfa EAH, Çocuk Endokrinolojisi Bölümü, Şanlıurfa
[14]Ümraniye EAH, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bölümü, İstanbul
[15]Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir
[16]Gelişim Genetik Tanı Merkezi, İstanbul
[17]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Steroid 11β-hidroksilaz eksikliği (11β-OHE) konjenital adrenal hiperplazinin nadir sebeplerinden biridir. *CYP11B1* genindeki biallelik mutasyonlar 11β-OHE`ne yol açmaktadır. 11β-OHE`nin klinik özellikleri 46, XX cinsiyet gelişim bozukluğu, kemik yaşında ilerilik, periferik puberte prekoks, kısa final boy ve hiporeninemik hipokalemik hipertansiyondur. 11β-OHE`nin dünyada bildirilen prevalansı 1:100.000-200.000, ülkemizde ise yaklaşık 1:60.000`dir. Hafif 11β-hidroksilaz eksikliği nonklasik (NK) 11β-OHE`e yol açar. NK 11β-OHE olguları hayatta kalmak için glukokortikoidlere ihtiyaç duymaz, hipertansiyon gözlenmez. Bu hastalar hafif virilizasyon, periferik puberte prekoks, hirsutizm veya adet düzensizliği sebebiyle tanı alırlar. 11β-OHE klinik ve laboratuvar bulguları ile 21 hidroksilaz eksikliğiyle karışabilir.

AMAÇ: 11β-OHE tanısı genetik olarak doğrulanmış 100 hastanın klinik bulgularının steroid profili ve moleküler özellikleri ile ilişkisi değerlendirildi.

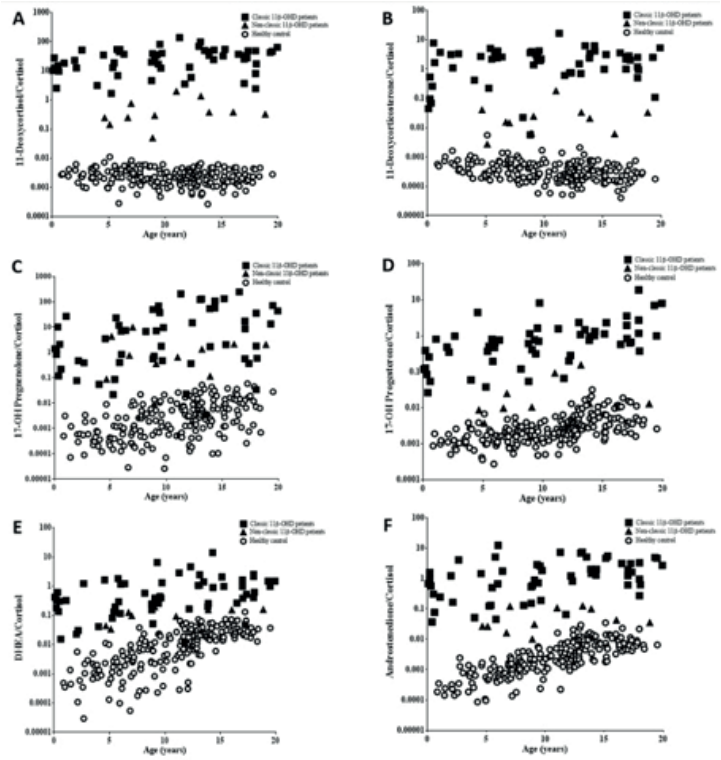
YÖNTEM: Klinik olarak 11β-OHE ile izlenen hastaların moleküler tanıları *CYP11B1* gen analizi ile doğrulandı. Klinik bilgileri dosyalarından edinildi. Hidrokortizon tedavilerine 48 saat ara verilerek alınan plazma örneklerinde 17 steroid hormonu likit kromotografi kütle spektrometri yöntemi ile çalışıldı. Analizler GraphPad Prism v7 istatistik programı ile değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 52`sinde karyotip 46, XX, 48`inde 46, XY ve 89`u klasik (K), 11`i NK 11β-OHE idi. Medyan tanı yaşları K 11β-OHE`de 1.5[min-maks:0.01-12], NK 11β-OHE`de 6.4[min-maks:4.5-15.8] yıl idi (p<0.0001). On sekiz hasta ilk olarak 21-hidroksilaz eksikliği tanısı ile izlenmiş ve bunların 5`ine fludrokortizon tedavisi verilmişti. Tüm hastalar hidrokortizon tedavisi alıyordu. K 11β-OHE olan hastaların %45`i ayrıca antihipertansif, %20`si GnRH analoğu, 3`ü aromataz inhibitörü tedavileri almıştı. Antihipertansif başlama yaşları (medyan [min-maks]) 8.1[1.5-16] yıl idi. Hastaların başvuru anında takvim yaşı/kemik yaşı oranları K 11β-OHE`de NK 11β-OHE`e göre daha yüksekti (sırasıyla 2.81 ve 1.55 p=0.03). Hastaların final boyları (medyan [min-maks]) kızlarda (n=19) 153[136.2-162], erkeklerde ise (n=21) 162[141-175] cm, hedef boya göre düzeltilmiş final boy (final boy SDS-hedef boy SDS) medyan değerleri kızlarda -1.07, erkeklerde -1.18 SDS idi. Final boy ve hedef boya göre düzeltilmiş final boy SDS değerleri K ve NK olgularda farklı değildi (sırasıyla p değerleri 0.11 ve 0.91). Hastalarda toplam 27 farklı mutasyon saptanıp bunların 12 tanesi novel idi. En sık görülen 4 mutasyon; p.Asn394Argfs*37 (n=26), p.Leu299Pro (n=18), p.Thr318= (n=10) ve p.Arg141* (n=8) idi. NK 11β-OHE`e yol açan mutasyonlar; p.Val316Met, p.Leu489Ser, p.Arg143Trp, p.Arg143Pro, p.Pro94Leu, p.Ala297Val, p.Arg412Leu ve c.799+2T>C idi. 11β-OHE olgularının steroid hormon profilleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında en belirgin farklılıklar kortizol, kortizon, mineralokortikoid ve androjen öncülleri arasında olup DHEA yüksekliği belirgin değildi (Tablo 1). Hastalarda 11OH-androstenedion ve 11OH-testosteron ölçülemeyecek kadar düşüktü. K ve NK 11β-OHE olgularında steroid hormonların yaş ve cinsiyetlerine göre hesaplanan SDS'leri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıkların kortizol, kortikosteron, 11-deoksikortizol, 11-deoksikortikosteron ve kortizon değerlerinde olduğu görüldü (Tablo 2). Mineralokortikoid öncüllerinin kortizol düzeylerine oranı K ve NK 11β-OHE olgularını birbirinden başarılı şekilde ayırmakla birlikte androjen öncüllerinin kortizol düzeylerine oranında bu net ayrım gözlenmedi (Şekil 1).

SONUÇLAR: NK 11β-OHE olguları K olgulara göre çok daha düşük mineralokortikoid öncülleri ve yüksek kortizol değerleri gösterir. Bu durum NK olgularda hipertansiyonun görülmemesini ve daha geç tanı almalarını açıklar. Bununla birlikte NK 11β-OHE hastalarında bile 17OH-pregnenolon ve androstenedionun çok yüksek olması ve periferal aromatizasyonu hastalardaki kemik yaşı ileriliği ve kısa final boyu açıklayabilir. Klinik bulguları birbirine çok karışan 11β-OHE ve 21-hidroksilaz eksikliği ayırıcı tanısında 11OH-androstenedion ve 11OH-testosteron ölçümü kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: 11β-hidroksilaz eksikliği, CYP11B1, konjenital adrenal hiperplazi, steroid

Klasik ve nonklasik 11β-OHE olguları ve sağlıklı kontrollerde steroid hormonların kortizole göre düzeltilmiş değerlerinin karşılaştırılması



11β-OHE olgularında steroid hormonların sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

STEROİD HORMON	11β-OHE HASTALARI (n=100)					SAĞLIKLI KONTROLLER (n=206)						
(ng/mL)	Min	25%	Median	75%	Max	Min	25%	Median	75%	Max	p	Kat farkı (X)
Aldosteron	0.004	0.039	0.088	0.137	2.417	0.001	0.006	0.016	0.04	1.055	0.0001	5.5
Kortizol*	0.134	2.116	3.765	10.46	147.3	28.96	72.37	103.9	155.4	270.5	<0.0001	0.036236766
Kortikosteron*	0.005	0.1	0.328	0.791	12.74	1.093	3.224	5.031	7.345	52.95	<0.0001	0.065195786
11-Deoksikortizol*	0.065	23.77	103.3	155	287.8	0.023	0.133	0.2545	0.44	2.845	<0.0001	405.8939096
Androstenedion	0.057	1.348	5.686	8.9	33.88	0.005	0.1088	0.25	0.715	2.672	<0.0001	22.744
Testosteron	0.013	0.241	0.745	2.15	34.41	0.004	0.018	0.035	0.06125	1.43	0.0068	21.28571429
11-Deoksikortikosteron*	0.005	1.577	7.209	11.93	42.33	0.007	0.037	0.0945	0.355	9.534	<0.0001	76.28571429
DHEA	0.058	1.019	2.459	4.831	64.37	0.005	0.2275	1.046	2.445	12.74	<0.0001	2.350860421
17OH-Pregnenolon	-0.983	1.419	18.17	146.6	1306	0.003	0.05675	0.2155	0.8463	6.419	<0.0001	84.31554524
17OH-Progesteron	0.047	0.855	1.788	4.372	39.8	0.024	0.1375	0.295	0.4715	2.206	<0.0001	6.061016949
Progesteron	0.018	0.135	0.445	0.828	11.08	0.004	0.029	0.0585	0.1093	16.85	0.0015	7.606837607
Androsteron	0.009	0.564	1.466	2.92	19.42	0.002	0.0315	0.1195	0.4743	6.881	<0.0001	12.26778243
Pregnenolon	0.001	0.1655	1.333	3.443	23.96	0.001	0.01275	0.0465	0.1615	9.428	<0.0001	28.66666667
21-Deoksikortizol	0	0.01475	0.037	0.09725	35.75	8.624	18.01	24.25	29.59	55.06	0.0372	0.001525773
Kortizon*	0.029	1.29	2.698	16.41	145.9	0.001	0.016	0.0445	0.1043	0.913	<0.0001	60.62921348
Desimal yaş (yıl)	0.07397	0.07397	9.726	16.26	20.82	0.84	7.108	11.48	13.9	19.5	0.9354	0.847212544

Klasik ve nonklasik 11β-OHE olgularında steroid hormonların yaş ve cinsiyetlerine göre hesaplanan SDS değerlerinin karşılaştırılması

STEROİD HORMON	KLASİK 11β-OHE VAKALARI (n=89)		NONKLASİK 11β-OHE VAKALARI (n=11)		
(ng/mL)	Mean SDS	SD	Mean SDS	SD	p
Aldosteron	0.992374	1.672481	1.078245	0.7576927	0.131
Kortizol*	-2.05296	0.156456	-1.37424	1.1963845	<0.0001
Kortikosteron*	-1.17065	0.473724	-0.82797	0.9061956	0.0231
11-Deoksikortizol*	424.4059	327.4377	342.6426	295.19048	0.0059
Androstenedion	37.54139	59.65308	29.75734	24.41969	0.1831
Testosteron	5.949791	12.23054	5.304779	6.0159113	0.3714
11-Deoksikortikosteron*	186.3097	198.8928	202.5269	207.14111	0.022
DHEA	5.60511	14.61745	5.631159	6.4962041	0.7269
17OH-Pregnenolon	110.6683	252.8474	104.3927	107.52203	0.9857
17OH-Progesteron	13.07556	22.44766	13.24007	10.169562	0.3087
Progesteron	2.433837	3.92158	2.205758	1.7647667	0.1996
Androsteron	3.450007	5.788418	2.443474	2.6747151	0.2063
Pregnenolon	8.731518	28.17192	11.78936	11.463521	0.6603
21-Deoksikortizol	8.359725	53.76009	16.64838	23.728418	0.6179
Kortizon*	-2.18893	2.733177	-0.97533	2.7298123	0.0003

SS-005 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Sendromik Olmayan Erken Over Yetmezlikli Olgularda Yeni Nesil Dizi Analizi ile Sorumlu Genler

Eren Er[1], Semih Aşıkovalı[2], Hatice Özışık[3], Damla Gökşen[1], Hüseyin Onay[2], Füsun Saygılı[2], Şükran Darcan[1], Samim Özen[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Erken over yetmezliği (EOY), 40 yaşından önce olarak gelişen over yetmezliği olarak tanımlanır. Bu bozukluk, genetik, otoimmunite, çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar veya iyatrojenik nedenlerek bağlı olarak görülebilmektedir. Genetik nedenli EOY'nin etiyolojisi oldukça heterojendir.

AMAÇ: Sendromik olmayan EOY tanısı ile takip edilen olguların moleküler genetik nedenlerinin yeni nesil dizi analizi temelli gen paneli ile araştırılması ve genotip ve fenotip ilişkisinin kurulması amaçlanmıştır. YÖNTEM: Bu çalışmamızda, Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Genetik Hastalıkları, İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalları tarafından EOY tanısı ile takip edilen 14-40 yaş aralığında 23 olgu dahil edildi. 46, XX kromozom yapısına sahip, 40 yaşından önce primer amenore ya da sekonder amenore, yüksek FSH (> 40 IU / mL) ile düşük anti-müllerian hormon düzeyleri (<0,03 ng/ml) olan olgular çalışmaya alındı. Antikanser tedavisi, pelvik cerrahi, over enfeksiyonu ve / veya otoimmün hastalık geçmişi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Moleküler genetik analizler Illumina Nextseq550 platformunda Trusight One kiti ile hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi yöntemi ile yapıldı. Panelin içerdiği EOY ile ilişkili olabilecek genlerdeki varyantlar filtreleme yöntemi ile analiz edildi. Saptanan varyantların patojeniteleri "American College of Medical Genetics and Genomics " (ACMG) kriterleri doğrultusunda belirlendi. BULGULAR: Olguların ortanca yaşı 17,8 (14,0-24,3) yıl, 12 (%52) olgu 18 yaşından önce başvurmuş idi. Olguların 15'inde (%65) anne baba arasında akrabalık 2'sinde (%8,6) ailede benzer öyküye sahip birey mevcuttu. Ortalama ağırlık SDS (standart deviasyon skoru): -0,5 ±1,3, ortalama boy SDS: -0,3 ±1,7, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) SDS: -0,0 ±1,4 saptandı. Olguların 4'ünde boy kısalığı mevcuttu ve bu hastaların 3'ü büyüme hormonu tedavisi almıştı. Olguların ortalama FSH düzeyi 82,73 ±35,21 IU/ml idi. Hastaların 2'sinde (%8,6) daha önce EOY yaptığı kanıtlanmış genlerde mutasyon saptandı. Bunlardan biri FIGLA geninde homozigot c.339T>G (p.Tyr113Ter) diğeri ise PSMC3IP geninde homozigot c.215T>C (p.Phe72Ser) varyantları idi. Ayrıca bir (%4.3) olguda daha önce EOY moleküler etiyolojisinde oligogenik kalıtımda sorumlu olası gen olarak saptanmış CHD7 geninde heterozigot c.5420A>G (p.Asn1807Ser) varyantı saptandı. Mutasyon saptanmayan olgularda tüm ekzom/genom dizi analizi ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ile ileri genetik analizler devam etmektedir.

SONUÇ: Oldukça heterojen genetik temele sahip EOY'nin moleküler genetik tanısını belirlemede yeni nesil dizi analizi teknolojileri temelli gen panelleri kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Erken over yetmezliği, aday genler, yeni nesil dizi analizi

SS-007 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

RSPRY1 İlişkili Spondiloepimetafizyel Displazide Transkriptomik Yaklaşım

Beren Karaosmanoğlu[1], Ekim Zihni Taşkıran[1], Özlem Pelin Şimşek Kiper[2], Eda Gülen Ütine[2]
[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Grubumuz iskeletin genetik hastalıklarını araştırma adına yapmış olduğu çalışmalardan bir tanesinde tüm ekzom dizileme (WES) yöntemi ile "boy kısalığı, fasiyal dismorfizm, kısa dördüncü metatarsal kemik, zihinsel yetersizlik ve/veya kraniyosinostozis ile beraber progresif spondiloepimetafizyel displazi" (OMIM 616723) fenotipine yol açan RSPRY1 geninde 2 farklı ailede yeni mutasyonlar saptamıştır. RSPRY1'in işlevi henüz tam olarak aydınlatılamamış olup taşıdığı domainler ve potansiyel post-translasyonel modifikasyonlarından ötürü hücre dışına salınan bir protein olduğu ve kemik gelişimiyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. RSPRY1'in işlevini ve özellikle kemik gelişimindeki rolünü aydınlatmak için etkilenmiş bireylerin materyalleri ile yapılacak işlevsel genomik araştırmaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışmada grubumuz, RSPRY1 homozigot mutasyonları bulunan bireylerin hücrelerinde transkriptomik yaklaşım ile hastalığın moleküler patogenezini aydınlatmak ve RSPRY1'in potansiyel işlevini ortaya çıkarmaya çalışmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: RSPRY1 geninde homozigot mutasyon bulunan bireylerden, yapılan cerrahi operasyon sırasında alınan deri biyopsi örneğinden hücre kültüründe dermal fibroblast üretilmiştir. Bu fibroblastlar 21 günlük osteojenik farklılaşma sürecine tabi tutulmuştur. Osteojenik farklılaşma sonunda Alizarin Red S boyaması ile farklılaşmanın başarılı olup olmadığı belirlenmiştir. Çalışmanın devamında hem fibroblast hem de osteojenik farklılaşmaya tabi tutulmuş hücrelerden RNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve total mRNA sekansı (yeni nesil RNA-Seq metodu) yapılarak sağlıklı bireylerin hücreleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Gruplar arasındaki gen ifade değişimleri ve yolak analizleri biyoinformatik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. BULGULAR: Osteojenik farklılaşma süreci boyunca (21 gün) hasta ve sağlıklı bireylerin hücreleri takip edilmiş ve farklılaşma biyolojisi incelenmiştir. Yapılan total mRNA dizileme işleminde (RNA-Seq), sağlıklı bireyler ile etkilenmiş bireylerin birbirinden farklı transkriptomik imzaya sahip olduğu gösterilmiştir. Gen ifade değişimleri protein kodlayan genler, uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA ve lincRNA) olmak üzere 2 ayrı grupta listelenmiş ve incelenmiştir. İskelet gelişimi ile ilişkisi yakından bilinen FOXO sinyal yolağına ait elemanları kodlayan genlerin ifadesinin hasta grubunda artmış olduğu, birden fazla metabolik yolağa ait olan bazı genlerin ise azalmış olduğu tespit edilmiştir. Fibroblast growth factor (FGF) ailesine ait bazı genlerin arttığı bazılarının da azalmış olduğu dikkat çekmiştir. SONUÇLAR: Omik teknolojileri, hastalık patogenezini aydınlatmaya fayda sağlayacak ipuçları sunan büyük ölçekli veri setleri elde edilmesini sağlar. Nadir hastalıklarda genotip-fenotip korelasyonu kurma, tedavi hedefi olabilecek potansiyel yolakları ortaya çıkarma ve bu çalışmada da olduğu gibi işlevi tam olarak bilinmeyen genlerin hücre biyolojisi seviyesindeki görevleri hakkında bilgi edinme açısından omik teknolojileri yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu çalışmada grubumuz RSPRY1 geninin mutant olduğu durumdaki hücresel değişiklikleri transkriptomik seviyesinde tespit etmiş, hastalık patogenezinde rol oynayabilecek muhtemel yolakları ortaya çıkarmış ve ileride yapılacak çalışmalar açısından da rehber niteliğinde bir veri seti elde etmiştir. Saptanan gen hedeflerine yönelik olarak yapılacak detaylı hücre biyolojisi çalışmalarıyla ileride RSPRY1 proteininin işlevinin aydınlatılması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İskelet displazisi, RSPRY1, osteogenez, transkriptomik.

SS-008 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Konjenital Hipotiroidi Tanılı Olguların Yeni Nesil Dizi Analizi ile Genetik Etiyoloji Açısından Değerlendirilmesi

Sezer Acar[1], Semra Gürsoy[2], Gülçin Arslan[1], Özlem Nalbantoğlu[1], Filiz Hazan[2], Özge Köprülü[1], Beyhan Özkaya[1], Behzat Özkan[1]
[1]S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi, İzmir

GİRİŞ: Konjenital hipotiroidi, ülkemizde ve dünyada sık görülen bir endokrin patolojidir. Olguların %80-85'ine yakınını tiroid disgeneziler (agenezi, ektopi, hipoplazi), geri kalan %10-15'lik kısmını ise dishormogenezler oluşturmaktadır. Konjenital hipotiroidi ile ilişkilendirilen çok sayıda genetik defekt tanımlanmıştır. Yeni nesil dizi analizi yöntemi, bu genetik nedenlerin tamamının aynı anda incelenmesine olanak sağlamaktadır. Ülkemizde konjenital hipotiroidinin genetik etiyolojilerine yönelik sınırlı sayıda çalışma (çoğunluğu olgu raporu şeklinde) bulunmaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı ile takip edilen 88 olgunun genetik nedenler açısından yeni nesil dizi analizi yöntemi ile taranması amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çalışmaya, kliniğimizde kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı ile takipli olan 88 (56 kız, 32 erkek) olgu dahil edildi. Olguların tamamı disgenezi ve dishormonogeneze neden olabilen genetik nedenler (TSHR, PAX8, TTF1/NKX2.1, NKX2.5, GLIS3, TTF2/FOXE1, TSHB, IGSF1, TRH, TRHR, TG, TPO, DUOX2, DUOXA2, SLC5A5, IYD, SLC26A4, SLC26A7, DEHAL1) açısından yeni nesil dizi analizi ile incelendi. Saptanan varyantların patojenite durumu ACGM (American College of Medical Genetics and Genomics) 2015 kriterlerine göre değerlendirildi. BULGULAR: Olguların 73'ünde (% 83,0) disgenezi, 15'inde (% 17,0) dishormonogenez mevcuttu. Tüm olguların son kontroldeki yaş ortalaması 7,9±4,8 (0,4-18) yıl ve L-tiroksin dozu ortalaması 2,8±1,0 mcg/kg/gün'dü. Dahil edilen 88 olgunun 11'inde (%12,5) anne-baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Tüm olguların 14'ünde (%15,9) klinik ile uyumlu mutasyon saptandı. Akrabalık öyküsü bulunan 11 olgunun beşinde (% 45,5), akrabalık öyküsü olmayan 77 olgunun yedisinde (% 9,0) mutasyon saptandı (p=0,013). Disgenezi olgularının sekizinde [bir FOXE1, bir NKX2.5, iki TSHB, dört TSHR (ikisi homozigot, biri bileşik heterozigot ve biri heterozigot)] (%12,3), dishormonogenez olgularının ise altısında (biri TG, beşi TPO) (% 40,0) mutasyon saptandı (p=0,012). Saptanan mutasyonlardan altısı [TG (c.3621delG), TPO (c.943C>T), FOXE1 (c.443G>C), TSHR (c.1736C>T, c.1220C>T, c.1388T>G / c.202 C>T)] novel mutasyondu ve in silico analizlerde (ACGM 2015), bu varyantlar patojenik olarak değerlendirildi. Tartışma ve SONUÇ: Bu çalışmada, akrabalık öyküsü olan dishormonogenez olgularında mutasyon saptama sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti. Disgenezi vakalarında mutasyon saptama sıklığı, literatür ile uyumlu olarak, düşüktü.

TSHR ve TPO mutasyonları görece daha sıktı. Ayrıca, bu çalışmada, altı novel mutasyon (bir TG, bir TPO, bir FOXE1 ve üç TSHR genlerinde) saptandı. Bu çalışmada, tüm olguların sadece %15,9'unda klinik ile uyumlu mutasyon saptanmış olması farklı genetik veya çevresel faktörlerin etkisinin varlığını ve konjenital hipotiroidi etiyolojisinin aydınlatılmasında ileri genetik çalışmalara ihtiyaç olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Dishormonogenez, Disgenezi, Genetik, Konjenital Hipotiroidi, Yeni nesi dizi analizi

SS-009 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Çocukluk çağı diferansiye tiroid kanserlerinin klinik özellikleri ve uzun süreli izlem sonuçları

Z. Alev Özön, Dicle Canoruç Emet, E. Nazlı Gönç, Doğuş Vurallı, Gönül Büyükyılmaz, Nurgün Kandemir, Ayfer Alikaşifoğlu
Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

GİRİŞ: Tiroid kanserleri çocukluk çağının en sık endokrin kanseri olmakla birlikte erişkinden nadirdir. Başvuruda yaygın hastalık erişkinden sık ancak prognoz daha iyidir. Tedavi ve izlemde uzun süre erişkin kılavuzlarından yararlanılmıştır. Çocuklara özgü tedavi ilkelerinin belirlenmesi için çok sayıda vakanın uzun süreli izlem verisine ihtiyaç vardır. Çalışmamızın amacı son 15 yılda merkezimizde izlenen olguların klinik özelliklerini ve bunların tedavi yanıtı ve prognozla ilişkisini değerlendirmektir. MATERYAL-METOD: 2005-2019 yılları arasında tiroid kanseri tanısı alan 73 hastanın (K/E:3/1), 66'sı papiller tiroid kanseri (PTK)'idi. PTK tanısı olan 66 hasta retrospektif değerlendirildi. En az 1,5 yıl izlemi olan hastalar retrospektif olarak Amerikan Tiroid Birliğinin (ATA) sınıflamasına göre düşük risk (DR), orta risk (OR) ve yüksek risk (YR) olacak şekilde gruplandırıldı. BULGULAR: En sık başvuru nedeni boyunda şişlik (%78)'idi. Ortanca tanı yaşı 12,2 (3,8-18,5) yıldı. Histopatolojik kayıtlarına ulaşılan 65 PTK tanılı vakanın %58'inde multifokal; %37'inde bilateral tümör saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan 38 hastanın 10'unda lokal invazyon, 10'unda akciğer metastazı mevcuttu. Lenf nodu metastazı olan hastaların %74'ünde, akciğer metastazı olanların ise %90'ında tümör multifokaldi. Hastaların %80'ine total tiroidektomi, %13'sine lobektomi, %7'sine subtotal tiroidektomi yapıldı. Subtotal tiroidektomi/lobektomi yapılan vakaların 1'i hariç hepsi total tiroidektomiye tamamlandı. Hastaların %32'sine lenf nodu eksizyonu yapılmazken; %37'sine santral±lateral, %31'ine çilek toplama tarzında lenf nodu eksizyonu yapıldı. Tüm hastalara I123, uyarılmış Tg düzeyi ve ultrasonografi ile tarama yapıldı. Cerrahiden sonra 1 hasta dışında radyoaktif iyot ablasyonu (RİA) yapıldı. RİA'dan önce 9 hastada re-operasyon ile lenf nodu (n=8) veya rezidü tiroid dokusu (n=1) eksizyonu yapıldı. En az 1,5 yıl izlemi olan hastalar (n=46) değerlendirildiğinde 34 hasta (%73) remisyonda izlenirken, 8 hastada persistan hastalık (%17), 4 hastada (%10) rekürren hastalık görüldü. Soliter tümörü olan hastaların %88'inde (15/17), multifokal tümörü olanların ise %65'ünde (19/29) remisyon sağlandı (p=0,08). Remisyonda olmayan 12 vakadan 11'inde (%92) tanıda lenf nodu, 5'inde (%42) akciğer metastazı vardı. ATA 2015 sınıflamasına göre hastaların (n=46) %44'ü DR, %17'si OR, %39'u YR gurubundaydı. DR grubunda 1 hasta dışında radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. DR grubunda 19/20 hastada, OR'de 5/8, YR'de ise 10/18 hastada remisyon sağlandı. ATA 2015 kılavuzuna uygun tedavi alan ve remisyon oranı daha düşük olan yüksek/orta risk grubunda soliter tümörü olan 4 hastanın hiçbirinin tekrar cerrahi ihtiyacı olmadı ve sadece birisinde remisyon sağlanamazken, 22 multifokal tümörlü hastanın 10'unda remisyon sağlanamadı. SONUÇ: Cerrahi+RİA tedavisi ile izlenen çocukluk çağı tiroid kanserlerinde remisyon oranı yüksek olup persistan/rekürren hastalık lenf nodu ya da uzak metastazla ilişkilidir. Remisyon yüksek olsa da radyoaktif iyot tedavisi uygulanan olgular uzun dönem komplikasyon ve sekonder malignensi açısından izlenmelidir. Orta/yüksek risk grubunda tedavi ve izlem planlanırken prognoza etkisi olduğu düşünülen multifokal tümör varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kanser, multifokal, nodül, persistan, tiroid

SS-010 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Konjenital Hipotiroidizmde Yeni Nesil Dizileme ile Hedeflenmiş Gen Mutasyon Taraması

Cengiz Kara[1], Jamala Mammadova[2], Ümmet Abur[3], Çağrı Gümüşkaptan[3], Murat Aydın[4], Gönül Oğur[3]
[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp AD, Samsun / Altınbaş Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinolojisi Ünitesi, İstanbul
[2]Altınbaş Üniversitesi, Bahçelievler Medicalpark Hastanesi, İstanbul
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp AD / Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Samsun
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD, Samsun

GİRİŞ: Yeni nesil dizileme (YND) teknolojisi ile çok sayıda gende eş zamanlı mutasyon taramasının olanaklı hale gelmesi konjenital hipotiroidizm (KH) genetiğine yönelik çalışmaları artırmıştır. Yenidoğan taramasında TSH eşiğinin düşürülmesi tiroid bezi yerinde (gland-in-situ) olan KH olgularının daha sık saptanmasını sağlamıştır. Ülkemizdeki çalışmalar taramada saptanan bu tür olguların yarısından fazlasının geçici olduğunu ortaya koymaktadır ancak bu olguların etiyopatojenezinde genetik faktörün ne ölçüde rol oynadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada, persistan hipertirotropinemi (PHT) ve geçici ve kalıcı KH olan olgularda hedeflenmiş YND ile genetik etiyolojinin araştırılması amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çalışmaya normal, hiperplazik veya hipoplazik, tiroidi yerinde olan 48 KH olgusu dahil edildi. Ektopi-agenezi olguları çalışma dışı bırakıldı. Ailesel olgularda sadece indeks olgu alındı. Klinik izlem temelinde veya ilaç kesme denemesi sonrası olgular üç gruba ayrıldı. Tedavisiz en az bir yıllık izlemde ST4 ve TSH düzeyi normal (<5 mIU/L) olanlar geçici KH (n:17), ST4 normal ancak TSH 5-15 mIU/L arasında seyreden olgular PHT (n:10) ve diğerleri kalıcı KH (n:21) olarak gruplandı. Tüm olguların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme, tedavi ve takip verileri kaydedildi. Primer, santral ve periferik KH'ye neden olduğu bilinen 23 geni içeren bir hedeflenmiş YND paneli ile Illumina MiSeq (Sistemas Génomicos) platformunda dizi analizi yapıldı. Saptanan varyantlar ACMG kriterlerine göre 5 sınıfa (patojenik, olası patojenik, önemi belirsiz, olası benign ve benign) ayrıldı. Benign varyantlar polimorfizm kabul edilerek çalışma dışı tutuldu. Önemi belirsiz ve yeni varyantların patojenitesi in silico analizler ile değerlendirildi. BULGULAR: Olguların %64,5'inde (31/48) 11 gende (TSHR, TG, DUOX2, TPO, GNAS, DUOXA2, SLC26A4, IYD, PAX8, FOXE1, NKX2-1) 24' ü yeni toplam 43 farklı mutasyon (hastalık yapıcı varyasyon) saptandı. Olguların 22'si monogenik (monoallelik/biallelik), 8'i digenik (biallelik/triallelik) ve 1'i oligogenik (triallelik) mutasyonlara sahipti. Monogenik mutasyonlar TG (n:6), TSHR (n:5), DUOX2 (n:4), TPO (n:2), GNAS (n:2), DUOXA2 (n:1), SLC26A4 (n:1), PAX8 (n:1) ve digenik mutasyonlar TSHR-DUOX1 (n:1), TSHR-DUOXA2 (n:1), TG-GNAS (n:1), TG-IYD (n:1), DUOX2-TG (n:1) GNAS-FOXE1 (n:1), GNAS-NKX2-1 (n:1), PAX8-FOXE1 (n:1) genlerini içerdi. Bir olguda TSHR-TG-FOXE1 genlerinde mutasyon bulundu. Panelde yer alan diğer 12 gende (SLC5A5, DOUX1, NKX2-5, GLIS3, TRH, TRHR, TSHB, IGSF1, THRA, THRB, SLC16A2, SECISBP2) mutasyon saptanmadı. Geçici KH, PHT ve kalıcı KH gruplarında sırasıyla %58,8 (10/17), %60 (6/10) ve %71,4 (15/21) oranlarında mutasyon saptandı. Geçici KH grubundaki 7 olguda monogenik (4 DUOX2 [3-heterozigot, 1-homozigot], 1 SLC26A-homozigot, 1 DUOXA2-heterozgot, 1 TG-heterozigot) ve 3 olguda digenik (DUOX2, TG, GNAS, NKX2-1 genlerinde) mutasyonlar saptandı. PHT grubunda 4 olgu TSHR ve 2 olgu GNAS genlerinde heerozigot mutasyonlar taşıyordu. Kalıcı KH olgularında TG [n:6, 4-homozigot, 2-heterozigot], TSHR (n:4, homozigot), TPO [n:2, 1-homozigot, 1-birleşik heterozigot,], PAX8 (n:2, heterozigot) ve GNAS (n:1, heterozigot) mutasyonları saptanmış olup bunların üçü digenik, biri oligogenikti. SONUÇ: Hedeflenmiş dizi analizi yöntemi ile 48 KH olgusunun %64,5'inde genetik etiyoloji belirlenmiştir. Geçici KH olgularının yarıdan fazlasında genetik faktör (bunların yarıdan fazlasında DUOX2 ve DUOXA2 mutasyonları) tespit edilmiştir. PHT grubunun %60'ında literatürle uyumlu olarak monoallelik TSHR ve GNAS mutasyonları saptanmış olup bu veriler olguların klinik izlemine önemli katkı sağlamıştır. Kalıcı KH grubunda ise mono- ve bi-allelik TG, TSHR, TPO ve PAX8 mutasyonları olguların büyük çoğunluğunda genetik nedeni açıklamıştır. Ayrıca KH genlerinde 24 yeni mutasyon saptanarak literatüre önemli katkı sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hipotiroidizm, persistan hipertirotropinemi, yeni nesil dizileme

SS-011 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Kalıtsal Hipofosfatemi Olgularında Moleküler Genetik Analiz Seçimi

İhsan Turan[1], Damla Kotan[2], Semine Özdemir[2], Mehmet Taştan[2], Fatih Gürbüz[2], Atıl Bişgin[3], Sevcan Erdem[4], Aysun Karabay Bayazıt[5], Ali Kemal Topaloğlu[6], Bilgin Yüksel[2]
[1]Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı
[5]Çukurova Üniversitesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı
[6]University of Mississippi Medical Center, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology

GİRİŞ: Kalıtsal hipofosfatemi, böbrek tübüllerinden fosfor reabsorbsiyonunun azalması ile karakterizedir. Monogenik kalıtıldığı kabul edilen bu hastalığın etiyolojisi FGF23 bağımlı ve bağımsız olarak ikiye ayrılmaktadır. Çalışmamızda, 34 olgunun etiyolojik dağılımının belirlenmesi ve bunun üzerinden moleküler genetik analizlerin olası ekonomik ve zamansal efektivitesinin değerlendirmesi amaçlanmıştır..

MATERYAL-METOD: Mayıs 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimizde değerlendirilen 34 kalıtsal hipofosfatemi hastası çalışmaya alınmıştır. 18 indeks olgunun; soy geçmişinde X'e bağlı kalıtım öngörülenlerinden öncelikli olarak PHEX gen (tüm ekzon analizi + MLPA) analizi yapılmıştır. Diğer indeks olgulardan *CLCN5, DMP1, ENPP1, FGF23, PHEX, SLC34A1 ve SLC34A3*'ü içeren kalıtsal hipofosfatemi gen paneli yeni nesil dizileme yöntemi ile çalışılmıştır. Kullandığımız moleküler genetik analiz algoritmasının zamansal ve ekonomik efektivitesi olası diğer yöntemler ile kıyaslanmıştır. İndeks olguların sonuçlarını göre aile segregasyon analizleri yapılmıştır. Tespit edilen varyantlar güncel veri tabanlarında araştırılmış ve ACMG/AMP sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR: 34 indeks olguda, dokuz novel ve 10 daha önce hastalıkla ilişkisi bildirilmiş varyant tespit edilmiştir. Aralarında akrabalık ilişkisi olan iki olguda, farklı iki gende zararlı olduğu öngörülen varyantlar tespit edilmiş ve etiyolojileri farklı nedenlere bağlanmıştır. İndeks olguların genetik etiyolojik dağılımı: *PHEX* (9; %52), *SLC34A3* (3; %17), *ENPP1* (3; %17), *SLC34A1* (1; %5), *CLCN5* (1; %5) ve *DMP1 (1; %5) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız genetik tanısal algoritma seçimimizin hem ekonomik olarak avantaj sağladığı, hem de tüm olgularda tanıya ulaşma süresini 1.5 kat hızlandırdığı tespit edilmiştir (en sık neden olan PHEX gen analizinin öncelikli olarak çalışılmasına göre).*

TARTIŞMA: Moleküler genetik analizler pediatrik endokrinoloji kliniklerinde gittikçe daha sık kullanılmakta ve güncel biyokimyasal analizlerin yetersiz kaldığı durumlarda, tanısal süreçlerde oldukça faydalı olmaktadır. Günümüzde ekonomik olarak daha maliyetli olan bu çalışmalar, doğru kullanıldığında tekrarlanabilecek biyokimyasal tetkiklerin sayısını ve gereksiz tedavileri azaltarak hasta yönetiminde ekonomik ve zamansal açıdan katkı sağlamaktadır. Hızlı şekilde gelişim gösteren ve güncellenen bu analizleri daha da efektif kullanmak adına; literatürde bildirilen etiyolojik dağılımların değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak olguların yaşadığı bölge ve etnik kökeni içeren etiyolojik dağılımı esas alarak analiz algoritmasını seçmek çok daha faydalı bir yöntem olacaktır. Bölgemiz akraba evliliği oranın yüksekliği ile birlikte bilimsel çalışmaların yoğunlaştığı coğrafyalardan oldukça farklı bir gen havuzu içermektedir. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi araştırmamızda da kalıtsal hipofosfateminin en sık nedeni PHEX mutasyonlarına bağlı olmakla birlikte, tespit edilen %52'lik oran diğer çalışmalara kıyasla oldukça düşüktür. Genetik analizler için önerdiğimiz tanısal algoritmanın, kohortumuzun bulunduğu bölge için yararlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda 9 yeni varyant literatüre sunulmuş ve daha önce bildirilen 10 varyantın ise hastalık yapıcı olduğuna dair olan öngörü desteklenmiştir. Sonuç olarak kalıtsal hipofosfatemi olgularında etiyolojideki genleri içeren panelin yeni nesil dizi analizi ile çalıştırılması efektif bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: ENPP1, hipofosfatemi, hipofosfatemik rikets, PHEX, SLC34A3, SLC34A1

SS-012 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Ailevi Erken Puberte Olgularında MKRN3 ve DLK1 Genlerinin Dizilenmesi

Volkan Karaman[1], Esin Karakılıç Özturan[2], Firdevs Baş[2], Şükran Poyrazoğlu[2], Seher Başaran[1], Feyza Darendeliler[2], Zehra Oya Uyguner[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş-AMAÇ: Puberte zamanlamasında genetik faktörlerin %60-80 arasında rol oynadığı, santral erken puberte (SEP) olgularının yaklaşık %27,5'inde otozomal dominant kalıtımla uyumlu ailevi geçiş görüldüğü bildirilmektedir. Günümüzde puberte ile ilişkili 30'dan fazla gen bildirilmiş olmasına karşın pek azı (KISS1, KISS1R, MKRN3, DLK1 ve PROKR2) SEP ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, ailevi SEP klinik tanılı olgularda MKRN3 ve DLK1 genlerinin ilişkili dizi varyantlarının ortaya çıkarılması ve etiyolojisinin araştırılması amaçlandı. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya ailevi SEP (puberte: kızlarda <8yaş, erkeklerde <9yaş) tanılı farklı ailelerden 18 olgu (16 Kız, 2 Erkek) katıldı. Olguların retrospektif olarak dosyaları incelenerek, ayrıntılı öykü, muayene, tetkikleri, tedavi ve izlem bilgileri değerlendirildi. Başvuru ve izlem sırasındaki antropometrik ölçümleri, puberte durumu kayıt edildi. Ulusal standartlara göre SDS hesabı yapıldı. Kemik yaşı Greuclich-Pyle yöntemi ile tayin edildi. Öngörülen erişkin boy (ÖEB) hesaplandı. Her olgu için aile ağaçları çizildi. Genetik test öncesi ailelerden onam alındı. MKRN3 (NM_005664.3) ve DLK1 (NM_003836.6) kodlayan bölgelerde Sanger dizileme ile inceleme yapıldı, olası patojenik varyant saptanan iki ailede segregasyon çalışması yapıldı. Bu çalışma (TDK-2018-32682) proje numarası ile Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. BULGULAR: Olguların başvuru median yaşı kızlarda 7,5 (alt-üst sınır; 1,3-9,2), erkeklerde ise 5,6 ve 6,7 yıldı. Onaltı olgu erken puberte, iki olgu (1K;Olgu-16, 1E;Olgu-07) diğer endokrin sorunları nedeniyle başvurmuştu. Olgu-16'nın 1.7 yıl, Olgu-7'nin 3.2 yıl izlem sonrası pubertesi başlamıştı. Kızlarda puberte başlama yaşı 7,3 (6,38-7,58), erkeklerde ise 6,7 ve 8,8 yıl idi. Olguların gebelik haftası 39 (35-42) hafta, doğum ağırlığı SDS -0,6 (-1,3-0.9) idi. Başvuru sırasında; boy SDS 0,3 (-1,2-2,6), vücut kitle indeksi SDS -0,5 (-1,1-3,2) idi. Kemik yaşı 8,8 (7,8-10,5) olup, kronolojik yaş-kemik yaşı farkı 3 yıl (1,6-4,9) idi. Kızlarda ÖEB 156,7 cm (-0.78 SDS) (147-171,6), erkeklerde 167.9 ve 181.7 cm iken, kızlarda hedef boy SDS -0,7 (-2,18 ve -0,1), erkeklerde -0,7 ve 0,32 idi. Tüm olguların kraniyal-hipofiz MRI'ı normaldi. Onbeş olguya GnRHa tedavisi başlanmıştı, tedavi başlama yaşı kızlarda 8,9 (7,2-9,8), erkeklerde 6,8 ve 9,7 idi. Tedavi kızlarda 11,2(10,8-12,6); erkeklerde 11,5(10,2-12,8) yaşta kesilmişti. Genetik analizlerde DLK1 geninde, iki farklı ailede (Olgu-4, Olgu-3) iki farklı tanımlanmamış heterozigot varyant saptandı. Birinci varyant ekzon 4'de c.357C>G (p.Tyr119Ter), ikinci varyant ise intron1'de c.67+78C>T idi. Aile segregasyon çalışmasında her iki varyantın da paternal kökenli olduğu belirlendi. MKRN3 geninde ise olgularda herhangi bir patojenik varyant saptanmadı. SONUÇLAR: Sıklığı daha fazla bildirilmesine karşın olgu grubumuzda MKRN3 geninde patojenik bir değişim saptanmadı. Bu genin ülkemizde erken puberte kliniği ile ilişkisini yorumlayabilmek için daha geniş olgu grubuyla çalışılmasının önemli olacağı düşünüldü. DLK1 geninde gösterilen varyantlar paternal imprinted gen modeli ile uyumlu bulunup in silico analizleri birinin kırpılma hatasına diğerinin protein trunkasyonuna yol açacağı tahminini verdi. İntronik bölgede saptanan kırpılma bölgesi değişimi için transkript düzeyinde çalışma planlandı. Taradığımız genlerde patojenik varyant saptanmayan ailevi olguların tüm ekzom analizi (WES) ile değerlendirilmesinin yeni gen ve ilişkilerini açıklamaya yardımcı olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Santral erken puberte, MKRN3, DLK1

SS-013 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemide genotip-tedavi ilişkisi

Ayfer Alikaşifoğlu, Doğuş Vurallı, Nazlı Gönç, Alev Özön, Nurgün Kandemir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi (KHH) pankreatik β hücrelerinde kontrolsüz insülin salınımına bağlı gelişen ve tekrarlayıcı hipoglisemiler nedeniyle morbiditesi yüksek nadir bir hastalıktır. Yenidoğan ve erken çocukluk dönemindeki kalıcı hipogliseminin en sık nedenidir. Bu çalışmada KHH'li olguların klinik, genetik özellikleri, genotip-tedavi ilişkisi ve uzun dönem izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya 1994-2019 yılları arasında KHH tanısı alan 42 olgu (26 erkek) dahil edildi. Olguların klinik ve laboratuar özellikleri, tedavileri, genetik analiz ve uzun dönem nörolojik izlem sonuçları incelendi. BULGULAR: Olguların ortanca tanı yaşı 21 gün (1-180), hastanemize başvuru yaşı ise 66 (1-1080) gündü. Olguların yarısı dış merkezlerden kliniğimize sevk edilen hastalardı. Ortanca doğum ağırlığı 3650 gr (1210-5650), gebelik süresi 38 (28-40) haftaydı. Olguların %80'i konvülziyon ile geri kalanı hipotoni, emmeme ve genel durum bozukluğu ile başvurmuştu. Akrabalık oranı %47.6'ydı. Hipoglisemi anında ortanca kan glukozu 30.0 mg/dl (6.7-49), insülin düzeyi 10.6 IU/L (5.6-105), C-peptid düzeyi 2.68 ng/ml (1.31-7.34) saptandı. Tüm olguların idrar ketonu negatifti. Maksimum glukoz infüzyon hızı ortanca 15 mg/kg/dk (10-20) idi. Bir olguya 18F-DOPA pozitron emisyon tomografisi ile pankreas görünütüleme yapıldı, pankreas başında fokal lezyon saptandı. Olguların 25'ine (%60) genetik analiz yapıldı. Genetik analiz yapılan 25 olgunun %32'sinde ABCC8 geninde, %16'sında KCNJ11 geninde, %8'inde GLUD1 geninde mutasyon saptandı, %44 olguda ise mutasyon saptanmadı. Tüm olgular ortanca 15 mg/kg/gün (8-20) dozunda diazoksit tedavisi aldı. Diazoksit ile beraber olguların 1/3'üne hidroklorotiazid tedavisi verildi. Olguların %52.3'üne (22/42) diazoksite ek olarak oktreotid (ortanca doz 20 mcg/kg/gün (10-40)) verildi. Bir olguya glukagon infüzyonu verildi. Diazoksit alan olguların 16'sında (%38.1) hipertrikoz, 2'sinde (%4.8) nötropeni gelişti. Oktreotid alan olguların yaklaşık yarısında (10/22) kolelitiazis, bir olguda nekrotizan enterokolit görüldü. İzlemde 4 olguya gastrostomi açıldı. ABCC8 biallelik homozigot mutasyon gösteren dört olgunun geç gelip ağır mental motor retardasyon (MMR) olan bir olgu dışında hepsine (diffüz tip), ABCC8 monoallelik mutasyon gösteren üç olgunun birine (fokal tip), KCNJ11 biallelik homozigot mutasyon gösteren dört olgunun ikisine (diffüz tip) olmak üzere toplam altı olguya tama yakın pankreatektomi yapıldı. ABCC8 geninde kompound heterozigot mutasyon saptanan bir olgu ise pankreatektomi yapılmadan gastrostomi ve medikal tedavi ile izlendi. Ortanca pankreatektomi yapılma yaşı 3 ay (1.5-6) idi. Pankreatektomi sonrası bir olgu ilaçsız izlenirken, diğerlerine medikal tedaviye devam edildi. Pankreatektomi yapılmayan 5/36 (%13.9) olgunun ortanca 6 (1-12) yaşında medikal tedavileri kesildi. Tüm olguların %23.8'inde hafif, %26.2 orta, %21.4 ağır MMR mevcut iken %28.6'sında nörolojik etkilenme yoktu. Epilepsi %47.6 oranında mevcuttu. GLUD1 geninde mutasyon saptanan iki olgu diazoksit tedavisine cevap verdi ve nörolojik-mental muayeneleri normaldi. Genetik analiz yapılan ancak mutasyon saptanmayan 11 olgudan 3'ünde ağır, 2'sinde orta ve 2'sinde hafif MMR saptanırken 4'ünün mental ve motor muayeneleri normaldi. SONUÇ: ABCC8 geninde biallelik homozigot mutasyon saptanan KHH'li olguların büyük çoğunluğu, KCNJ11 geninde biallelik homozigot mutasyon saptanan olguların yarısı hipoglisemiyi düzeltmek için pankreatektomiye ihtiyaç duymaktadır. Hiperinsülinizmli olgularda erken ve hızlı tanı konulması ve hızlı genetik çalışma sonuçlarına göre tedavinin seçilmesi ağır morbiditelerin önlenmesi bakımından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diazoksit, hiperinsülinizm, konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi, oktreotid, pankreatektomi

SS-014 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Konjenital Pituiter Sap Kesi Sendromlu Olgularda Genotip-Fenotip İlişkisinin Tüm Ekzom Dizi Analizi ile Değerlendirilmesi

Erdal Eren[1], Havva Tezcan[2], Ecem Efendi[2], Özgecan Demirbaş[1], Yasemin Denkboy[1], Ufuk Ünal[2], Özen Öz Gül[3], Zeynep Yazıcı[4], Halil Sağlam[1], Gülşah Çeçener[2], Ünal Egeli[2], Ömer Tarım[1]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD
[4]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD

GİRİŞ:
Pitüiter sap kesi sendromu (PSIS); hipofiz sapı incelmesi veya yokluğu, ön hipofizin hipoplazik olması ve ektopik posteriyor lob tiradı ile karakterize, daha çok radyolojik bir tanıdır. Konjenital hipopitüitarizmli hastaların yaklaşık %50'sinde anormal pitüiter gelişim izlendiği bildirilmiştir. Literatürde, hipofizin embriyolojik gelişimi veya beyinde orta hat oluşumundaki hataların patofizyolojisinde yer aldığı bilinen birçok genin (HESX1, LHX4, OTX2, SOX3, PROP1) PSIS ile ilişkili olduğu fakat olguların sadece %5'inde genetik değişim bulunduğu saptanmıştır. Günümüzde, PSIS'in etiyolojisi ve hastalığa etki eden genlerin birçoğu halen aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda, PSIS'li olgularda tüm ekzom dizi analizi ile saptanan genetik değişimlerin hastalık ile ilişkisinin ve yeni (novel) değişimlerin genotip-fenotip ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

METOD:
Hipofiz yetmezliği ve kraniyal MR'da PSIS tanısı ile tedavilerine devam eden, 11 olgu çalışmaya dahil edildi. Illumina sistemi kullanılarak, hedef bazların >%85'inde, >20X kapsam (coverage) düzeyi ve ortalama hedef baz kapsamı 60X olacak şekilde tüm ekzom dizi analizi (WES, Whole Exome Sequence) gerçekleştirildi. Tüm ekzom dizi analizi, insan genomunun ~21.000 geninin kodlanan bölgelerinin (ekzon) ve onları çevreleyen intronik bölgelerin eş zamanlı taranması ve hastalığa sebep olabilecek değişikliklerin raporlanması için kullanılan güncel bir yöntemdir. Mevcut çalışmada elde edilen WES sonuçları "Integrative Genomics Viewer" (IGV) veri analiz programında incelendi. Varyasyonların hastalık ile ilişkisi web tabanlı in-silico programlar (Varsome, Clinvar, Ensemble, dbSNP vb.) ile analiz edildi.

SONUÇLAR:
Klinik değerlendirmede 11 olgunun (6 kadın, 5 erkek) başvuru ortanca yaşı 5,09 (0,1-12,42) yıl olup tanı ortanca yaş 10,6 saptanmıştır. Olgular, boy kısalığı (n=6), hipoglisemi (n=4), kolestaz (n=1), mikropenis (n=1) ve hipotiroidi (n=1) etiyolojilerinin araştırılması sırasında saptanmışlardır. Başvuruda olguların boy, ağırlık ve BKİ, SDS'si sırasıyla -2,41, -1-51, 0,07 idi. Tüm olgularda büyüme hormonu ve tiroid hormon eksikliğinin yanı sıra, adrenal yetersizlik tespit edildi. Ergenlik yaşında değerlendirilen 6 olguda cinsiyet hormon eksikliği de saptandı. Laboratuvar bulguları ortalama değerleri sırasıyla; sT4 0,53 ng/dl, TSH 3,43 mIU/ml, kortizol 2,1 mcg/dl, ACTH 12,87 pg/ml, prolaktin 34,26, IGF1 36,8 ng/ml, BH uyarı zirve yanıt 0,6 ng/ml olarak tespit edildi. Tüm ekzom dizi analizi ile elde edilen veriler dahilinde ilk olarak hipofiz gelişimi ile ilişkili HESX1, LHX4, OTX2, SOX3 ve PROP1 genlerindeki tüm ekzon dizileri içerisindeki varyantlar değerlendirildi. İlgili genlerin ikisinde (HESX1 ve SOX3) hiçbir değişim saptanmazken, 1 olgunun LHX4 geninde, 4 olgunun OTX2 geninde ve tüm olguların PROP1 geninde değişim saptandı.

TARTIŞMA:
Literatürde, PSIS gelişiminden sorumlu olan genlerdeki değişimlerin etkileri henüz aydınlatılamamıştır. Bu nedenle PSIS teşhisi almış olgularda tüm ekzom dizileme yaklaşımları ile yeni gen ve mevcut gen varyantlarının tanımlanması önem kazanmaktadır. Çalışmamız kapsamında popülasyonumuzu temsil eden vakalara özgü elde edilen genetik değişimler ile hastalık tanısının desteklenmesi, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve hastalığın patogenezinin anlaşılmasına yönelik katkı sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hipofiz, hipofiz sapı, ektopik nörohipofiz, genetik, tüm ekzom, varyant

SS-015 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Pediatrik Hipofiz adenomları: 20 yıllık tek merkez deneyimi

Fatih Kilci[1], Filiz Mine Çizmecioğlu[1], Jeremy Jones[2], İhsan Anık[3], Burak Çabuk[3], Savaş Ceylan[3]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[2]Kocaeli Üniversitesi, Akademik Yazı Birimi
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kocaeli

GİRİŞ
Hipofiz adenomları çocuk ve adölesanlarda nadiren görülür. Tüm hipofiz adenomlarının yalnızca %5'i çocukluk çağında saptanır. Hormonal sekresyon sık olmamakla birlikte adenomların yaşam boyu süren etkileri önemli morbidite hatta mortalite ile sonuçlanabilir.

AMAÇ
Çalışmamızda Hipofiz merkezimizde değerlendirilen ve tedavi edilen 60 olguluk geniş kohortta 62 hipofiz adenomunun özelliklerini sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM
2000-2020 yılları arasında hipofiz adenomu tanılı hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hasta özellikleri, klinik bulgular ve tümör özellikleri endokrinoloji ve beyin cerrahi veri tabanlarından kayıt edildi. Olgular adenom tiplerine göre; non-sekretuar hipofiz adenomları (NSHA), prolaktinoma, kortikotropinoma ve somatotropinoma alt gruplarına ayrıldı. Gruplar arası demografik özellikler, antropometrik ve endokrin karekteristikler, başvuru semptomları ve tedavi süreçleri tartışıldı.

BULGULAR
Toplam 60 olguda 62 hipofiz adenomu izlendi. İki olguda eş zamanlı prolaktinoma ve somatotropinoma mevcuttu, bu olgulardan biri McCune Albright Sendromu tanısı aldı. Olguların demografik, antropometrik ve klinik özellikleri alt gruplara göre tabloda sunuldu.
Tablo: Hipofiz adenomlarının alt gruplarına göre demografik, antropometrik ve klinik özellikleri

Kohortumuzda temel tedavi yaklaşımı kortikotrop ve somatotrop adenomlarda cerrahi olup, tüm olgularda endoskopik transsfenoidal kitle eksizyonu uygulanmıştır. Tüm olguların %70'inde, Cushing olgularının tamamında, somatotropinomaların %90'ında, prolaktinomaların %70'inde ve NSHA'ların yarısında cerrahi uygulanmıştır. Prolaktinomların %75'i makroadenom olup, opere edilen prolaktinoma olgularında prolaktin düzeyi ortanca 1103 (92,1-9490) ng/ml saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ
Kohortumuzda prolaktinoma en sık görülen sekretuar hipofiz adenomu olarak saptanmıştır. NSHA bildirilen diğer serilerden farklı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Adenom alt gruplarına göre değerlendirildiğinde NSHA en sık izlenen hipofiz adenomu olmuştur. Literatür ile uyumlu olarak tüm adenom alt grupları kız cinsiyette daha sık izlenmiştir. Tüm olgularda en sık başvuru semptomu baş ağrısı iken, prolaktinomalarda siklus düzensizlikleri ve amenore benzer oranlarda eşlik ettiği gözlenmiştir. Boy kısalığı NSHA ve kortikotrop adenomlarda sıklıkla izlenmiş olup boy kısalığı ve obezitesi olan çocuklarda Cushing hastalığı yanı sıra NSHA da tanısal yaklaşımda göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi gerektiren santral hipotiroidi tüm adenom alt gruplarında saptanırken, kortikotropinomalı olgularda cerrahi sonrası kortizol seviyelerinin düşmesiyle tiroid fonksiyonlarının tedavisiz düzelmesi dikkat çekmiştir. Bu tablo hiperkortizolizmin TSH sekresyonunu baskılayarak santral hipotiroidiyi taklit etmesi olarak yorumlandı. Tüm olguların 2/3 'ü makroadenom olup kortikotropinoma hariç diğer alt gruplarda makroadenom hakimiyeti vardı. Obezite, Cushing olguları yanı sıra NSHA'lara da eşlik etmekteydi. Merkezimize Cushing hastalığı olarak yönlendirilen iki olguda obezitenin eşlik ettiği NSHA saptandı. Bu iki psödo-cushing olgusu cerrahi öncesi multidisipliner ekip yaklaşımı ile ayrıntılı endokrinolojik değerlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Kohortumuz şu ana dek bildirilen en geniş çocukluk çağı hipofiz adenomu serilerinden biridir. Çocukluk çağının nadir hipofiz tümorlerinin deneyimli merkezlerce multidisipliner yaklaşımla operasyon öncesi ve sonrasında uygun izlemi morbidite ve mortalitenin azalması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cushing, Hipofız adenomu, prolaktinoma, somatotiropinoma

Hipofiz adenomlarının alt gruplarına göre demografik, antropometrik ve klinik özellikleri

Dermografik ve antropometrik ozellikler	Tüm adenomlar (n=62) %100	Prolaktinoma (n=20) * %33	Somatotropinoma (n=10) %16.7	Kortikotropinoma (n=10(%16.7	Non-sekretuar adenom (n=22) %36.7
Ortanca yaş	15 (8-18)	16 (9.5-18)	16.5 (12.7-18)	14.9 (8-18)	15 (8.5-18)
Cinsiyet (Kız/erkek)	41/19	15/4	7/3	7/3	12/10
Boy ortanca SDS	-0.7 (-3.83 to 5.8)	-0.135 (-1.4 to 0.3)	N/A	-0.915 (-3.8 to 0.7)	-1.5 (-3.5 to 1.0)
Ağırlık ortanca SDS	0.28 (-3.8 to 4.1)	0.29 (-1.6 to 4.1)	N/A	0.83 (-1.0 to3.5)	-0.12 (-3.8 to 4.1)
BMİ ortanca SDS	0.7 (-2.5 to 3.9)	0.5 (-1.2 to 3.4)	N/A	1.6 (-0.3 to 3.3)	0.6 (-2.6 to 3.9)
Mikroadenom/makroadeom	20/40	5/15	1/9	5/5	10/12
Cerrahi n (%)	42 (%70)	13 (%65)	9 (%90)	10 (%100)	11 (%50)
Klinik/semptom					
Baş ağrısı	24 (%40)	11 (%55)	5 (%50)	2 (%20)	8 (%36)
Görme bozukluğu	8 (%13)	5 (%25)	0	1 (%10)	2 (%9)
Boy kısalığı	7 (%12)	0	0	2 (%20)	5 (%23)
Gecikmiş puberte	6 (%10)	4 (%20)	0	0	2 (%9)
Obezite	14 (%23)	1 (%5)	1 (%10)	7 (%70)	5 (%23)
Amenore/oligomenore **	14 (%23)	9 (%60)	0	3 (%43)	2 (%17)
Galaktore	8 (%13)	6 (%32)	0	0	2 (%9)
Poliüri	4 (%7)	1 (%5)	0	2 (%20)	1 (%5)
Hirşütizm	9 (%15)	3 (%15)	0	5 (%50)	1 (%5)
Akne	5 (%8)	1 (%5)	0	4 (%40)	0
Akromegali	6 (%10)	0	6 (%60)	0	0
Hipotiroidi	13 (%22)	5 (%25)	1 (%10)	3 (%30)	5 (%23)

** Iki olguda es zamanli prolaktinoma ve somatotropinoma saptanmis olup olgulardan biri Mc Cune Allbright Sendromuydu. ** Sadece Kiz hastalarda hesaplanmistir.*

SS-016 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Cushing Hastalığında Bilateral Petrosal Sinus Örneklemesinin Tanısal Değeri: Çok Merkezli Çalışma

Hande Turan[1], Gönül Çatlı[2], Aslı Derya Kardelen[3], Ece Böber[5], Ayşehan Akıncı[4], Semra Çetinkaya[7], Özgecan Demirbaş[8], Eren Er[6], Saadet Olcay Evliyaoğlu[1], Bumin Dündar[2], Oya Ercan[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı,istanbul
[2]Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir
[3]İstanbul Üniversitesi, Çapa Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, istanbul
[4]İnönü Üniversitesi Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Malatya
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir
[6]Ege Üniversitesi Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir
[7]SBÜ Dr.Sami Ulus Kadın Doğum,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[8]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa

GİRİŞ: İnferior petrosal sinüs örneklemesi(İPSÖ) ilk kez 1977 yılında Corrigan ve arkadaşları tarafından bir hastada ACTH sekresyonunun kaynağını tespit etmek için yapılmıştır. ACTH'ya bağlı hiperkortizolizm (Cushing hastalığı) ile ektopik ACTH salımına bağlı Cushing sendromunun klinik olarak ve biyokimyasal ve radyolojik yöntemler ile genellikle birbirinden ayırtedilememektedir. Bilateral inferior petrozal sinus örneklemesi (BİPSÖ), ayırıcı tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda hipofiz mikroadenomlarının cerrahi öncesi lokalizasyonunu belirlemede ve görüntüleme yöntemleri yetersiz olduğunda hormonal olarak aktif bir hipofiz mikroadenomunun varlığını doğrulamak için kullanılmaktadır. ACTH salgılayan mikroadenomların %40-50 sinde görüntüleme yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Çalışmalar BİPSÖ'nin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili değerlerde çeşitlilik göstermiştir. Daha önceki çalışmalar çok hassas (%96) ve spesifik (%100) olduğunu göstermiştir, ancak bu değerleri sorgulayan yeni çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda 16 Cushing hastalığı olgusunda BİPSÖ'nün pituiter adenomların tespiti ve lateralizasyonunun belirlenmesindeki katkısı ve diğer yöntemlere üstünlüğü araştırıldı. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya ülkemizden 8 merkez katıldı. Santral Cushing ön tanısı ile bilateral petrosal sinus örneklemesi yapılan 16 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Olguların verileri retrospektif olarak "CEDD-NET" veri sistemi aracılığıyla derlendi. BULGULAR: Cushing hastalığı ön tanısı ile BİPSÖ yapılan 16 hastanın MRG bulguları, laboratuvar testleri ile patoloji ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Onaltı hastadan ikisinde BİPSÖ normal bulunmuştu. Böylece 16 hastadan 14'ünde(%87,5) BİPSÖ ile Cushing hastalığının varlığı ve lateralizasyonu öngörülmüştü. Hastaların hepsi opere edilmişti. Operasyon sonrası klinik bulguları gerilemeyen iki hastadan birinde operasyonda empty sella saptanmış ve küretaj uygulanmış ancak klinik bulgular gama-knife uygulamasından sonra gerilemişti. İkinci hastada operasyon başarısız olmuştu ancak Kabergolin tedavisi ile klinik bulgular gerilemişti. Bu iki hasta hariç 14 hastada Cushing hastalığı tanısı histopatolojik olarak, tüm olgularda ise Cushing bulgularının gerilemesi ile klinik olarak doğrulanmıştı.

8(50%) hasta kız, 8 (50%) erkekti.
Ortalama tanı yaşı 12,1± 3,76 yıldı (range 4,23-16,5 yıl; medyan: 13,4 yıl)
16 hastadan 7 sinin bazal kortizol değerleri normaldi (min12,3-max 59,8 mcg/dl).
16 hastanın hepsinin gece kortizol düzeyleri yüksekti(>7.5 mcg/dl).
14 hastada bakılan 24 saatlik idrarda serbest kortizol atılımı hepsinde artmıştı.
16 hastanın hepsinin ACTH düzeyleri 20 mg/dl üzerindeydi.
13 hastada overnight 1 gr DXM süpresyon testi yapılmış, hiçbirinde baskılanma olmamıştı.
14 hastanın 10 tanesine düşük doz DXM baskılama testi yapılmış hiçbirinde baskılanma olmamıştı.
13/16 hastada yapılmış olan yüksek doz DXM süpresyon testi ile hepsinde kanda kortizol %50 üzerinde baskılanmıştı. Yüksek doz DXM süpresyon testi ile sadece 5 hastada idrarda serbest kortizol ölçülmüş ve 4 tanesinde %90'dan fazla bir tanesinde ise %84.6 baskılanma olmuştur.
MR görüntülemesi yapılan 16 hastanın 8 tanesinde (%50) mikroadenom ile uyumlu sinyal saptanmıştı. Sekiz hastada MRI ile Cushing hastalığını açıklayan bulgu saptanmamıştı.
SONUÇ
Çalışmamızda Cushing sendromunun varlığının kanıtlanmasında sabah kortizol düzeyi dışında standart testlerin etkili olduğu saptanmıştır. Yüksek doz deksametazon testi ile bu testin uygulandığı ve pozitif yanıt alınan tüm olgularda Cushing hastalığı saptanması nedeni ile bu testin güvenilirliği olgularımızda doğrulanmıştır. False negatif sonuç oranının BİPSÖ ile %12,5 (2/16) ve MRI ile %50 oranında olması nedeni ile BİPSÖ'nün Cushing hastalığının tanısında MRI'dan daha üstün bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: BİLATERAL PETROSAL SİNUS ÖRNEKLEMESİ, CUSHİNG HASTALIĞI, SANTRAL CUSHİNG

OSS-001 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 diyabetli adolesanlarda Beta glukan suplementasyonunun glisemik kontrol ve glisemik değişkenlik üzerine etkisi

Rukiye Bozbulut[1], Nevin Şanlıer[2], Aysun Bideci[1], Esra Döğer[1], Şebnem Ercan[1], Orhun Çamurdan[1], Peyami Cinaz[1]
[1]Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Medipol Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

AMAÇ: Bu çalışma tip 1 diyabetli adolesanlarda diyete eklenen yulaf β-glukanının glisemik seyir üzerine etkilerinin ve β-glukanın glisemik kontrol üzerine etkili olacak günlük tüketim miktarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışma 14-18 yaşları arasında 30 tip 1 diyabetli birey (15 erkek, 15 kız) ile yürütülmüştür. Araştırma üç aşamadan oluşmuş ve her aşama bir hafta sürmüştür. Birinci aşamada bireyler standart beslenme programı uygulamışlardır. İkinci ve üçüncü aşamada bireylerin aynı beslenme programına enerji ve makrobesin ögeleri değişmeyecek şekilde sırasıyla 3 g/gün β-glukan (sabah, öğle, akşam öğünlerinde 1'er g β-glukan) içeren yulaf ve 6 g/gün β-glukan (sabah, öğle, akşam öğünlerinde 2'şer g β-glukan) içeren yulaf eklenmiştir. Her aşamadan sonra iki haftalık wash-out periyodu uygulanmıştır. Her üç aşama boyunca bireylere sürekli glukoz izlem sistemi (CGM) takılmıştır. Her bir aşama için en yüksek, en düşük ve ortalama kan glukoz düzeyleri hesaplanmıştır. Kan glukoz seviyeleri <54 mg/dL ise 2. seviye hipoglisemi, <70-54 mg/dL ise 1. seviye hipoglisemi, 70-180 mg/dL ise öglisemi, >180-250 mg/dL ise 1. seviye hiperglisemi, >250 mg/dL ise 2. seviye hiperglisemi olarak sınıflandırılmış ve her üç aşamada bireylerin bu değerlerde geçirdikleri yüzdeler hesaplanıp karşılaştırılmıştır. Bireylerin kahvaltı, öğle ve akşam öğünlerindeki preprandiyal ve 2. saat postprandiyal kan glukoz değerleri, pik kan glukoz değerleri, pik zamanları, başlangıç ve pik kan glukoz değeri arasındaki fark üç aşamada ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Glisemik değişkenliğin değerlendirilmesinde SD, CV, MAGE, IQR, MODD, LBGI, HBGI ve CONGA indeksleri kullanılmıştır. Sonuçlar p<0,05 için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. BULGULAR: Bireylerin ikinci derece hipoglisemide (<54 mg/dL), birinci derece hiperglisemide (180-250 mg/dL) ve ikinci derece hiperglisemide (>250 mg/dL) geçirdikleri zamanın 6 g/gün yulaf β-glukanının tüketildiği üçüncü aşamada anlamlı derecede daha az olduğu görülmüştür (p<0,05). Birinci ve ikinci aşamada günlük kan glukoz ortalamaları (sırasıyla 145,99±28,63 mg/dL ve 143,99±30,77 mg/dL) ve gözlenen en yüksek kan glukoz değerleri (sırasıyla 274,87±56,91 mg/dL ve 279,67±53,03 mg/dL) benzerken, üçüncü aşamada daha düşük olarak saptanmıştır (kan glukoz ortalaması: 137,29±20,43 mg/dL; en yüksek değer: 243,17±47,34 mg/dL). Gözlenen en düşük kan glukoz seviyesi birinci aşamada 55,53±14,10 mg/dL, ikinci aşamada 56,47±15,82 mg/dL, üçüncü aşamada ise 65,37±13,02 mg/dL bulunmuştur (p<0.05). Ortalama kan glukoz düzeylerinin ortalamalarının hem gündüz hem de gece en düşük olduğu aşamanın üçüncü aşama olduğu tespit edilmiştir (sırası ile 130,40±18,96 mg/dL ve 118,03±24,14 mg/dL). Öğünlere 2'şer g β-glukan eklenen üçüncü aşamada sabah, öğle ve akşam öğünlerinin açlık, tokluk ve pik kan glukoz değerleri diğer aşamalara göre daha düşük saptanırken, aşamalar arasında sadece sabah ve öğle öğünündeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde üçüncü aşamada pik zamanına diğer aşamalardan daha geç ulaşılmıştır (p<0,05). Aşamalara göre başlangıç ve pik kan glukozu düzeylerinde ve aşamalar arasında tüketim süresinin glisemik kontrol üzerine etkisi açısından anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Glisemik değişkenliğin göstergesi olan SD, CV, MAGE, IQR, MODD, LBGI, HBGI ve CONGA değerlerinin birinci ve ikinci aşamada benzerken, üçüncü aşamada daha düşük olduğu saptanmış, ancak aşamalar arasında yalnızca SD ve CONGA değerlerinde anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05). SONUÇ: Tip 1 diyabetli adolesanlarda öğünlerde en az 2 g olmak üzere 6 g/gün yulaf β-glukanı tüketiminin glisemik kontrol ve glisemik değişkenlikte olumlu sonuçlar verdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, β-glukan, yulaf, glisemik kontrol, glisemik değişkenlik

OSS-002 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Monogenik Diyabette Hedeflenmiş Yeni Nesil Dizi Analizi ve Tüm Ekzom Sekanslama Yöntemi ile Moleküler Genetik Tanı ve Sorumlu Aday Genlerin Araştırılması- Ön Sonuçlar

Damla Dökşen[1], Ferda Evin[1], Esra Işık[2], Samim Özen[1], Tahir Atik[2], Ferda Özkınay[2], Aslı Ece Solmaz[3], Neşe Akcan[4], Deniz Özalp Kızılay[5], Behzat Özkan[6], Muammer Büyükinan[7], Mehmet Nuri Özbek[8], Şükran Darcan[1], Hüseyin Onay[3]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,İzmir
[4]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, KKTC
[5]T.C. Sağlık Bakanlığı Çiğli Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[6]S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir
[7]T.C. Sağlık Bakanlığı Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Konya
[8]T.C. Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Diyarbakır

GİRİŞ: MODY; klinik ve genetik olarak heterojen tek gen kusuru sebebiyle ortaya çıkan nadir görülen diyabet tipidir. Bugüne kadar 14 farklı gen tanımlanmıştır. Klinik olarak MODY tanısı konulmasına rağmen moleküler analizler sonucunda bilinen genlerde varyant saptanmayan olgular nedeni ile etiyolojide başka genlerin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; MODY'e bütüncül bir genetik tanı yaklaşımı geliştirmek için hedeflenmiş yeni nesil dizi analizi ve tüm ekzom sekanslama yöntemi ile moleküler genetik tanı ve sorumlu aday genlerin araştırılması amaçlanmıştır. YÖNTEM: Moleküler genetik nedeni bilinmeyen MODY ön tanılı 0-25 yaş arasındaki 100 olgu çalışmaya alındı. İlk basamakta ABCC8, GCK, HNF1A, HNF4A, INS, KCNJ11, PDX1, PAX4, TCF2/HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, BLK ve APPL1 genlerini içeren bir hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli (Illumina TruSight One) ile Illumina Nextseq550 platformunda dizi analizi yapıldı. Bu genlerde varyant saptanmayan olgularda tüm ekzom sekanslama yapılması planlandı. Saptanan varyantların patojeniteleri "American College of Medical Genetics and Genomics" (ACMG) kriterleri doğrultusunda belirlendi. BULGULAR: Olguların%56 kız, %44 erkek, yaş ortalaması 14,5±5,4 yıldı. Başvuru nedenleri, 50 (%50) olgu rastlantısal hiperglisemi, 39 (%39) olgu poliüri-polidipsi; diğer başvuru nedenleri sırası ile ağırlık kaybı, neonatal diyabet ve ailede diyabet öyküsü olmasıydı. Olguların ortalama ağırlık SDS: -0,2±1,0, boy SDS: 0,3±0,9 ve VKİ SDS: -0,3±1,0 bulundu. Ortalama serum C-peptid düzeyi 1,1±0,9 ng/ml'di. Elli altı (%56) hasta insülin tedavisi almaktaydı ve ortalama günlük insülin dozu 0,15±0,28 Ü/kg olarak saptandı. İlk aşamada hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli ile otuz dokuz (%39) olguda 8 farklı gende 33 farklı varyant saptandı. En sık olarak 25 olguda GCK geninde (%25) patojenik varyant bulundu. Yirmi beş olguda saptanan 19 farklı varyantın 13'ünde "missense", 3'ünde "frameshift", 2'sinde "nonsense" ve 1'inde büyük delesyon saptandı. ABCC8 geninde 6 (%6) hastada 6 farklı varyant saptandı ancak 3 olgu hastalıkla ilişkilendirilip bu olgular ABCC8 MODY (% 3) tanısı aldı. 3 ailede segregasyon çalışmaları devam etmektedir. Bir (%1) olguda KCNJ11 geninde heterozigot c.584G>T varyantı saptandı. İki (%2) olguda HNF1A geninde 2 farklı varyant saptandı. Birer olguda BLK, PDX1, PAX4 genlerinde heterozigot varyantlar saptandı. Ancak "VUS" olarak sınıflandırılan bu varyantların hastalık ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla genişletilmiş segregasyon çalışmaları devam etmektedir. Bir olguda KLF11 geninde homozigot, bir olguda ise heterozigot varyant saptanmış olup, homozigot saptanan varyant "benign" olarak sınıflandırıldı ve bu olguya tüm ekzom sekanslama yapılması planlandı. "VUS" olarak sınıflandırılan heterozigot varyant için genişletilmiş segregasyon çalışmaları devam etmektedir. İlk basamakta moleküler etiyolojisi aydınlatılamamış 62 olgunun 45'ine; tüm ekzom sekanslama yapılmış olup, analizleri devam etmektedir. Bu analizlerde şu ana kadar 2 aday gen saptanmıştır. Bu genlerle ilgili detaylı analizler devam etmektedir. SONUÇ: Halen TÜBİTAK 1003 projesi kapsamından devam eden çalışmaya alınan 100 olgunun, ilk basamakta hedeflenmiş yeni nesil dizi analiz paneli ile 38'sinde genetik etiyolojisi belirlenmiştir. Ayrıca MODY genlerinde 17 yeni varyant (%51,5) saptanarak literatüre önemli katkı sağlanmıştır. Bu yüksek oran hala MODY genleri ile ilgili yeterince genetik analiz yapılmadığını işaret etmektedir. Bu kapsamlı klinik ve genetik değerlendirme sonuçlarının, hem ülkemizde hem de dünyada MODY tanısı konusunda yol gösterici veriler olacağı öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: monogenik diyabet, tüm ekzom sekanslama, yeni varyant

OSS-003 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda epidemiyolojik ve klinik özellikler: 50 yıllık süreçteki değişiklikler

Nurgün Kandemir[1], Doğuş Vurallı[1], Alev Özön[1], Nazlı Gönç[1], Didem Ardıçlı[2], Lala Jalilova[2], Ömer Nazım Gülçek[2], Ayfer Alikaşifoğlu[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Tip 1 diyabet (T1D) sıklığı artmakta olup tanı sırasındaki klinik ve epidemiyolojik verilerin değişmekte olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada T1D tanısı alan çocuklarda son 50 yıllık süreçteki epidemiyolojik verilerin değişimi araştırıldı. Ek olarak son 30 yıllık süreçte başvuru sırasında ketoasidoz sıklığındaki değişim incelendi. GEREÇ-YÖNTEM: 1969-2019 yılları arasında T1D tanısı alan olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri, başvurudaki ketoasidoz sıklığı dört ayrı döneme (1969-1991, 1991-1999, 2000-2009 ve 2010-2019) bölünerek incelendi. 1969-1991 yılları arasında bölümümüzde tanı alan 477 T1D'li olgunun daha önce yayınlanmış verileri 1991-2019 yılları arasında tanı alan 925 olgunun verileri ile karşılaştırıldı. Olgular tanı yaşlarına göre (≤6 yaş, 6-12 yaş, ≥12 yaş) gruplandırıldı. BULGULAR: Ortalama tanı yaşı 1969-1991 döneminde 9.5±4.0 yıl, 1991-1999 döneminde 8.3±3.9 yıl, 2000-2009 döneminde 7.7±3.8 yıl, 2010-2019 döneminde 7.1±3.6 yıldı (p<0.0001). 1969-1991 döneminde tanı yaşı 12-14 yaş aralığında zirve yapmakta iken, bu zirvenin 1991-1999 döneminde 10-12 yaşa, 2000-2009 ve 2010-2019 döneminde 4-6 yaşa indiği görüldü (p:0.005). 1969-1991 yılları arasında erkek/kız oranı 1 iken son 30 yılda 0.92 olarak kızlar lehine arttı. Son 30 yılllık (1991-2019) süreçte 2-4 yaş ve 4-6 yaş arasında tanı alma sıklığı artarken (sırasıyla p:0.006 ve 0.005), 6-8 yaş, 8-10 yaş, 10-12 yaş arasında tanı alma sıklığı ise azaldı (sırasıyla p:0.014, 0.005 ve 0.005). En sık Orta Anadolu bölgesinden (%63.8) olmak üzere Türkiye'nin tüm bölgelerinden gelen olgular mevcuttu. Olgular en sık kış ve sonbahar mevsiminde tanı almakta olup %35'inde tanı anında enfeksiyon mevcuttu. Başvuru bölgesi, tanı aldığı mevsim ve tanıda enfeksiyon varlığı açısından dönemler arasında fark saptanmadı. En sık görülen semptomlar poliüri, polidipsi ve kilo kaybıydı. Enürezis nokturna ve kusma sıklığı yaş küçüldükçe artmaktaydı (sırasıyla <6 yaş için %39.9 ve %40.1, 6-12 yaş için %29.9 ve %29.4, >12 yaş için %7.9 ve %19.7). Olguların %47.8'i ketoasidoz, %38.1'i ketozis, %14.1'i sadece hiperglisemi ile başvurdu. Diyabetik ketoasidoz(DKA)'lu olguların %41.8'i ağır, %35.1'i orta, %23.1'i hafif ketoasidoz tablosunda başvurdu (p<0.01). Son 30 yılda başvurudaki ketoasidoz ve ketozis sıklığı değişmezken ketoasidoz şiddetinin anlamlı derecede azaldığı görüldü (sırasıyla p:0.865, 0.825 ve <0.01). Hafif DKA olgularının sıklığı zaman içinde artarken orta DKA olgularının yıllar içinde azaldığı buna karşın ağır ketoasidoz olgularında anlamlı farklılık olmadığı gözlendi (sırasıyla p<0.01, <0.01, 0.425). Son 30 yılda 6 yaş ve altında tanı alan olguların semptom süresi anlamlı olarak daha düşük, DKA sıklığı ve şiddeti daha yüksekti (sırasıyla p 0.008, 0.005 ve <0.001). SONUÇ: Bu çalışmada dünyadaki diğer çalışmalara benzer şekilde son 50 yılda T1D epidemiyolojisinde değişikliklerin ortaya çıktığı, tanı yaşının daha erken yaşa kaydığı saptandı. Merkezimize başvuran olguların yaklaşık yarısında tanı anında ketoasidoz olduğu ve son 30 yılda DKA ile başvuru sıklığında azalma olmadığı görüldü. Tip 1 diyabet görülme sıklığının küçük yaş grubunda artmış olması, hastaların halen yarısının DKA tablosunda başvurması erken tanı ve tedavi açısından toplumumuzda diyabete yönelik farkındalığın artırılması gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik ketoasidoz, epidemiyoloji, tip 1 diabetes mellitus

OSS-005 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 diyabet tanısı alan ve diyabet ile ilişkili otoantikor belirteçleri negatif olan hastalarda monojenik faktörlerin araştırılması

Enver Şimşek[1], Oğuz Çilingir[2]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) tüm dünyadaki diyabetik hastaların yaklaşık %10'nu oluşturmaktadır. T1DM hastalarının %85-90'nında otoimmunite ile güçlü ilişki vardır, geriye kalan %5-10 hastada ise otoimmunite ile ilgili belirteçler [insülin otoantikoru (IAA), beta-adacık hücresi otoantikoru (ICA), glutamik asid dekarboksilaz (GAD65A) ve tirozin fosfataz otoantikoru (IA-2 ve IA-2β)] negatifdir.

AMAÇ: Otoimmun belirteçleri negatif olan T1DM hastalarında monojenik faktörlerin araştırılması.

MATERYAL-METOD: Çocuk Endokrinoloji Kliniğine Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran ve Dünya Sağlık Organizasyonu ve "American Diabetes Association (ADA)" tarafından tanımlanan kriterler esas alınarak (1) (Tablo 1) T1DM tanısı alan ve otoimmun belirteçleri (IAA, ICA, GAD65A ve IA-2, IA-2β) negatif olan hastalarda yeni nesil dizileme (sekans) analizi (next-generation sequencing, NGS, MISEQ-ILLUMINA) ile gençlerde ortaya çıkan erişkin tip diyabet ["Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)] ile ilişkili 14 gende (sırasıyla MODY tipleri; HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, IN5, BLK, ABCC8, KCNJ11 ve APPL1) ve glukoz metabolizması bozuklukları ile ilişkisi kanıtlanmış 6 gende (RFX6, HADH, G6PC2, GLIS3, SLC16A1 ve INSR) mutasyonu araştırıldı.

BULGULAR: T1DM tanısı alan 464 hastanın 58 (%12,5)'de T1DM ile ilişkili 4 otoantikor negatif bulundu. Otoimmunite ile ilişkisi saptanamayan yirmisekiz (%48) hastanın yedisinde (%25) GCK geninde, yedisinde (%25) G6PC2 geninde, üçünde (%10,7) BLK geninde mutasyon saptandı. PAX4, RFX6, HADH, KLF11 ve ABCC8 genlerinde ikişer hastada ve HNF1B, GLIS3, SLC16A1, HNF4A, HNF1A ve INSR genlerinde birer hastada patojenik kabul edilen mutasyonlar saptandı.

SONUÇ: Tip 1 diyabet tanısı alan ve diyabet ile ilişkili otoantikor belirteçleri negatif olan hasta kümesinde 14 MODY geninin ve MODY dışında diyabet veya glukoz metabolizması bozukluğu ile ilişkisi kanıtlanmış 6 genin birarada çalışıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. İkincisi, Türkiyede çocukluk çağı diyabet olgularında 14 MODY geninin çalışıldığı ilk çalışmadır. Üçüncüsü, MODY tip 3 (HNF1A mutasyonu) MODY tipleri arasında en sık bildirilmesine rağmen (2), ülkemizden bildirilen ve MODY ile ilgili 11 genin tarandığı bir çalışmada (3) ve sunulan çalışmada MODY tip 2'nin (GCK mutasyonu) Türkiyede MODY tip 3'den daha sık olduğu kanıtlanmıştır. Son olarak; çocukluk çağında otoimmun belirteçlerin negatif olduğu hastalarda diyabet veya glikoz metabolizmasının düzenlenmesi ile ilişkili MODY genleri dışındaki diğer altı genin çalışıldığı ve MODY genleri dışında en sık rastlanan monojenik faktör G6PC2 geni mutasyonu olduğu gösterilmiştir. GLPC2 sıklığı GCK geni mutasyonu sıklığı ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle otoantikorların negatif olduğu diyabet olgularında daha fazla merkezin katıldığı yeni yöntemler ile monojenik faktörler araştırılmalıdır.

Kaynaklar
1. Criteria for the diagnosis of diabetes Diabetes Care 2020 Jan; 43(Supplement 1): S14-S31.
2. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. J Pediatr Endocr Met 2015; 28(3-4):251-263.
3. Ağladıoğlu SY, Aycan Z, Çetinkaya S, et al. Maturity onset diabetes of youth (MODY) in Turkish children: sequency analysis of 11 causative genes by next generation sequencing. J Pediatr Endocr Met 2016;29(4):486-96.

Anahtar Kelimeler: RFX6, HADH, G6PC2, GLIS3, SLC16A, INSR

Tablo 1. Diyabet tanı kriterleri

Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dL. Açlık tanımı; en az 8 saat kalori almamaktır
veya
Oral glukoz tolerans testinde ikinci saatte plazma glukozu ≥200 mg/dL olması.
veya
HbA1c ≥ 6.5% olmalıdır
veya
Hiperglisemi veya hiperglisemik krizin semptom ve bulguları olan kişide rastgele bakılan plazma glukozunun ≥200 mg/dL olması.

OSS-006 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

TİP 1 DİYABETLİ ADÖLESANLARDA YÜKSEK VE DÜŞÜK GLİSEMİK İNDEKSLİ ÖĞÜNLERİN İNSÜLİN DOZLARININ BELİRLENMESİNDE KARBONHİDRAT SAYIMI VE BESİN İNSÜLİN İNDEKSİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Büşra Erdal[1], Zeynep Caferoğlu[2], Nihal Hatipoğlu[3]
[1]Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri

AMAÇ: Tip 1 Diabetes Mellitus'lu (T1DM) bireylerde, öğün bolus insülin dozunun belirlenmesinde sadece karbonhidratların etkili olduğunu varsayan karbonhidrat sayımı (KS) yöntemi kullanılmasına rağmen, özellikle yüksek protein ve yağ içeren öğünlerde hiperglisemik ve hipoglisemik ataklar görülmeye devam etmektedir. Besin insülin indeksi (Bİİ), insülin talebinin belirlenmesinde sadece karbonhidratları değil aynı zamanda proteinleri ve yağları da içeren bütünsel bir yaklaşım sağlamaktadır. Bu çalışma, T1DM tanısı olan adölesanlarda glisemik indeksleri (Gİ) farklı olan proteinden zengin ve yüksek yağlı öğünler için insülin doz hesaplamasında KS ile Bİİ yöntemlerinin 4 saat boyunca postprandiyal kan glukozu üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: Randomize, tek kör ve çapraz geçişli olarak planlanan çalışmaya 14-18 yaş aralığındaki, T1DM'li 15 adölesan dahil edilmiştir. Katılımcıların evlerine 4 ardışık günde gönderilen test kahvaltıları; KS ile hesaplanan yüksek Gİ'li (YGİ), KS ile hesaplanan ve düşük Gİ'li (DGİ), Bİİ ile hesaplanan YGİ'li ve Bİİ ile hesaplanan DGİ'li şeklindedir. Postprandiyal 4 saat boyunca kan glukoz değerleri sürekli glukoz monitorizasyonu ve kahvaltıdan hemen önce (t=0. dakika) ve 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210 ve 240. dakikalarda glukometre ile parmak ucundan ölçülmüştür. BULGULAR: YGİ'li test öğünü için, Bİİ yönteminde KS yöntemine göre tepe glisemik değişkenlik %57 (p=0.015), değişkenlik katsayısı (CV) %37 (p=0.030) ve eğri altında kalan artış alanı (iAUC) %65 azalmayla (p=0.024) sonuçlanırken, DGİ'li test öğününde benzerdir (p>0.05). KS yöntemi ile karşılaştırıldığında, YGİ'li test öğününden sonra 180-240. dakikalarında Bİİ yöntemi daha düşük glisemik değişkenlik ile sonuçlanırken (p<0.05), DGİ'li öğün sonrası fark bulunmamıştır (p>0.05). Her iki test öğünü için de hem KS hem de Bİİ yönteminde hipoglisemi görülme oranı benzerdir (p>0.05). SONUÇ: Bu çalışmada; YGİ'ye sahip test öğününde Bİİ yöntemi KS yöntemine göre daha iyi glisemik kontrol sağlarken, DGİ'ye sahip test öğününde her iki yöntemin etkisi benzer bulunmuştur. Bu bulgular postprandiyal glisemi üzerinde Gİ'nin de etkisinin olduğunu göstermektedir. Pasta ve pizza gibi protein ve yağdan zengin besinler genellikle YGİ'ye sahiptir. Adölesan dönemde bu besinlerin daha çok tercih edildiği göz önünde bulundurularak protein ve/veya yağ içeriği yüksek olan YGİ'li öğünlerde, öğün insülin dozunun hesaplanmasında Bİİ yönteminin kullanılması daha avantajlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: adölesan, besin insülin indeksi, diyabet, glisemik indeks, karbonhidrat sayımı

KSS-001 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Likit Kromatografi-Kütle Spektrometri Yöntemi İle Plazma Steroid Paneli: Hiperandrojenizm Ayrıcı Tanısında Kullanımı

Mert Uçar[1], Aysun Ata[2], Burcu Barutçuoğlu[3], Güneş Ak[3], Sarah Habif[3], Zuhal Parıldar[3], Hüseyin Onay[4], Damla Gökşen Şimşek[2], Şükran Darcan[2], Samim Özen[2]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı,İzmir

GİRİŞ
Hiperandojenizmin klinik durumu, puberte öncesinde sıklıkla prematür adrenarş (PA) iken, adölesan dönemde polikistik over sendromudur (PKOS). PA ve PKOS tanısı için konjenital adrenal hiperplazi (KAH) başta olmak üzere doğumsal steroidojenik enzim kusurları, erken puberte veya virilize edici adrenal tümörler gibi diğer androjen fazlalıklarının dışlanması gerekir. Tanı öykü, klinik bulgular, steroid hormonlarının güvenilir ölçümü ve gerekirse genetik analizler ile konulmaktadır. Steroid hormonların ölçümünde yaygın olarak kullanılan elektrokemiluminesan immunoassay (ECLIA) ve enzim bağlı immunoassay (ELISA) yöntemlerinde, çeşitli endojen bileşiklerin varlığı ve bazı farmasötik ajanların kullanımı total testosteron ve dihidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S) sonuçlarında interferansa neden olabilmektedir. Likit kromatografi-kütle spektrometri (LC-MS/MS) yöntemi bu interferanslar olmaksızın, aynı anda 17 adrenal steroidin kütle ölçümüne olanak sağlamaktadır.

Çalışmada, hiperandrojenizm kliniğine sahip olan olgularda, LC-MS/MS yöntemi ile ölçülen steroid hormonlarının tanı koymadaki etkinliğinin değerlendirilmesi ve sonuçların ECLIA/ ELISA yöntemleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM
Sekiz yaş öncesi PA, sonraki yaşlarda ise virilizasyon, hirsutismus ve/veya PKOS kliniği ile, 2016-2018 yılları arasında başvuran, 6-18 yaş arası 96 kız olgu çalışmaya dahil edildi. Olgularda serum total testosteron ve DHEA-S düzeyleri ECLIA yöntemi ile (Cobas e-801, Roche Diagnostics GmbH); total testosteron, DHEA, DHEA-S, DHT, androstenedion, 17-OH progesteronu (17-OHPG) kapsayan plazma steroid hormonları LC-MS/MS yöntemi ile (6460 Triple Quadrupole LC/MS, Agilent Technologies, US), serum 17-OHPG düzeyleri ise ELISA yöntemi ile (Diametra, SnL, İtalya) ölçüldü. Normal değerler Tanner evrelerine göre değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların tanı dağılımları 37 PA(%38.5), 24 PKOS(%25), 5 non-klasik KAH(%5.2), 30 idiopatik irsutismus(%31.2), ortalama başvuru yaşı 10.3±3.8 idi. PA tanısı alan olguların ortalama başvuru yaşı 8.5±1.5 iken, yakınmalarının başlama yaşı 7.0±1.1 idi. PKOS tanısı alan olguların ortalama başvuru yaşı 15.4±1.8, başvuruda Ferriman-Gallway skoru 16±5.7, menarş yaşı 11.5±1.3 idi. Menstrüel siklus olguların 10'unda(%41.6) düzenliyken, 14'ünde(%58.4) sekonder amenore veya oligomenore tariflenmekteydi.

Tanıda ortalama ağırlık standart deviasyon skoru (SDS):1.0±1.2, boy SDS:0.5±1.3, vücut kitle indeksi (VKİ)SDS:0.9±1.0 bulundu. Onsekizi(%18.8) obez, 32'si(%33.3) fazla kiloluydu. LC-MS/MS ile ölçülen steroid hormonları; olguların 36'sında(%37.1) DHEA, 18'inde(%18.6) androstenedion, 20'sinde(%20.8) dihidrotestosteron, 15'inde(%15.8) DHEA-S, 6'sında(%6.4) ise total testosteron yüksekti. En az bir androjen yüksekliği olan 58(%60) olgu tespit edildi. PA, PKOS ve idiopatik hirsutizm gruplarında en sık DHEA yüksekliği saptandı (sırasıyla %24.3, 64.0 ve 27.6). Fazla kilolu/obez olan olgular ile normal kiloda olan olguların tüm androjen düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Olguların ortanca DHEA-S düzeyleri ECLIA yöntemiyle 124.7mg/dL(8.3-625) iken, LC-MS/MS ile 61.2mg/dL(0.1-618.4) olup, anlamlı derecede düşük idi (p<0.001). Tanner evresine göre DHEA-S yüksekliği değerlendirildiğinde ECLIA yöntemiyle olguların 27'sinde(%28.1), LC-MS/MS yöntemiyle 15'inde (%15.8) yükseklik saptandı. Tüm olgularda, ortanca 17-OHPG düzeyi ELISA ile 147.5ng/dL(0.3-1338) iken, LC-MS/MS ile 44.85 ng/dL(0.3-2248) olarak ölçüldü. Yirmi bir olguda(%21.8) ELISA yöntemiyle 200ng/dL üstündeki 17-OHPG düzeyleri ileri test ihtiyacı gerekirken, LC-MS/MS ile çalışıldığında bu olguların 16'sında(%76.1) normal değerler saptandı. Toplam 5(%5.2) olguda ise genetik ile kanıtlanmış non-klasik KAH tanısı konuldu. LC-MS/MS'in KAH tanısını saptamada duyarlılığı %100, özgüllüğü %98.7 olarak hesaplanırken, bu değerler ELISA için sırası ile %100 ve %67.3 olarak saptandı.

SONUÇ

Hiperandrojenizm kliniğinde steroid hormonlarının değerlendirilmesinde LC-MS/MS yöntemiyle steroid hormonların ölçümü daha duyarlıdır; 17-OHPG ve DHEA-S ölçümünde yanlış yüksekliklerin en aza indirerek gereksiz ileri tetkiklerin yapılmasını önler. DHEA; PA, PKOS ve hirsutismuslu olgularda yüksekliği en sık saptanan androjen/androjen öncüsüdür.

Anahtar Kelimeler: hiperandrojenizm, LC/MS-MS, PCOS

Tablo 1: Olguların ortanca steroid hormon düzeyleri

	DHEA	DHEA-S	DHEA-S	DHEA-S	17-OHPG	17-OHPG	17-OHPG	T.Testosteron	T.Testosteron	T.Testosteron	DHT	Androstenedion
	LC-MS/MS (ng/mL)	LC-MS/MS (µg/dL)	ECLIA (µg/dL)	p	LC-MS/MS (ng/dL)	ELISA (ng/dL)	p	LC-MS/MS (ng/dL)	ECLIA (ng/dL)	p	LC-MS/MS (pg/mL)	LC-MS/MS (ng/dL)
Prematür adrenarj n:37 (%38.5)	3.2 (0.7-458)	42.1 (0.1-192.9)	118.9 (28.1-375.7)	<0.001	38.2 (0.3-355)	115 (0.3-396.4)	<0.001	9.8 (2-58)	5.4 (0.1-34)	0.243	48.3 (0.1-928)	29.6 (6.3-783.7)
PKOS n:24 (%25)	10.1 (1.6-111.3)	179.9 (4.90-434.4)	377 (77.7-625)	<0.001	59 (0.2-267.4)	263 (2-620)	<0.001	33.5 (12.7-84.5)	50 (6-69)	0.488	93.1 (2-718.8)	170.3 (46-442.3)
İdiopatik hirsutizm n:30 (%31.2)	3.6 (0.4-157.8)	59.7 (0.7-618.4)	118 (8.3-214)	0.001	24.1 (0.4-131.8)	117 (0.8-220)	<0.001	9.6 (3.8-41.1)	3 (0-37)	0.01	64.4 (7.1-976.6)	28.9 (1.5-301.6)
Non-klasik KAH n:5 (%5.2)	7.2 (4.3-23.9)	51.1 (18-134.1)	83.6 (54.6-205.4)	0.225	467.5 (210-1338)	601.4 (197.2-2248)	0.07	10.2 (7-33)	13.4 (3-25.1)	0.06	37.4 (15.6-586)	66.6 (22-177
Toplam olgular n:96 (%100)	4.2 (0.4-458)	61.2 (0.14-618.4)	124.7 (8.3-625)	<0.001	159 (0.3-1338)	38.5 (0.2-2248)	0.001	13.5 (2-84.5)	9.5 (0-69)	0.223	62.7 (0.1-976.6)	44.3 (1.5-783.7)

KSS-002 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Klasik tip 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi tanılı olgularda puberte özellikleri, pubertal boy kazanımı ve final boya etki eden faktörlerin değerlendirilmesi: çok merkezli çalışma

Zehra Yavas Abali[1], Melek Yıldız[2], Firdevs Bas[3], Hasan Onal[2], Saygın Abalı[4], Gizem Cilsaat[3], Zehra Oya Uyguner[5], Serap Turan[1], Feyza Darendeliler[3], Abdullah Bereket[1], Tulay Guran[1]
[1]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet BD, İstanbul
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD, İstanbul
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

GİRİŞ: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı olguların puberte özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada, İstanbul'da üç farklı çocuk endokrinolojisi merkezinde izlenen 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH (21OHE-KAH) tanılı hastaların, puberte başlangıcı ve hızı ile pubertedeki boy kazanımını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
HASTALAR ve YÖNTEM: Çok merkezli, gözlemsel olarak planlanan bu çalışmada klasik tip 21OHE-KAH tanılı 283 hasta (876 değerlendirme) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 195'i tuz kaybettiren, 88'i ise basit virilizan tip 21OHE-KAH idi. Hastaların her bir Tanner evresine ulaştıkları yaş, kemik yaşı, puberteyi modifiye edici tedavi (PMT) alma durumu (GnRHa, aromataz inhibitörleri ve siproteron asetat), boy kazanımı, final boy (FB), hedef boy (HB) verileri kaydedildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) ile yapıldı.
SONUÇLAR: Çalışmamıza dahil edilen 283 olgudan 152'si pubertal/postpubertal idi (85K, 67E). Erken puberte nedeni ile PMT (GnRHa, aromataz inhibitörleri ve siproteron asetat) kullanma oranları sırasıyla kızlarda %18.2, 1.3 ve 7.0 ve erkeklerde %27.4, 10.5 ve 10.5 idi.
Kızlarda meme gelişiminin başladığı (M2) ortanca yaş 8.9 (IQR:7.8-10.0) idi. PMT'nin kullanılmadığı kızlarda M3'den M5'e puberte evrelerinin başladığı ortanca yaşlar sırasıyla 11.1, 12.4 ve 14.2; ortanca menarş yaşı 13.2 yıl olarak saptandı. Pubik kıllanmanın başladığı (P2) ortanca yaş 8.4 yıl idi. M2'den FB'ye ulaşılan yaş arası izlemi olan ve PMT kullanılmayan kızlarda, M2-menarş arası süre 3.4 yıl; M2-M5 arası süre 3.6 yıl; M2-menarş arası boy kazanımı 13.9 cm ve M2-FB arası boy kazanımı 17.5 cm idi. PMT'nin kullanıldığı kızlarda bu parametreler sırası ile 5.5 yıl, 6.4 yıl, 21.7 cm ve 24.1 cm saptandı. Erkeklerde genital evre 2 (G2)'den G5'e olan evrelere ulaşılan ortanca yaşlar 8.8, 12.7, 13.7, ve 15.1 yıl ve P2 yaşı 8.2 yıl idi. G2-FB yaşı arası izlem verisi olan ve PMT kullanılmayan erkeklerde G2-G5 arası ortanca süre 4.1 yıl; G2-G5 arası boy kazanımı 21.0 cm ve G2-FB arası boy kazanımı 28.1 cm idi. PMT kullanılan erkeklerde bu parametreler sırası ile 7.5 yıl, 29.1 cm ve 32.9 cm idi. Tuz kaybettiren ve basit virilizan tip karşılaştırıldığında pubertedeki boy kazanımında arasında fark saptanmadı. Pubertal boy kazanımı ile puberte başlangıcındaki boy arasında negatif ilişki ($p=0.030$) ve puberte süresi ile pozitif ilişki ($p<0.05$) saptandı. Her iki cinsiyette de zirve büyüme hızı Tanner evre 2-3 arasında gözlendi. Kızlarda FB ortanca değeri 154 cm (-1.5 SDS) ve erkeklerde ise 167 cm (-1.5 SDS) idi ve Tanner evre 2'de öngörülen final boy değeri ile benzer saptandı.
TARTIŞMA: Klasik tip 21OHE-KAH vakalarında ortalama puberte başlangıç yaşı daha erken olsa da puberte temposunun yavaş olması, puberte süresinin uzamış olması pubertede kazanılan toplam boy değerinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi, CYP21A2, puberte, büyüme

Tablo 1. Klasik 21OHE-KAH hastalarının pubertal büyüme özellikleri

		46, XX ortanca (IQR)	46, XY ortanca (IQR)
Tanner evre 2 ve 3 arası	Süre (yıl)	1.2 (0.8-2.1)	2.0 (1.5-2.8)
	Boy kazanımı (cm)	7.5 (3.7-11.2)	11.4 (9.7-17.4)
	Büyüme hızı (cm/yıl)	5.5 (3.8-6.6)	5.5 (4.9-7.0)
Tanner evre 3 ve 4 arası	Süre (yıl)	0.9 (0.4-1.7)	0.9 (0.7-1.1)
	Boy kazanımı (cm)	3.9 (2.3-6.1)	4.6 (3.3-7.6)
	Büyüme hızı (cm/yıl)	3.5 (2.5-6.6)	5.2 (4.1-6.9)
Tanner evre 4 ve 5 arası	Süre (yıl)	1.2 (1.0-2.1)	1.3 (0.5-1.5)
	Boy kazanımı (cm)	3.7 (3.1-7.0)	3.3 (2.2-8.1)
	Büyüme hızı (cm/yıl)	3.0 (2.1-5.7)	3.3 (2.1-5.8)
Final boy – puberte başlangıcı arası boy kazanımı (cm)		17.5 (16.2-23.9)	28.1 (19.9-32.2)
Final boy (cm)		154.0 (147.3-158.2)	167.0 (160.0-170.0)
Final boy (SDS)		-1.5 [(-2.7)-(-0.8)]	-1.5 [(-2.5)-(-0.9)]
Hedef boy SDS		-1.1 [(-1.8)- (-0.5)]	-1.1 [(-1.6)-(-0.2)]
Final boy – hedef boy farkı (cm)		-2.5 [(-7.1)-(1.8)]	-3.9 [(-8.4)-(4.1)]

KSS-003 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

ACTH bağımsız Cushing Sendromunda Etyoloji ve klinik bulguların değerlendirilmesi: Çok merkezli çalışma

Hande Turan[1], Gönül Çatlı[2], Erdal Eren[3], Nihal Hatipoğlu[4], Melek Yıldız[5], Ruken Yıldırım[8], Aslı Derya Kardelen[6], Şükran Darcan[7], Bumin Dündar[2], Saadet Olcay Evliyaoğlu[1], Oya Ercan[1]
[1]İstanbul üniversitesi- cerrahpaşa, cerrahpaşa tıp fakultesi, istanbul
[2]Katip Çelebi Üniversitesi, izmir
[3]Uludağ Üniversitesi, Bursa
[4]kayseri Üniversitesi
[5]SBÜ, kanuni sultan süleyman eğitim ve araştırma adresi, İstanbul
[6]İstanbul üniversitesi Çapa tıp Fakultesi, istanbul
[7]Ege Üniversitesi, izmir
[8]Dicle Tıp Fakultesi, Diyarbakır

GİRİŞ:
Çocukluk çağında Cushing sendromunun yaklaşık %20'si ACTH-bağımsız sebeplere bağlı olarak ortaya çıkar. Adrenal adenomlar Cushing sendromu vakalarının yaklaşık %10-22'sinden sorumlu iken karsinomlar yaklaşık %5'inden sorumludur. Nadiren Cushing sendromu primer bilateral makronodüler adrenal hiperplazilerden (PBMAH) ya da primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalıktan (PPNAD) da köken alabilir. Adrenal adenomlar veya bilateral makronodüler adrenal hiperplazi McCune Albright sendromunda da görülebilir. Çocuklarda adrenokortikal karsinomlar %90 oranında işlevseldir; virilizasyon en sık başvuru nedenidir. Nitekim çalışmalarda androjenler malignitelerde diğer sebeplerdekinden daha yüksek bulunmuştur. Adrenokortikal karsinomlarda Cushing semptomları ortaya çıkmadan kitle muayenede ele gelebilir. ACTH bağımsız Cushing sendromu çocukluk çağında oldukça nadir görülüp, ülkemizde bu olgularla ile ilgili olgu sunumları dışında çalışma yoktur. Bu çalışmada çocukluk çağında oldukça nadir görülen ACTH bağımsız endojen Cushing sendromunda etyolojinin ve klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
GEREÇ-YÖNTEM:
Çalışmaya ülkemizden 7 merkez katıldı. ACTH bağımsız Cushing sendromu tanısı alan 15 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Olguların verileri retrospektif olarak "CEDD-NET" veri sistemi aracılığıyla derlendi.
BULGULAR:
Toplam 15 hastanın 11'i kız; 4'ü erkekti.
Ortalama başvuru yaşı 7,7±6,4 /yıldı (min:0,5 max:16,2 median:9,1).
En sık başvuru yakınması virilizasyon bulguları idi(n=10, 8 olguda malignite mevcuttu). Kilo fazlalığı(n=8), yanaklarda kızarıklık (n=6), cilt bulguları(n=3), boy kısalığı (n=3), karında şişlik(n=2) uzun kemik kırığı (n=1) diğer başvuru yakınmaları idi.
Fizik bakıda 10/15 hastada obezite saptandı. 4/15 hastanın boyu -2SDS'nin altında idi. 6 hasta pubertal, 9 hasta prepubertaldi. Prepubertal 2 hastada prematür telarş saptandı. Pubertal kız hastaların tamamında menarş olmuştu ancak sadece 1 tanesinin adetleri düzenli idi (1/6).
10 hastada ayyüz, 6 hastada buffalo hump,6 hastada mor renkli stria, 2 erkek hastada makrogenitalya (PGB>90 P), 8 hastada akne, 6 hastada hipertansiyon, (kan basıncı> 95 p) ve 1 hastada kliteromegali saptandı.
15 hastanın 11 inde sabah kortizol değeri yüksekti, gece kortizolü bakılan 11 hastanın hepsinde kortizol değerleri yüksekti (>7,5 mcg/dl).
ACTH düzeyi 10 hastada 5 pg/ml nin altında saptanması Cushing sendromunun ACTH bağımlı olmadığını göstermekte idi; 5 hastada ise ACTH 5,5-12,9 pg/ml arasında değişmekteydi.
Operasyon sonrası yapılan histopatolojik incelemede; 9 hastada adrenokortikal karsinom(%60), 3 hastada adenom (1 olgu McCune-Albright), 1 hastada adrenokortikal hiperplazi, 1 hastada gangliyonöroblastom ve 1 hastada PPNAD saptandı.
Malignite saptanan grupta T.testosteron ve DHEA-SO4 istatistiksel olarak daha yüksekti(p<0,05) (Tablo 1) Ancak DHEA-SO4 10 malign olgunun üçünde yaş ve cinsiyete göre normal bulunmuştu. T.testosteron bakılan 8 olgudan 6'sında yüksekti, 1 olguda normal 1 olguda ise düşüktü.
Operasyon öncesi 1 hastaya 9 ay süreyle ketakonazol tedavisi uygulandı ancak etki gözlenmedi. 15 hastanın 2'sine kitle eksizyonu 13 hastaya total adrenalektomi yapıldı.
5 adrenokortikal karsinom olgusuna operasyon sonrası medikal tedavi verildi (2 mitotan, 3 KT protokolü).
SONUÇ:
Çalışmamızda ACTH bağımlı olmayan Cushing sendromu olgularının çoğunluğunda malignite söz konusu olup, virilizasyon saptanan olguların hemen hepsini bu olgular oluşturmaktaydı. Bu bulgu ile uyumlu olarak olgularımızda androjenler malignitelerde benign lezyonlara göre yüksek saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Diğer taraftan menstruasyon düzensizliği ile başvuran kız olgularda hiperandrojenizm araştırılırken Cushing Sendromu da akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: adrenal cushing, adenokortikal karsinom, androjen

KSS-004 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Cinsiyet hoşnutsuzluğu olan ergenlerde menstrual süpresyon

Sinem Akgül[1], Zeynep Tüzün[1], Melis Pehlivantürk Kızılkan[1], Alev Ozon[2]
[1]Hacettepe Universitesi, Ergen Sağlığı Bilim Dalı
[2]Hacettepe Universitesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

GİRİŞ:
Doğumda tayin edilen cinsiyeti kadın olup, cinsiyet kimliğini erkek veya toplumsal cinsiyete uymayan birey olarak tanımlayan ergenler için pubertenin başlaması ve istenmeyen ikincil cinsiyet özelliklerinin ortaya çıkması ciddi psikolojik strese neden olabilmektedir. Çalışmalar bu ergenlerde en stres verici olayın menarş olduğunu göstermektedir.

Trans ergenler için ergenliğin baskılanması, geçiş tedavisinin önemli bir unsuru olup psikososyal işlevsellik ve yaşam kalitesinde ölçülebilir derecede daha iyi sonuçlara yol açmaktadır ancak birçok ergen için bu tedaviye ulaşım mümkün olmamaktadır. Bunun nedenleri arasında aile onamının olmaması, bu konuda deneyimli hekim sayısının az olması ve maddi olanaksızlar sıralanabilir

Puberte baskılama seçeneği olmayan veya cinsiyet sorgulaması devam ettiğinden kendini bu tedaviye henüz hazır hissetmeyen ergenler için menstrual süpresyon, yani terapötik amenore elde etmek için mensturasyon sıklığını ve hacmini azaltmak amacıyla hormonal ilaçların kullanılması yararlı bir alternatif olabilir.

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi 'Cinsiyet hoşnutsuzluğu' konseyinde değerlendirilip kendini trans erkek veya toplumsal cinsiyete uymayan birey olarak tanımlayan ve menstrual disforisi nedeni ile menstrual süpresyon başlanan hastaların verilerini incelemektir.

GEREÇ-YÖNTEM:
Eylül 2017- Kasım 2019 tarihleri arasında bölümümüzde toplam 25 ergen cinsiyet hoşnutsuzluğu nedeniyle değerlendirilmiş olup, 21'inin doğumda tayin edilen cinsiyeti kadın, 4'ünün doğumda tayin edilen cinsiyet erkektir. Doğumda tayin edilen cinsiyeti kadın olan 4 vakaya menstrual süspresyon başlanmıştır.
Tüm vakalara menstrual süspresyonun ne olduğu anlatılmış ve kullanılabilecek tedavi seçenekleri konusunda bilgi verilmiştir. Vakalara menstrual süspresyon yöntemi olarak 3 seçenek sunulmuştur.
i. Kontinü/uzatılmış kombine oral kontraseptif (0,15 mg levonorgestrel ve 0,03 mg etinilestradiol)
ii. Oral progesteron (Noretisteron)
iii. İntramüsküler depo Medroksiprogesteron asetat

BULGULAR:
Hastalarda kullanılan tedaviler, bu yöntemi tercih etme nedenleri ve tedavi başarı oranı tablo 1'de verilmiştir.

SONUÇLAR:
Cinsiyet kimliği ile ilişkili menstrual sıkıntı, cinsiyetinden hoşnutsuzluk yaşayan ergenlerde sık görülmekte ve ruh sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi literatürde bildirilmektedir. Çalışmamızda üç hastada tercih edilen yöntem başarılı menstrual süpresyon ile sonuçlanmış olup bir vaka meme dokusunda büyüme hissetmesi nedeniyle tedaviye devam etmemiştir. Bu hasta örnekleminde pubertal baskılama tedavisinden önce menstrual disfori için menstrual süpresyon bir seçenek olarak düşünülmelidir ancak olası yan etkiler ve bedende oluşabilecek değişikliklerle ilgili iyi bir danışmanlık verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet disforisi, menstrual disfori, Menstrual süpresyon

Tablo 1:

Vaka numarası	Yaş	Cinsiyet kimliği	Tercih edilen yöntem	Bu yöntemi tercih etme nedeni	Menstrual süpresyon başarı oranı
Vaka 1	16	Trans Erkek	İntramüsküler depo medoxyprogesteron acetat	Her gün ilaç almak istememek. Östrojen içeren preparat tercih etmemek.	Hastada 3 ay aralarla yapılan 3. enjeksiyon sonrası tam amenore sağlandı. Enjeksiyonlar 10 hafta aralarla yapıldı. İlk 9 ayda 3-4 gün süren ara kanamaları oldu. Onsekiz ayın sonunda GnRH analogu başlandı
Vaka 2	14	Trans Erkek	Kontinü/uzatılmış kombine oral kontraseptif	Remisyonda Anorexia Nervosa ve yüzme sporuna ikincil olduğu düşünülen düşük kemik mineral dansitesi nedeniyle İntramüsküler depo medoxyprogesteron acetat tercih edilmedi.	Oral kontraseptifin 3. haftasında memelerde büyüme yakınması ile hasta kendi isteği ile ilacı kesti. Bu süre içerisinde yaklaşık 5 kg kilo alımı olduğu gözlendi. Vaka kendiğilinden siklik mensturasyon görmeyi tercih etti. GnRH analoğu başlanmasını bekliyor.
Vaka 3	14.6	Cinsiyet kimliği toplumsal cinsiyete uymayan birey	Kontinü/uzatılmış kombine oral kontraseptif. - Oral progesteron	Enjeksyon korkusu	Kontinü kombine oral kontraseptif ile hasta siklik adet görmeye devam etti. Tedavi değişikliği yapıldı. Noretisteron 10mg başlandı. Bu tedavi ile 4 aydır adet görmüyor.
Vaka 4	17	Trans Erkek	Kontinü/uzatılmış kombine oral kontraseptif.	Enjeksyon korkusu	Kontinü kombine oral kontraseptif ile hastada amenore sağlandı. Şu anda GnRH tedavisi almaktadır

Menstrual süpresyon uygulanan vakaların özellikleri ve tedavi başarıları

KSS-005 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Bebeklikten Erişkinliğe Turner Sendromu

Ayşegül Ceran, Zehra Aycan, Zeynep Şıklar, Elif Özsu, Rukiye Uyanık, Meliha Esra Bilici, Sirmen Kızılcan Çetin, Merih Berberoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Turner Sendromu(TS), yaşamın her evresinde morbidite ve mortalitelerle sonuçlanabilecek multisistemik patolojilerin eşlik ettiği bir sendromdur. Bu nedenle bebeklikten erişkinliğe kadar multidisipliner izlenmesi önemlidir. Özellikle erişkin TS'de, yaşama ait deneyimlerimiz kısıtlıdır. Bu çalışmada yenidoğandan erişkinliğe kadar izlenmiş TS'li olgularımızın uzun dönem sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. METOD: Çalışmaya Çocuk Endokrinoloji BD'da 1996-2020 yılları arasında TS tanısı alıp düzenli izlemleri yapılan, 0-38 yaş aralığındaki 31 olgu alındı. Erişkine devredilen vakalara telefon ile ulaşılıp kliniğe davet edilerek son durumları değerlendirildi. BULGULAR: Aktüel yaşları 1,5-38 yıl olan olguların tanı yaşları; antenatal(n=4), yenidoğan(n=1) döneminden 16,5 yıla kadar değişiyor olup, ortalama 8,0±5,5 yıl bulundu. Karyotipleri; %30'u 45,X0, %70'i mozaikti. Başvuru yakınmaları; boy kısalığı(%55), lenfödem(%16), puberte gecikmesi(%6,4), mental-motor retardasyon(%6,4) ve guatr(%3,2)'dı. Başvuruda boy SDS:-2,3±1,6 (0,8–(-5,9)), VKİ: %72-139 bulundu, %16(n=5)'sı obezdi. 8 olgunun spontan puberteleri başlamış olmasına rağmen 4'ünde pubertal ilerleme olmadığından tedavi verildi. Sistemik hastalık taramalarında olguların %30'unda(n=11) kardiyak(yarısı aort patolojisi), %43'ünde renal, %43'ünde KBB'ye ait, %32'sinde oftalmatolojik problemler, %30'unda skolyoz saptandı. Bir hasta immün trombositopeni, 9 hasta(%28) otoimmün tiroidit, bir hasta çölyak, bir hasta Behçet tanısı aldı. Bir hasta da juvenil idiopatik artrit ile takipli iken TS tanısı almıştı. İnflamatuar bağırsak hastalığı ile takipli hasta yoktu. Metabolik sağlık değerlendirmesinde hastaların 3'ünde hipertansiyon, 3'ünde glukoz intoleransı, 1'inde Tip2 diyabet, 4'ünde dislipidemi, 3'ünde idiyopatik KCFT bozukluğu bulundu. Psikososyal değerlendirmede 4 olguda depresyon ve kaygı bozukluğu, 3 olguda özel eğitim gerektiren mental retardasyon saptandı. Büyüme hormonu başlanan 23 olgunun tedavi başlama yaşı 8,5±4,2 yıl(2,2–15,6), tedavi öncesi boy SDS:-3,1±1,1 ((-1,3)–(-5,9)) bulundu. İzlemde glukoz metabolizma bozukluğu/diyabet(n=4), IGF-1 yüksekliği(n=6), kronik karaciğer hastalığı(n=2), psikoz nedeniyle(n=1) zaman zaman BH'a ara verildi. Boy SDS kazanımı:1±0,9((-0,48)–(2,7)) olup ort final boy(n=15):148,2±8,4 cm saptandı(135-161). Erişkin endokrine devredilen 13 TS'li olgunun yalnızca birisi düzenli kontrole gidiyordu. Güncel yaş ortalaması: 27,4±5,1 yıl(21–38), final boy:150,5±7 cm(139-158) olduğu görüldü. Erişkin dönemde 7 hastada multisistemik hastalık (ankilozan spondilit(1), epilepsi(1), perikardiyal efüzyon(1), dalak strangülasyonu(1), major depresyon(1), hipertansiyon(1), osteoporoz(1)) bulundu. Olguların aort anevrizması için takiplerinin yapılmadığı öğrenildi. Akademik başarıları değerlendirildiğinde 4'ü lise, 4'ü üniversite mezunuydu. 3'ü evlenmişti ve cinsel yaşam kalitesini 10 üzerinden değerlendirmeleri istendiğinde 3, 5 ve 7 puan verdiler. İki olgu yardımcı üreme tekniklerine başvurmuş olup birisi gebe kalabilmiş ve 3090 gr, miadında, C/S ile erkek bebek dünyaya getirmişti. Erişkin hastalardan ikisi tedavisiz düzenli mentrüasyon olmaktaydı. SONUÇ: Bu çalışmada ülkemizde TS tanı yaşlarının 0–16 yaş gibi çok geniş bir spektrumda olduğu, geç tanı alan hastalarda sistemik hastalık taramalarının ve büyüme hormonu tedavilerinin geciktiği görüldü. Eşlik eden sistemik hastalıkların her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen özellikle erişkine devredilen hastaların rutin kontrollerine gitmedikleri saptandı ve bu konunun geçişte üzerinde durulması gerektiği düşünüldü. TS'de gebeliğin riskli ve multisistemik izlem gerektirdiği bilinmesine rağmen, bir olgumuzun dikkatli izlenerek sorunsuz bir gebelik ve doğum geçirdiği dikkate alındığında, çocukluk döneminde tanı alan TS'li olguların fertilite şanslarının artırılması için çocuk endokrinoloji izleminde bu konuya özel ilgi gösterilmesi gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: sistemik hastalık, turner sendromu, uzun süreli izlem

KSS-006 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

17α-hidroksilaz/17, 20-liyaz eksikliğine bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazili on iki hastanın klinik incelemesi

Erdal Kurnaz[1], Emine Kartal Baykan[2], Zehra Yavaş Abalı[4], Ayberk Türkyılmaz[3], Oğuzhan Yaralı[3], Serap Turan[4], Abdullah Bereket[4], Atilla Çayır[1], Tülay Güran[4]
[1]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Erzurum
[2]Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Erzurum
[3]Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbı Genetik Bölümü, Erzurum
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: CYP17A1 genindeki fonksiyon kaybettiren mutasyonlara bağlı olarak gelişen 17-alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği (17OHE) otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Steroidogenezde, 17-alfa hidroksilaz; adrenal bezdeki kortizol, 17,20-liyaz ise gonadlarda seks steroidlerinin sentezi için gereklidir. Etkilenmiş 46,XX olgularında dış genital yapı normal olmasına rağmen pubertede ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi yetersizdir. 46, XY olgularında ise yetersiz virilizasyona bağlı olarak dişi ya da kuşkulu genital yapı gösterirler. Adrenal kriz olmaması ve kuşkulu genital yapının sadece kısmi enzim yetersizliği olan 46 XY erkeklerde görülmesi nedeniyle bu hastaların tanısı genellikle gecikir.

AMAÇ: Bu çalışma 17OHE'li tanısına sahip 12 hastanın klinik, biyokimyasal ve moleküler özellikleri ile takip ve tedavisi sunulmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER: 10 aileden, 17OHE'si olan 12 hasta çalışıldı. Klinik veriler tıbbi kayıtlardan toplandı. Plazma steroid profilleri, sıvı kromatografi-kütle spektrometresi ve konvansiyonel yöntemlerle ölçüldü. CYP17A1 geninin taranması Sanger sekanslaması, RT-PCR veya MLPA ile gerçekleştirildi. Novel varyantlar in silico analizler ve segregasyon yöntemlerine dayandırılarak incelendi. SONUÇLAR: Hastaların ortalama yaşı 12.10±6.91 yıl idi (<10 yaş 4 hasta, >10 yaş 8 hasta). Gecikmiş ergenlik ve amenore ana başvuru semptomlarıydı (n =8, %66.6). Şiddetli hipertansiyon (HT) ve ambigus genitalya (n= 2) olanlarda erken tanı kondu (Tanı yaşları sırasıyla; 2.4 yıl ve 0.5 yıl). 10 yaşından küçük diğer 2 olgu ise aile taramasından sonra tanı aldı. Arteriyel hipertansiyon (n = 7), kısa boy (n = 5) yaygındı. İki olguda biküspit aort kapağı, bir olguda hipokalemik metabolik alkaloz öyküsü saptandı. 5 olguda serum gonadotropin konsantrasyonları yüksek, 2'sinde sınırda yüksek, 1'inde yaşa göre düşüktü. 46, XY karyotipi (iki 46, XX; on 46, XY) çoğunlukta idi. İki ailede novel CYP17A1 mutasyonları (c.104_108delCCCTG, p.Pro35Argfs*15 ve c.238 C> T, p.Q80*) tespit edildi. CYP17A1'deki yeni mutasyona ek olarak, adrenal yetmezliği ve hipogonadotropik hipogonadizmi olan olguda KISS1R geninde homozigot c.969C>A, p.Tyr323* mutasyonu tespit edildi. Hidrokortizon tedavisi ile bir olguda HT geriledi, diğer altısında antihipertansif tedavi gerekti. SONUÇ: 17OHE'nin erken tanısı 46, XY bireylerde atipik genital yapı ile ilişkiliyken, şiddetli HT her iki cinsiyette de erken tanıyı kolaylaştırır. Gecikmiş veya yanlış tanı, 17OHE olan 46, XX olguda daha belirgindir. Klinik hipogonadizmi olan tüm olgular adrenal fonksiyonlar ve 17OHE açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: 17-alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği, Konjenital Adrenal Hiperplazili, Hipertansiyon, Hipokalemi, Hipogonadizm

KSS-007 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Biallelik PPP2R3C mutasyonlari 46, XX ve 46, XY gonadal disgeneziye yol açar

Tülay Güran[1], Dilek Çiçek[2], Hatice Koçak Eker[3], Sema Arslan[4], Gül Direk[2], Nihal Hatipoğlu[2], Betül Karademir[4], Tuğba Barış[5], Büşra Gürpınar[1], Mehmet Eltan[1], Gözde Yeşil[6], Serap Turan[1], Abdullah Bereket[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri
[3]Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Konya
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Genetik ve Metabolik Hastalıklar Araştırma Merkezi, İstanbul
[5]Gelişim Genetik Tanı Merkezi, İstanbul
[6]Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Protein fosfataz 2A (PP2A) önemli bir serin-treonin fosfataz enzimidir. Fosforilasyon-defosforilasyon dengesini sağlayarak proteinlerin sentez sonrası işlevlerini düzenler. PPP2R3C geni protein fosfataz 2A`nın B" gama düzenleyici alt ünitesini kodlar. Yakın zaman önce PPP2R3C genindeki homozigot mutasyonu taşıyan ve ortak sendromik özellikleri olan farklı ailelerden 4 farklı 46, XY dişi hasta (MEGD; Myo-Ektoderma-Gonadal Disgenezi) tarafımızdan tanımlanmıştır (Guran T, ve ark, EJE 2019). Bu gen mutasyonlarının 46, XX bireylerdeki etkileri bilinmemektedir.
AMAÇ: Yeni tanı alan ve MEGD sendromu özelllikleri taşıyan 2 tane 46, XY dişi ve 1 tane 46, XX dişi bireyin klinik, laboratuar ve genetik özellikleri sunulmuştur.
Hastalar: Dokuz yaş beş aylık ve karyotipi 46, XX olan kız hasta boy kısalığı şikayeti ile ve bu hasta ile akrabalığı bulunmayan farklı bir aileden, karyotipleri 46, XY olan 711/12 ve 61/12 yaşlarındaki iki kız kardeş ise dismorfik görüntüleri sebebiyle tetkik edildiler.
BULGULAR: PPP2R3C geninde homozigot c.578T>C (p.L193S) mutasyonu sendromik kız kardeşlerde tüm ekzom dizileme ile ve boy kısalığı olan hastadaki aynı homozigot mutasyon ise Sanger dizileme yöntemi ile tespit edildi. Tüm hastalardaki mutasyon doğrulama ve anne-baba taşıyıcılığı Sanger dizileme ile doğrulandı. Hastaların fenotipik özellikleri ve klinik bulguları MEGD sendromu ile uyumlu idi (Tablo 1). 46, XX hastada da 46, XY hastalardakine benzer şekilde yüksek gonadotropin, ve çok düşük AMH düzeyleri gonadal disgenezi ile uyumlu idi (Tablo 2). Periferik kanda 46, XX hastada 46, XX kontrole göre MAP3K1 ve MAP3K4 genlerinin eksprese olmadığı görüldü.
SONUÇ: PPP2R3C genindeki homozigot mutasyonlar PP2A fonksiyonunu bozarak 46, XX ve 46, XY bireylerde gonadal disgeneziye yol açmaktadır. Bu durumun hangi proteinlerin fosforilasyon-defosforilasyon fonksiyonlarını etkileyerek her iki cinsiyette de gonadal disgeneziye yol açtığı ile ilgili ileri moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: myo-ektodermal-gonadal disgenezi, protein fosfataz 2A, PPP2R3C

Tablo-1: MEGD sendromlu hastalarımızın klinik ve moleküler özellikleri

Özellik	Hasta 1	Hasta 2a	Hasta 2b
Karyotip	46, XX	46, XY	46, XY
SRY	-	+	+
Gonadal fenotip	Tam gonadal disgenezi	Tam gonadal disgenezi	Tam gonadal disgenezi
Genital fenotip	Tam dişi, hipoplastik labium major. Uterus (+)	Tam dişi, hipoplastik labium major. Uterus (+)	Tam dişi, hipoplastik labium major. Uterus (+)
Gestasyonel hafta/ doğum ağırlığı	38 gh /1900 gr	30 gh /2200 gr	38 gh /2500 gr
Fasyal dismorfi	Basık yüz, basık verteks, çok sayıda saç döngüsü, frontal bölgeden kalkık ve kuralsız saç çizgileri, dar alın, bilateral epikantal kıvrımlar, ince dudaklar, dar ağız açıklığı, hipodonti, mikroretrognati, hipoplastik ala nasi, burun ucunda "basık" görüntü, uzun ve düzleşmiş filtrum, düşük ve posterior rotasyonlu kulaklar, katlantılı heliks, dar ve uzun intertragal oluk ve bu oluğun daralmış ucunda sinüs açıklığı	Basık yüz, basık verteks, çok sayıda saç döngüsü, frontal bölgeden kalkık ve kuralsız saç çizgileri, dar alın, bilateral epikantal kıvrımlar, ince dudaklar, dar ağız açıklığı, hipodonti, mikroretrognati, hipoplastik ala nasi, burun ucunda "basık" görüntü, uzun ve düzleşmiş filtrum, düşük ve posterior rotasyonlu kulaklar, katlantılı heliks, dar ve uzun intertragal oluk ve bu oluğun daralmış ucunda sinüs açıklığı	Basık yüz, basık verteks, çok sayıda saç döngüsü, frontal bölgeden kalkık ve kuralsız saç çizgileri, dar alın, bilateral epikantal kıvrımlar, ince dudaklar, dar ağız açıklığı, hipodonti, mikroretrognati, hipoplastik ala nasi, burun ucunda "basık" görüntü, uzun ve düzleşmiş filtrum, düşük ve posterior rotasyonlu kulaklar, katlantılı heliks, dar ve uzun intertragal oluk ve bu oluğun daralmış ucunda sinüs açıklığı
Oküler	Bilinmiyor	Amliyopi, ileri derece miyop	Amliyopi, ileri derece miyop
El bulguları	Kısa ve geniş eller, Simian çizgisi, interfalangeal cilt kalıntısı	Kısa ve geniş eller, Simian çizgisi, interfalangeal cilt kalıntısı	Kısa ve geniş eller, Simian çizgisi, interfalangeal cilt kalıntısı
Kas sistemi	Miyopati, kalın ve sert kaslar, musküler vücut yapısı	Miyopati, kalın ve sert kaslar, musküler vücut yapısı	Kalın ve sert kaslar, musküler vücut yapısı
İşitme	Normal	Normal	Normal
İskelet sistemi	Belirgin kemik yaşı geriliği (TY: 95/12 KY: 6 10/12), boy kısalığı, kifoz, kısa falanks kemikleri	Kemik yaşı geriliği (TY: 710/12 KY: 6 10/12), ulna ucu düzensiz, kısa falanks kemikleri	Belirgin kemik yaşı geriliği (TY: 61/12 KY: 3), boy kısalığı, kifoz, ulna ucu düzensiz, kısa falanks kemikleri
Kalp defekti	Yok	Yok	Yok
Cilt	Kuru ve pullu cilt	Kuru ve pullu cilt	Kuru ve pullu cilt
Gastrointestinal sistem	-	-	-
Üriner sistem	Unilateral renal agenezi, diğer böbrekte renal parankim hastalığı, kronik böbrek yetmezliği	-	-
Neurokognitif fonksiyon/kranial MRI bulguları	Nöromotor gerilik, epilepsi/ normal kranial MRI	Hafif nöromotor gerilik	Hafif nöromotor gerilik
PPP2R3C gen mutasyonu	p.Leu193Ser, p.L193S c.578T>C cDNA.932T>C g.23138T>C (Homozigot)	p.Leu193Ser, p.L193S c.578T>C cDNA.932T>C g.23138T>C (Homozigot)	p.Leu193Ser, p.L193S c.578T>C cDNA.932T>C g.23138T>C (Homozigot)

Tablo-2: MEGD sendromlu hastaların gonadal ve adrenal fonksiyon test sonuçları

Özellik	Hasta 1 (95/12)	Hasta 2a (711/12)	Hasta 2b (61/12)
FSH (mIU/mL) (normal aralık)	41.1 (1.79-10.9)	44.59 (1.9-12.8)	43.1 (3.85-8.78)
LH (mIU/mL) (normal aralık)	9.07 (1-11)	1.81 (<0.3-6.3)	1.7 (<0.3-6.3)
Testosteron (ng/mL) (normal aralık)	<0.07 (2.4-9.5)	<0.07 (2.4-9.5)	<0.07 (2.4-9.5)
Estradiol (pg/mL) (normal aralık)	<20 (27-122)	<20 (27-122)	<20 (27-122)
Antimüllerian hormon (ng/mL) (normal aralık)	0.01 (0.00-8.8)	0.00 (0.00-8.8)	0.00 (0.00-8.8)
Kortizol (μg/dL) (normal aralık)	9.8 (5-21)	16.1 (5-21)	11.8 (5-21)
DHEAS (ng/mL) (normal aralık)	49 (80-560)	17.5 (35-430)	15 (35-430)
Androstenedion (ng/mL) (normal aralık)	0.81 (0.6-3.1)	<0.3 (0.3-2)	<0.3 (0.3-2)

KSS-009 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm'le İlişkili Nadir NDNF Varyantları

Leman Damla Kotan[1], Melek Yıldız[2], İhsan Turan[3], Semine Özdemir Dilek[1], Fatih Gürbüz[1], Bilgin Yüksel[1], Ali Kemal Topaloğlu[4]
[1]Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana, Türkiye.
[2]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye.
[3]Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye.
[4]Mississippi Üniversitesi Tıp Merkezi, Pediatri Bölümü ve Nörobiyoloji ve Anatomik Bilimler Bölümü, Mississippi, ABD.

AMAÇ: İdiyopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm (IHH) ile anosmi/hiposmi birlikteliğindeki nadir bir genetik bozukluk olan Kallmann Sendromu (KS), GnRH nöronlarının nazal koku epitelinden hipotalamusa migrasyonundaki bozulmadan kaynaklanmaktadır. GnRH ontogenisini kontrol eden KS-ilişkili bazı gen grupları, beyin ve nörönal gelişim için önemli olan proteinleri kodlamaktadır. Oldukça yakın dönemde bu gen süper ailesinde bulunan NDNF'nin KS'den sorumlu genlerden biri olduğu bildirilmiştir. Bu doğrultuda yaptığımız çalışmamızda, literatürde sıkça tekrarlandığı üzere IHH ve KS arasında net sınırların olmamasına dayanarak, nadir NDNF varyantlarının sadece KS ile değil normosmik IHH'yle de (nIHH) ilişkili olabileceğini araştırmayı amaçladık. YÖNTEM: Toplamda, 215 IHH hastasının (nIHH, 180; KS, 35) tüm eksom sekans (whole eksome sequencing, WES) verileri NDNF sekans varyantlarının belirlenmesi için taranmıştır. Tespit edilen varyantlar gnomAD ve The Greater Middle East (GME) veritabanında total ve etnik kökene özgü olarak değerlendirilmiş ve alel frekansı <0.0001 altında kalanlar nadir (Rare Sequencing Variants, RSVs) olarak seçilmiştir. RSV'lerin patojenite sınıflandırması American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) kriterlerigereğince InterVar kullanılarak yapılmıştır. BULGULAR: IHH hasta kohortunda yapılan NDNF (HGNC: 26256) RSV taraması sonucu KS'li bir hastada homozigot nonsense c.1251C>A (p.Tyr417*) ve bir nIHH hastasında heterozigot missense c.1255G>A (p.Val419Ile) nadir varyantları saptanmıştır. RSV tespit edilen hastaların IHH-ilişkili gen taramasında ilkinde CCDC141;c.1943T>G,p.Leu648Arg, ikincisinde ise CHD7;c.7485G>T,p.Arg2495Ser heterozigot olarak tespit edilmiştir. SONUÇLAR: Nörogelişimsel genler, GnRH nöronları ve olfaktör plakod arasındaki topografik bağlantı nedeniyle KS ile, nöroendokrin genler ise nIHH ile bağlantılıdır. Bununla birlikte hastalığın her iki formunda da rol alan çok sayıda genetik örtüşme raporlanmıştır. Bulgularımıza dayanarak, NDNF nadir varyantlarının temel olarak KS ile ilişkili olduğu beklenmesine rağmen, bozulan migrasyon sonucu hedefine varabilen GnRH nöronlarının sayı ve işlevce yetersiz kalması dolayısıyla nIHH ile de ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Ndnf mutant murin embriyolarında GnRH hücrelerinin nazal bölgede kümelendiği ancak az sayıda hücrenin hipotalamusa ulaşabildiğinin gösterilmesi görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca NDNF nadir varyantı taşıyan her iki hastada IHH genlerinde RSV taşıması, bu genin oligogenik kalıtıma dahil edilmesi gerektiğini önermektedir. Çalışmamız, nadir NDNF varyantlarının, hastalığın normosmik formuyla ilişkili olabileceğini ilk kez göstermiştir. Dolayısıyla nedensel olabilecek varyantlar için her iki IHH formunun gen taraması yapılırken NDNF'nin listede olması gerektiğini öneriyoruz.
*Çalışma Çukurova Üniversitesi BAP no:11364 tarafından desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu, NDNF, oligogenik kalıtım

Tanımlanan NDNF varyantlarının moleküler genetik özellikleri

Hasta no	Gen	cDNA	protein	dbSNP	gnomAD ENF	gnomAD Total	GME	InterVar
PI	NDNF	c.1251C>A	p.Tyr417*	.	.	.	.	VUS
	CCDC141	c.1943T>G	p.Leu648Arg	rs1220581257	0.00003102	0.00001416	.	VUS
PII	NDNF	c.1255G>A	p.Val419Ile	rs202169296	0.00009347	0.0002589	.	VUS
	CHD7	c.7485G>T	p.Arg2495Ser	rs547209998	0.00001558	0.0002567	.	LB

KSS-010 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

İrisinin Puberte Prekoks Patofizyolojisindeki Rolünün Dişi Sıçanlarda İncelenmesi

Esra Kutlu[1], İlker Tolga Özgen[1], Huri Bulut[2]
[1]Bezmi alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Bezmi alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Son zamanlarda keşfedilen FDNC5 geni tarafından kodlanan irisin, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan bir adipomiyokindir. Hipotalamo-hipofiz-gonad aksını içeren üreme sistemi dahil olmak üzere birçok dokuda varlığı gösterilmiştir. Pubertal gelişim zamanlaması, metabolik durum ve enerji rezervleri ile yakın ilişkilidir. Bu süreçte irisinin rol olabileceği düşünülmüştür. Daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda bu hipotezi destekler şekilde pubertal aktivasyon ile serum irisin seviyelerinin yükseldiğini gösterdik. Ancak bu yüksekliğin artan kas ve yağ kitlesi nedeniyle puberteye eşlik eden bir durum mu, hipotalamik nöronal ağın aktivasyonunu sağlayan bir tetikleyici mi olduğunu bilmiyoruz. Çalışmamızda farklı dozlarda irisin verilen sağlıklı sıçanlarda pubertal gelişim fizyolojisinin doza bağımlı olarak incelenmesi, kontrol grubu ile karşılaştırılması ve pubertenin başlamasında irisinin rolünün incelenmeyi amaçladık.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya 36 adet 1 günlük Wistar Albino dişi sıçanlar dahil edildi. Sıçanlar 100 mcg irisin tedavi grubu, 50 mcg irisin tedavi grubu ve serum fizyolojik verilen kontrol grubu olmak üzere 3 eşit gruba ayrıldı. Bütün sıçanlara aynı ortam şartları ve beslenme şekli uygulandı. Sıçanların 15. gününden itibaren 15 gün süreyle 50 ve 100 mcg gruplarındakilere intraperitoneal irisin, kontrol grubuna intraperitoneal serum fizyolojik uygulanması yapıldı. Tüm sıçanlara 15. günden itibaren ağırlık ölçümü ve vajinal açıklık, ilk östrus muayenesi yapıldı. Takiplerde vajinal açıklığı gelişen ve ilk östrus yaşayan sıçanlar kaydedildi. 38. gün çalışma sonlandırılarak FSH, LH, Estradiol ve İrisin seviyelerini belirlemek için serum örnekleri alındı; over, uterus boyutları makroskopik olarak değerlendirildi. Gruplar arasında karşılaştırılmaları yapıldı. 3 grubun değerleri arasındaki farklılığın anlamlılığını test amacıyla Kruskal Wallis-H testi uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Vücut ağırlıkları günlük takip edilen sıçanlarda gruplar arasında vücut ağırlığı açısından anlamlı fark gelişmediği görüldü. 100 mcg, 50 mcg irisin ve kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırıldığı tablo ektedir. (Tablo 1) Yapılan Kruskal Wallis-H analizinde, verilen İrisin miktarı değişkenine göre belirlenen 3 grupta serum FSH, LH, Estradiol düzeyleri ve over boyutları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Günlere göre vajinal açıklık görülen fare sayısı ve yüzdeleri tablo 2'de verilmiştir. 38. günde vajinal açıklık oranı en yüksek 100 mcg irisin grubunda olduğu görüldü.

SONUÇLAR: Farklı dozlarda irisin uygulanan sıçanlarda, kontrol grubuna göre pubertal gelişimin daha hızlı olduğu ve uygulanan doz ile doğru orantılı olduğu bulundu. Böylece bu çalışmada irisinin puberte fizyolojisinde etkili olduğunu göstermiş olduk. Ayrıca grupların ağırlıkları arasında fark olmaması, irisin yüksekliğinin pubertal gelişim sonucu artan kas ve yağ dokusunun göstergesi olmaktan çok, puberte başlangıcında aktivatör olarak rol aldığını desteklemektedir. Daha ileri incelemeler ile pubertal bozuklukların tanı, tedavi ve izleminde irisinin kullanılabileceği kanaati oluşmuştur.

Anahtar Kelimeler: İrisin, Puberte Fizyolojisi, Puberte Prekoks, Adipomiyokin, Hipotalamo Hipofiz-Gonad aksı

Tablo 1

	Grup 1 (100 mcg İrisin) n:12	Grup 2 (50 mcg İrisin) n:12	Grup 3 (Kontrol) n:12	p
FSH (ng/mL)	164.1±23	114.2±38	69.4±38	<0.001
LH (mIU/mL)	96.2±14	72.9±18	43.6±19	<0.001
E2 (pg/mL)	72.1±10	54.5±14	32.2±14	<0.001
İrisin (pg/mL)	3629±486	2833±426	2010±514	<0.001
Over boyutu (mm)	5.75±0.86	4.83±0.71	4.92±0.9	0.024
Uterus boyutu (mm)	28.08±2.7	26.5±6.2	24.25±5.3	0.224

100 mcg irisin, 50 mcg irisin ve kontrol grubunun değerleri

Tablo 2

	35. gün	36. gün	38.gün
100 mcg irisin grubu	3/12 (%25)	9/12 (%75)	10/12 (%83.3)
50 mcg irisin grubu	1/12 (%0.83)	5/12 (%41.6)	8/12 (%66.6)
Kontrol grubu	2/12 (%16.6)	5/12 (%41.6)	7/12 (%58.3)

Vajinal açıklık görülen fare sayısı ve yüzdeleri

KSS-011 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral Erken Puberteli Olgularda Makorin Ring Finger 3 Gen Analizi

Tarık Kırkgöz[1], Ahmet Arman[2], Sare Betül Kaygusuz[1], Zehra Yavaş Abalı[1], Mehmet Eltan[1], Didem Helvacıoğlu[1], Tuba Seven Menevşe[1], Büşra Gürpınar Tosun[1], Tülay Güran[1], Serap Turan[1], Abdullah Bereket[1]
[1]Marmara Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bölümü
[2]Marmara Üniversitesi Tıbbı Genetik Bölümü

GİRİŞ: Santral erken puberte (SEP), gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) erken uyarılması ile hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktive olması sonucu gelişir. Son yıllarda bazı SEP olgularının etiyolojisinde spesifik genetik mutasyonların (MKRN3, DLK, KISS1, KISS1R, PORKR2) rol aldığı gösterilmiştir. Bunlardan Makorin ring finger 3 (MKRN3) genindeki fonksiyon kaybettiren mutasyonlar ailesel SEP'in en sık moleküler nedeni olarak gözükmektedir MKRN3 imprinted bir gen olup, sadece babadan kalıtılan allel fonksiyonel olarak aktiftir. Bu nedenle anneden kalıtılan mutasyonlar SEP'e neden olmazken, babadan kalıtılan mutasyonların SEP'e neden olduğu gösterilmiştir. AMAÇ: SEP'li olgularda MKRN3 gen mutasyonlarını tanımlamak ve MKRN3 mutasyon sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: 2015 yılında itibaren kliniğimizde SEP li hastalardan birinci ya da ikinci derece yakınlarından en az bir kişide SEP bulunan (n: 13) ya da ailesinde bilinen SEP olmamasına rağmen; 9 yaşından önce menarş olmuşveya 6 yaşından önce SEP tanısı almış (n: 10) 20 farklı aileden toplam 23 kız hastada MKRN3 geni Saenger sekans analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalamaları 85,5±32,4 ay olarak saptandı. Hastaların ön görülen erişkin boyunun 147±5,2 cm (-2,7 SDS) ortalama ebeveyn boyuna göre 156,7±5,2 cm (-1,09 SDS) 1,6 SDS daha kısa olduğu saptandı. Bir hastada heterozigot c.1A->G, M1V mutasyonu ve başka bir hastada heterozigot c.683_684delCA, p.S228* delesyonu saptanmıştır. In siliko analizlerde her iki varyantın da patojenik olduğu öngörülmüştür.

SONUÇ: MKRN3 varyant saptanan birinci olgunun (Hasta No:1) 7.5 yaşında kliniğe meme gelişimi ile başvurduğu ve babasında da erken puberte öyküsü olduğu görüldü. Hastanın fizik muayenesinde meme Tanner evre 2 ile uyumlu olduğu fakat bazal laboratuvar tetkiklerinde LH: 6,8 uI/L östradiol 31,5 pg/ml olduğu saptandı. İkinci olguda (Hasta no:18) ablanın SEP ile takip ve tedavi edildiği babanın normal yaşta ergenliğe girdiği fakat babaannenin 9 yaşında menarş olduğu öğrenildi. Hastada 6 yaşında telarşın başladığı, kemik yaşının 1 yaş ileri olduğu ve laboratuvar tetkiklerinde LH 0,2 uI/L östradiol 5,3 pg/ml olarak aşikar pubertal değerlerde olmadığı görüldü.

Kohortumuzda erken puberteli olguların %9 unda, ailesel olguların ise %15 inde MKRN3 mutasyonu saptanmış olup MKRN3 mutasyon spektrumuna katkı sağlamaktadır. SEP li hastalarda aile öyküsünün dikkatle sorgulanması MKRN3 mutasyonu olması muhtemel hastaların tanınması açısından önemlidir

Anahtar Kelimeler: Santral Erken Puberte, MKRN3, Ailesel Erken Puberte

KSS-012 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

GnRH analog tedavisi alan idiopatik santral puberte prekokslu kızlarda büyüme şekli ve erişkin boy obeziteden etkileniyor mu?

Doğuş Vurallı, Ayfer Alikaşifoğlu, Nazlı Gönç, Alev Özön, Nurgün Kandemir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Son dönemde yapılan çalışmalar, çocukluk döneminde obezitenin büyümeyi hızlandırdığını, kemik matürasyonunu artırdığını, pubertenin erkene kaymasına neden olduğunu ve pubertedeki boy kazanımını azalttığını göstermektedir. GnRH analog (GnRHa) tedavisi alan idiyopatik santral puberte prekoks (SPP)'lu kızlarda obezitenin büyüme şekli ve erişkin boya etkisini gösteren veri yoktur. Çalışmamızın amacı GnRHa tedavisi alan idiyopatik SPP'li kızlarda tedaviden önceki vücut kitle indeksi (VKİ)'nin büyüme şekline, erişkin boya ve boy kazanımına etkisini incelemektir. Gereç ve YÖNTEMLER: Çalışmaya idiyopatik SPP tanısı ile GnRHa tedavisi başlanan ve erişkin boya ulaşmış olan 84 kız dahil edildi. Olguların tedavi başlangıcındaki kronolojik yaş, kemik yaşı, vücut ağırlığı, boy, VKİ, anne ve baba boyu, hedef boyu, bazal FSH, LH ve estradiol düzeyleri, GnRH uyarı testindeki zirve LH değeri, tedavi öncesi öngürülen erişkin boy, tedavi süresi, tedavi bitimindeki boy ve kemik yaşı, erişkin boy verileri kaydedildi. Olgular VKİ persentillerine göre normal kilolu (VKİ ≥10 persentil ve VKİ <85 persentil) ve fazla kilolu/obez (VKİ ≥85 persentil) olarak iki gruba ayrıldı. Boy kazanımı, erişkin boy ve tedaviden önce öngörülen erişkin boy (ÖEB) arasındaki fark olarak tanımlandı. Kemik yaşındaki yıllık değişkenlik (Δ Kemik yaşı/yıl) tedavi bitimindeki kemik yaşı ile tedavi başlangıcındaki kemik yaşı arasındaki farkın yıl olarak tedavi süresine bölünmesi ile hesaplandı. BULGULAR: Olguların ortalama tedavi başlama yaşı 7.2±1.5 yıl, kemik yaşı 10.0±1.1 yıl, tedavi süresi 3.8±1.6 yıl idi. Tedavi başlangıcında 52 olgunun (%61.9) vücut ağırlığı normal, 32 olgu (%38.1) ise fazla kilolu/obezdi. Normal kilolu ve fazla kilolu/obez grubun tedavi başlama yaşları ve tedavi süreleri benzer (7.2±1.3 yıl vs 7.3±1.5 yıl, p: 0.765 ve 3.8±1.3 vs 3.7±1.5, p:0.882) iken, fazla kilolu/obez grubun normal kilolu gruba göre tanıda kemik yaşları daha ileri, kronolojik yaşa göre boy-SDS'leri daha fazla, ancak kemik yaşına göre düzeltilmiş boy SDS'leri benzerdi (Tablo 1). İki grubun bazal FSH, LH ve GnRH uyarı testindeki zirve LH düzeyleri benzer iken, fazla kilolu/obez grubun bazal estradiol düzeyleri normal kilolu gruba göre yüksekti (47.2±19.2 pg/ml vs 32.3±18.9 pg/ml, p<0.001). Normal kilolu ve fazla kilolu/obez grubun erişkin boyları, erişkin boy-SDS, hedef boyları, hedef boy-SDS ve tedavi öncesi öngörülen boyları benzerdi (Tablo 1). Fazla kilolu/obez grubun normal kilolu gruba göre tedavi bitimindeki boy ve boy-SDS'leri daha fazla, kemik yaşları daha ileri, kemik yaşına göre düzeltilmiş boy-SDS'leri ise daha azdı (Tablo 1). Fazla kilolu/obez grubun normal kilolu gruba göre boy kazanımı ve tedavi bitiminden sonraki boy uzaması daha az ve tedavi sırasında kemik yaşındaki ilerleme daha fazlaydı (Tablo 1). SONUÇ: İdiyopatik SPP'li obez kızların obezitesi olmayan SPP'li kızlara göre GnRHa tedavisi başlangıcında boyları daha uzun ve kemik yaşları daha ileri, tedavi sırasında boy uzamaları benzer ancak kemik yaşındaki ilerleme daha fazla, tedavinin kesilmesinden sonra uzamaları daha az olup erişkin boyları hedef boyları ile uyumluydu.

Anahtar Kelimeler: Erişkin boy, GnRH analog, idiyopatik, obezite, santral puberte prekoks.

Tablo 1. Normal kilolu ve fazla kilolu/obez olguların oksolojik verileri

	Normal kilolu n=52 (%61.9)	Fazla kilolu/Obez n=32 (%38.1)	p değeri
Tedavi başlangıcındaki kronolojik yaş (yıl)	7.2±1.3	7.3±1.5	0.765
Tedavi başlangıcındaki kemik yaşı (yıl)	9.8±1.0	10.4±1.1	<0.001
Tedavi başlangıcındaki boy-SDS	0.9±1.0	1.4±1.1	<0.001
Tedavi başlangıcındaki kemik yaşına göre düzeltilmiş boy-SDS	-1.3±1.1	-1.3±0.8	0.928
Tanıda öngörülen erişkin boy (ÖEB) (cm)	150.2± 5.1	149.8± 4.6	0.486
Tedavi kesimindeki boy (cm)	149.4±5.7	153.5±6.5	<0.001
Tedavi kesimindeki boy-SDS	0.7±0.9	1.3±1.1	<0.001
Tedavi kesimindeki kemik yaşı (yıl)	12.1±0.6	13.7±0.8	<0.001
Tedavi kesimindeki kemik yaşına göre düzeltilmiş boy-SDS	-0.4±0.9	-0.9±1.1	<0.001
Erişkin boy (cm)	158.7± 6.1	157.6± 5.9	0.624
Erişkin boy-SDS	-0.7± 1.0	-0.9± 1.0	0.546
Hedef boy (cm)	160.4±5.2	159.3± 4.8	0.686
Hedef boy-SDS	-0.4±0.6	-0.6±0.7	0.524
Erişkin boy-Hedef boy (cm)	-1.6±4.5	-1.7±4.7	0.845
Erişkin boy-ÖEB (cm)	8.5±6.4	6.5±4.1	0.01
Erişkin boy-Tedavi kesimindeki boy (cm)	9.3±5.9	4.2±3.1	<0.001
Δ Kemik yaşı/yıl	0.6±0.2	0.9±0.4	<0.001

KSS-013 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Nadir bir boy kısalığı nedeni olan SOFT sendromu tanılı olgularımızda çok yüksek IGF1 düzeyleri ve ağır insülin direnci birlikteliği ile büyüme hormonu tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Esin Karakılıç Özturan[1], Umut Altunoğlu[2], Güven Toksoy[2], Ayşe Pınar Öztürk[1], Aslı Derya Kardelen Al[1], Gözde Tutku Turgut[2], Melek Yıldız[1], Şükran Poyrazoğlu[1], Firdevs Baş[1], Oya Uyguner[2], Feyza Darendeliler[1]
[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: SOFT sendromu (#MIM 614783), POC1A gen mutasyonları sonucu gelişen boy kısalığı, onikodisplazi, fasiyal dismorfizm ve hipotrikozis ile karakterize nadir bir tablodur. Ayrıca variant fenotiplerde ağır insulin direnci ve ek metabolik bozukluklar görülebilmektedir. Bu bildiride, ağır boy kısalığı ve insülin direncinin eşlik ettiği yeni bir POC1A mutasyonu saptanan SOFT sendrom tanılı 2 olgu sunulacaktır.

OLGU: Büyüme gelişme geriliği nedeniyle 16 aylıkken getirilen Olgu 1'in Tabloda görüldüğü gibi ağır bir SGA doğumu ve başvuruda ağır boy kısalığı mevcuttu. Başvuruda frontal bossing, hipertolerizm, derin yerleşimli gözler,seyrek kaşlar, düz filtrum, mikrognati, bilateral 5. parmakta klinodaktili, fırlak topuk mevcuttu. Kronik hastalık tetkiklerinde özellik yoktu;sekonder hipotiroidisi nedeniyle düşük doz LT4(12.5 µg/gün) başlandı. Sella MR normaldi. IGF1:109 ng/mL(51-303),IGFBP3: 3.72 ng/mL (0.8-3.9) saptandı.Yıllık büyüme hızının (YBH) 5 4/12 yaşta düşük olması nedeniyle büyüme hormonu (BH) uyarı testleri yapıldı, yetersiz yanıt alındı(Klonidin testinde pik 4.7 ng/mL, L-dopa testinde pik2.6ng/mL).BH tedavisi 42µg/kg/gün dozunda başlandı;tedavi altında IGF1 düzeyleri yüksek seyretti. Doz ayarlaması yapılarak tedaviye devam edildi, 1. yıl büyüme hızı 6cm/yıl idi.Tedavi sırasında bazal insulin düzeylerinin yüksek olması nedeniyle 9 4/12 yaşta OGTT yapıldı, 2. saat glukoz değeri 163 mg/dL,total insulin 2600 µU/mL saptandı ve metformin tedavisi başlandı. YBH 3.4 cm/yıl olması üzerine 10 yaşta BH tedavisi kesildi. Son muayene (12 6/12 yaş) bulguları Tabloda verilmiştir. Olgu 2, büyüme-gelişme geriliği nedeniyle 2 8/12 yaşta getirildi. Doğum bilgileri ve başvuru bulguları Tabloda verilen hasta postnatal 1 aylıkken PDA nedeniyle opere olmuştu. Başvuru fizik muayenesinde frontal bossing, temporal bölgede tüylenme,derin yerleşimli gözler, kısa,dar palpebral fissürler,bilateral epikantus,belirgin burun kökü, kısa filtrum, diş yapısında bozukluk,düşük kulak, el ve ayaklarda şiş-küntlük mevcuttu, sistemik muayenesi normal, mental durum hafif geriydi. Kronik hastalık tetkiklerinde özellik yoktu. a-CGH'de özellik saptanmadı. IGF-I:304 ng/mL (13-143), IGFBP3: 6.03 ng/mL (0.8-3.9) olan hastaya 4 3/12 yaşta yıllık büyüme hızı 4.2cm/yıl olması nedeniyle uyarı testleri yapıldı. Klonidin testinde pik yanıt 4.9 ng/mL, L-dopa testinde pik yanıtı 1.6 ng/mL saptandı. 6 yaşta BH(27.5 µg/kg/gün) başlandı; izleminde yüksek IGF-1 düzeyleri nedeniyle doz ayarlandı. Açlık glukozu 94 mg/dl, insulin 22.4 µU/ml olması üzerine OGTT yapıldı. 2, saat glukoz 125 mg/dL,total insulin 2700 µU/mL, HbA1C %5.7 saptandı.8 yaştaki büyüme hızı 4.6 cm/yıl olması üzerine BH tedavisine ara verildi, IGF-I düzeyi 459 ng/mL (55-222) idi. Son muayenedeki bulgular Tabloda verilmiştir. Her 2 olgunun benzer bulguları ve aynı memleketten olması üzerine WES analizi yapıldı. POC1A geninde homozigot mutasyon (p.Leu244Pro) saptandı. SONUÇ: Aynı bölgeden, 2 ayrı aileden benzer bulguları olan 2 olgumuzda, WES analizi ile POC1A geninde yeni bir mutasyon saptanarak,SOFT sendromu tanısı koyuldu. Bu tanı, her 2 hastadaki primordial dwarfizm, dismorfik bulgular ve ağır insulin direnci bulgularını açıklamaktaydı. Lİteratürdekine benzer şekilde bizim olgularımızda da BH tedavisine yanıtsızlık saptandı. BH tedavisi altında yükselen IGF1 düzeyleri de insulin direnci ile ilişkilendirildi.

Anahtar Kelimeler: SOFT sendromu, insülin direnci, yüksek IGF-1, büyüme hormonu

Tablo 1

	Olgu 1	Olgu 2
	GENEL BİLGİLER	
Cinsiyet	Kız	Erkek
Akrabalık	1. derece kuzen	-
Memleket	Ardahan	Ardahan
Gestasyon Haftası	39	35
Doğum Ağırlığı gr (SDS)	1250 (-8.0)	1500 (-3.1)
Doğum Boyu cm (SDS)	37 (-5.8)	40 (-2.5)
	BAŞVURU	
Ağılık kg (SDS)	4.5 (-6.3)	11.3 (-1.9)
Boy cm (SDS)	59.8 (-6.4)	77.1 (-4.3)
Baş çevresi cm (SDS)	43.1 (-2.9)	46.8 (-2.0)
VKİ kg/m2 (SDS)	12.7 (-3.4)	19 (+1.8)
Oturma Yüksekliği/Boy	0.76	0.56
Hedef Boy cm(SDS)	160.8 (-0.4)	179.1 (+0.4)
	SON MUAYENE	
Ağırlık kg (SDS)	28.6 (-3.1)	24.2 (-0.4)
Boy cm (SDS)	115.8 (-6.4)	111.1 (-3.3)
Baş çevresi cm (SDS)	49.1 (-3.8)	49.7 (-2.1)
VKİ kg/m2 (SDS)	21.3 (0.3)	19.6 (-1.4)
Oturma Yüksekliği/Boy (SDS)	0.58 (+3.0)	0.56 (+1.3)
Kemik Yaşı	17	13
Puberte (Tanner evre)	M 4 P3 (Menarş 11 3/12yaş)	TV 2cc/2cc P1

KSS-014 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Hastalarda Tahmini Erişkin Boy Hesaplama Yöntemlerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

İbrahim Mert Erbaş[1], Zeynep Ölmez[2], Ahu Paketçi[1], Korcan Demir[1], Ece Böber[1], Ayhan Abacı[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Büyüme hormonu (BH) kullanan bir hastada doğru tahmini erişkin boy (TEB) hesabı, hekimi tedavi kararı ve izlemi konusunda yönlendirecek ve ailenin tedavi beklentisinin gerçekçi düzeyde tutulmasını sağlayacaktır. TEB hesabı için kemik yaşı değerlendirmesi temel alınarak Bayley-Pinneau (BP), Roche-Wainer-Thissen (RWT) ve Tanner-Whitehouse 2 (TW2) gibi farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler sağlıklı çocuklar üzerinde geliştirilmiş olup, farklı hasta gruplarında etkinlikleri konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

AMAÇ: Çalışmamızda BH tedavisi olan olguların üç farklı yöntemle elde edilen TEB değerlerinin nihai boy verileri ile karşılaştırılması sonucunda bu yöntemlerin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Bölümümüzde 1995-2019 yılları arasında değerlendirilen, BH tedavisi başlanan ve nihai boyuna ulaşan 53 olgu çalışmaya alındı. Olguların dosya kayıtlarından, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi süreçleri ile ilgili bilgiler elde edildi. Tedavi başlama tarihinin ±1 ayı içinde çekilen sol el bilek grafilerinden kemik yaşı tayini üç farklı araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak Greulich-Pyle atlası kullanarak yapıldı. TEB hesaplaması BP, RWT ve TW2 yöntemleriyle yapıldı. Kemik yaşı <6 yaş olan olgularda BP yöntemi ile hesaplama yapılamadığından, yaş grubu uygun olmayan 9 olgu üç yöntemin karşılaştırmalı analizlerine alınmadı. Tüm olguların değerlendirilmesinden sonra cinsiyet, puberte durumu ve kemik yaşı geriliği derecesine göre alt grup analizleri yapıldı. Kategorik değişkenler n (%), sayısal değişkenler ortanca (25-75 p) şeklinde verildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 53 olgunun (%62,3 kız, %69,8 prepubertal) tanı yaşı 11,07 yıl (9,32-12,10), kemik yaşı 9,0 yıl (6,83-10,58) olarak hesaplandı. Olguların 49'u (%92,5) idiyopatik BH eksikliği, dördü (%7,5) nörosekretuvar disfonksiyon tanısı almıştı. Hastaların hedef boy ve tedavi öncesi boy SDS değerleri sırasıyla -1,10 ve -2,72 SDS idi. Olguların %58,5'inde (n=31) tedavi öncesi boy SDS ile hedef boy SDS arasında >1,5 SDS fark saptandı. BH tedavisi başlangıç dozu 28 (25-30) µg/kg/gün, ulaşılan en yüksek doz ise 30 (27-34,5) µg/kg/gün olarak değerlendirildi. Hastaların ortanca tedavi süresi 4,0 yıl (3-5,5) idi. Nihai boy SDS değeri -1,50 idi ve tanı anındaki boy ile farkı +1,28 SDS, hedef boy ile farkı -0,30 SDS olarak hesaplandı. Gözlemciler arası uyum katsayısı 0,979 (%95 GA 0,962-0,989) idi. TEB SDS değeri ile hastaların nihai boy SDS'leri arasındaki fark BP, RWT ve TW2 yöntemleri için sırasıyla -0,51, -0,05 ve +0,26 olarak saptandı (Tablo 1). Üç yöntemin TEB değerleri ile nihai boy ve SDS değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p<0,05) (Tablo 1). TEB yöntemlerinin nihai boyu ±1 SDS ile öngörme oranları BP'de %54,7, RWT'de %77,4, TW2'de %62,3 olarak saptandı. Alt grup analizleri yapıldığında, üç yöntem erkek çocuklarında birbirleriyle benzer etkinlik gösterdi (p>0,05). Kız çocuklarında RWT en başarılı yöntem iken BP yönteminde nihai boydan daha düşük değerler hesaplandığı görüldü (p<0,05). Benzer şekilde, prepubertal dönemdeki olgularda RWT yöntemi daha başarılı öngörüde bulunurken (p<0,05), pubertal dönemdeki olgularda anlamlı fark yoktu. Kemik yaşı 1-2 yıl geri olanlarda BP yönteminin nihai boydan düşük hesapladığı ve RWT ile hesaplanan TEB ortanca SDS değerinin, olguların nihai boy ortanca SDS değerine eşit olduğu saptandı (p<0,05). Kemik yaşı >2 yıl geri olanlarda ise üç yöntem de benzer etkinlikteydi (p>0,05).

SONUÇ: Bu çalışmada, kliniğimizde BH eksikliği tanısı ile izlenen olgularda RWT yönteminin TEB ile nihai boyu öngörmede daha güvenilir olduğu ve klinik kullanımda tercih edilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bayley-Pinneau, büyüme hormonu, nihai boy, Roche-Wainer-Thissen, Tanner-Whitehouse 2

Tablo 1.

	BP	RWT	TW2	p*
TEB (cm)	151,45 (148,90-162,80) (a,b)	155,45 (153,90-162,67) (a)	156,72 (154,84-161,64) (b)	<0,05
TEB (SDS)	-2,21 [(-2,44) - (-1,31)] (c,d)	-1,51 [(-1,97) - (-1,20)] (c)	-1,31 [(-1,88) - (-1,08)] (d)	<0,05
TEB – nihai boy farkı (cm)	-1,95 [(-5,7) - (2,3)] (e,f)	0,90 [(-1,10) - (3,5)] (e)	2,5 [(-1,42) - (4,53)] (f)	<0,05
TEB – nihai boy farkı (SDS)	-0,51 [(-1,17) - (0,28)] (g,h)	0,04 [(-0,30) - (0,5)] (g)	0,28 [(-0,45) - (0,71)] (h)	<0,05

*Tahmini erişkin boy (TEB) hesaplama yöntemleri ile nihai boy değerlerinin karşılaştırılması. n=44, veriler ortanca (25-75 p) olarak verilmiştir. BP; Bayley-Pinneau, RWT; Roche-Wainer-Thissen, TW2; Tanner-Whitehouse 2. *Friedman varyans analizi, a: p<0,001, b: p<0,001, c: p<0,001, d: p<0,001, e: p<0,001, f: p<0,001, g: p<0,001, h: p<0,001.*

KSS-015 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Büyüme Hormonu Nörosekretuvar Disfonksiyonu Tanısında ve Tedavi Yanıtını Öngörmede Büyüme Hormonu Gece Profili Ne Kadar Etkin ve Gerekli?

Hayrullah Manyas[1], Gönül Çatlı[2], Berna Eroğlu Filibeli[1], İlkay Ayrancı[1], Seyran Bulut[1], Bumin Nuri Dündar[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

GİRİŞ: Büyüme hormonu (BH) nörosekretuar disfonksiyonu (NSD), boy kısalığı nedeniyle yapılan farmakolojik uyarı testlerine yeterli BH yanıtı alınmasına rağmen, endojen BH salınımının bozukluğu ile karakterize, fizyopatolojisi net olarak anlaşılamamış bir durumdur.

AMAÇ: Bu çalışmada, BH gece profili testinin sonuçlarına göre NSD tanısı alan ve almayan idiyopatik boy kısalığı (İBK) olgularının BH tedavisine yanıtları, bu yanıtları etkileyen faktörler ve gece profilindeki tanısal parametrelerin tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırılmıştır.

MATERYAL-METOD: 2011-2019 yılları arasında İBK tanısıyla kliniğimizde izlenen, boy SDS≤ -2,5 olup yapılan iki farklı BH uyarı testinden en az birine yeterli zirve BH yanıtı (>7,7 ng/mL) alınan ve en az 1 yıldır BH tedavisi almakta olan olguların kayıtları geriye yönelik incelendi. BH gece profili testi için, hastalardan gece 00:00-08:00 saatleri arasında ve uykudayken 30 dakika ara ile alınan toplam 16 serum örneğinde BH düzeyi çalışıldı. Bu ölçümlerde ortalama BH düzeyi <3,2 ng/mL, zirve BH değeri <8 ng/mL ve <4 zirve BH değeri kriterlerinden en az birini karşılayan olgular NSD (+) kabul edildi. Üç kriterin hiçbirini karşılamayan olgular NSD (-) gruba dahil edildi. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ve biyokimyasal parametreleri, kemik yaşları, BH dozları ve tedavi süreleri kaydedildi.

BULGULAR: Çalışmaya, yaş, cinsiyet ve pubertal durum açısından benzer toplam 61 [50 NSD (+), 11 NSD (-)] olgu dahil edildi. Grupların tedavi öncesindeki boy-SDS, VKİ-SDS, hedef boy-SDS, TEB-SDS, yıllık büyüme hızı (YBH)-SDS, kemik yaşı- takvim yaşı farkı (delta KY-TY), IGF1-SDS ve uyarı testlerindeki zirve BH yanıtları benzerdi. NSD (+) grupta gece profilindeki ortanca zirve BH yanıtı, ortanca zirve BH sayısı ve ortanca BH düzeyleri NSD (-) gruba göre anlamlı düşüktü (p<0,001). Grupların ortanca tedavi süreleri 30 ay olup benzerdi (p>0.05) (Tablo 1).

Tedavinin birinci yılında her iki grupta da boy-SDS ve YBH-SDS tedavi öncesine göre anlamlı artarken, gruplar arasında BH dozu, boy SDS, VKİ-SDS, YBH, YBH-SDS, IGF1-SDS, delta YBH-SDS, TEB-SDS değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın, NSD (-) grupta 1. yıldaki boy-SDS kazancının NSD (+) gruba göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0,05). NSD (+) grubun 1. yıldaki TEB-SDS kazancı daha fazla, delta KY-TY ise daha az olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05). Tedavinin 3. yılındaki boy-SDS kazancı, NSD (-) grupta NSD (+) gruba göre daha yüksekti.

NSD (+) grupta 19/50 hasta, NSD (-) grupta 2/11 hasta nihai boya ulaştı. Nihai boya ulaşan NSD (+) olgular (n=19) hedef boylarını yakalama açısından değerlendirildiğinde, 13 olgunun (%68,4) hedef boyunu yakaladığı, 6 olgunun (%31,6) ise yakalayamadığı saptandı. Hedef boyunu yakalayabilen ve yakalayamayan NSD (+) olgular yaş, cinsiyet, pubertal durum, tedavi öncesi boy-SDS, kemik yaşındaki geriliğin derecesi, BH dozu, tedavi süresi, izlemdeki IGF1- SDS, uyarı testlerindeki zirve BH düzeyleri ile gece profilindeki kriterleri açısından farklı değildi. BH gece profili testindeki tanısal kriterlerin tedavi parametreleri ile arasında korelasyon saptanmadı.

SONUÇ: Bu çalışma, NSD (+) olguların %68'inin BH tedavisiyle hedef boyu yakaladığını ve NSD (-) olgularda 1. ve 3. yıl tedavi yanıtlarının NSD (+) olgulara göre daha fazla olduğunu göstermiştir. İBK olgularında NSD varlığının tedavi yanıtını belirlemediği saptanmıştır. Gece profili testinin sonuçları tedaviye yanıtı öngörmeyi sağlamayacağından, zahmetli ve pahalı olması nedeniyle rutin kullanılması akılcı değildir.

Anahtar Kelimeler: Nörosekretuvar disfonksiyon, idiyopatik boy kısalığı, büyüme hormonu.

Tablo 1. Nörosekretuvar disfonksiyon olan ve olmayan olguların tedavi öncesindeki klinik ve laboratuvar özellikleri

	NSD (-) (n=11)	NSD (+) (n=50)	p*
Takvim Yaş (yıl)	12,6 (3,0)	11,1 (3,6)	0,081
Kemik yaş (yıl)	10 (4,4)	9,0 (3,0)	0,402
Delta KY-TY (yıl)	-2,65 (2,1)	-1,85 (1,0)	0,095
Kız/Erkek	3/8	24/26	0,317**
Prepubertal/Pubertal	5/6	30/20	0,377**
Boy SDS	-3,06 (1,5)	-2,87 (0,8)	0,136
VKİ SDS	-1,1 (1,8)	-0,99 (1,6)	0,606
Doğum ağırlığı (gr)	2985 (810)	3000 (588)	0,515
Hedef boy (cm)	164 (17,2)	159,8 (14,3)	0,268
Hedef boy SDS	-1,55 (1,2)	-1,4 (1,1)	0,826
TEB (cm)	164 (17,2)	159,8 (14,3)	0,358
TEB SDS0	-1,89 (1,27) (n=8)	-2,02 (0,95) (n=43)	0,191
TEB-Hedef Boy (cm)	-0,20 (8,43)	-4,4 (7,36)	0,223
TEB-SDS-Hedef Boy SDS	-0,02 (1,13)	-0,69 (1,18)	0,153
YBH (cm)	4,72 (4,4)	4,13 (1,3)	0,499
YBH SDS	-2,05 (3,3)	-1,49 (0,9)	0,487
IGF-1 SDS	-0,81 (2,12)	-0,67 (1,60)	0,056
Zirve BH yanıtı (L-DOPA) (ng/mL)	8,9 (4,1)	7,6 (7,0)	0,694
Zirve BH yanıtı (Klonidin) (ng/mL)	13,3 (3,6)	12,1 (6,1)	0,527
Gece profilinde zirve BH (ng/mL)	21,8 (11,9)	10,6 (7,5)	<0,001
Gece profilinde zirve sayısı	6 (4)	1 (2)	<0,001
Gece profilinde ortanca BH (ng/mL)	6,5 (2,7)	2,7 (1,4)	<0,001
Tedavi süresi (ay)	30 (16)	30,5 (25)	0,970

*SDS, standart sapma skoru; VKİ, vücut kitle indeksi; BH, büyüme hormonu; TEB, tahmini erişkin boy; YBH, yıllık büyüme hızı Veriler ortanca (IQR) şeklinde verilmiştir. * Mann-Whitney U test, ** Ki-kare testi*

KSS-016 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Spektrumun iki ucu; *STAT3* geni fonksiyon kaybettiren ve kazandıran mutasyonu mevcut iki farklı olgu

Gamze Çelmeli[1], Doğa Türkkahraman[1], Anne Puel[2], Fatih Çelmeli[3]
[1]S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Antalya
[2]Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Hospital for Sick Children, Paris, France
[3]S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi, Antalya

GİRİŞ

STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3), birçok sitokin ve büyüme faktörü uyarısının nükleusa iletilmesinde rol alan önemli bir sitozolik protein ve transkripsiyon faktörüdür. 17. kromozomda (17q21.2) yer alan STAT3 geninin fonksiyon kaybettiren (LOF) mutasyonları tekrarlayan bakteriyel akciğer ve cilt enfeksiyonları ile karakterize otozomal dominant Hiper IgE sendromuna neden olmakta iken aynı genin fonksiyon kazandıran (GOF) mutasyonları ise ciddi büyüme geriliği, erken başlangıçlı otoimmün hastalıklar, lenfoproliferopati ile karakterize otozomal dominat erken başlangıçlı multi-organ otoimmün hastalığa neden olmaktadır. Bu sunumda sırasıyla STAT3 geninde GOF ve LOF mutasyonu saptanan iki olgunun endokrinolojik bulguları sunulacaktır. OLGU-1: 14,5 yaşında kız hasta boy kısalığı şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde daha önce tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve hepatosplenomegali nedeni ile araştırıldığı öğrenildi. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Boy 136cm (BSDS: -4,2), ağılık 30,2 kg (boya göre VKISDS: -0,2), hedef boy 160,5 cm (HBSDS: -0,4) olarak saptandı. Muayenesinde atopik dermatit, hepatosplenomegali, boyun ve aksiller bölgede çok sayıda lenfadenopati saptandı. Pubertal evre T4, kemik yaşı 11 yaş ile uyumluydu. Büyüme hızı yetersizdi (4 cm/yıl). Laboratuvarda anemi (hb: 9,0 g/dL), lökopeni (Lökosit: 2400/mm3) ve hipogamaglobulinemi (IgG: 348g/L) saptandı. Toraks CT'de bronşiektazi, interstisyel pnömoni ve yaygın lenfadenopati mevcuttu. IVIG replasmanı ve TMP-SMX proflaksisi başlandı. Endokrinolojik testlerinde tiroid hormonları normal, diyabet, çölyak ve tiroid otoantikorları negatif saptandı. IGF-1: 218 ng/ml (IGF-1SDS: -1,34) iken Klonidin ve L-dopa testleri yetersizdi (4,7 ng/ml ve 1,9 ng/ml). Hastaya 0,1 ü/kg/g dozunda somatropin tedavisi başlandı. Klinik ekzom sekanslamada STAT3 geninde exon10'da bilinen de novo heterozigot missense GOF mutasyonu (c.1032 G>C) saptandı. OLGU-2: 14 yaşında Suriyeli erkek hasta öksürük, ateş, hırıltı şikayetleri ile Çocuk Alerji ve İmmünoloji kliniğine başvurdu. Ebeveynler 1.derece kuzendi. Boy 138 cm (BSDS: -3,6), ağırlık 28 kg (boya göre VKISDS:-1.2), BTV 12 ml, P4 ile uyumluydu. Toraks CT'de sağda plevral efüzyon, alt lobta yaygın hava bronkogramı, sağda hiler büyümüş lenf nodları saptandı. Balgam kültürüne Aspergillus flavus üredi. Laboratuarda lenfopeni, eozinofili ve IgE yüksekliği (6420 IU/ml) saptanan hastaya Hiper IgE tanısıyla IVIG replasmanı, TMP-SMX ve varikonazol proflaksisi başlandı. Nöbet geçirme ile başvuran hastanın Beyin MR'da sol frontal lobda abse saptandı. Doku kültüründe Aspergillus flavus üredi. Büyüme geriliği nedeni ile Çocuk Endokrinolojide değerlendirilen hastanın kemik yaşı 12 yaş, tiroid hormonları normal, IGF-1: 353 ng/ml (IGF-1SDS: +0,7) saptandı. Klonidin ve L-dopa testleri yetersizdi (0.96 ng/ml ve 6,7 ng/ml). Takipte büyüme hızı 8 cm/yıl (pubertal sıçrama) saptantandığı için büyüme hormonu tedavisi başlanmadı. Klinik ekzom sekanslamada STAT3 geninde exon 5'te novel heterozigot nonsense LOF mutasyonu (c.373 C>T) saptandı.
SONUÇ:
Son yıllarda tanımlanmış olan STAT3 GOF mutasyonu ciddi boy kısalığının eşlik ettiği, multipl otoimmün ve lenfoproliferatif hastalık ile seyreden bir immün disregülasyon bozukluğudur. Literatürde büyüme hormonu tedavisi aldığı bildirilen az sayıda STAT3 GOF mutasyonlu olgu bulunmaktadır. Bu olguların çoğunda rGH tedavisine yanıtları iyidir. Birinci olgunun 8 aylık izleminde 4.2cm'lik boy uzaması olmuştur. STAT3 LOF mutasyonlu olgularda ise gelişme geriliği beklenmez iken ikinci olguda ciddi boy kısalığı ve büyüme hormonu eksikliği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: STAT3 mutasyonu, boy kısalığı, otoimmünite

KSS-017 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Prader Willi Sendromlu Hastalarımızın Genetik, Endokrinolojik, Polisomnografik ve Otolaringolojik Değerlendirme Sonuçları

Tuba Seven Menevşe[1], Serpil Baş[2], Ela Erdem[3], Buşra Gürpınar Tosun[1], Zehra Yavaş Abalı[1], Didem Helvacıoğlu[1], Mehmet Eltan[1], Ali Cemal Yumuşakhuylu[4], Tülay Güran[1], Yasemin Gökdemir[3], Abdullah Bereket[1], Serap Turan[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul
[2]Kahramanmaraş Necip Fazil Şehir Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, Kahramanmaraş
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Göğüs Hastalıkları BD, İstanbul
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, İstanbul

Prader-Willi sendromu (PWS) 15q11.2-q.13 gen bölgesinin paternal delesyonları (%65-70), maternal unipaternal dizomisi (%20-30) veya imprinting bozukluğu (%1-3) sonucu görülen ve sıklığı 1/25.000 civarında olan bir sendromdur. Erken bebeklik döneminde ağır hipotonisite ve beslenme zorluğu ile birlikte yetersiz kilo alımı, erken çocukluk döneminde başlayan hiperfaji ve obezite, hafif zihinsel gerilik, uyku apne problemleri, hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği ile birlikte boy kısalığı ve diğer hipofizer yetersizlikler ile karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada kliniğimizde PWS tanısı ile takip edilen hastaların genetik, klinik, polisomnografik ve otolaringolojik değerlendirme sonuçları sunularak multi-disipliner değerlendirmenin önemi vurgulanmıştır.
BULGULAR:
Kliniğimizde PWS tanısı ile takipli 29 hastanın 16 (%55,1)'sı kız, 13 (%44,9)'ü erkekti. Ortalama başvuru yaşı 3.91 yıldı (0.24-16.18). 14 hastada (%46), 15q11-q13 lokusunda delesyon, 15'inde ise (%54) SNRP lokusunda metilasyon bozukluğu saptandı. Hastaların 3 yaş öncesinde başvuru nedeni hipotonisite ve büyüme gelişme geriliğiyken çocukluk döneminde başvuranlarda şikayet hızlı kilo alımı ve boy kısalığıydı. İlk 2 yaş içinde başvuran hastaların ortalama boyları -0.87 SDS (min/maks -2.84/+2.33 SDS), vücut kitle indeksleri -1.85 SDS (min/maks -6.17/+1.47) iken, 2 yaş ve sonrasında başvuranları boyları -1.71 SDS (min/maks -4.52/+0.33 SDS), vücut kitle indeksleri +3.02 SDS (min/maks +1.58/+4.76 SDS) saptandı. Başvuru anında tüm hastaların boyları ortalama -1.04 SDS (min/maks -4.52/+2.33 SDS) saptandı. Santral hipotiroidi 7 (%24), adrenal yetersizlik 6 (%26) hastada saptandı. Hastalardan ilk başvuruda göğüs hastalıkları ve kulak-burun-boğaz (KBB) değerlendirmesi istendi. Göğüs hastalıkları tarafından polisomnografi ile uyku apne sendromu açısından değerlendirildi. Hastaların ikisinde uyum sağlayamadığı için polisomnografi yapılamadı. 9 hastada (%33) santral apne, 5'inde ağır, 8'inde orta ve hafif olmak üzere 13 hastada (%48,5) obstrüktif apne gözlendi. 5 (%18,5) hastada apne gözlenmedi. Hastaların tamamı kulak burun boğaz uzmanı tarafından değerlendirildi ve 16 (%55) hastada adenoid hipertrofi tespit edildi, bunların 8'inde %50 ve üzerinde hava yolu obstrüksiyonu saptanırken, 3'ünde %30-50, 5'inde ise %30 altında hava yolu obstrüksiyonu gözlendi. 11 (%44) hastaya adenoidektomi uygulandı. 24 hastaya büyüme hormonu (BH) uyarı testi yapıldı, 1 yaş altında test yapılan 9 hastanın ortalama büyüme hormonu piki 6,5 ±3.2 mcg/L (2.30-10.80), 1 yaş üstü 15 hastanın büyüme hormonu piki 2.6±1.8 mcg/L (0.17-7.20) olarak sonuçlandı. Hastalardan 18'ine BH tedavisi başlandı. Ortalama BH başlangıç yaşı 3.04±2.98 yıldı (0.43-11.43). Başlanmayan 11 hastanın 3'ünün başvuru anında puberteleri tamamlanmıştı, 4 tanesinde aile tedavi başlanmasını olası yan etkiler nedeniyle reddetti, 4 tanesinin göğüs hastalıkları takibinde obstrüktif apneleri olduğu için tedavileri ertelendi. Tedavi başlanan 1 hastada ciddi alerjik reaksiyon geliştiği için tedavisine devam edilemedi.
SONUÇ: PWS kohortumuzda santral hipotiroidi ve santral adrenal yetmezlik %24 ve %26 oranında, santral ve obstruktif apne %81,5 oranında, adenoid hipertrofi %55 oranında saptanmıştır. Sonuçlarımız PWS'li olgularda tedavi ve takibin endokrin uzmanının önderliğinde multidisipliner bir ekip tarafından yapılmasının önemine vurgu yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: prader willi sendromu, büyüme hormonu, polisomnografi, adenoidektomi

KSS-018 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

İyot Eksikliği Saptanan Olgularda Tiroid Ultrasonografisi Bulguları

Gürkan Tarçın[1], Gevher Solakoğlu[2], Emel Gür[3], Yavuz Özer[1], Hande Turan[1], Saadet Olcay Evliyaoğlu[1], Oya Ercan[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri Bilim Dalı

AMAÇ: İyot eksikliği toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Bu sebeple Türkiye'de 1998 yılında iyotlu sofra tuzu üretimi zorunlu hale getirilmiştir. Bu çalışmada, tuzların iyotlanmaya başlanmasından sonra İstanbul'da okul çocuklarında yapılan taramada iyot eksikliği saptanan ancak fizik muayenede guatr tespit edilmemiş olan hastaların tiroid ultrasonografisi bulguları araştırılmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: İstanbul'da 14 okuldan toplam 1573 okul çocuğunun boyun muayeneleri yapılarak iyot eksikliği açısından tarandığı çalışmada idrar iyot düzeyi 5 mcg/dL'nin altında saptanan 218 çocuk ve iyot fazlalığı saptanan (>20 mcg/dL) 17 çocuk tiroid ultrasonografisi ile değerlendirilmek üzere çağrıldı. Tiroid ultrasonografisinde tiroid volümleri hesaplanıp [(ensağ*boysağ*yüksekliksağ)*0,5/1000+ ensol*boysol*yüksekliksol)*0,5/1000] parankim görünümleri değerlendirildi. Daha sonra tiroid volümlerinin yaşa göre standart sapma değeri (SDS) hesaplandı (ÇEDD-çözüm). Bu çocukların dışında fizik muayenede guatr saptanan 30 çocuk aynı kişi tarafından tiroid ultrasonografisi ile değerlendirilmek üzere çağrıldı. BULGULAR: Çalışmaya iyot eksikliği saptanan ve çağrıya cevap veren 122 çocuk (67 kız, 45 erkek) ve iyot fazlalığı saptanan 17 çocuk (6 kız, 11 erkek) alınmış olup yaş ortalamaları sırasıyla 10,95±2,28 ve 12,76±2,04 idi. İyot eksikliği saptanan gruptaki beş çocukta tiroid parankimi heterojen, 30 çocukta hipoekojen olup; iyot fazlalığı saptanan grupta 2 çocukta tiroid parankiminde hipoekojenite mevcuttu. Tiroid bezi boyutları iyot eksikliği olan grupta sağ 3,14±1,76 cc, sol 2,65±1,57 cc; iyot fazlalığı olan grupta sağ 3,75±2,03 cc, sol 2,81±1,7 cc olup her iki grupta da sağ lob sol loba göre anlamlı olarak büyüktü (her iki grup için p<0,01). İyot eksikliği olan gruptaki çocukların %15'inde (n=18) tiroid volüm SDS'leri +2'nin üzerinde olup tiromegali mevcuttu (ortalama SDS 0,47±1,71). Tiromegali oranı iyot fazlalığı olan grupta %5 (n=1) bulundu (ortalama SDS 0,47±1,41). Tiroid volüm SDS'leri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,383). Diğer yandan fizik muayenede guatr tespit edilmiş olan çocuklardan 13'üne tiroid ultrasonografisi çekildiğinde yalnızca 7'sinin (%54) tiroid volüm SDS'leri +2'nin üzerindeydi (ortalama SDS 1,78±2,47). SONUÇLAR: Bu çalışma ile İstanbul'da iyot eksikliği saptanan okul çocuklarında tiroid bezinin boyut ve yapısı ile ilgili ultrasonografik veri sağlanmış olup sadece %15 olguda tiromegali saptanmıştır. Diğer taraftan olguların yaklaşık üçte birinde tiroid parankiminde değişiklik gözlenmiştir. İyot eksikliği saptanan olgularla iyot fazlalığı saptanan olgular arasında tiroid volümü açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızın bir yan bulgusu da, fizik muayenede hiçbirinde guatr tespit edilmemiş olan iyot eksikliği olgularının %15'inin tiroid ultrasonografisinde tiromegali saptanması, buna karşın fizik muayenede guatr tespit edilmiş olan çocukların %46'sında tiromegali saptanmaması olup guatr taramasının ultrasonografi ile yapılmasının daha uygun olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: tiroid, ultrasonografi, iyot eksikliği, guatr, tiromegali

KSS-019 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Uygunsuz TSH salgılanması olan konjenital hipotiroidizmde klinik seyir ve LT3 tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Jamala Mammadova[1], Cengiz Kara[2], Elif İzci Güllü[3], Leyla Akın[3], Murat Aydın[3]
[1]Altınbaş Üniversitesi, Bahçelievler Medicalpark Hastanesi, İstanbul
[2]Altınbaş Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinolojisi Ünitesi, İstanbul
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi BD, Samsun

GİRİŞ-AMAÇ: Konjenital hipotiroidi (KH) hastalarının yaklaşık %10'unda klinik ve laboratuvar ötiroidiye rağmen TSH düzeyleri yüksek saptanır. Uygunsuz TSH salgılanması (UTSHS) adı verilen bu durumun negatif geri bildirim mekanizmasındaki bozukluğa bağlı geliştiği düşünülmektedir. Ancak UTSHS'nin klinik seyri ve T3 tedavisine yanıtı üzerine veri azdır. Bu çalışmada UTSHS olan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin tanımlanması ve kombine LT4+LT3 (levotiroksin + liyotironin) tedavisine yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: 2001-2016 yılları arasında KH tanısı konan ve düzenli takip edilen hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yeterli LT4 tedavisi altında ve ST4 düzeyleri normal sınırlarda (0,9-1,7 ng/dL) iken uzun süreli izlemde TSH>6 mIU/L olan hastalara UTSHS tanısı kondu. UTSHS olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Ayrıca UTSHS grubunun TFT değerlerinin yıllar içindeki seyri incelendi. Çalışma döneminde tedavi değişikliğini kabul eden hastalara LT4-LT3 kombinasyonu verildi ve bir yıllık izlem sonuçları değerlendirildi. BULGULAR: Toplam 242 hastadan 96'sına (%39,6) geçici hipotiroidi tanısı konuldu ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 146 (%62,3 kız) hasta çalışmaya dahil edildi. Başvuru medyan yaşı 77 gün (2 gün-13,1 yıl) idi. Bunların 36'sında (%24,6) UTSHS saptandı. Bu hastaların %86,1'inde (n=31) disgenezi ve %13,9'unda (n=5) dishormonogenez vardı. UTSHS olan ve olmayan hastaların başvuru ve tedavi başlanma yaşları, izlem süreleri, cinsiyet dağılımı, serum sT4, sT3, TSH düzeyleri arasında önemli fark saptanmadı. UTSHS olan olguların TSH, sT4 ve sT3 değerlerinin yaşa göre değişimi Tablo1'de gösterildi. Bu olguların TSH değerlerinin bebeklikten itibaren yüksek olduğu, 10 yaşa kadar giderek artığı, sonraki yıllarda ise yüksek stabil seyrettiği görüldü. UTSHS olan 13 olgu LT4 + LT3 tedavisi aldı. Kombine tedaviye geçtikten sonra ortalama 10. ayda tüm hastalarda TFT değeri referans aralıklarda saptandı(Tablo 2). Hastaların klinik olarak hipertiroidi bulguları yoktu.

SONUÇ: Kalıcı KH'li hastalarımızın yaklaşık 1/4'ünde UTSHS vardır. UTSHS olan hastaların disgenezi oranları diğer hastalardan daha yüksektir. TSH yüksekliği bebeklik döneminden itibaren mevcut olup 9-10 yaşa kadar giderek artış göstermekte ve sonrasında hafif yüksek değerlerde stabil seyretmektedir. T3 tedavisi klinik hipertirodizme yol açmaksızın TSH değerlerini normale döndürür.

Anahtar Kelimeler: Kojenital Hipotiroidi, Uygunsuz TSH sendromu, LT4+LT3 tedavisi

Tablo1.Uygunsuz TSH tanısı alan hastaların yaşa göre Tiroid fonksiyon testi

Yaş	Değerlendirilen TFT sayısı	TSH (μIU/mL)	sT4 (ng/dL)	sT3 (pg/ml
0-0,99 (n: 27)	N: 99	8,26±7,32	1,85±0,34	4,10±0,56
1-1,99 (n: 27)	N: 91	17,79± 14,69	1,60±0,25	3,89±0,52
2-2,99 (n: 28)	N: 87	19,49±19,33	1,61±0,20	3,82±0,57
3-3,99 (n: 26)	N: 66	17,61±19,22	1,69±0,16	3,97±0,49
4-4,99 (n: 24)	N: 56	19,16±20,13	1,72±0,27	4,02±0,63
5-5.99 (n: 25)	N: 68	21,17±18,70	1,71±0,30	3,88±0,70
6-6,99 (n: 21)	N: 58	25,97±22,46	1,60±0,34	3,70±0,60
7-7,99 (n: 18)	N: 45	18,86±17,54	1,64±0,24	3,84±0,56
8-8,99 (n: 20)	N: 44	25,09±23,04	1,57±0,22	3,92±0,63
9-9,99 (n: 12)	N: 34	21,87±11,45	1,53±0,18	3,77±0,41
10-10,99 (n: 9)	N: 27	12,40±10,36	1,74±0,64	4,07±1,09
11-11,99 (n: 6)	N: 24	22,19±16,13	1,49±0,11	3,80±0,32
12-12,99 (n: 6)	N: 17	12,35±10,45	1,62±0,18	3,70±0,62
13-13,99 (n: 6)	N: 17	11,27±8,45	1,61±0,18	3,84±0,66
14-14,99 (n: 5)	N: 16	11,65±5,82	1,45±0,19	3,96±0,33
15-15,99 (n: 3)	N: 13	19,73±13,82	1,44±0,25	3,72±0,27
16-16,99 (n: 2)	N: 9	9,66±7,00	1,61±0,10	3,55±0,49
17-17,99 (n: 2)	N: 5	11,87±6,60	1,39±0,19	3,15±0,14

Tablo2.LT4+LT3 tedavisi alan hastaların izlemi

	Tedavi Öncesi	1.ay	3.ay	6.ay	10.ay	12.ay
TSH (μIU/ml)	30,84±24,63	15,34±29,71	3,22±5,91	0,17 ±0,22	3,26±4,21	0,23±0,28
sT4 (ng/dl)	1,5±0,25	1,19±0,88	0,96±0,3	1,2±0,18	1,06±0,14	1,06±0,31
sT3 (pg/ml)	3,82±0,77	4,72±1,99	4,21±1,14	5,29±1,07	4,42±0,5	4,87±0,62

KSS-020 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematüre hipotiroksinemi insidansı ve risk etmenlerinin değerlendirilimi: Tek merkez deneyimi

Yavuz Özer[1], Aslan Yılmaz[2], Hande Turan[1], Aydilek Dağdeviren Çakır[1], Hazal Cansu Acar[3], Yıldız Perk[2], Mehmet Vural[2], Oya Ercan[1], Olcay Evliyaoğlu[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Hipotiroksinemi T4 düzeylerindeki düşüklüğe rağmen normal TSH düzeyleri ile tanımlanır. Prematüre doğanların %35-50'sinde hipotiroksinemi gözlenmektedir. Hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenin olgunlaşmaması, eşlik eden başka bozukluklar ve kullanılan ilaçlar prematürelerde tiroid işlevlerini bozar. Prematüre hipotiroksinemisinin yönetimi konusunda belirlenmiş kesin bir yolak yoktur. Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematüre hipotiroksinemi insidansı, risk etmenleri, tedavi alan olguların oranı ve özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OLGULAR-YÖNTEM

2014-2019 yılları arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan 24-34 gebelik haftasında (GH) doğan, topuk testi sonuçlarından bağımsız postnatal 10-20. günleri arasında tiroid fonsiyon testleri (TFT) ile değerlendirilen 181 olgu dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Hipoksik iskemik ensafalopati ve konjenital malformasyonları olan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı. Olguların tiroid işlevleri, gebelik haftası ve postnatal yaş referanslarına göre değerlendirildi. Serum sT4 için normal aralıklar; 24-27 GH; 0,95-1,95 ng/dl, 28-30 GH; 1,25-2,05 ng/dl, 31-34 GH; 1,58-2,38 ng/dl olarak kabul edildi. Serum TSH için normal aralıklar; 24-27 GH; 1,2-6,6 mU/L, 28-30 GH; 0-16,1 mU/L, 31-34 GH; 0-13,1 mU/L olarak kabul edildi. (Williams J. Clin Endocrinol Metab; 2004) Hipotiroksinemi; sT4 düzeyi düşük (yaş referans aralığına göre), TSH normal (yaş referans aralığına göre) olarak tanımlandı. Primer hipotiroidi; sT4 düşük (yaş referans aralığına göre), TSH yüksek (yaş referans aralığına göre) olarak tanımlandı. Subklinik hipotiroidi; sT4 normal (yaş referans aralığına göre), TSH yüksek (yaş referans aralığına göre) olarak tanımlandı. Santral hipotiroidi klinik bulgulara bakılarak mikrofallus, orta hat gelişim anormallikleri, nistagmus, hipoglisemi, uzamış sarılık, hipotalamo-hipofiz gelişim bozuklukları ve düşük hipofiz hormonları (büyüme hormonu, FSH,LH, ACTH) santral hipotiroidi lehine değerlendirildi.

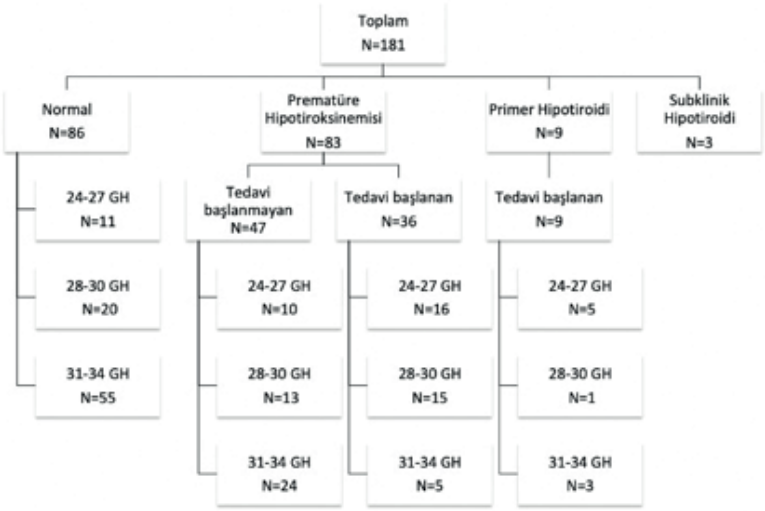
BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların 95'ü (%52,5) erkek idi. Ortalama doğum ağırlığı 1424,85±522,58 gr idi. Olguların yoğun bakımda ortalama yatış süresi 45,2±28,7 gün idi. Olguları gebelik haftasına göre sınıflandırılması tablo 1 ve şekil 1'de gösterilmiştir. Olgular gebelik haftasına göre 24-27 gh (n=42, grup 1), 28-30 gh (n=50, grup 2), 31-34 gh (n=89, grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı (şekil 1). İzlemde 24-27 GH aralığındaki 3 olgu pulmoner kanama, sepsis ve immatürite nedeniyle kaybedildi. Prematüre hipotroksinemisi tanısı alan 83 olgudan 36'sına (%43,4) tedavi başlanırken 47 (%56,6) olguya tedavi başlanmadı (şekil 2). Tedavi başlanılan ve başlanmayan olguların ortalama sT4 ve TSH düzeyleri tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi başlanmayan olguların tümünde 2 hafta sonra tekrarlanan taramalarında, TFT'nin normal aralıkta olduğu saptandı. Gruplara göre prematüre hipotiroksinemisinde tedavi başlanma oranı sırasıyla %61,5, %53,5 ve %17,2 idi. TFT sonucu normal değerlendirilen olgu sayı 55 (%64) ile grup 3'te en yüksek oranda idi. Prematüre hipotiroksinemisi tanısı alan olgular ile TFT normal olan olgular karşılaştırıldığında gebelik haftasının düşük olması (p<0,001), doğum ağırlığının düşük olması (p<0,001), erkek cinsiyet (p=0,002), 1. dakika APGAR'ının <7 olması (p<0,00), 5. dakika APGAR'ının <7 olması (p=0,004), santral kateter uygulanması (p=0,041), süfraktan verilmesi ve respiratuvar distres sendromu (p=0,007), intraventriküler kanama (p=0,004), patent duktus arteriozus (p=0,010), konjenital kalp anomalisi (p=0,014), bronkopulmoner displazi (p<0,001), kafein (p=0,037), dobutamin (p=0,037), insülin (p=0,013), vankomisin (p=0,014), antifungal kullanımı (p=0,018) ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (p=0,014) oranları anlamlı olarak yüksek idi.

SONUÇ
Çalışmamızda saptanan prematüre hipotiroksinemisinin risk faktörleri gebelik haftası azaldıkça preterm bebeklerde daha sık görülen sorunlar ve yapılan uygulamalardır. Bu değerlendirme sonucuna göre prematüre hipotiroksinemisinde gebelik haftası küçüldükçe tedavi verme oranı yüksek saptanmıştır.

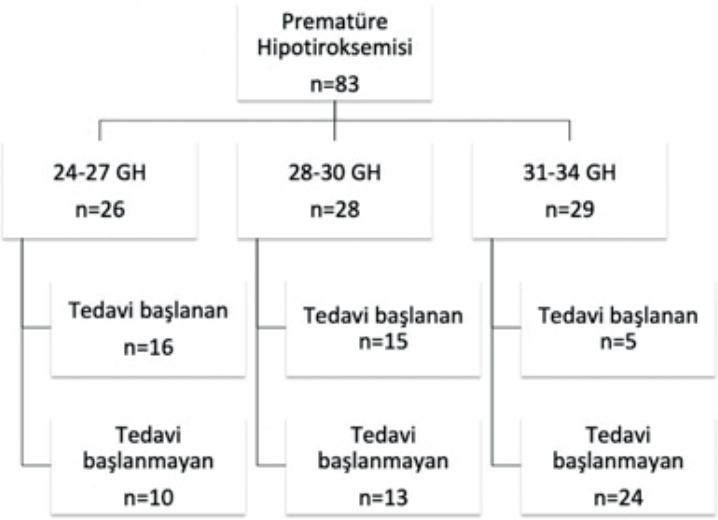
Anahtar Kelimeler: premetüre hipotiroksinemi, insidans, risk etmenleri

Şekil 1. Olguları gebelik haftasına göre sınıflandırılması



GH: Gebelik haftası

Şekil 2. Prematüre hipotiroksinemi tanılı olguların gebelik haftasına göre sınıflandırılması



GH: Gebelik haftası

Tablo 1. Normal tiroid fonksiyonu olan ve prematüre hiptiroksinemisi tanısı alan olguların değerlendirilmesi

	Normal TFT	Prematüre Hipotiroksinemisi
Toplam (n)	86 (%50,9)	83 (%49,1)
Cinsiyet K/E (n)	52/34	30/53
Gebelik Haftası (hafta)	31±2,39 (26-34)	29,1±2,78(24-34)
24-27 GH (n)	11 (%29,7)	26 (%70,3)
28-30 GH (n)	20 (%41,7)	28 (%58,3)
31-34 GH (n)	55 (%65,4)	29 (%34,5)
TSH (mU/L) Median (min-max) Median (25.p-75.p) Mean±SDS	3,54 (0,73-13,3) 3,54 (2,51-5,69) 4,3±2,58	3,92(0,25-10,64) 3,92(2,14-6,45) 4,64±3,24
sT4 (ng/dl) Median (min-max) Median (25.p-75.p) Mean±SDS	1,55 (0,97-2,54) 1,55 (1,38-1,72) 1,57±0,26	1,02(0,31-1,58) 1,02(0,78-1,14) 0,97±0,25

Tablo 2. Prematüre hipotiroksinemisi tanılı olguların GH'a göre sT4 ve TSH düzeyleri

	Tedavi alanların sT4 (ng/dl) ortalama±SD ortanca(min-maks)	Tedavi alanların TSH (mU/L) ortalama±SD ortanca(min-maks)	Tedavi almayanların sT4 (ng/dl) ortalama±SD ortanca(min-maks)	Tedavi almayanların TSH (mU/L) ortalama±SD ortanca(min-maks)
24-27 GH	0,76±0,25 0,74(0,31-1,19)	4,84±2,01 5,2(1,27-7,82)	0,90±0,22 0,81(0,73-1,44)	4,10±3,53 3,42(0,25-10,64)
28-30 GH	0,92±0,31 0,91(0,42-1,58)	4,06±2,30 3,05(0,99-7,84)	1,02±0,11 1,04(0,73-1,19)	4,68±3,10 3,47(1,25-10,6)
31-34 GH	1,01±0,16 1,06(0,78-1,23)	4,30±1,94 3,92(2,59-7,50)	1,16±0,12 1,16(0,91-1,36)	4,23±2,30 4,11(0,88-9,08)

GH: Gebelik haftası

KSS-021 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Osteogenezis İmperfekta Tip XIII: Novel BMP1 Mutasyonu – Novel Fenotip

Sare Betül Kaygusuz[1], Ahmet Arman[2], Saygın Abalı[3], Tarık Kırkgöz[1], Mehmet Eltan[1], Pınar Ata[2], Tülay Güran[1], Abdullah Bereket[1], Serap Turan[1]
[1]Marmara Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul
[3]Acıbadem Atakent Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul

Amaç
Osteogenez imperfekta (OI); artmış kemik kırılganlığı, düşük kemik kütlesi ve tekrarlayan kırıklarla karakterize kalıtsal metabolik kemik hastalığıdır. En sık COL1A1/COL1A2 genlerindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmakta olup, günümüzde OI ilişkili yaklaşık 20 gen tanımlanmıştır. BMP1'in kodladığı kemik morfojenik proteini (bone morphogenic protein – BMP) prokollajenden kollajen oluşumu ve ekstasellüler matriks proteinlerinin düzenlenmesinde görevlidir. BMP1 homozigot mutasyonu ilk kez tekrarlayan kırıklar, azalmış kemik yoğunluğu, mavi sklera ve iskelet deformitesi ile seyreden OI kliniği olan bir ailede tanımlanmıştır. Günümüzde 22 farklı aileden 25 hastada 22 farklı mutasyon saptanmıştır. Mutasyonların büyük çoğunluğu BMP1 proteinin proteaz kısmını kodlayan bölgede yer almakta, CUB1 kısmının kodlanmasına etki eden mutasyonlarda ise klinik daha ağır seyretmektedir. Bugüne kadar tanımlanan hastalar figür 1 de özetlenmiştir.
Çalışmamızda novel 2 ayrı mutasyona sahip 2 farklı aileden 3 olgu sunulmuştur. Bir ailede uzun kemik fraktürlerinin olmaması, ağır vertebra tutulumu, brakidaktili ve Bruck sendromu benzeri kontraktürlerle birlikte iskelet displazisi ile karışabilecek novel fenotip tanımlanmıştır.

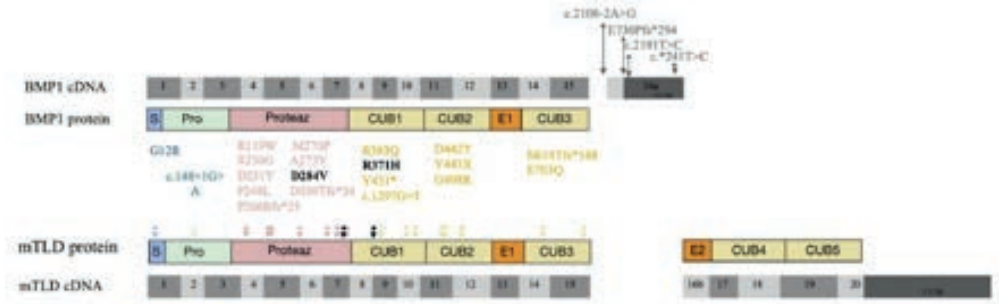
Yöntem
OI tanısıyla izlenmekte olan 54 aileden 74 hastanın yeni nesil dizileme gen paneli sonucunda 2 aileden (%4), 3 hastada (%4) BMP1 geninde novel homozigot mutasyon tespit edildi. Sonuçlar Sanger dizileme yöntemi ile konfirme edilerek segregasyon analizi yapıldı.

Bulgular
Olgu 1; tarafımıza kifoskolyoz nedenli cerrahi öncesi iskelet displazisi ön tanısı ile yönlendirilen 4.8 yaşında erkek olguda başvuruda boy 95 cm (-3.26 SDS), kilo 11.2 kg (-3.78 SDS) idi. Kırık öyküsü yoktu ve uzun kemik grafilerinde; osteopeni ve ince kemikler dışında belirgin deformite veya fraktür gözlenmedi. DEXA ile yapılan lomber kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünde L1-L4: 0.268 g/cm2 (-4.51 SDS) olarak saptandı. Hastanın aynı bulgulara sahip kuzeni (Olgu 2) tarafımıza 12.5 yaşında başvurdu. Öyküsünde 4 yaşında geçirilmiş kifoskolyoz operasyonu sonucu gelişen parapleji ve uzun kemiklerde 3 patolojik kırık öyküsü mevcuttu. Başvuruda hasta immobilize idi. Her iki olguda brakidaktili, pektus karinatum, ağır kifoskolyoz, diz ve dirseklerde fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Her iki hastada dentinogenezis ve mavi sklera saptanmadı. Çekilen vertebra grafilerinde ağır osteopeni ve platispondili mevcuttu. Olgu 3; tarafımıza OI tanısı ile almakta olduğu tedavinin devamı için 10.6 yaşında başvurdu. İlk kez 10 günlükken el bileği fraktürü olan hastanın 2 /yıl kırık öyküsü mevcuttu. Başvuruda boy 96.5 cm (-6.9 SDS), kilo 14.7 kg (-4.8 SDS) idi, 10 kür pamidronat tedavisi almıştı. Fizik muayenede klinik Sillence 3 ile uyumlu; bilateral ekstremitelerde bowing, üst ekstremitelerde rizomelik deformitesi mevcuttu. Ağır kifoskolyozu olan hastada, dentinogenezis imperfekta ve gri sklera mevcuttu. Hastaların klinik bulgu, tedavi ve izlem bilgileri tablo 1 de özetlenmiştir. BMP1 (NM_001199.3) geninde; olgu 1 ve 2'de novel homozigot c.1112G>A (p.R371H) değişimi, olgu 3 te ise novel homozigot c.851A>T (p.Asp284Val) değişimi saptandı.

Sonuç
Çalışmamızda novel OI fenotipine sahip; ağır spondiler tutulum, brakidaktili ve kontraktür ile karakterize, uzun kemiklerin görece etkilenmediği, CUB1 protein bölgesinde homozigot mutasyon taşıyan 2 hasta tanımlamıştır. Her iki hastamızda da ilginç olarak ayrıca kaba motor gelişimde gecikme, relatif makrosefali ve ilk 2 yılda belirgin hale gelerek spinal darlığa neden olan ağır kifoskolyoz mevcuttu. 3 hastada bifosfanat tedavisi almış olup, hiçbirinde BMP1 homozigot OI'da tanımlanan artmış KMY'e bağlı tebeşir kırıkları gözlenmedi. Çalışmamız tanımlanan novel fenotip ve mutasyonlar OI-Tip13 spektrumuna katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: BMP1, Osteogenezis İmperfekta, Skolyoz, Bruck Sendromu

Figür 1: BMP1 homozigot mutasyonu tanımlı hastaların klinik ve radyolojik buklguları



	Sinyal Peptid	Pro*	Proteaz	CUB1	CUB2*	CUB3*	Ekzon16a 3'UTR
N hasta(n aile)	7 (6)	1 (1)	11(9)	4(3)	3(3)	2(2)	9(8)
KMY	↑/↓/N	↑	↓	↑↓	↑	-	↑↓/N
Klinik Sillence	3 - 4	4	3 - 4 -1	3	3-4	3-4	3 - 4 -1
DI	0/6	0/1	1/7	0/4	0/2	1/2	0/9
Mavi Sklera	1/6	0/1	3/7	0/4	0/2	0/2	2/9
Ek bulgu	-	Hiperlaksite Makrosefali Dirseklerde kontraktür	Hiperlaksite **Disloke femur**** Radial subluksasyon Ön kolda bowing Motor gelişim geriliği	Hiperlaksite Disloke femur Motor gelişim geriliği **Erken yaşta ağır skolyoz**** **Ağır platispondili**** **Eklem Kontraktürleri**** **Brakidaktili**** **Radial subluksasyon****	Hiperlaksite Makrosefali	-	Artmış kortikal kemik kalınlığı

**mevcut bölgede tanımlı tüm mutasyonlar kompaund heterozigot **hastalarımızda tanımladığımız bulgular*

Tablo 1: BMP1 homozigot osteogenezis imperfekta tanılı hastalarımızın klinik özellikleri

		Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3*
Cinsiyet		E	E	K
BMP1 varyant		c.1112G>A (p.Arg371His)	c.1112G>A (p.Arg371His)	c.851A>T (p.Asp284Val)
Başvuru	Yaş (yıl)	4.8	3.18	10.6
	Boy (SDS)	-3.26	-5.12	-6.9
	KMY (SDS)	- 4.51	- 4.66	-4.11
İlk kırık yaşı (yıl)		-	4	4
Toplam kırık sayısı		0	3	3
Deformite	Ekstremite	Radial bowing	Bowing, rizomelik deformite	Bowing, rizomelik deformite
	Vertebra	Ağır platispondili, kifoskolyoz, spinal darlık	Ağır platispondili, kifoskolyoz, spinal darlık	Ağır platispondili, kifoskolyoz
	Pektus	+	+	+
Mavi sklera / Dentinogenezis		- / -	-/ Diskolorasyon ve çürüme	Gri / +
Hiperlaksite / Herni		-	-	-
Ek bulgu		Coxa vara, Brakidaktili, Radius sublukse, Diz ve dirseklerde kontraktür	PEV, Brakidaktili, Radius sublukse, Diz ve dirseklerde kontraktür	Femur sublukse
Kardiyak bulgu		-	Asimetrik septal hipertrofi, MY (min)	Sekundum ASD, periferik PS(min)
Klinik Sillence		4	3	3
Bifosfanat	Başlangıç yaşı (yıl)	5.19	12.5	0.5
	Dozu	19 kür (3mg/kg) PA	15 kür (2mg/kg) PA	26 kür (3mg/kg) PA + 2 kür ZA
Son vizit	Yaş (yıl)	12.08	18.7	17.8
	Mobilizasyon	Desteksiz mobilize	Tekerlekli sandalye	Walker
	KMY (SDS)	-4.46**	-4.43***	-1.3

** Olgu tarafımıza dış merkezden yönlendirilmiş olup başvuru esnasında 6 aylıkken başlanan pamidronat tedavisinin 10.kürünü almış idi. ** Olgu son 18 ayda tedavi almamış. *** Olgu son 22 ayda tedavi almamış.*

KSS-022 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Osteogenezis İmperfekta Tanılı Hastalarda Büyüme Ve Puberte

Ayşe Pınar Öztürk, Aslı Dudaklı, Esin Karakılıç Özturan, Aslı Derya Kardelen Al, Melek Yıldız, Şükran Poyrazoğlu, Firdevs Baş, Feyza Darendeliler
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

GİRİŞ: Osteogenezis imperfekta (Oİ) düşük kemik kitlesi ve artmış kemik frajilitesi ile karakterize ektraselüler matriksin genetik bir hastalığıdır. Mavi sklera, üçgen yüz, makrosefali, işitme kaybı, iskelet deformiteleri ve büyüme geriliği ile karakterizedir. Bugüne kadar 4 klinik tipi tanımlanmıştır. Oİ vakalarında hastalığın ağırlık derecesine göre büyüme olumsuz etkilenebilmektedir. Büyüme ve puberte gelişimiyle ilgili çalışmalar halen kısıtlı sayıdadır. AMAÇ: Oİ tanılı 83 olgunun klinik tiplere göre büyüme ve puberte özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. YÖNTEM: Çalışmaya Sillence klinik sınıflama kriterlerine göre tanı almış 83 olgu dahil edildi. Bu hastaların demografik verileri, klinik bulguları, genetik alt tipleri ve puberte durumları, dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi. İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 programı kullanıldı. BULGULAR: Seksen üç olgunun (25K, 58E) başvuru mediyan (alt-üst sınır) yaşı 3,1 (0-16,2) yıl ve son muayenede mediyan değeri 11,8 (0,1-2,9) yıl idi. Doğum, başvuru, puberte ve son muayenedeki antropometrik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 23'üne moleküler analiz yapılmıştı ve 11'inde Oİ ile ilişkili mutasyon saptandı. (*COL1A1* n=5, *COL1A2* n=2, *SERPINF1* n=1, *POLD3* n=1, *LEPRE1* n=1, *IFITM5* n=1). Ulaşılabilen tüm vakalarda genetik analiz istenmeye devam edilmekte, mutasyon bulunamayan vakalarda tüm ekzom analizi ile, Oİ ile ilişkili genlerin araştırılması için çalışılmaktadır. Başvuru anında kemik mineral yoğunluğu (KMY) z-skoru, tip-II ve III'de daha düşüktü, 4 klinik grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0,006). Tip-II ve III'de hedef boy-erişkin boy farkı anlamlı olarak daha yüksek ve beklendiği gibi bu hastaların erişkin boyu daha kısa idi (p=0.006). Tedavi ile KMY'de tip-I-II ve III'de düzelme sağlanmıştı. Hastalarımızın 37'sinde puberte değerlendirmesi yapılabildi. Erken ve erkence puberte sıklığı artmıştı. Erken puberte saptanan tip-I tanılı 4 vakanın hepsi erkekti, tip-III'de ise 1 kız çocukta saptandı. Erken puberte belirlenen tip-I ve III gruplarında, puberte başlama yaşı ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında negatif güçlü bir ilişki vardı (sırasıyla r =-0,746, p<0,001 ve r=-0,9, p=0,037). Pubertesi tamamlanan 8 vakadan, kızlarda(n=2) puberte süresi mediyanı 4,6 (3,7-5,3) yıl, erkeklerde(n=6) 4,4 (2,5-5,2) yıl idi. Kızlarda puberte sırasında kazanılan boy mediyanı 19,2 (12,8-25,7) cm, erkeklerde 23,7 (17,5-29,5) cm bulundu. Puberte sonu boy SDS değişimi mediyanı kızlarda -0,82(-1,6-0,2), erkeklerde -0,3(-0,8-0,6) idi. SONUÇ: Çalışmamızda, büyümenin etkilenme derecesi OI tipinin ağırlık derecesiyle ilişkiliydi. Erken ve erkence puberte sıklığının artmış ve puberte başlama yaşının VKİ ile negatif ilişkili olması, bu vakaların pubertelerinin ve obezite/aşırı ağırlık durumunun yakından izlenmesi gerektiğine dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Osteogenezis imperfekta, Büyüme, Puberte

Tablo-1. Osteogenezis imperfekta tanılı hastaların klinik ve antropometrik özellikleri

	Tip-I (n=42)	Tip-II (n=4)	Tip-III (n=34)	Tip-IV (n=3)	p değeri
Doğum Bulguları					
Cinsiyet (K/E)	12/30	2/2	15/19	1 /2	
Akraba evliliği	1 (%19)	2 (%50)	18 (%53)	1 (%33,3)	**0,01**
Doğum ağırlığı SDS SGA AGA LGA	-0,9 (-4,4-1,6) (n=22) 5 17 -	-0,9 (-4,9-1,1) (n=4) 1 3 -	-0,8 (-6-3,1) (n=21) 3 17 -	-0,3 (n=1) - 1 -	0,91
Gebelik haftası	40 (30-40) (n=25)	40 (39-40) (n=4)	40 (33-40) (n=22)	40 (n=1)	0,74
Başvuru					
Yaş (yıl)	3,9 (0,1-15,5)	0,6 (0-7,8)	1,1 (0,05-14,2)	12,2 (2,7-15)	**0,01**
Boy SDS	-0,8 (-4,4-1,6)	-0,2 (-6,1-1,4)	-2 (-10-1,3)	-1,6 ((-3,7)-(-1,5))	**0,004**
VKİ SDS	-0,2 (-3,3-3,9)	0,4 (-0,1-1,8)	0,03 (-0,8-2,5)	0,8 (0,5-1,5)	0,09
Baş çevresi SDS	-0,09 (-2,4-2,1)	-2,3 (-2,3-0,75)	-1,2 (-4,1-1,29)	0,3 (-0,3-0,8)	**0,01**
Puberte evresi (Tanner) (n=) 1 2-3-4 5	 38 4 0	 4 0 0	 29 2 3	 1 1 1	
Mavi sklera, n (%)	17 (%40)	3 (%75)	24 (70,5)	2 (%66,7)	
Deformite, (n=)	19	3	26	1	**0,12**
Kırık sayısı (n=) 1-5 5-10 >10	30 7 4	3 0 1	21 1 10	1 1 1	0,09
KMY z skoru	-3,2 (-10-0,0) (n=33)	-4,2 ((-4,9)-(-2,3)) (n=3)	-5,1 ((-11)-(-1,8)) (n=22)	-1,6 ((-2,9)-(-0,8)) (n=2)	0,006

K: Kız, E: Erkek, SDS: Standard Deviation Score, SGA: Small for Gestational Age, AGA: Appropriate for Gestational Age, LGA: Large for Gestational Age, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Tablo-1. Osteogenezis imperfekta tanılı hastaların klinik ve antropometrik özellikleri

Puberte							
Puberte (var)	26 (%61)		0(%0)		10 (%29)	1 (%33,3)	
Puberte durumu (n=) Normal Erkence Erken Bilinmiyor	8(4K/5E) (%3) 7(1K/6E) (%27) 4 (4E) (%15) 5 (1K/4E) (%19)		-		5 (3E/2K) (%50) 2 (2E) (%20) 1 (K) %10) 2 (2E) (%20)	1 (K)	
Puberte başı							
Yaş (yıl) Kız Erkek	10 (7,6-14,1) (n=20) 9,9 (8,4-11,5) (n=5) 10,1 (7,6-14,1) (n=15)		-		10,5 (5,7-12,7) (n=7) 5,7 (5,7-11,1) (n=3) 10,8 (9,8-12,7) (n=4)	- -	0,95
Boy SDS	-1,2 (-3,1-2) (n=19)		-		-2,1 [(-5,4)- (-0,7)] (n=6)	-	0,19
VKİ SDS	-0,5 (-2,5- 2,6) (n=19)		-		-1,4 (-3,4-2,3) (n=5)	-	0,3
VKİ (n=) Düşük Normal Fazla tartılı Obez	2 11 2 4				1 3 - 1		
Puberte Zirve							
Yaş (yıl) Kız Erkek	13,3 (10-15) (n=18) 12,3 (11,2-13) 13,7 (10-15)		-		15,3 (13-16) (n=9) - 15,3 (13-16)	-	0,01 0,02
Boy SDS	-0,9 (-5,6-1,2) (n=18)		-		-1,8 (-5,4-1,3) (n=5)	-	0,88
VKİ SDS	-0,2 (-2,8-2,8) (n=18)		-		0,3 (-1,8-1,2) (n=5)	-	0,82
VKİ (n=) Düşük Normal Fazla tartılı Obez	1 13 1 1				- 5 - -		
Puberte sonu							
Yaş (yıl)	15,1 (13-18) (n=11)		-		16,8 (16,3-17,2) (n=2)	-	0,11
Kız Erkek	15,3 (13,3-16,4) (n=3) 14, 7 (12-18) (n=8)		-		- 16,8 (16,3-17,2) (n=2)		
Boy (cm) / SDS	-0,3 (-4,9-1) (n=11)		-		-7,8 [(-12,5)- (-3)] (n=2)	-	0,07
VKİ SDS	-0,2 (-3,3-2) (n=11)		-		-0,5 (-2,4-1,3) (n=2)	-	0,38
VKİ (n=) Düşük Normal Fazla tartılı Obez	1 10 - -				1 1 - -		

K: Kız, E: Erkek, SDS: Standard Deviation Score, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo-1. Osteogenezis imperfekta tanılı hastaların klinik ve antropometrik özellikleri

Son muayene							
Yaş (yıl)	14 (1,3-21,1) (n=40)		3,9 (2,7-4,3) (n=3)		9,3 (0,1-21,8) (n=31)	16,3 (9,5-16,6) (n=3)	
Boy SDS	-1 (-11,9-1) (n=40)		-4,1 [(-5,8)-(-0,3)] (n=3)		-1,3 (-11,9-0,7) (n=31)	-2 [(-4,7)-(-1,8)] (n=3)	**0,005**
VKİ SDS	-0,5 (-3,9-2,6) (n=40)		0,7 (0,4-1,1) (n=3)		0,3 (-3,7-2,6) (n=31)	-1,5 (-2,5-1,2) (n=3)	0,2
Erişkin boya ulaşanlar (n=)	14		1		5	2	
Hedef boy-final boy SDS	0,1 (-3,2-11)		3,6 (1,3-3,9)		2,6 (-1,8-12)	0,03	**0,006**
Son muayene puberte grup (n=)							
Pre-pubertal	11		3		17	1	
Tanner 2-3-4	12		0		7	0	
Puberte sonlanmış	14		0		4	2	
Son KMY z skoru	-1,3 (-3,9-2,7) (n=13)		-2,5 (n=1)		-2,4 (-7,2-0,4) (n=25)	-2,6 [(-4,2)-(-1,1)] (n=2)	0,07

SDS: Standard Deviation Score, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

KSS-023 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

PHEX mutasyonuna bağlı hipofosfatemik rikets olgularının klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

Ayfer Alikaşifoğlu[1], Yağmur Ünsal[1], E. Nazlı Gönç[1], Z. Alev Özön[1], Nurgün Kandemir[1], Mehmet Alikaşifoğlu[2]
[1]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

Giriş
Hipofosfatemik rikets, böbrek tübüllerinden fosfor geri emiliminin bozuk olması nedeniyle hipofosfatemi, sekonder kemik metabolizması bozukluğu, alt ekstremitede deformiteler ve boy kısalığına neden olur. Olguların %80-90'ı *PHEX* (phosphate regulating endopetidase homolog, X-linked) gen mutasyonlarından, geri kalanı ise *FGF23, ENPP, CLCN5, DMP* ve *SLC34A3* genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Tedavi oral fosfor ve kalsitrioldür. Bu tedavi ile hastalık kontrolünün sağlanamaması, tedavinin çoklu dozda verilmesi, yan etkileri ve sık takip gerektirmesi gibi tedavi uyumunu azaltan etmenler burosumab (FGF23'e karşı insan monoklonal antikoru) tedavisini gündeme getirmiştir.

Amaç
Bu çalışmada, bölümümüzde hipofosfatemik rikets tanısı ile izlenen olgularda genetik bozuklukların saptanması ve olguların klinik, laboratuvar özellikleri ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve burosumab tedavisinden fayda görebilecek hasta grubunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod
Çalışmaya 12 aileden 16 hipofosfatemik rikets olgusu dahil edildi. Tüm olgulara ve mutasyon saptanan olguların 14 birinci derece aile bireyine *PHEX* geni için MLPA ve Sanger DNA dizi analizi yapıldı. *PHEX* geninde mutasyon saptanmayan olgulara *FGF23* geni dizi analizi yapıldı. Olguların klinik, okzolojik ve laboratuvar özellikleri geriye yönelik incelendi, yılda en az iki kez poliklinik kontrollerine getirilen ve ALP düzeyi <400 U/L olan hastalar tedaviye uyumlu kabul edildi.

Bulgular
Çalışmaya dahil edilen 12 aileden 9'unda (13 olguda; %81) ve olguların birinci derece aile bireylerinde (5 olgu) olmak üzere toplam 18 olguda *PHEX* gen defekti, bir ailede *FGF23* gen mutasyonu gösterildi, iki ailede iki gende de mutasyon saptanmadı. Üçüyeni (12. ekzon delesyonu, 1. ekzon delesyonu ve splice site mutasyon) olmak üzere *PHEX* geninde toplam dokuz mutasyon gösterildi. Bir olguda ve babasında *FGF23* geninde daha önce tanımlanmış heterozigot tek nükleotid değişimi saptandı. *PHEX*'de mutasyon saptanan 13 olgunun ortalama tanı yaşı 2'ydi, 7'si (%53) kızdı. Başvuruda en sık yakınma bacaklarda eğrilik (%100), fizik muayene bulgusu boy kısalığı (%92) ve genu varus deformitesiydi (%92). Altı olguda (%46) el bileklerinde genişleme, beş olguda (%38) raşitik rozari, bir olguda ise genu valgus deformitesi saptandı. Olguların ortanca boy standard sapma skoru (SDS) başvuruda -2,92 (n=12), tedavinin birinci yılında -2,44 (n=11), tedavinin ikinci yılında -2,42 (n=9), tedavinin üçüncü yılında -2,99'idi (n=8). Erişkin boya ulaşan olguların ortanca boy SDS'si ise -3,81'idi (n=7). Olguların erişkin boy SDS'si başvuru boy SDS'sine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Tedaviye uyumlu olguların son boy SDS'si uyumsuz olanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Tedavide ortanca kalsitriol dozu 12,5 ng/kg/gün, fosfor dozu ise 25 mg/kg/gün'dü. Olgulardan 5'i alt ekstremitede eğrilik nedeniyle opere oldu. Renal ultrasonografi ile değerlendirilen 12 olgudan 3'ünde (%25) hafif medüller nefrokalsinozis saptandı. İki yaşında tanı alan bir olguda 17 yaşında paratiroid adenomu saptandı.

Sonuçlar
Oral fosfor ve kalsitriol tedavisine uyumlu olan hipofosfatemik riketsli olgularda erişkin boyun başvuru boyundan anlamlı derecede kısa olması, olguların yaşam kalitesini bozacak deformitelerin engellenememesi yeni tedavi seçeneği olan burosumab tedavisinin bu hastalarda kullanımının faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipofosfatemik rikets, PHEX, boy kısalığı

KSS-024 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Santral Diyabetes İnsipit Tanısı ile İzlenen Çocuk ve Adolesanlarda Etiyolojik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Elnara Gasimova[1], Merih Berberoğlu[2], Elif Özsu[2], Zehra Aycan[2], Rukiye Uyanık[2], Esra Bilici[2], Aysegül Ceran[2], Zeynep Şıklar[2]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

GİRİŞ-AMAÇ: Santral diyabet insipit (SDİ) nadir görülen, farklı patolojilerden kaynaklanan, önemli bir sorundur. Tanısal testlerin, etyolojik değerlendirmelerin yapılması ve izlem kriterlerinin belirlenmesi ile ilgili zaman zaman güçlüklerle karşılaşılmaktadır.
SDİ olgularında tanısal güçlüklerin belirlenmesi, bunların yönetiminde ve izlemde optimum yaklaşım sağlanması açısından yardımcı olacaktır. Bu araştırmada, SDİ tanısı alan olguların klinik ve etyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır
METOD: Çalışmada 2010-2018 yılları arasında Çocuk Endokrinoloji BD'nda takip edilen, 0-18 yaş arasında, izole veya çoklu hipofiz hormon eksikliği ile birlikte SDİ tanısı alan ve bilgilerine ulaşılabilen hastaların özellikleri (başvuru özellikleri, tanıdaki yaşı, cinsiyeti, tanı öncesi bulguların süresi, aile öyküsü, sistem muayene bulguları, etyoloji, hipofiz hormonlarının değerlendirmesi, görüntüleme bulguları, izlemde özellikli bulgular) değerlendirilmiştir.
SONUÇLAR: Çalışmada 55 olgunun (17 kız, 38 erkek) verileri değerlendirilmiştir. Olguların ortalama tanı yaşı 8,48±4,9 yıl, semptom süresi 9,12 ay olup, başvuruda sadece poliüri ve polidipsisi dışında baş ağrısı, görme azalması, büyüme geriliği vb ek bulguların varlığı % 64 olarak belirlenmiştir. Etyolojik olarak olgular santral sinir sistemi (SSS)'nde yapısal sorun, tümör, travma gibi organik nedenler saptananlar (Grup 1) ve diğerleri (Grup 2) olmak üzere iki grupta değerlendirilmiştir. Grup 1'de 31 olguda intrakranial tümör (Kraniofaringioma, germinom, hamartom, langerhans hücreli histiyositoz (LHH), hipofiz adenomu vd), 2 olguda hipofizit, 2 olguda yenidoğan döneminde intrakranial kanama, 2 olguda travma sonrası SDİ gelişmiş; 2 olguda ise holoprozensefali tanısı konulmuştur. İntrakranial tümörü olan olguların % 72'sinde SDİ postoperatif dönemde gelişmiştir. Grup 2'yi oluşturan, etyolojide SSS'de organik neden saptanmayan 15 olgunun 3'ünde Wolfram sendromu, 3'ünde ailesel SDİ saptanmıştır. Tüm olgular içinde idyopatik SDİ sıklığı ise %16 (n:9) olarak bulunmuştur. Kraniyal cerrahi sonrası SDİ gelişen (n:21), başvuruda hipernatremisi olan (n:7), ve tanı almış olarak izleme alınan (n:4) toplam 32 olgu dışındaki olgulara tanısal susuzluk ve dDAVP testleri uygulanmıştır. Olguların % 49'unda, SDİ dışında, en az bir hipofiz hormon eksikliği saptanmış; en sık TSH eksikliği (N: 24), ikinci sıklıkla ACTH eksikliği (N: 22), üçüncü sıklıkta BH eksikliği (N:6) tanıya eşlik etmiştir. Grup 1' deki olguların Grup 2'ye göre daha büyük yaşlarda tanı aldığı, semptom süresinin daha kısa olduğu, boy SDS'nin daha düşük olduğu ve diğer hipofiz hormon eksikliklerinin daha sık saptandığı belirlenmiştir. Başvuruda idyopatik olarak tanımlanan, ikisi germinom, biri LHH olmak üzere 3 olguda izlemde (6 ay ile 5 yıl sonra) kesin tanıya ulaşılabilmiştir.
Tüm olgular replasman tedavilerine iyi yanıt vermiş; ancak germinom tanısı alan, uygun tedaviye rağmen tümörü kontrol altına alınamayan iki olgu izlemde kaybedilmiştir.
YORUM:
Çocuk ve adolesan yaş grubunda görülen SDİ etyolojisinde intrakranial organik patolojiler önemli bir yer tutmaktadır. Küçük yaşta başvuran, semptom süresi uzun olan ve diğer hipofiz hormon eksikliği saptanmayan olguların organik SDİ olma olasılığı düşüktür. İdyopatik grup halen tüm SDİ'in %16'sında rastlanmakta olup, etyolojik açıdan ileri değerlendirmelere adaydır.
Organik nedene bağlı SDİ olgularında semptom süresi kısa olsa da, bulguların başlaması ile tanı alma zamanı arasında, germinoma ve LHH'deki gibi, uzun bir süre olabilir. İdyopatik SDİ tanısı alan olguların tekrarlayan kraniyal görüntülemelerin yapılması önemlidir.
Özellikle organik nedenli SDİ olgularında ek hipofiz hormon eksikliklerinin ortaya çıkarılması, tedavi ve izlemin optimal şekilde sürdürülmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes İnsipitus, santral, görüntülme

KSS-025 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Beş olgu nedeniyle civa zehirlenmesinin endokrin etkileri

Yavuz Özer[1], Hande Turan[1], Aydilek Dağdeviren Çakır[1], Mehmet Yıldız[2], Amra Andovic Yıldız[2], Kenan Barut[2], Özgür Kasapçopur[2], Olcay Evliyaoğlu[1], Oya Ercan[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı

GİRİŞ VE AMAÇ
Civa zehirlenmesi, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, cilt, akciğer ve böbrek üzerine etkileri ile yaygın organ disfonksiyonu yapan, tedavisi geciktirildiğinde geri dönüşümsüz beyin hasarı ile öldürücü olabilen bir hastalıktır. Civa maruziyetinin endokrinolojik etkileri az bilinmektedir. Civa maruziyetinin endokrin etkileri feokromositoma benzeri sendrom, tiroid disfonksiyonu ve hiponatremidir. Civanın hipofiz ve tiroidde birikip TSH ve tiroid hormon salınımını arttırarak ve hipotalamik-hipofiz-tiroid eksenini ve periferik dokularda çeşitli enzimleri etkileyerek tiroid disfonksiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir. Feokromositoma benzeri sendrom, civanın katekolamin-O-metiltransferazı etkilemesiyle katabolik süreçleri bozulan katekolaminlerin artması nedeni ile meydana gelmektedir. Hipertansiyona bağlı olarak renal perfüzyon basıncındaki artış, sodyumun yeniden emiliminde azalmaya ve dopamin reseptörlerini uyararak sodyum atılımında artışa, dolayısıyla hiponatremiye neden olur. Burada çevresel kökenli civa maruziyeti sonucu (civa ile oynarken) civa zehirlenmesi gelişen iki aileden beş olguyu sunuyoruz.

OLGULAR
Olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

SONUÇ
Hastalarımızda tiroid disfonksiyonu; tiroid hormonlarının yüksek olması ve TSH'nın normal olması (göreceli yükseklik) ile karakterize idi. Diğer taraftan katekolamin artışı, hastalarımızın dördünde hipertansiyona neden olarak feokromositoma benzeri sendrom oluşturmuştur. Bu olguların ikisinde gelişen hiponatreminin hipertansiyona ikincil renal perfüzyon artışına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu antitede bireylerin genetik yatkınlıklarının farklı olması nedeni ile etkilenme düzeyleri dolayısı ile klinik bulguları değişken olabilmektedir. Civa zehirlenmesinin özgün olmayan klinik ve laboratuvar bulgular tanıda güçlük oluşturmaktadır. Oysa tanı konulduğunda tedavi civanın DMSA ile şelasyonunun yanında antihipertansif ve antitiroidal ilaçlar ile yapılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Civa zehirlenmesi, tiroid disfonksiyonu, feokromositoma benxeri sendrom, hiponatremi

Olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri

	OLGU 1A	OLGU 1B	OLGU 1C	OLGU 2A	OLGU 2B
Yaş/Cinsiyet	15 yaş/Erkek	9 yaş/Kız	8 yaş/Erkek	6 yaş 6 ay/Kız	5 yaş/Kız
Şikayet	Kilo kaybı, döküntü, yaygın vücut ağrısı, halsizlik	Kilo kaybı, döküntü, yaygın vücut ağrısı, halsizlik	Bacaklarda ve kollarda ağrı, döküntü	Ellerde kızarıklık, ellerde ve bacaklarda ağrı	Ellerde kızarıklık, ellerde ve bacaklarda ağrı
Fizik bakı	Halsiz, yaygın kas hassasiyeti KTA:125/dk TA:145/90 mmHg (95p:129/80) Sol ön kolda solmakta olan döküntüsü	Ajite, huzursuz, yaygın kas ağrısı KTA:140/dk, TA: 130/85 mmHg (95p:112/75) Livedo retikülaris	GD iyi KTA:104/dk, TA: 90/64 mmHg	KTA:142/dk, TA: 128/78 mmHg (95p:111/73) Palmar ve plantar maküler döküntü ve soyulma	KTA:152/dk, TA: 120/80 mmHg (95p:111/71)
Laboratuvar	Na: 124 mEq/L FENa: % 0,43 Renin: Normal Aldosteron: Normal	Na:129 mEq/L FENA: % 0,06 Renin: Normal Aldosteron: Normal	Na:139 mEq/L	Na:136 mEq/L Renin: Normal Aldosteron: Normal	Na:137 mEq/L Renin: Normal Aldosteron: Normal
TSH (uIU/ml) sT4 (ng/dl) sT3 (pg/ml)	3.2 (0,6-4,84) 2,7 (0,97-1,67) 5,3 (2,53-5,22)	1,6 (0,6-4,84) 2,2 (0,97-1,67) 5,43 (2,53-5,22)	2,17 (0,6-4,84) 1,45 (0,97-1,67) 5,32 (2,53)	1,01 (0,7-5,97) 2,12 (0,96-1,77) 4,74 (2,41-5,5)	0,93 (0,7-5,97) 1,91 (0,96-1,77) 4,32 (2,41-5,5)
İdrar katekolaminleri Metanefrin (mcg/24 saat) Normetanefrin (mcg/24 saat) Noradrenalin (mcg/24 saat)	325 (<185) 894 (<286) 144 (<80)	111,5 (<185) 521 (<286) 105,8 (<80)		240 (<185) 432 (<286) 126 (<80)	206 (<185) 399 (<286) 186 (<80)
Kan Civa Düzeyi (ug/L) (N<5) İdrar Civa Düzeyi (ug/g kreat) (N<5)	77 2666	27 2029	30 1526	2,3 207,8	2,8 332
Tedavi	DMSA, Metimazol, Doksazosin, Propranolol	DMSA, Metimazol, Doksazosin, Propranolol	DMSA	DMSA, Metimazol, Propranolol, Amlodipin	DMSA, Metimazol, Propranolol, Amlodipin

KSS-026 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Çocukluk çağı prolaktinomalarında kabergolin: etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği

Ayfer Alikaşifoğlu, Nur Berna Çelik, Alev Özön, Nazlı Gönç, Nurgün Kandemir
Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Hipofizer tümörlerin yaklaşık yarısını prolaktinomalar oluşturmakla birlikte çocuk ve adölesan yaş grubunda erişkinden daha az görülmektedir. Bu nedenle tedaviyle ilgili kesinlik kazanmış yönergeler mevcut değildir. Bu çalışmada 18 yaş altında prolaktinoma tanısıyla izlenen olguların klinik bulguları, kabergolin tedavi sonuçları ve cerrahi uygulanan olguların özellikleriyle uzun dönem izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.
YÖNTEM: Prolaktinoma tanılı olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular adenom boyutlarına göre mikroprolaktinoma (<10 mm), makroprolaktinoma (10-40 mm), dev prolaktinoma (≥40 mm) olarak 3 grupta incelendi. Başvurudaki şikayetler, şikayetlerin başlangıç yaşı, fizik inceleme bulguları, görme alanı, hipofizer hormon tetkikleri, prolaktin düzeyleri, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, tedaviler (medikal, cerrahi, radyoterapi) ve izlem bulguları incelendi.
BULGULAR: Çalışmaya ortalama yaşları 15,1±1,4 yıl olan 22 kız ve 13,8±1,8 yıl olan 5 erkek dahil edildi. İzlem süresi ortalama 2,8±1,5 yıldı. Olguların 7'si mikroprolaktinoma, 17'si makroprolaktinoma ve 3'ü ise dev prolaktinomaydı. En sık başvuru nedeni menstrüel düzensizlikler (19/21) ve baş ağrısıydı (11/27). Makroprolaktinoma grubunda 1/17 olguda, dev prolaktinoma grubunda 2/3 olguda başvuru sırasında ön hipofizer yetmezlik saptanmış olup bu olgulara başvurudan önce cerrahi tedavi uygulanmıştı. Tanı sırasında prolaktin düzeyleri mikroprolaktinoma grubunda ortanca 143 mg/dl (75-300), makroprolaktinoma grubunda 176,6 mg/dl (104-2466), dev prolaktinoma grubunda 3216 mg/dl (3062-32225) olup dev prolaktinoma olgularının prolaktin düzeyi daha yüksekti (p=0,01). Bası bulgusu nedeniyle cerrahi uygulanan 2/17 makroprolaktinoma ve 3/3 dev prolaktinoma dışındaki tüm olgularda ilk basamak tedavide kabergolin kullanıldı. Bir makroprolaktinoma olgusuna kabergolin direnci nedeniyle başka bir merkezde cerrahi uygulanmıştı. Tüm olguların kabergolin başlangıç dozları 0,5-2 mg/hafta arasında değişti. Mikroprolaktinoma olgularının tamamında, makroprolaktinoma olgularının %88'inde (15/17) prolaktin düzeyi normale döndü. Prolaktin düzeyinin normale dönmesi mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma olgularında benzer şekilde ortanca 1 mg/hafta (0,5-2) (p=0,9) kabergolin dozuyla ortanca 1 ayda (0,5-12) (p=0,9) oldu. Dev prolaktinoma grubunda 1 olguda cerrahi sonrasında 1 mg/hafta kabergolin dozuyla 3. ayda prolaktin düzeyi normale döndü. Kabergolin dozu 3-8 mg/hafta'ya kadar artırılmasına rağmen makroprolaktinoma olgularının %11'inde (2/17), dev prolaktinoma olgularının %66'sında (2/3) prolaktin düzeyinin normale dönmesi sağlanamadı. Makroprolaktinomalı olgulardan birine cerrahi uygulandı ve izlemden çıktı, diğerinin kabergolin dozu artırılmakta. Dev prolaktinomalı iki olgudan birisi cyberknife ile tedaviye yanıt verdi, diğerine tekrarlayan cerrahi girişimler uygulandı. Mikroprolaktinoma olgularının %42'sinde ortanca 36 ay (12-48), makroprolaktinoma olgularının %29'unda ortanca 36 ay (12-36) ve cyberknife uygulanan 1 olgu dahil dev prolaktinoma olgularının %66'sında 24 ayda adenom görünümü ortadan kalktı. Beş olguda (%18) (1 mikroprolaktinoma, 4 makroprolaktinoma) tanıdan ortanca 3,2 yıl (2,1-4 yıl) sonra tedavi kesildi ve kür sağlandı.
SONUÇ: Çocukluk çağı prolaktinoma olgularında bası bulguları yoksa tedavide öncelikle kabergolin kullanılmalıdır. Mikroprolaktinoma ve makroprolaktinoma olgularının klinik tedavi yanıtları benzer olup cerrahi tedavi hipofizer yetmezliğe yol açması nedeniyle seçilmiş olgularda kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı, prolaktinoma, kabergolin

KSS-027 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Nadir Bir Diyabet Tipi, *DNAJC3* Defektinde Nörolojik ve Endokrin Bulguların Seyri

Alev Özön[1], Ayfer Alikaşifoğlu[1], Nurgün Kandemir[1], Büşra Aydın[2], Nazlı Gönç[1], Beren Karaosmanoğlu[2], Nur Berna Çelik[1], Ekim Taşkıran[2], Göknur Haliloğlu[3], Pelin Özlem Kiper[4], Dilek Yalnızoğlu[3], Gülen Eda Utine[4], Mehmet Alikaşifoğlu[2]
[1]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
[3]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara
[4]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Endoplasmik retikulum (ER) hücrede üretilen proteinlerinin katlanmasını düzenleyen, katlanma hatalarına bağlı işlevsiz proteinlerin yıkımını sağlayan organeldir. Bu süreçte rol oynayan şaperonlardaki defektler iki türlü bozukluğa yol açar. Hatalı protein, yıkım sürecine girerse işlev kaybı, yıkıma dirençli ise ER'de birikerek ER ve hücre işlevlerinin bozulmasıyla apoptoza yol açar. Yakın zamanda ER'de ko-şaperon görevi gören *DNAJC3* mutasyonuyla tanımlanan ve ER depo hastalığına bağlı multisistemik bulgularla seyreden yeni bir diyabet formu tanımlanmıştır. Burada *DNAJC3* mutasyonlu iki olgu sunulmaktadır. Olgu-1: 6,8 yaşında erkek hasta hipoglisemi ve büyüme geriliği nedeniyle başvurdu. İki yaşında hipoglisemik nöbet (kan şekeri 32 mg/dl) sırasında eşzamanlı metabolik ve hormon incelemeleri normal, idrar ketonu negatif bulunmuş, sık besleme önerilmiş; bu dönemde hipotiroidi nedeniyle levotiroksin başlanmıştı. Dört yaşında biyopsi ile karaciğerde yağlanma saptanmıştı. Doğum ağırlığı 3750 gr, anne baba arasında ikinci derece kuzen evliliği vardı; gelişim basamakları dil alanı dışında yaşına uygun idi. Orantılı boy kısalığı (vücut ağırlığı -2.82 SDS, boy -4.38 SDS), mikrosefali (47 cm [-3.3 SDS]) ve sensörinöral işitme kaybı saptanan olguda iki kez hipoglisemi (sırasıyla 52 ve 45 mg/dl) sırasında keton negatif olup insülin baskılanmamıştı (sırasıyla 6 ve 7,1 uIU/ml). İleri derecede boy kısalığı, hipoglisemi, büyüme hızı, büyüme faktörü ve büyüme hormonu (BH) düzeyinin düşük (zirve BH 1.87 ve 3.70 ng/ml) olması nedeniyle on yaşında BH tedavisi başlandı. 2,5 yıl sonra hiperglisemi nedeniyle tedaviye ara verildi; onbeş yaşında yeniden BH tedavisi denenen hastada diyabet gelişti (kan şekeri 280 mg/dl); BH kesilerek insülin başlandı. İzlemde merkezi ve santral sinir sistemi dejenerasyon bulguları (sol gözde yukarı-içe kayma, geniş tabanlı stepaj yürüyüş, distal kaslarda güçsüzlük, tenar-hipotenar atrofi mevcut, bilateral patella refleksi azalmış, elektromyografi ile demiyelinizan ve aksonal polinöropati) gelişti. Tüm ekzom sekanslamada daha önce tanımlanmamış *DNAJC3* splice-site mutasyonu saptandı. Olgu-2: 12,3 yaşında boy kısalığı ve hipoglisemi nedeniyle başvuran kız olgunun bir yaşından sonra ilerleyici seyir gösteren global gelişme geriliği mevcuttu. Beş yaşında elektromyografide sensörimotor demyelinizan nöropati, sensörinöral işitme kaybı, levotiroksin ile tedavi edilen hipotiroidi saptanan hastaya, ayrıca, hipoglisemi ve eş zamanlı insülin yüksekliği (kan şekeri 47 mg/dl, asidoz-keton yok, insülin: 3.39 μIU/ml (1.9-23)) nedeniyle diazoksit tedavisi başlanmıştı. Yedi yaşında büyüme hızı yavaşladığı ve uyarı testleri düşük olduğu için (zirve GH 7.95 ng/ml) BH tedavisi eklenmişti. Dokuz yaşında orta derecede mental retardasyon, dizarti, distal atrofi, stepaj yürüyüşü, ataksi ve eklem laksitesi saptanıp mitokondrial sitopati düşünülerek mitokondrial kokteyl başlanmıştı. Bölümümüze 12,3 yaşında başvurduğunda diazoksit, büyüme hormonu, levotiroksin ve mitokondrial kokteyle devam ediyordu. Doğum ağırlığı normal olup anne-baba arasında ikinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Orantılı boy kısalığı (vücut ağırlığı -1,8 SDS, boy -2,9 SDS), mikrosefali, dizartri, titübasyon, dismetri, genu rekurvatum, yürüme güçlüğü vardı. Onüç yaşında hiperglisemi saptanarak BH ve diazoksit kesildi. Dokuz ay sonra diyabet (120. dakika glukoz 265 mg/dl, insülin 34,75 uIU/ml) tanısı aldı. Sanger dizi analizinde daha önce tanımlanmamış *DNAJC3* splice-site mutasyonu saptandı. TARTIŞMA: *DNAJC3* defektleri boy kısalığı, santral ve periferik sinir dejenerasyonu, hipotiroidi ve diyabete neden olan nadir bir hastalık olup hiperinsülinemik hipoglisemi bu olgularda görülebilen, daha önce hiç bildirilmemiş bir bulgu olup erken dönemde tanı açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Endoplasmik retikulum, depo hastalığı, {DNAJC3}

OKSS-001 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

3T3-L1 Preadiposit Yağ Hücre Hattında Fruktozun Mitokondriyon Fonksiyonlarına Etkisi

Sibel Kinik, Yaprak Yalçın, Pınar Ataç Baysan Çebi, Hasibe Verdi, Belgin Ataç
Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Adipogenez ve mitokondriyon biyogenezi birbiriyle yakın ilişkisi olan süreçlerdir. Preadipositten olgun yağ hücresine farklılaşma bir dizi transkripsiyon faktörlerinin organize işleyişi ile düzenlenir. Yağ hücresi bu sırada artmış enerji gereksinimini mitokondri ile sağlar. Obezite bir enerji dengesi bozukluğudur ve obezitede artan besin yüklenmesi mitokondride yanlış katlanmış protein birikimine yol açabilir. Mitokondriyal kalite kontrol sistemleri şaperon ve proteazlardan oluşur ve nukleusa geri sinyaller göndererek hatalı proteinleri uzaklaştırmaya çalışır. Fruktozdan zengin hazır paketli yiyecek-içecek tüketimi obezite sıklığının artışında önemli bir nedendir. Fruktozun hücre düzeyinde yağlanmayı artırdığı bilinmekle birlikte mitokondriyal fonksiyonlar üzerine etkisi tam bilinmemektedir AMAÇ: 3T3-L1 preadiposit yağ hücrelerinde fruktoz (550 μM) uygulamasının adiposit hücresine dönüşüm ve mitokondriyal biyogenez/stres ile ilgili genlerin ifadelenmelerine olan etkileri araştırıldı. GEREÇ-YÖNTEM: 3T3-L1 (ATCC®CL-173TM) preadipositleri %10 FBS ve %1 penisilin-streptomisin ile desteklenmiş DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) besi yerinde 37 derece de %5 CO2 ortamında (Heraus- HERACELL) de 25 cm2'lik flasklarda çoğaltıldı. Preadipositten adiposit hücreye dönüşüm sırasında bir grubun besiyerine 550 μM fruktoz eklenirken diğer gruba fruktoz eklenmedi ve bu grup kontrol grubu olarak kullanıldı. Fruktoz uygulanan ve uygulanmayan hücrelerin farklılaşmaları 8 günde tamamlanmaktadır. Farklılaşma sürecini takip amacı ile hücreler 0-2-4-6-8. günlerde Oil-red boyama ile mikroskobik olarak incelendi. Fruktoz uygulanan ve uygulanmayan hücrelerden 0-2-4-6-8. günlere ait hücrelerden RNA izolasyonu yapıldı. RNA izolasyonu sonrası cDNA hazırlandı ve ilgilendiğimiz genlerin ifadelenmelerine her bir gene ait real time ready prob ile birlikte LC 480 Prob Master kiti kullanılarak bakıldı. Her iki grubun (fruktoz eklenen ve kontrol grubu) mitokondriyal ve adiposit biyogenez genleri (Peroksizom proliferatör-aktive edici reseptör gamma (PPARγ), PPARγ koaktivator 1 alfa (PGC-1α), CCAAT enhancer-binding protein alfa (CEBPα), ve beta (CEBPβ) ve mitokondriyal katlanmamış protein yanıtı ile ilgili stres genleri (şaperon proteinleri olan mitokondriyal "heat shock" protein 60 ve 70 (mtHsp60, mtHsp70), Mitochondrial processing peptidase β subunit (Pmpcb), Clp-like proteaz (Clpp), Endonükleaz G (Endog) ve "ubiquinol-cytochrome-c reductase complex assembly factor 1" (Uqcc) ifadelenmeleri analiz edildi. BULGULAR: Preadipositten adiposite dönüşüm protokolunda 2. günden itibaren fruktoz uygulanan hücrelerde yağ hücresine dönüşümün daha erken başladığı ve yağ damlalarının belirgin olarak fazla olduğu saptandı. Fruktoz uygulanan hücrelerde; adipogenez ve mitokondriyal biyogenezde rol oynayan CEBPα, CEBPβ genlerinin, ve mitokondriyal stres genlerinin (Pmpcb, Clpp, EndoG, Uqcc) ifadelenmesi anlamlı olarak yüksek bulundu. SONUÇ: Fruktoz preadiposit yağ hücre hattında adiposit dönüşümünü artırmaktadır. Fruktozun oksidatif hasar (Uqcc), mitokondriyal DNA hasarı (Endog) ve mtKPY ile ilgili proteaz ve peptidaz genlerinde (Clpp ve Pmpbc) ifadelenmeyi belirgin olarak artırdığının gösterilmesi fruktozun mitokondriyon üzerinde yarattığı stresi tanımlamada önemlidir. Çalışmamızın sonuçlarının obezite ile ilgili beslenme planlamalarında yol gösterici olacağını umuyoruz.

Anahtar Kelimeler: 3T3-L1 yağ hücre hattı, fruktoz, mitokondriyon

OKSS-002 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 Diyabetes Mellitus Tanılı Çocukların Ebeveynlerinde Depresyon ve Anksiyete Düzeyleri ile Stresle Başa Çıkma Becerilerinin Araştırılması

Semih Bolu[1], Abdulvahit Aşık[2], Filiz Bolu[3]
[1]Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Adıyaman
[2]Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman
[3]Adıyaman İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Adıyaman

AMAÇ: Bu çalışmada çocukluk çağının kronik hastalıklarından olan Tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocuklara sahip ebeveynlerin anksiyete ve depresyon düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı ve kullandıkları başa çıkma yöntemlerini ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEM: Bu çalışma 2016 -2019 yılları arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma hastanesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde Tip 1 diyabetes mellitus tanısı ile takip edilen 55 hastanın ebeveynleri ile gerçekleştirildi. Bu gruptaki hastalar ile yaş, cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı çocuğa sahip 62 ebeveyn ile kontrol grubu oluşturuldu. Sosyodemografik veriler için hazırlanan bilgi formları ebeveynlere doldurtuldu. Ebeveynler Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği (COPE) ile değerlendirildi. Ayrıca çocukların fiziksel ve psikososyal durumlarını tanımlamaları için ebeveynlere Yaşam Kalitesi Ölçeği Ebeveyn Formu doldurtuldu.

BULGULAR: Araştırmada kullanılan ölçekler toplam 117 ebeveyn tarafından cevaplandı. Tip 1 diyabetes mellitus tanılı çocukların ebeveynlerinin BAÖ puan ortalaması 10,96±9,90 (0-49 arası), kontrol grubunun ise 5,31±6,22 (0-23) bulundu. BDÖ puan ortalaması hasta çocukların ebeveynlerinde 9,73±7,31 (0-32 arası), kontrol grubunda ise 5,48±6,07 (0-22) bulundu. Hasta çocukların ebeveynlerinde BDÖ ve BAÖ puanlarının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Başa çıkma tutumları değerlendirildiğinde sorun odaklı başa çıkma, duygusal odaklı başa çıkma ve işlevsel olmayan başa çıkma puanları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Başa çıkma tutumu biçimlerinden kabullenme, çalışma grubundaki annelerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde fazla bulundu. Yaşam kalitesi ölçeği psikososyal sağlık toplam puanı çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük idi. Yaşam kalitesi Ölçeği puanları ile ebeveynlerin BAÖ ve BDÖ puanları arasında negatif korelasyon tespit edildi.

SONUÇ: Tip1 diyabetes mellitus çocukların günlük hayatına bazı kısıtlamalar getirmekte ve bu durum psikososyal sorunlara yol açabilmektedir. Bu çocukların ebeveynleri de anksiyete ve depresyon gelişimi bakımından risk altındadır. Çocuğun tedavi sürecinde bu durumun da gözetilmesi, çocuğun yaşam kalitesini yükseltmek için ekip çalışması yapılması ve ebeveynde anksiyete, depresyon gibi durumlara yatkınlık tespit edildiğinde uygun ruhsal desteğin sağlanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, Depresyon, Tip 1 diyabetes mellitus

OKSS-003 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Ailesel Tip 1 Diyabetes Mellituslu Olgularda Genetik Etiyolojinin Belirlenmesi

Uğur Cem Yılmaz[1], Ferda Evin[2], Aysun Ata[2], Eren Er[2], Hüseyin Onay[3], Samim Özen[2], Şükran Darcan[2], Damla Gökşen[2]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı,İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,İzmir

GİRİŞ: Tip 1 diyabetes mellituslu (T1DM) olguların yaklaşık %10'unda ailesel geçiş görülür. Yatkınlığı belirleyen en önemli gen kromozom 6 üzerinde bulunan insan lökosit antijen kompleksidir (HLA). HLA genlerinde; DR3, DR4, DRB1, DQA1 ve DQB1 lokuslarındaki allellerin spesifik kombinasyonları T1DM için hem yatkınlık yapıcı, hem de koruyucu haplotipleri oluşturur. HLA dışındaki genlerde T1DM yatkınlığı ile ilişkili 50'den fazla duyarlı lokus tanımlanmıştır. Bu çalışmada HLA doku tipi yatkınlığı saptanmayan veya zayıf saptanan ailesel T1DM'li olgularda tüm ekzom dizi analizi ile moleküler genetik etiyolojinin araştırılması amaçlandı. YÖNTEM: Birinci derecede akrabalarında en az bir Tip 1 DM tanısı olan olgular çalışmaya alındı. Birinci basamakta polimeraz zincir reaksiyonu-sekans spesifik oligonükleotid (PCR SSO) yöntemi ile T1DM yatkınlığı ile ilişkili olduğu bilinen HLA DRB1, DQA1 ve DQB1 lokusları araştırıldı. İkinci basamakta ise doku tiplendirilmesinde her 2 doku tipi negatif olan (DQ2 (-) / DQ8 (-)) ve doku tiplerinden sadece bir tanesinde pozitiflik saptanan olgularda (DQ2 (+) / DQ8 (-), ve DQ2 (-) / DQ8 (+)) tüm ekzom dizi analizi yöntemi ile tabloyu açıklayabilecek varyantların varlığı araştırıldı. BULGULAR: Çalışmaya alınan 25 olgunun (Kız/Erkek:15/10) 4 ailede (% 16) anne ve babası arasında akraba evliliği mevcuttu. Olguların ortalama yaş ve diyabet süreleri sırası ile 15,77±5,89 ve 8,31±5,71 yıldı. Bir olguda Çölyak hastalığı ve 3 olguda Hashimato tiroditi mevcuttu. 17 olguda (%68) HLA DQ2 ve DQ8 pozitif saptandı. DQ2 (-) ile DQ8 (-) olan 1 olgu, DQ2 (+) ile DQ8 (-) olan 7 olgu ve DQ2 (-) ile DQ8 (+) olan 1 olgunun tüm ekzom dizi analizi sonucunda olgulardaki durumu tek başına açıklayacak patojenin/olası patojen varyant saptanmadı. DM etiyolojisinde önemli olan genlerin yapılan detaylı analizlerinde 3 olguda yüksek skorlu VUS (etkinliği bilinmeyen varyant) saptandı (Tablo 1). Ailedeki diğer etkilenmiş bireylerde saptanan varyantlar için segregasyon çalışmaları devam etmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada HLA doku tipi yatkınlığı saptanmayan veya zayıf saptanan ailesel T1DM'li olgularda tüm ekzom dizi analizi ile Tip 1 DM gelişiminden sorumlu non HLA genler hiçbir olguda saptanamamıştır. T1DM'nin patogenez ve tedavisine yönelik, özgün ve henüz açıklık getirilememiş genlerin varlığının tüm ekzom dizi analizi ile HLA doku tipi yatkınlığı saptanmayan olgularda sayı arttırılarak yapılmaya devam etmesi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: ailesel tip 1 diyabetes mellitus, HLA yatkınlığı, genetik etiyoloji, tüm ekzom sekanslama

Tablo 1

Olgular	Gen	Sınıflama	İlişkili olduğu patoloji	Zigosite	Mutasyon tipi	HGVS-Protein (amino asit değişimi)	HGVS-Kod (DNA kodu)
Olgu 1	CIITA	VUS	Tip 1 diyabet	Heterozigot	Missense varyant	p.Ala96Thr	c.286G>A
Olgu 2	KCNJ11	VUS	Tip 2 diyabet	Heterozigot	Sinonim varyant	p.Glu51Glu	c.153G>A
Olgu 3	CASP10	VUS	Otoimmun poliglandüler sendrom	Heterozigot	İntron varyant	-	c.922+36delT

OKSS-004 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 Diyabette Düzeltilmiş HbA1c ve Remisyon Dönemi

Emine Ayça Cimbek[1], Nazım Ercüment Beyhun[2], Gülay Karagüzel[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Trabzon
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Halk Sağlığı AD, Trabzon

GİRİŞ: Tip 1 diyabette (T1D) tedaviye başlandıktan kısa süre sonra izlenebilen remisyon dönemi, insülin sekresyonu ve duyarlılığında artışla karakterizedir. Remisyon dönemi ile ilgili sınırlı sayıdaki çalışmada farklı tanımlamalar kullanılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bilgilerimize göre, remisyon dönemi tanımlamasında altın standart olan, tedavi ve kan şekeri kontrolünü formülize eden, ISPAD önerisi düzeltilmiş HbA1c'yi kullanan bir çalışma henüz ülkemizde yayınlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, T1D'de düzeltilmiş HbA1c ile remisyon döneminin tanımlanması, özelliklerinin belirlenmesi ve ilk bir yılda rezidü beta hücre fonksiyonu üzerine etkili faktörlerin araştırılmasıydı. YÖNTEM: Çalışma grubunu 2005-2019 yılları arasında T1D tanısı alan ve en az bir yıl boyunca düzenli izlemi olan 133 çocuk oluşturdu. Hastalar demografik ve klinik özellikleri, remisyon durumları ve remisyonu etkileyen faktörler yönünden incelendi. Remisyon tanımlamasında insülin dozuna göre düzeltilmiş HbA1c değeri; HbA1c (%) + 4 x insulin dozu (U/kg/gün) formülü kullanılarak hesaplandı. Düzeltilmiş HbA1c ≤9 olması parsiyel remisyon olarak kabul edildi. Değişkenlerin remisyon olasılığına rölatif etkisini belirlemek için lojistik regresyon modelleri oluşturuldu. Verilerin analizinde SPSS paket programından yararlanıldı. BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 8.3±3.9 yıl idi. Yetmiş beşi erkek (%56), 58'i kızdı. 5 yaş üstü hasta sayısı 100 (%75), 5 yaş altı hasta sayısı 33'tü. Seksen üç hasta (% 62) prepubertal dönemde iken 50 hasta pubertaldi. Tanı anı diyabetik ketoasidoz (DKA) sıklığı %46 idi. Tanı sonrası ilk 1 yıl içerisinde 77 hastada (%58) remisyon izlendi (Günlük insulin dozu ≤0.5 U/kg/gün ve HbA1c ≤%7.5 kriteri kullanıldığında ise remisyona giren hasta sayısı 67 idi). Remisyon grubunun tanı anı yaş ortalaması 9.25±3.56 yıl iken diğer grubun 7.25±4.16 idi (p=0.008). Beş yaş üstü hastalarda remisyon oranı %66 iken 5 yaş altı hastalarda %33 idi (p=0.001). Kızlarda remisyon oranı %57, erkeklerde %59 olup benzerdi (p>0.05). Pubertal ve prepubertal gruplarda remisyon oranları benzerdi (p>0.05). Altmış üç (%81) hasta ilk 3 ayda, 11 (%14) hasta 3-6. aylar arasında, 2 hasta 6-9. aylar arasında, 1 hasta 9-12. aylar arasında remisyona girdi. Altıncı ayda remisyondaki hasta sayısı 46 (%35), 9.ayda 33 (%25) ve 12. ayda 21 (%16) idi. Remisyon grubunun tanı anı pH değeri 7.3±0.12, diğer grubunki 7.23±0.15 idi (p=0.003). DKA tablosundaki hastaların 29'u (%48) remisyona girerken DKA olmayan grupta 48 hastada (%67) remisyon izlendi (p=0.026). Remisyon grubunun tanı anı ortalama c-peptid düzeyi 0.45± 0.31 ng/ml, diğer grubunki 0.3 ±0.22 ng/ml idi (p=0.003). Semptom süresi, VKİ, tanı anı glukoz ve HbA1c düzeyleri ile taburculuk insülin dozu açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). Lojistik regresyon modelinde remisyon şansını anlamlı düzeyde etkileyen tek faktör yaştı [OR=1.116 (1.006-1.239), p=0.038]. SONUÇ: Bu çalışma ülkemizde Tip 1D'de düzeltilmiş HbA1c ile remisyon dönemini tanımlayan ilk çalışmadır. Remisyona giriş, c-peptit ve pH düzeyleri ile ilişkili olmakla birlikte yaş en kuvvetli bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Küçük yaşta remisyon olasılığı azalır. Bu durum beta hücre hasarının küçük yaşlarda daha hızlı ve şiddetli olması ile ilişkili olabilir. Literatürde yer alan, daha küçük yaşlarda klinik tablonun daha ağır olduğunu gösteren çalışmalar da sonuçlarımızı desteklemektedir. Özellikle T1D'li küçük çocuklarda aileye geleceğe yönelik mesaj verirken bu önemli bulgunun göz önüne alınması yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, remisyon, düzeltilmiş HbA1c

OKSS-005 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Bir aile, "üç" gen: WFS1, HNF4A ve HNF1A ile ilişkili diyabet olgularının birlikteliği

Ilknur Arslanoglu, Recep Eröz
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi

AMAÇ: Moleküler genetik çalışma olanaklarının ilerlemesiyle diyabet ve diyabetle birlikte görülen hastalıkların oluşum mekanizması daha iyi anlaşılacaktır. Bu çalışmada uzun süre önce tip 1 diyabet tanısı alan bir olgudan yola çıkarak bir ailedeki klinik ve genetik varyasyonlar irdelenecektir. GEREÇ-YÖNTEM: Indeks olguda monojenik diyabet düşünülerek yapılan çalışmalarda saptanan üç mutasyon olgunun çekirdek aile bireylerinin tümünde ve benzer klinik gösteren yeğeninde bakılmıştır. Gen çalışmalarında yeni nesil dizileme analizi kullanılmıştır. Genetik bulguları olan olguların klinik verileri de tartışılmıştır. BULGULAR: Indeks olgu 2 yaşındayken dış merkezde tanı almış olup 8 yaşından beri insülin tedavisiyle tarafımızdan izlenmekteydi ve dört çocuklu ailenin ikinci çocuğuydu. Anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu. Olgu 29 yaşındayken ani biçimde kaybedildi. Ailede kendisi dışında anne ve babada bilinen diyabet mevcuttu. Diğer üç kardeş henüz diyabet tanısı almamıştı. Ancak babanın bir kız bir erkek kardeşi diyabet ve kardiyovasküler komplikasyonlarla kaybedilmişti. Ailenin bir alt kuşaktaki ilk bireyi olan yeğeninde de doğuştan işitme kaybı mevcuttu ve bu bireyin de babası annesinin dayısının çocuğuydu. Diğer ayrıntılar tabloda gösterilmiştir. Olgularda görülen WFS1 mutasyonları ekzon 8 de, c.2168T>C (p.Leu723Pro) değişimi gösteren, heterozigot, Class 3, otozomal resesif ve daha önce tanımlanmamış mutasyonlardı. HNF4A mutasyonları ise ekzon2 de, c.149C>T (p.Ala50Val) değişimi gösteren, heterozigot, Class 3, otozomal dominant mutasyonlardı. Bu değişimler rs140143857 olarak literatürde daha önce tanımlanmıştı. Yalnızca indeks olguda saptanmış olan HNF1A mutasyonu ekzon 7 de, c.1386C>T (p.Val462Val), heterozigot bir mutasyon olup rs539507291 koduyla daha önce tanımlanmıştır. İlk ikisi yanlış anlamlı, üçüncüsü sessiz mutasyonlardır. SONUÇLAR: İndeks olguda görme kaybı ve motor sorunlar sayesinde saptanan WFS1 mutasyonu araştırılan tüm bireylerde mevcut olup yeğenindeki işitme kaybı hariç diğer hiç birinde böyle bir soruna yol açmamıştır. Bu olgularda penetrans yokluğu ya da ekspressivite kaybı düşünülebilir. İşitme kaybı olan bireyle ortak bozukluk olan WFS1/HNF4A kombinasyonunu taşıyan üçüncü birey olan baba da nörolojik ve mental yönden tümüyle sağlıklıdır. İndeks olgunun üçüncü bulgusu olan HNF1A mutasyonu ise yeğeninde bulunmadığı için duruma ışık tutmamaktadır. Ailenin diğer yakınlarındaki genetik çalışmalar ve kendilerindeki klinik çalışmalar devam etmekte olup bunlar sonuçlanınca genotip-fenotip ilişkisinin daha sağlıklı kurulacağı beklentimiz mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, HNF1A, HNF4A, monojenik, WFS1

Olguların klinik özellikleri ve mutasyon durumu

Olgu	Yaş	Cins.	WFS1 mutasyonu	HNF4A mutasyonu	HNF1A mutasyonu	Diyabet tanı yaşı	İndeks olguyla ilişki	Klinik
ZC	(31)	E	Var	Var	Var	2	Kendisi	Ağır diyabet İnsüline bağımlı Nörolojik ve oftalmik bulgular 29 yaş ex
ElC	58	K	Var	Yok	Yok	50	Annesi	Diyabet İnsülinsiz kötü kontrollü Nörolojik sorun yok
AC	63	E	Var	Var	Yok	45	Babası	Diyabet İnsülinle kötü kontrollü Nörolojik sorun yok
GY	37	K	Var	Yok	Yok	-	Kardeşi	Ağır depresyon İnsülin direnci Nörolojik sorun yok
EmC	20	E	Var	Yok	Yok	-	Kardeşi	Normal? Nörolojik sorun yok
AG	19	K	Var	Var	Yok	-	Kardeşi	Normal? Nörolojik sorun yok
YEY	4	E	Var	Var	Yok	-	Yeğeni	Konjenital işitme kaybı

OKSS-006 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 diyabetli adolesanlarda obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri sıklığı: Cinsiyet önemli mi?

Doğuş Vurallı[1], Lala Jalilova[2], Ayfer Alikaşifoğlu[1], Alev Özön[1], Nazlı Gönç[1], Nurgün Kandemir[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ: Son yıllarda obezitenin tip 1 diyabetli (T1DM) olgularda kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini arttırdığı gösterilmiştir. Kız adolesanlar bu yönden daha riskli bulunmakta olup T1DM'li erkeklerde veriler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı T1DM'li kız ve erkek adolesanlarda KVH riskini belirlemek ve bunu etkileyen faktörleri araştırmaktır. GEREÇ-YÖNTEM: Yaşları 10-18 yıl arasında değişen, en az 3 yıldır T1DM tanısı ile yoğun insülin tedavisi (%88.7 çoklu doz insülin tedavisi, %11.3 insülin pompası) kullanan 345 olgunun (190 kız, 155 erkek) verileri geriye dönük incelendi. Olgular vücut kitle indeksi (VKİ) persentillerine göre normal kilolu ve fazla kilolu/obez olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup cinsiyetlerine göre KVH risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Olguların yaşı, tanı yaşı, vücut ağırlığı, boy, VKİ, kan basıncı, HbA1c, lipid profili, diyabet süresi, insülin dozu (IU/kg/gün) incelendi. Kan basıncının yaş, cinsiyet ve boya göre 95. persentilin üzerinde olması yüksek kabul edildi. Lipid değerleri International Diabetes Federation (IDF) önerilerine göre değerlendirildi. LDL ≥100 mg/dl, TG ≥150 mg/dl olması yüksek olarak tanımlandı. HDL 10-16 yaş için <40 mg/dl ve >16 yaş erkekler için <40 mg/dl ve kızlar için <50 mg/dl olması düşük kabul edildi. Steatohepatit açısından karaciğer fonksiyonları ve ultrasonografi bulguları incelendi. BULGULAR: Olguların %22.3'ü (n:77) fazla kilolu/obezdi. İki grubun (normal kilolu ve fazla kilolu/obez) yaşları, boyları, tedavi süreleri, HbA1c düzeyleri benzerdi. Fazla kilolu/obez grup normal kilolu gruba göre daha yüksek dozda insülin kullanmaktaydı (1.4±0.3 vs 0.9±0.2, p<0.001). Kızlarda fazla kilolu/obez olma oranı erkeklerden fazlaydı (%26.8 vs %16.8, p<0.001). LDL≥100 mg/dl olma oranı fazla kilolu/obez kız ve fazla kilolu/obez erkeklerde benzer ve normal kilolu kızlardan yüksek, normal kilolu erkeklerde en düşüktü (sırasıyla %74.5, %69.2, %36.7, %23.3, p: 0.008) TG≥150 mg/dl olma oranı fazla kilolu/obez kız ve erkeklerde birbirine benzer ve yüksek, normal kilolu kızlarda ise normal kilolu erkeklerden yüksekti (sırasıyla %29.4, %23.1, %13.7, %4.7, p:0.009). Ortalama LDL ve TG düzeyleri fazla kilolu/obez kızlarda en yüksek iken bunun sırasıyla fazla kilolu/obez erkekler, normal kilolu kızlar ve normal kilolu erkekler izlemekteydi (sırasıyla p:0.002 ve p:0.003). HDL düşüklüğü oranı fazla kilolu/obez kız ve erkeklerde birbirine benzer ve normal kilolu kız ve erkeklerden yüksekti (p:0.006). Normal kilolu kız ve erkeklerin HDL düşüklüğü oranı da birbirine benzerdi. Ortalama HDL düzeyleri açısından ise gruplar arasında fark saptanmadı. Kan basıncı yüksekliği fazla kilolu/obez kızlarda diğer tüm gruplardan yüksek olup fazla kilolu/obez erkeklerde ise normal kilolu erkek ve kızlardan yüksekti (p:0.01). Kan basıncı yüksekliği normal kilolu kızlarda ve erkeklerde birbirine benzer ve en düşük oranda saptandı. AST, ALT seviyeleri ve yükseklik oranları fazla kilolu/obez kız ve erkeklerde birbirine benzer ve yüksek, normal kilolu kız ve erkeklerde ise yine birbirine benzer ve düşük saptandı (sırasıyla p: 0.008 ve 0.001). SONUÇ: Pubertal yaş grubundaki T1DM'li obez kızlarda kardiyovasküler risk faktörü taşıma sıklığı en yüksek iken normal kilolu erkek akranlarında en düşüktü. Bu nedenle T1DM'li olguların izleminde obezitenin önlenmesi tedavi hedeflerinden biri olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, dislipidemi, kardiyovasküler risk, obezite, tip 1 diyabet

OKSS-007 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

Kraniyofarenjiyoma ilişkili hipotalamik obezite tanısında α-MSH bir belirteç olabilir mi?

Dicle Canoruç Emet, Z. Alev Özön, Ayfer Alikaşifoğlu, Nurgün Kandemir, E. Nazlı Gönç
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Hipotalamus farklı ve karmaşık nöron gruplarını içeren enerji dengesinin en önemli santral kontrol merkezidir. Hipotalamusun yapısal veya fonksiyonel hasarı hipotalamik obeziteye yol açar, konjenital veya edinsel olabilir. Çocukluk çağında edinilmiş hipotalamik obezitenin en sık nedeni kraniyofarenjiyomadır. Kraniyofarenjiyoma ilişkili hipotalamik obezite gelişiminde hiperinsulinizm, hiperleptinemi, artmış parasempatik aktivite, azalmış sempatik aktivite gibi farklı mekanizmalar suçlansa da esas patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışma ile enerji dengesinde görev alan hipotalamik melanokortin yolağında etkili nöropeptidlerin kraniyofarenjiyoma ilişkili hipotalamik obezitedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

METOD: Kraniyofarenjiyoma tanılı 31 olgu (16 kız; ortanca yaş 15,9 yıl) çalışma grubuna alındı. Hastalar obez (n=17, VKİ ≥%95) ve obez olmayan (n=14, VKİ <%95) şeklinde iki alt grupta incelendi. Ekzojen obezitesi olan (EO) 27 (15 kız; ortanca yaş 13,8 yıl) ve sağlıklı normal kilolu (SK) 25 çocuğun (18 kız; ortanca yaş 14,5 yıl) dahil edildiği iki kontrol grubu oluşturuldu. Açlık serum leptin, beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) ve α-MSH düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

BULGULAR: Obez kraniyofarenjiyoma grubunda, α-MSH düzeyi obez olmayan kraniyofarenjiyoma, EO ve SK gruplarından yüksek bulundu (sırasıyla p=0,003; p<0,001; p<0,001). Leptin ve BDNF düzeyleri ise obez kraniyofarenjiyoma ve EO grubunda benzer ancak obez olmayan kraniyofarenjiyoma ve SK'lerden yüksek saptandı. Leptin ve BDNF düzeyi ile VKİ standart sapma skoru (SDS) arasındaki korelasyon incelendiğinde, hem kontrol grupları (EO+SK) hastalarında (sırasıyla r=0,81; p<0,001; r=0,36; p<0,001) hem de tüm kraniyofarenjiyoma hastalarında (sırasıyla r=0,63; p<0.001; r=0,37; p=0,03) pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ancak α-MSH ile VKİ-SDS arasında hiçbir grupta anlamlı bir korelasyon yoktu.

SONUÇ: Bu çalışmada BDNF ve leptin düzeylerinin hipotalamik hasardan bağımsız vücut yağ kitlesi ile direkt ilişkili olduğu gösterildi. Anoreksijenik bir hormon olmasına rağmen α-MSH'nın hipotalamik obezitesi olan kraniyofarenjiyomalarda belirgin yüksek saptanması obezitenin α-MSH sinyal iletisinde bozukluktan kaynaklanabileceğini ve α-MSH'nın kraniyofarenjiyoma ilişkili hipotalamik obezitede tanısal bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: hipotalamik obezite, kraniyofarenjiyoma, α-MSH, BDNF

OKSS-008 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Her Tip 1 Diyabet tanısı alan hasta Tip1 Diyabet olmayabilir: MODY tanılı hastalarımızın değerlendirilmesi

Deniz Özbay[1], Aslı Derya Kardelen Al[2], Esin Karakılıç Özturan[2], Ayşe Pınar Öztürk[2], Melek Yıldız[2], Şükran Poyrazoğlu[2], Firdevs Baş[2], Feyza Darendeliler[2]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

GİRİŞ: Monojenik diyabet grubunda yer olan 'MODY' otozomal dominant kalıtılan, küçük yaşta ortaya çıkan ve genellikle insülin bağımsız izlenebilen bir diyabet grubudur. Çocukluk çağındaki diyabet vakalarının %1'ini oluşturacak kadar nadir görülmesi ve klinik olarak diğer diyabet türleri ile örtüşen seyri tanısını zorlaştırmaktadır. Genetik tanı olasılığının artması ile MODY alt tipleri bağımsız birer klinik tablo olarak tanımlanabilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada diyabet olgularımız arasında MODY tanısı alanların mutasyon dağılımının ve klinik özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Çocuk Endokrinolojisi polikliniğimizde izlenen son 10 yıl içinde tüm diyabet olguları arasında MODY açısından genetik testi yapılmış olup mutasyon saptanan hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların klinik verileri dosya kayıtlarından retrospektif irdelendi. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS) 21 programı kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza MODY tanısı almış toplam 15 aileden 17 olgu (kız, n= 9) dahil edildi. Hastaların 10'unda akraba evliliği, biri hariç hepsinde ailede diyabet öyküsü vardı. MODY genlerinden GCK (n=7/15,%46,6), HNF1A HNF1A(n=7/15,%46,6), HNF4A (n=1/15)NF4A (n=1/13) genlerinde mutasyon saptandı. Başvuru sırasında bir olguda ketoz vardı, yedi olgu hiperglisemi semptomlarıyla başvurmuş, altı olgu ise rutin kontrollerde hiperglisemi saptanmasıyla yönlendirilmişti. Hastaların başvuru sırasında median (alt-üst sınır) kan şekeri değeri 113 mg/dl (81-389), insülin düzeyi 7 µU/mL (1,7 - 26,1), c-peptit 1,97 ng/mL (0,8 - 3,1), HbA1c %6,3(%5,2- %14,6)idi. MODY tip 3 tanılı 2 vakada yalnız ICA, 1 vakada ICA ve anti-GAD, 1 vakada anti-GAD, 1 vakada hafif AIA pozitifliği vardı. MODY tip 2 tanılı 1 vakada ICA, 1 vakada düşük düzeyde AIA antikor pozitifliği vardı. İki hastaya kan glukoz düzeyleri regüle olmadığı için insülin tedavisi başlandı; bunlardan birisülfonilüretedavisidekullanmaktaydı.Hastalarımızın3'üsülfonilüretedavisinedevametmekteolupbirhastada sülfonilüre tedavisinden yarar görülmeyip kesilmiştir. 10 hastamız sadece diyet ve egzersizle izlenmektedir. Hastalarımız ortalama 6±3,6 izlendi, bu sürede hiçbirinde diyabet komplikasyonu gözlenmedi. MODY 1 tanılı aynı aileden 3 kardeş aynı zamanda serebellar sendrom tanısıyla izlenmekteydi; buna karşın diğer hastalarda ek sendromik bulgu/hastalık yoktu.

SONUÇ: Hastalarımızda en sık MODY tip 3, ikinci sıklıkta MODY tip 2 saptanmıştır. MODY tip 2 ve tip 3 tanılı hastalarımızda başvuruda otoantikor pozitifliği mevcuttu. Çalışmamız otoantikor pozitifliği olan MODY vakalarının Tip 1 diyabet ile karışabileceğini göstermiştir. İzlem ve ayrıntılı bir değerlendirmeyle birlikte genetik analizin ayırıcı tanıda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, diyabet, MODY

OKSS-009 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Çocuklarda İmpuls Ossilometre ve Spirometre ile Elde Edilen Solunum Fonksiyonlarının Metabolik Kontrol ile Olan İlişkisi

Ahmet Anık[1], Ayşe Anık[2], Pınar Uysal[3]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın
[3]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Allerji Bilim Dalı, Aydın

AMAÇ: Tip 1 diyabetes mellitus'lu (T1DM) çocuklarda akciğer fonksiyonlarının spirometri ve impulse ossilometri (IOS) ile değerlendirilmesidir.
METOD: Çalışmaya cinsiyet ve yaşları benzer 51 T1DM ve 53 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çocukların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi, spirometri ve IOS ile solunum fonksiyonlarının analizi yapıldı. Hastalar iyi (HbA1c<%7,0), orta (HbA1c %7,0-8,9) ve kötü (HbA1c≥%9,0) Metabolik kontrollü olarak üç gruba ayrıldı.
SONUÇ: IOS analizinde T1DM' li çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre zR5, zR10 ve zR20 ölçümlerinin daha yüksek olduğu (sırasıyla; p= 0.019, p= 0.017 ve p= 0.002), spirometride ise T1DM' li çocuklarda, sağlıklı çocuklara göre zFEF75 ve zFEF25-75 ölçümlerinin daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla; p=0.025, p= 0.001). IOS'da iyi kontrollü T1DM'li hastaların zR5-20 (sırasıyla p=.008, p=.005) ve zAX (sırasıyla; p= 0.013, p= 0.009) ölçümlerinin; orta ve kötü kontrollü hastalara göre anlamlı düşük olduğu izlendi. Spirometride iyi kontrollü T1DM'li hastaların zFEF25-75 ölçümleri; orta ve kötü kontrollü hastalara göre anlamlı olarak yüksek (sırasıyla; p= 0.005, p= 0.009) bulundu. T1DM' li erkek çocuklarda HbA1c'nin zR5-20 ölçümü ile pozitif ilişkisinin olduğu görüldü (r = 0.339; p= 0.017). Hastalığın süresi zR5-20 (r= 0.290; p=.043) ve zFres (r= 0.358; p= 0.010) ölçümleri ile pozitif ilişkili idi. ROC analizinde zR5-20≤ 2.28 olması %75 duyarlılık ve %82.9 özgüllük ile HbA1c'nin %7'nin altında olduğunu öngörüyordu (confidence interval, 0.615-0.995; p= 0.007).
TARTIŞMA: Bu çalışma, T1DM'li çocuklarda akciğer fonksiyonlarında subklinik bozulma olduğunu ve bu bozulmanın metabolik kontrol ve hastalık süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: tip 1 diabetes mellitus, spirometre, impulse ossilometre

OKSS-010 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Anti-Gad Düzeyleri ile Epileptik Aktivite ve Duygu Durum Düzeylerinin İlişkisi

Aylin Kılınç Uğurlu[1], Aysun Bideci[1], Ebru Arhan[2], Peyami Cinaz[1], Leman Tekin Orgun[2], Esra Döğer[1], Onur Akın[3], Ayşe Serdaroğlu[2], Orhun Çamurdan[1], Şebnem Soysal Acar[2], Öznur Boyunağa[4], Kıvılcım Gücüyener[2]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Servisi, Ankara
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyoloji Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Glutamik dekarboksilaz (GAD) enzimi pankreas ve santral sinir sisteminde yer almaktadır. GAD' a karşı gelişen antikorlar sonucunda Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM), otoimmün epilepsi ve limbik ensefalit klinik tabloları oluşmaktadır. Anti-GAD ilişkili limbik ensefalit subakut anterograd amnezi, nöbet, depresyon, kişilik değişikliği gibi psikiyatrik semptomlar ile seyreden nörolojik bir hastalıktır. Bu çalışmada T1DM' li olgularda Anti-GAD düzeylerine göre eşlik edebilecek epileptik aktivite ile duygu durumlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çalışmaya T1DM tanılı, Anti-GAD seviyeleri yüksek pozitif (> 100ıu/ml), düşük pozitif (10-100 ıu/ml), negatif (<10 ıu/ml) olan toplam 43 olgu, üç gruba ayrılarak alındı. Her olgunun antropometrik ölçümü, fizik muayenesi yapıldı. Olguların tanı anında bakılmış Anti-GAD düzeyleri ve HbA1c ortalamaları retrospektif olarak incelendi. Duygu durumu değerlendirmesi için katılımcılara Çocuklar için Beck Depresyon Evanteri, Speilberger Çocuklar için Durumluk ve Sürekli Kaygı Ölçeği çocuk psikoloğu tarafından uygulandı. Nörolojik muayene ve EEG yorumlaması çocuk nöroloğu tarafından yapıldı. Bu değerlendirmelerde patoloji saptanan olgulara kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. BULGULAR: Çalışmaya 43 tane T1DM tanılı olgu alındı. Bu olguların yaş ortalaması 10,8 ±3,6 yıl; izlem süresi 3,99±2,94 yıl; %67,4' ü (n: 29) pubertal, %32,6' sı (n: 14) prepubertaldi. Tanı anında bakılan Anti- GAD düzeyi ortalaması 374±741ıu/ml saptandı. Olguların Anti-GAD seviyelerine göre bakıldığında %25,6' sının (n: 11) negatif, %30,2' sinin (n: 13) düşük pozitif, % 44,2'sinin (n:19) yüksek pozitifti. Anti-GAD düzeylerinde göre ayırmış olduğumuz üç grubun ortalama HbA1c ortalamalarına bakıldığında negatif olguların %7,8±1,2, düşük pozitif %9±2,4, yüksek pozitif olguların %8,7± 2,1 idi. Olguların %16,3 'ü (n: 7) iyi kontrollü (HbA1c ≤%7), %83,7 'si (n: 36) kötü kontrollüydü (HbA1c>%7). Kırküç olgunun 10 'unda (%23,2) epileptik aktivite saptandı. Dört olguda fokal sentrotemporal epileptik bozukluk, iki olguda jeneralize epileptik bozukluk, iki olguda ise serebral disfonksiyon bulguları, bir olguda fokal oksipital epileptik bozukluk, bir olguda diffüz ensefalopati saptandı ancak hiçbir olguda klinik olarak nöbet öyküsü yoktu. Bu olguların beyin MRG' leri normaldi. Duygu durumu değerlendirmesi için katılımcılara Beck Depresyon Evanteri (10.8 ±8.63); Speilberger Durumluk (32.61 ± 9.02) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (33.33 ± 16.00) uygulandı. Depresif duygu durumuna sahip olduğu belirlenen 6 olgu (%13,9) saptandı. Kaygı bozukluğu tablosuna rastlanmadı. Anti-GAD seviyelerine göre ayrılan olgular ortalama HbA1c, epileptik aktivite, kaygı ve depresyon ölçekleri açısından karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p> 0,05). Epileptik aktivite saptanan olgularda da ortalama HbA1c, kaygı ve depresyon ölçekleri, hipoglisemi sıklığı ve izlem süresi açısından karşılaştırıldığında fark saptanmadı (p> 0,05). SONUÇ: T1DM' li çocuklarda Anti-GAD düzeyleri ile epileptik aktivite ve kaygı- depresyon arasında ilişki saptanmamakla birlikte olguların %23,2' sinde epileptik aktivite saptanması dikkat çekicidir. Bir olgumuz (oksipital tutulum) dışında diğer epileptik bozuklukların limbik ensefalit ile ilişkili olması uyarıcıdır. Bu hastaların tanı anındaki Anti- GAD seviyeleri kadar izlemdeki seviyeleri de önemlidir. Literatürde oksipital epileptik aktivite hipoglisemi ile ilişkilendirilmiştir. Bizim değerlendirmemizde oksipital epileptik aktivite gösteren olguda hipoglisemi sıklığının fazla olduğu görülmüştür. Bu olguların izlemlerinde tekrar değerlendirilmeleri gerektiği düşünüldü. Özellikle Anti-GAD pozitifliği olan T1DM' li çocukların izlemlerinde nöropsikiyatrik bulgular açısından değerlendirilmeleri önemlidir. Çalışmamız literatürde çocukluk döneminde bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Tip1 Diyabetes Mellitus, Anti-GAD, epileptik aktivite, depresyon, kaygı, limbik ensefalit

P1-001 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

46, XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğunda WT1

Sare Betül Kaygusuz[1], Esra Arslan Ateş[2], Büşra Tosun[1], Ceren Alavanda[2], Kıvılcım Karadeniz Cerit[3], Ahsen Karagözlü Akgül[3], Mehmet Eltan[1], Harika Alpay[4], Neslihan Çiçek[4], Tuba Menevşe[1], Serap Turan[1], Abdullah Bereket[1], Tülay Güran[1]
[1]Marmara Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul
[3]Marmara Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul
[4]Marmara Üniversitesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Amaç
Wilms` tümör süpresor genindeki (WT1) patolojik mutasyonlar gonadal disgenezi ve 46, XY cinsiyet gelişim bozukluğuna yol açmaktadır. Bu hastalara ayrıca gendeki bozukluğun yerine göre nefropati, Wilms tümörü ve gonadoblastom eşlik edebilir. Çalışmamızda WT1 mutasyonuna bağlı 46, XY CGB olan 3 hastamızın başvuru ve uzun dönem takip özellikleri tartışılmıştır.

Olgular
Olgu 1; 9 aylıkken CGB nedeni ile kliniğimize başvuran hasta 46, XY CGB ayırıcı tanısı için tetkik ve takibe alındı. Hastanın 12. ayında batında kitle, hipertansiyon ve proteinürisi tespit edildi. Olgu 2; 14 yaşında tiroid nodülü nedeni ile kliniğimize başvuran, öyküsünde orşiopeksi ve hipospadias onarımı, Wilms` tümör, proteinüri ve hematüri hikayesi olan hasta idi. Hastanın nefrektomi materyali fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) ile uyumlu bulunmuştu. Olgu 3; hastanemizde doğan,atipik genitalya nedeni ile postnatal 1. gününde danışılan ve eşlik eden idrar yapmama şikayeti olan hasta proteinüri saptanması nedeni ile WT1 gen defekti düşünüldü. WT1 geninde 2 olgumuzda (olgu 1 ve 2) tanımlı R450W, R446X, olgu 3`de ise novel mutasyon (C441R) saptandı. Halen olgu 1 ve 2 de; 1 1/12 ve 11 6/12 yaşında son dönem böbrek yetmezliği tedavisi ve gonadoblastom gelişme riski açısından izlemleri devam etmektedir. Olgu 3 proteinüri ve hematüri sebebiyle takipli olup, böbrek fonksiyonları normal sınırlardadır, Wilms` tümör ve gonadoblastom gelişme riski açısından izlemleri devam etmektedir. Hastaların klinik başvuru ve izlem bulguları tablo 1 de özetlenmiştir.

Sonuç
Adrenal, renal ve genital yapıların ortak oluşum yolağında yer alması nedeni ile cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olan hastalarda; başvuruda adrenal ve renal yapı ve fonksiyonların değerlendirmesi etyolojik tanı ve takip planı açısından önem taşır. WT1 mutasyonu bağlı CGB olgularında bazal değerlendirmede detaylı batın muayenesi, tam idrar tetkiki ve batın-renal USG`nin değerlendirilmesi ve aralıklı takibi nefropati, Wilms` tümör ve gonadoblastomun erken tanı ve tedavisi açısından gözardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: WT1, CGB, Wilms tümör

Tablo 1: WT1 mutasyonu saptanan hastaların klinik başvuru ve izlem bulguları

		Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Karyotip		46, XY	46, XY	46, XY
WT1 gen mutasyonu (Hg38, NM_000378)		c.1348C>T R450W (rs121907900), heterozigot	c.1336C>T R446X (rs121907909), heterozigot	c.1321T>C C441R (novel), heterozigot
Başvuru şikayeti		Atipik genitalya	Tiroid Nodülü	Atipik genitalya
Başvuru yaşı		9 ay	14 yıl	Postnatal 1 gün
FSH/LH (U/L) (1.27-19.26 / 1.7-8.6)		10.7 / 1.79	20.8 / 12.3	13.03 / 8.73
AMH (ng/mL, 14-466)		11.56	5.68	3.89
AFP (U/mL, 0.46 – 6.41)		9.59	2.11	13912
Dış genitalya		Penoskrotal hipospadias, bilateral kriptorşidizm, mikropenis	Penoskrotal hipospadias, bilateral kriptorşidizm	Bifid skrotum, bilateral kriptorşidizm, perineal hipospadias, mikropenis
Pelvik USG	Müllerian yapı	Uterus 22x12x8 mm	-	Uterus 21x12x9 mm
	Gonad	Sağ inguinal 12x7 mm Sol gözlenmedi	-	Bilateral inguinal 10 mm
Laparoskopi		Mullerian yapi saptanmadı	-	-
Nefropati	Bulgu	Hipertansiyon, proteinüri, hematüri	Hipertansiyon, proteinüri, hematüri	Proteinüri, hematüri
	Yaş	12 ay	9 yaş	Postnatal 6 gün
	Renal biopsi	FSGS	FSGS	-
	KBY yaşı	13 ay	11.5 yaş	-
Wilms` tm	Yaş	12 ay	6 yaş	-
	Evre	3 (unilateral)	4 (unilateral) + akciğer metastazı	-

P1-002 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

KAH Hastaları ile Sağlıklı Kardeşlerinin Yaşam Kalitesi ve Zeka Düzeylerinin Karşılaştırılması; Ön Rapor

Derya Karaman[1], Mahire Kutlu[1], Jeremy Jones[2], Çiğdem Çağlayan[3], Filiz Mine Çizmecioğlu[4]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Kocaeli Üniversitesi Akademik Yazım Birimi
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı,Çocuk Endokrin ve Diyabet Bilim Dalı

GİRİŞ

Tanı yaşı, tanı sırasındaki elektrolit dengesizliği, intrauterin ve postnatal androjen maruziyeti, yaşam boyu tedavinin etkilerine sekonder hormonal ve psikososyal morbiditesi yüksek olan Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) yakın izlem ve iyi bir metabolik kontrol sağlanması açısından güçlükleri olan bir durumdur. Hastalığın çocukluk çağında iyi yönetimi, erişkin çağdaki yaşam kalitesini de etkilemektedir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değerlendirmesi, hastalığın ve tedavinin fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal işlevsellik üzerindeki etkisini anlamak için önemlidir.

AMAÇ

KAH'ın hasta ve hasta yakınlarında yaşam kalitesini ne düzeyde etkilediğinin saptanması, hiponatreminin zihinsel fonksiyonlar üzerine etkisi, yaşam boyu steroid kullanımının ve hiperandrojeneminin yol açtığı sorunların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla çalışma tasarlanmıştır ve ön bulguları sunulmaktadır.

YÖNTEM

Altı-onaltı yaş arası KAH tanılı hastalar, aileleri (anne ve/veya baba), hastanın sağlıklı bir kardeşi (kontrol grubu olarak) çalışmaya alındı. Retrospektif olarak medikal kayıtlar tarandı. Prospektif olarak; hastalara ve kardeşlerine WISCR yapıldı. Yaşam kalitesi ölçekleri olarak PedsQL (pediatric quality of life) hasta ve kardeşine yaş gruplarına göre verildi. Bir aile ebeveyni; PedsQL aile formu ve SDQ (Strength and Difficulties) testi cevapladı. Testler araştırmacı tarafından puanlanıp yorumlandı. PedsQL sonuçları; hasta ve kardeş, hasta ve aile puanları olarak bağımsız gruplarda t testi ile, hastaların WISCR puanları paired-t test kullanılarak birebir kardeşleri ile karşılaştırıldı. PedsQL; fiziksel, duygusal, sosyal, okul alt gruplarından oluşmakta, 0–100 arasında puanlanmaktadır. Puan ne kadar yüksekse, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır. SDQ testinin 4-16 yaş aile formu; duygusal, davranış, hiperkaktivite, akran ilişkisi, sosyal alt birimlerinden oluşmaktadır. Puanlamaya göre sonuçlar; güçlük yok, olası güçlük, güçlük yaratıyor şeklinde sınıflandırılmaktadır.

BULGULAR

Ondokuz hasta ve aile, 17 kardeş ile görüşme sağlandı. Hastaların %79'u (n=15) 21-OH eksikliği tuz kaybettiren, %16'sı basit virilizan (n=3), %5'I (n=1) 11-betahidroksilaz eksikliği tanılarına sahipti. Tanı yaşları ortanca değeri 24±350,2 (1-1550) gündü. Hasta güncel yaş ortalaması 10,2±2,9, kardeş yaş ortalaması 11,8±4 idi. Hastaların %47'ü (n=9) erkek, %53'ü (n=10) kız cinsiyete sahipti. Hastaların kardeşleri ile PedsQL puanlarının karşılaştırılması tablo 1'de sunulmuştur. Yaşam kalite değerlendirmesinde hastalar tüm alanlarda kardeşlerine göre daha düşük puanlara sahip olmalarına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aile PedsQL testinde; aileler fiziksel ve okul alanlarında çocuklarına göre daha yüksek puan verirken, duygusal alanda ailelerin puanının hastaların puanına göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 2). Hastaların WISCR puanları aynı genetik ve sosyoekonomik çevreye sahip olmaları açısından birebir kontrol grubu olarak kardeşleri ile eşleştirildiğinde sözel zeka puanları hasta grubunda kardeşlerine göre anlamlı düşüktü (Tablo 3). Hastalar tanı sodyum düzeylerine göre gruplandı: Grup 1: Na<125 mEq/L, grup 2: Na:125-135 mEq/L, grup 3: Na>135 mEq/L. Tanı sodyum düzeylerine göre WISCR değerlendirildiğinde Grup 1'de sözel puan en düşüktü. (WISCR sözel puan; grup1: 88,2, grup2: 97,4, grup3: 100,0) Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aile SDQ sonuçları; her 4 çocuktan birinin duygusal alanda güçlük yaşadığını göstermekteydi.

SONUÇ

KAH'lı çocukların yaşam kalitelerinin değerlendirilerek etkileyen faktörlerin saptanması ve iyileştirilmesi; bu çocukların ve ailelerinin hayatlarının kolaylaştırılması açısından kritik öneme haizdir. Çalışmamızda kullandığımız ölçekler genel durumu yansıtan ölçekler olup, özel bir hasta grubu olan KAH için hastalığa özgü yaşam kalitesini gösterebilecek ölçütler geliştirmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Adrenal Hiperplazi, Yaşam Kalitesi, PedsQL, WISCR

Hasta ve kardeşlerinin yaşam kalite puanlarının karşılaştırılması

PedsQL	Hasta (n=19) Kardeş (n=17)	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Toplam	Hasta Kardeş	80,9 84,0	13,1 8,2	>0,05
Psikososyal toplam	Hasta Kardeş	81,6 83,5	12,4 12,1	>0,05
Fiziksel	Hasta Kardeş	79,0 85,6	13,1 8,2	>0,05
Duygusal	Hasta Kardeş	80,7 82,0	15,7 14,9	>0,05
Sosyal	Hasta Kardeş	88,1 91,1	15,1 12,4	>0,05
Okul	Hasta Kardeş	71,5 77,3	22,9 17,2	>0,05

Hasta ve ailelerinin yaşam kalite puanlarının karşılaştırılması

PedsQL	Hasta (n=19) Aile (n=19)	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Toplam	Hasta Aile	80,9 81,1	11,9 9,3	>0,05
Psikososyal toplam	Hasta Aile	81,6 81,2	12,4 10,5	>0,05
Fiziksel	Hasta Aile	79,1 80,9	13,1 13,4	>0,05
Duygusal	Hasta Aile	80,7 76,5	15,7 12,0	>0,05
Sosyal	Hasta Aile	76,5 88,1	15,1 20,2	>0,05
Okul	Hasta Aile	71,5 75,2	22,9 23,1	>0,05

Hasta ve kardeş eşleştirilmelerinde WISCR ortalamalarının karşılaştırılması

WISCR	Hasta (n=12) Kardeş (n=12)	Ortalama	Standart sapma	p değeri
Sözel	Hasta Kardeş	88,2 100,9	21,1 28,0	<0,05
Performans	Hasta Kardeş	86,1 93,7	24,1 27,4	>0,05
Total	Hasta Kardeş	86,2 97,5	23,9 28,8	>0,05

P1-003 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

KAH Dışı Primer Adrenal Yetmezlik Tanısında Maliyet-Etkin Moleküler Tanı Yaklaşımı

Tuba Seven Menevşe[1], Yasemin Kendir Demirkol[2], Buşra Gürpınar Tosun[1], Zerrin Orbak[3], Melek Yıldız[4], Seda Erişen Karaca[5], Korcan Demir[6], Durmuş Doğan[7], Hamdi Cihan Emeksiz[8], Heves Kırmızıbekmez[9], Nurhan Özcan Murat[10], Aşan Önder[8], Serap Turan[1], Abdullah Bereket[1], Tülay Güran[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul
[2]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik Hastalıkları Kliniği, İstanbul
[3]Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, Erzurum
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul
[5]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri ABD, Bolu
[6]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İzmir
[7]Çanakkale 18 Mart Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, Çanakkale
[8]İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul
[9]İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji BD, İstanbul
[10]Kocaeli Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, Kocaeli

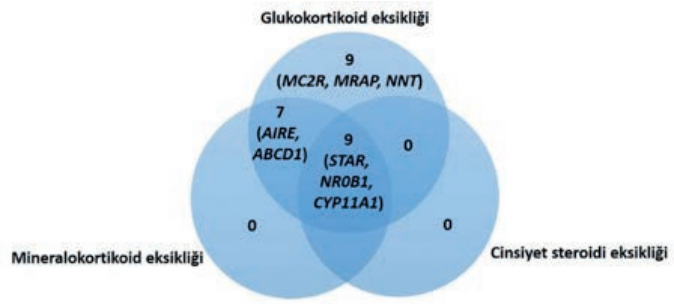
AMAÇ: Primer adrenal yetmezliğin (PAY), çocuklarda en sık sebebi, steroidojenik enzim eksikliklerinden kaynaklanan konjenital adrenal hiperplazidir (KAH). KAH dışı PAY çok daha nadirdir. Bu çalışmada KAH dışı PAY ayırıcı tanısı için yol gösterici klinik ve biyokimyasal bulgular ve yüksek tanı oranlı yeni-nesil genetik tanı yaklaşımına dikkat çekmek istedik.

METOD: Klinik ve biyokimyasal özellikleri ile KAH dışı PAY düşünülen hastaların dosya bilgileri incelendi, moleküler tanı için yeni nesil dizileme yöntemi ile AAAS, ABCD1, AIRE, CYP11A1, MC2R, MRAP1, NNT, NR0B1, NR5A1, SGPL1, STAR, TXNRD2, SAMD9, CDKN1C, POLE1 gen analizleri uygulandı.

BULGULAR: Çalışmamıza 9 ayrı merkezden 25 hasta dahil edildi. Bunlardan 18 (%72) tanesinde genetik etiyoloji saptandı. Hastalarımızın hepsinde glukokortikoid eksikliği olup, 16'sında mineralokortikoid (%64), ve 9'unda (%36) cinsiyet steroid eksikliği eşlik ediyordu. Moleküler tanı alan hastaların 6 (%33)'sında STAR, 5 (%28)'inde MC2R, 2 (%5)'sinde NR0B1, 1 (%6)'inde CYP11A1, 1 (%6)'inde ABCD1, 1 (%6)'inde AIRE, 1 (%6)'inde NNT, 1 (%6)'inde MRAP genlerinde mutasyon saptandı (Tablo 1, Figür 2). İzole glukokortikoid eksikliklerinde MC2R, MRAP, NNT gen mutasyonları görülürken, STAR, NROB1 ve CYP11A1 mutasyonlarında her üç yolakta eksiklik dikkat çekiciydi. MC2R geninde mutasyon olan hastaların prezantasyonu ağır hipoglisemi ve hipoglisemik konvülzyon iken, NNT gen mutasyonu olan hastanın hipoglisemik konvülzyona ek olarak elektrolit imbalansı da mevcuttu. MRAP gen mutasyonu olan hastanın klinik prezantasyonu ise inotrop dirençli hipotansiyondu. İleri yaşlarda tanı alan hastalardan AIRE gen mutasyonu olan hasta tip 1 diyabetes mellitus ve alopesi tanılarıyla takip edilmekteydi ve elektrolit imbalansıyla PAY tanısı aldı, ABCD1 gen mutasyonu olan erkek hasta ise hiperpigmentasyon ve halsizlikle başvurdu. STAR gen mutasyonu olan hastaların 4'ü 46 XY dişi olarak saptandı.
SONUÇ: KAH dışı PAY hastalarında klinik fenotiplemenin detaylı yapılması, hangi adrenal steroid hormonun eksiklik olduğunun iyi tanımlanması ve kısıtlı sayıdaki gen panelleri ile düşük maliyetle moleküler etiyolojinin saptanabilmesini sağlayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: kah dışı primer adrenal yetmezlik, yeni nesil dizileme, glukokortikoid eksikliği

KAH dışı PAY hastalarımızda eksik saptanan adrenokortikal steroidlere göre moleküler tanıların dağılımı



KAH dışı PAY hastalarımızın klinik ve moleküler bulguları

Gen (kromozom)	Sayı	Variantlar	n	Tanı yaşı	Glukokortikoid eksikliği	Mineralokortikoid tedavisi	Seks hormon eksikliği
MC2R (18p11.21)	5				5/5 (%100)	0/5 (%0)	0/5 (%0)
		c.455C>A (p.Thr152Lys)	2	7 gün-6 yıl 3 ay			
		c. 476 C >A (p.Thr159Lys)	2	5 gün-2 yıl 5 ay			
		c.560del (p.Val187Alafs*29)	1	5 gün			
NR0B1 a (Xp21.2)	2				2/2 (%100)	2/2 (%100)	2/2 (%100)
		c.1075C>T (p.Gln359*)	1	1 yıl 10 ay			
		c.1210C>T (p.Gln404*)	1	2 yıl 5 ay			
STAR (8p11.23)	6				6/6(%100)	6/6(%100)	6/6(%100)
		c.505G>A (p.Glu169Lys)	3	4-90 gün			
		c.470 T>C (p.Leu157Pro)	3	5-55 gün			
CYP11A1 (15q24.1)	1				1/1 (%100)	1/1 (%100)	1/1 (%100)
		c.1351C>T (p.Arg451Trp)	1	19 ay			
MRAP (21q22.11)	1				1/1 (%100)	1/1 (0)	1/1 (0)
		c.106 +1del	1	3 gün			
NNT (5p12)	1				1/1 (%100)	1/1 (0)	1/1 (0)
		c.2507G>A (p.GLY836Asp) c.1594C>T (p.Leu532Phe	1	18 ay			
ABCD1 a (Xq28)	1				1/1 (%100)	1/1 (%100)	*
		c.1772G>T (p.Arg591Leu)	1	7 yıl 8 ay			
AIRE (21q22.3)	1				1/1 (%100)	1/1 (%100)	*
		c.415C>T (p.Arg139*) c.260T>C (pLeu87Pro)	1	4 yıl 6 ay			
DİĞER	7			5 gün -23 yıl 2 ay	7/7 (%100)	4/7 (%57)	2/7 (%28)
TOPLAM	25			3 gün-23 yıl 2 ay	25/25 (%100)	16/25 (%64)	11/25 (%44)

P1-004 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Fludrokortizon Kullanan Çocuklarda Hipomagnezemi Sıklığının Araştırılması

İbrahim Mert Erbaş[1], Ayça Altıncık[2], Gönül Çatlı[3], Tolga Ünüvar[4], Bayram Özhan[2], Ayhan Abacı[1], Ahmet Anık[4]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Denizli
[3]Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir
[4]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın

GİRİŞ: Aldosteronun renal tübüler hücreler üzerinde direkt ve indirekt etki ile magnezyum atılımını arttırdığı bilinmektedir. Geçici reseptör potansiyel melastatin 7 (TRPM7), bu etkiden sorumlu temel iyon kanallarından birisidir. Fludrokortizon tedavisi alan erişkinlerde hipomagnezemi sıklığı yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir, ancak literatürde çocukluk yaş grubunda bu etkinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada primer adrenal yetmezlik tanısıyla takip edilen ve fludrokortizon kullanan çocuklarda hipomagnezemi görülme sıklığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamız çok merkezli yapılmış olup, Çocuk Endokrinolojisi kliniklerinde primer adrenal yetmezlik tanısı ile takip edilen ve fludrokortizon tedavisi alan olgular dahil edildi. Olguların dosya kayıtlarından, klinik, demografik, laboratuvar verileri ve tedavi süreçleri ile ilgili bilgiler elde edildi. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için normal dağılım parametrelerini sağlayan verilerde ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayanlarda ise ortanca (en küçük-en büyük değer) şeklinde verildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 43 olgunun (%58,1 erkek, %41,9 prepubertal) ortanca takvim yaşı 9,18 (0,61-19) yıl, kemik yaşı 10,75 (0,4-18,5) yıl, tanı yaşı 29 gündü (3 gün-17 yıl). En sık tanı tuz kaybettiren tip konjenital adrenal hiperplaziydi (%67,4) ve hastaların %23,3'ünde ebeveynler arasında akrabalık vardı. Hastalar 6,48 (0,58-15,58) yıldır fludrokortizon tedavisi almaktaydı ve ortanca doz 0,1 (0,025-2) mg/gün; hidrokortizon dozu ise ortalama 13,08 (±5,86) mg/m2/gün idi. Olguların hiçbirinde tetani veya kasılma şikayeti yoktu. Hastaların ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi ortanca SDS değerleri sırası ile 0,29 [(-1,9) – (+3,1)], -0,24 [(-2,70) – (+1,91)], 0,36 [(-1,40) – (+3,79)] bulundu. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ortanca persentil değerleri sırası ile 81,5 (8-99) ve 88,5 (22-99) hesaplandı. Hastaların laboratuvar tetkiklerinde serum magnezyum düzeyi ortalama 2,05 (±0,13) mg/dl saptandı ve hiçbir hasta hipomagnezemi görülmedi. Serum elektrolitlerinden sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor ile alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri normal aralıkta saptandı. ACTH düzeyi ortanca 51,6 (5-1250) pg/ml, kortizol 7,90 (0,40-60,1) mcg/dl, plazma renin aktivitesi 3,01 (0,1-13,5) ng/ml/saat bulundu. Spot idrar kalsiyum ve magnezyum atılımı ortanca değerleri sırası ile 4,43 (0,03-14,34) ve 6,89 (1,09-19,53) mg/dl idi. Spot idrar kalsiyum/kreatinin ve magnezyum/kreatinin oranları ise sırası ile 0,05 (0,01-0,54) ve 0,09 (0,02-0,39) hesaplandı. Hiçbir hastada idrar ile artmış magnezyum atılımı yoktu.

SONUÇ: Bu çalışmada fludrokortizon tedavisi alan çocuklarda hipomagnezemi görülme sıklığı araştırılmış olup, erişkinlerde yapılan çalışmaların aksine çocukluk yaş grubunda hipomagnezemi saptanmamıştır. Bu etkinin ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adrenal yetmezlik, konjenital adrenal hiperplazi, magnezyum, mineralokortikoid

P1-005 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

21 Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanılı Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

Nafiye Ünsal[1], Selin Elmaoğulları[2], Şenay Erdeve[2], Semra Çetinkaya[2]
[1]SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara
[2]SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ: 21-hidroksilaz (21-OH) eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH) otozomal resesif bir hastalıktır. Olgularda tanı ve tedavinin izlemi, ilaç dozlarının uygun şekilde ayarlanması; hem boy, hem ergenlik için, hem de hasta ve ailenin psikolojik sağlığı için önemlidir. Bu nedenle yaklaşık 25 yıllık kliniğimiz izlemindeki olgularımızın izlemlerinin derlenmesinin önemli tespitler ve bilgiler sağlayacağını düşündük. MATERYAL&METOD: Çalışmaya Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde, 1994-2019 yılları arasında, 21-OH eksikliğine bağlı klasik tip KAH tanısı ile takip ve tedavi edilen, düzenli izleme gelen ve izlem verilerine ulaşılabilen olgular dahil edildi. Olguların elektronik dosya verilerinden; başvuru, laboratuvar, izlem ve son kontrol verileri elde edildi. Çalışma için gerekli etik kurul onayı alındı. Klasik 21-OH eksikliği tanısı alan olgular; başvuru şikâyeti, tanı yaşı, klinik ve laboratuvar bulgularına göre basit virilizan ve tuz kaybettiren tip olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. BULGULAR: Olguların yaklaşık yarısının kız, yarısının erkek olduğu, %30 oranında virilize kız olguların erkek cinsiyette oldukları konusunda aileye yanlış bilgilendirme yapıldığı, tuz kaybettiren tip KAH olgularının tanı yaşı ortalamasının 55,8±76,8 gün (5 gün-10 ay), basit virilizan tip KAH olgularının tanı yaşı ortalamasının 3,56±2,36 yıl (50 gün-6 yaş 7 ay) olduğu, en sık başvuru yakınmalarının; kusma-kilo alamama, kuşkulu genital yapı olduğu, olguların %50'sinin anne baba arasında akrabalık bulunduğu, %65'inde ailede benzer hastalık öyküsü olduğu, %38'inin kardeş olgular olduğu, kardeşler arası klinik durumun değişken olabildiği, olguların %42'sinin (n: 20) yenidoğan döneminde tuz kaybı ile tanı aldığı, olguların %75'inin tuz kaybettiren tip, %25'inin basit virilizan tip olduğu, olguların %58'inde tanıda adrenal kriz mevcut olduğu, olguların 9'una standart doz ACTH testi ile tanı konulduğu, %44'ünün iyi metabolik kontrollü olduğu, %44'ünün kuşkulu genital yapı düzeltici operasyon ihtiyacı olduğu, düzeltici operasyon geçiren olguların tamamının virilize kız olgular olduğu, 2 olgunun 46 XX olup erkek büyütülen olgular olduğu, olguların %23'ünün takipte puberte prekoks nedeni ile tedavi aldığı, puberte prekoks için tedavi alma sürelerinin 3±1,7 (1-5) yıl olduğu, olguların tedavi süresince boy kazanımlarının 10,5±6,6 (3-24) cm olduğu, puberte prekoks tanısı ile tedavi almış final boya ulaşan 8 olgunun final boy-SDS değerlerinin ise -2,07±1,47 [(-3,95-(+0,34)] olduğu, tuz kaybettiren tip KAH olgularının; HK dozları, VKIS-SDS değerleri ve hedef boy SDS değerleri benzer olmasına rağmen; final boy SDS değerlerinin, basit virilizan tip KAH olgularından anlamlı olarak geri olduğu (p:0,029), olguların 7'sinde obezite, 8'inde hipertansiyon, 4'ünde insülin direnci, 3'ünde dislipidemi, 6'sında boy kısalığı, 6'sında adrenal rest tümörü, 5'inde enurezis, 2'sinde masif akne, 2'sinde jinekomasti, 1'inde amenore, 1'inde hipoglisemik konvulziyon sonucu epilepsi, 2'sinde over kisti, 1'inde major depresyon, 1'inde psikoz (şizofreni), 1'inde anokreksia nervoza, 1'inde otizm, 1'inde hafif mental retardasyon ile izlenen birer olgu mevcut olduğu görüldü. Olguların KAH gen analizlerinde en sık IVS2 homozigot mutasyon olduğu saptandı. SONUÇ: Olguların kronik hastalık izleminin gerektirdiği yakın takip ve psikolojik desteklerinin önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi, metabolik kontrol, puberte prekoks

P1-006 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Konjenital Adrenal Hiperplazi Tanılı Olgularda Testiküler Adrenal Rest Tümör Sıklığının Araştırılması: Tek Merkezli Çalışma

Aynur Bedel, Hale Tuhan, Mesut Parlak
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü

GİRİŞ: Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kolesterolden kortizol sentez basamaklarında yer alan enzimlerden birinin genetik defekti sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Konjenital adrenal hiperplazinin en sık görülen formu 21-hidroksilaz eksikliğidir ve tüm olguların yaklaşık %90'ını oluşturur. Bunun dışında daha az sıklıkta görülen KAH formları 11b-hidroksilaz, 3b-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17a-hidroksilaz/17,20 liyaz eksikliği, konjenital lipoid adrenal hiperplazi ve yeni tanımlanan sitokrom P450 oksidoredüktaz (POR) eksikliğidir. Testislerde bulunan ve "adrenal rest" olarak adlandırılan adrenal doku artıkları KAH'lı erkeklerde tıpkı adrenal bez gibi hiperplaziye uğrayıp testis dokusunda kitle etkisiyle hasar oluşturabilmektedir. AMAÇ: Çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz KAH tanılı erkek hastalarda testiküler adrenal rest tümör (TART) sıklığını ve olguların klinik ve tedavi özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık. METOD: Kliniğimizde 2000-2020 yılları arasında KAH tanısıyla izlenen 51 erkek olgunun dosya kayıtları aracılığıyla incelendi. Hastaların genetik mutasyonları, tanı yaşları, klinik bulguları, periyodik testis ultrasonografik incelemelerinde tespit edilen TART tanı yaşları, hidrokortizon tedavi dozları ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), 17 hidroksiprogesteron (17-OHP), 11 deoksikortikosteron (11-DOC) düzeyleri kaydedildi. BULGULAR: Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) ile takip edilen 51 erkek olgunun 7'sinde (%13,7) ultrasonografik inceleme ile Testiküler adrenal rets tümör (TART) tespit edildi. Bu olguların 6' sı yenidoğan döneminde biri 2 yaşında KAH tanısı almıştı. TART tanısı alan KAH olguların 3'ü CYP21A2 (% 42.8), 4'ü CYP11B1 (% 57,2) idi. Hastaların ortalama yaşları 14,8 yıl, ortalama TART tanı yaşı 12,2 yıl, ortalama izlem süresi 2,5 yıldı. Testiküler adrenal rets tümör tanısı alan olguların tümü pubertal evrede olup 4'ünde (% 57,2) puberte prekoks tanısı mevcuttu, puberte prekoks tanılı bir olgu aynı zamanda konjenital hipotiroidi tanısıyla takip edilmekteydi. Testiküler adrenal rest tümör tanılı olguların ortalama ACTH düzeyi 190,2 pg/ml, CYP21A2 genetik tanılı hastaların ortalama 17-OHP düzeyleri 69,6 ng/ml, CYP11B1 tanılı olguların ortalama 11-DOC düzeyleri 29,9 ng/ml saptandı. Hastaların ortalama hidrokortizon tedavi dozu 14,4 mg/m2/gün olarak kaydedildi. SONUÇ: Testiküler adrenal rest tümör, KAH'lı erkeklerde özellikle fertiliteyi olumsuz etkileyen en önemli sorunlardandır ve KAH'lı yetişkin erkeklerde sıklığının %94' e vardığı bildirilmiştir. Özellikle kötü kontrollü ve ACTH düzeyi yüksek olan olgularda bu duruma oldukça sık rastlanmaktadır. Testiküler adrenal rest tümör genellikle 10-20 yaşlarında ortaya çıkar, ancak beş yaşında bile tanı alan olgular bildirilmiştir. Bu nedenle KAH tanılı erkek hastalarada beş yaşından itibaren periyodik olarak ultrason ile tarama yapılması önerilmektedir. Tümör her zaman selim karakter taşır, seminifer tübülüslere bası yaparak ağrı, oligo-azospermi, geri dönüşümsüz testis hasarı ve infertiliteye yol açar. Tedavide öncelikli olarak glukokortikoid tedavi dozunun ayarlanarak ACTH düzeyinin dengelenmesi önemlidir. İleri evre TART varlığında testis koruyucu cerrahi ile tümör dokusunun çıkarılması değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi, testiküler adrenal rest tümör, glukokortikoid.

P1-007 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Rekürren Semptomatik Hiponatremi Atakları İle Angelman Sendromu Birlikteliği

Aynur Bedel[1], Hale Tuhan[1], Özgür Erkal[2], Ceren Hasanoğlu[3], Elif Çomak[4], Mesut Parlak[1]
[1]Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Antalya
[2]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Antalya
[3]Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Antalya
[4]Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Antalya

GİRİŞ: Angelman Sendromu (AS) 15q11-13 lokusunu içeren delesyon, uniparental dizomi, imprintlenme defekti ya da Ubiquitin protein ligase E3A (UBE3A) gen defektinden kaynaklanan, nadir görülen bir genetik hastalıktır. Sendromun %25'inden mikrodelesyon bölgesinde bulunan UBE3A gen mutasyonları sorumludur. Ubiquitin protein ligase E3A E6 ile ilişkili proteini (E6-AP) kodlar. Hücre içinde E6-AP'nin Steroid Hormon Reseptör gen transkrisiyonunun düzenlenmesi ve ubikuitin-protein ligaz aktivitesinin sağlanması, olmak üzere iki önemli fonksiyonu vardır.
AMAÇ: Rekürren semptomatik hiponatremi atakları ile başvuran, UBE3A gen mutasyonu saptanan Angelman Sendromu olgusunu sunmayı amaçladık.
OLGU: Ateş ve kusma yakınmasıyla çocuk acil polikliniğine başvuran, bilinen dilate kardiyomiyopati, hemolitik anemi, nörogelişimsel gerilik tanıları olan üç yaş yedi aylık erkek olgunun yapılan tetkiklerinde hiponatreminin eşlik etmesi sebebiyle polikliniğimize yönlendirildi. Hastanın fizik bakısında boy: 88,2 cm (SDS:-2,5), vücut ağırlığı: 10,5 kg (SDS:-3,2), vücut kütle indeksi: 13,5 (SDS:-1,99), tiroid non-palpabl saptandı. Nöromotor gelişimi geriydi. Özgeçmişinde 2200 gr, 32 haftalık doğduğu, 15 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde solunum sıkıntısı sebebiyle yattığı öğrenildi. Anne ve babası arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Hiponatremi etiyolojisi açısından tetkik edilen olguda, serum sodyumu (Na) 129 mEq/L, serum potasyumu (K):3,7 mEq/L, serum ozmolaritesi: 273 mosmol/kg, idrar ozmolaritesi: 348 mosmol/kg, renin: 0,54 ng/ml/saat(<10 ng/ml/saat), aldosteron: 0,1 ng/dl (3-35 ng/dl), saptandı. Olguya hiporeninemik hipoaldosteronizm tanısı koyuldu. Yapılan Adrenokortikotropin uyarı testinde pik kortizol: 21 ug/dl olan olguda adrenal yetersizlik ekarte edildi. Olguya fludrokortizon tedavisi ve oral tuz desteği başlandı. Takiplerinde fludrokortizon ve oral tuz tedavisinden fayda gören olgunun hiponatremi atak sıklığı azaldı. Tekrarlayan hiponatremi, dilate kardiyomiyopati, hemolitik anemi, nörogelişimsel gerilik nedeni ile yapılan tetkiklerinde metabolik tarama sonuçları normal, kranial MR'ında serebral atrofi saptandı. İzleminde serum kalsiyum (Ca): 7,7 mg/dl, serum fosfor (P): 5,2 mg/dl, alkalen fosfataz (ALP): 60 U/L, paratirod hormon: 2,5 pg/ml, 25 hidroksi D3: 35 ng/ml, spot idrarda kalsiyum/kreatinin: 0,12 saptandı. Olguya hipoparatiroidi tanısı koyularak kalsitriol ve oral kalsiyum tedavisi başlandı. Gönderilen tüm egzom dizi analizinde: '15 numaralı kromozom üzerinde lokalize UBE3A geninde NM_130838.1 numaralı transkriptte Heterezigot c.1409T>A p.L470 mutasyonu tespit edildi. Mutasyon analizi Angelman Sendromu ile uyumlu idi. Anne ve babanın mutasyon analizi negatifti.
SONUÇ: Araşırmalar AS ile ubikuitin-protein ligaz aktivitesi kaybı arasında güçlü bir korelasyon göstermektedir. E6 ile ilişkili proteinin başlangıçta bir ubikitin ligazı olarak tanımlanmasına rağmen, ilerleyen dönemde steroid hormon reseptörüne bağımlı gen ekspresyonunun bir koaktivatörü olarak işlev gördüğü saptanmıştır. Reseptör aracılı gen ekspresyonunu arttırma kabiliyetleri nedeniyle, koaktivatörlerin, farklı dokulardaki veya bireylerdeki steroidlere, D vitaminine ve retinoidlere biyolojik etkisinin büyüklüğünü düzenlemede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Koaktivatör ekspresyonundaki bozulma, steroid hormonlarına patolojik hiper veya hiposensitiviteye yol açabilir. Bizim olgumuzda UBE3A gen mutasyonunun hücre düzeyinde kortizole direnç oluşturabileceğini ve olguda ateş, kusma gibi stres durumlarında tekrarlayan hiponatremi ataklarından sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Angelman Sendromu, hiponatremi, adrenal yetmezlik

P1-008 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Skrotal Hiperpigmentasyonlu Yenidoğanlarda Adrenal Bez Fonksiyonları

Esra Döğer, Zekiye Küpçü, Mahmut Orhun Çamurdan, Aysun Bideci, Peyami Cinaz
Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ:
Skrotal hiperpigmentasyon, konjenital adrenal hiperplazi (KAH) semptomlarından biridir. Yenidoğan bebeklerde fizik muayene sırasında saptandığında KAH araştırılmasına yönlendirmektedir.
AMAÇ: Skrotal hiperpigmentasyon ile başvurarak ACTH stimülasyon testi yapılan olguların adrenal fonksiyonlarının değerlendirilmesi.
METOD:
Ocak 2019 ve Ocak 2020 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğine skrotal hiperpigmentasyon nedeniyle başvuran, 17 OH progesteron düzeyi ısrarla 5 ng/ml üzerinde veya kortizol düzeyi <2 µg/dl olup ACTH stimülasyon testi yapılan olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların doğum haftası, doğum ağırlığı, prenatal ve natal özellikleri, vücut ağırlığı, boyu, fizik muayene bulguları, biyokimyasal parametreleri, standart doz ACTH stimülasyon testi değerleri kaydedildi. Veriler SPSS 25 programı kullanılarak analiz edildi.
BULGULAR:
Çalışmamıza 31 olgu alındı, olguların başvuru günü ortalama 23,7 gün; doğum haftası 38,6±1,22 hafta, doğum ağırlığı 3421±565 gr, başvuru anı vücut ağırlığı 4257±1502 gr saptandı. Olguların biyokimyasal parametrelerinden serum sodyum değeri ortalama 138±3 mEq/L, potasyum 5,16±0,54 mEq/L ve glukoz 83,8 mg/dl bulundu. Olguların test öncesi bakılan 17 OH progesteron düzeyi ortalama 5,93±2,94 ng/ml idi. Standart doz ACTH testinde bazal ACTH değeri 65,2±62,5 pg/ml, kortizol 6,37±5,85 µg/dl, 17 OH progesteron 5,66±3,29 ng/ml, 11 deoksikortizol 8,76±3,1 ng/ml, DHEAS 180,6±114,1 µg/dl olarak saptandı. Test pik değerleri ise kortizol 30,4±6,3 µg/dl, 17 OH progesteron 9,4±6,8 ng/ml, 11 deoksikortizol 14,59±3,37 ng/ml, DHEAS 234,7±132,8 µg/dl olduğu görüldü. 1 olguda KAH tanısı konularak tedavi başlandı.
TARTIŞMA:
Skrotal hiperpigmentasyon KAH tanısında, fizik muayenede kolaylıkla saptanan ve erkek çocukların erken tanı alması açısından önemli bir bulgudur. Çalışmamızda asemptomatik skrotal hiperpigmentasyonlu olgularda 1/31 (%3,22) KAH tanısı koyduk. Skrotal hiperpigmentasyon; KAH dışında; yenidoğanlarda geçici adrenal hiperfonksiyonda da görülebilmektedir. Bizim olgularımızda olduğu gibi bu olgularda adrenal androjenlerde de geçici yükseklik saptanmaktadır. Fetal adrenalden salgılanan hormonlar ayrıca 17 OH progesteron ile çapraz reaksiyon verebilmektedir. Bu nedenle bazal androjenler özellikle 17 OH progesteron yanıltıcı olarak yüksek bulunabilmektedir.
SONUÇ:
Olguların çoğu geçici adrenal hiperfonksiyon olsa da geç tanı aldığında KAH, özellikle tuz kaybettiren formlarda fatal seyredebildiğinden fizik muayenede skrotal hiperpigmentasyona dikkat edilmeli ve yüksek 17 OH progesteron düzeylerinde ACTH testi yapılarak KAH araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: skrotal hiperpigmentasyon, konjenital adrenal hiperplazi, 17 OH progesteron

P1-009 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Büyüme Hormonu Tedavisi Alan Sendromik Boy Kısalıklarında Uzun Dönem Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Z. Alev Özön, Yağmur Ünsal, Ayfer Alikaşifoğlu, E. Nazlı Gönç, Doğuş Vurallı, Berna Çelik, Nurgün Kandemir
Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Endokrin Bilim Dalı, Ankara

Giriş
Ciddi boy kısalığı ve dismorfik bulguların görüldüğü Noonan sendromu (NS), Russell-Silver sendromu (RSS) ve Prader-Willi sendromu (PWS) ile izlenen olgularda büyüme hormonu (BH) eksikliği, insensitivitesi ve nörosekretuvar disfonksiyon bildirilmiş, BH tedavisinin büyüme hızını arttırdığı gösterilmiştir.
Amaç
Bu çalışmada, BH tedavisi alan, klinik ve genetik çalışmalar ile tanısı kanıtlanmış NS, RSS ve PWS'li olgularımızın okzolojik verileri, tedavi yanıtı ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Materyal Metod
Çalışmaya büyüme hızı düşük, BH uyarı testlerine yanıtsız olup BH tedavisi başlanan 6 NS, 6 RSS, 4 PWS'li toplam 16 olgu dahil edildi. Noonan sendromlu olguların dördünde PTPN11, birinde KRAS, birinde SHOC2 geninde mutasyon, RSS'li olgularda IC1'de metilasyon kaybı, PWS'li olguların ikisinde uniparental dizomi, ikisinde 15q11.2 delesyonu saptandı. Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri, büyüme hızı, tedavi yanıtı ve yan etkileri incelendi.
Bulgular
Noonan sendromlu olguların ortanca tanı yaşı 7 olup 4'ü erkekti, dördünde palpebral aralıklar aşağı eğimliydi, üçünde bilateral pitozis, hipertelorizm, inmemiş testis, ikisinde cubitus valgus vardı. Bir olguda hafif pulmoner stenoz, başka bir olguda interventriküler septumda hipertrofi saptandı. Tedaviden önce büyüme hızı 3,4 cm/yıl olan olgulara ortanca 11 yaşta BH tedavisi başlandı. Ortalama 3,1 yıl (1-6) tedavi alan olguların tedaviden önce ve tedavinin birinci yılından üçüncü yılına kadar ortanca boy SDS'leri sırasıyla -3,24, -2,86, -2,77 ve -2,27, ortanca VKİ SDS'leri -1,05, -1,16, -0,84 ve -1,04'idi. Büyüme hormonu tedavisinin üçüncü yılında boy SDS'lerinin anlamlı olarak arttığı ($p<0,05$), VKİ SDS'lerinin değişmediği gösterildi. Olgulardan birinde BH tedavisi alırken skolyoz saptandı. PTPN11 geninde mutasyon gösterilen bir olguda lökopeni, periferik yayma ve kemik iliğinde displazi saptandı, tedavi kesildi. Russell-Silver sendromlu olguların ortanca tanı yaşı 2,5 olup, 4'ü erkekti, dördünde üçgen yüz görünümü ve ekstremite asimetrisi, üçünde göreceli makrosefali ve maksiller hipoplazi, birinde bilateral inmemiş testis saptandı, ikisinde manyetik rezonans görüntülemede (MRG) hipofiz bezi normalden inceydi. Tedaviden önce büyüme hızı 4 cm/yıl olan olgulara ortanca 7 yaşta BH tedavisi başlandı. Ortalama 4,3 yıl (1-7) tedavi alan olguların tedaviden önce ve tedavinin birinci yılından üçüncü yılına kadar ortanca boy SDS'leri sırasıyla -4,01, -2,77, -1,99, -1,74, ortanca VKİ SDS'leri -2,44, -1,43, -1,60, -1,40'idi. Büyüme hormonu tedavisinin 7. yılında boy ve VKİ SDS'leri sırasıyla -1,67 ve -1,7'idi (n=3). Prader-Willi Sendromlu olguların ortanca tanı yaşı 3 olup 4'ü erkekti, üçünde bilateral inmemiş testis, ikisinde bitemporal darlık, hipotoni, el ve ayaklarda küçüklük saptandı, ikisi hipotiroidi tedavisi aldı, birinin MRG'de hipofiz bezi normalden inceydi. Tedaviden önce büyüme hızı 3,8 cm/yıl olan olgulara ortanca 6 yaşta BH tedavisi başlandı. Ortalama 2,5 yıl (1-3) tedavi alan olguların tedaviden önce ve tedavinin birinci yılı ve ikinci yılında ortanca boy SDS'leri sırasıyla -2,30, -1,79 ve -1,20, ortanca VKİ SDS'leri 1,29, 0,54, 0,35'di. Bir olgunun polisomnografi ile apne/hipopne indeksi tedaviden önce 15,2 iken BH tedavisinden sonra 3,8'e geriledi ve hasta yürümeye başladı. Tedavi sırasında üç olguda skolyoz gelişti, birinde mevcut skolyoz ilerledi.
Sonuçlar
Bu çalışmada NS, RSS ve PWS'li olgularda BH tedavisinin büyüme ve büyüme dışı olumlu etkileri olduğu ve yan etkileri açısından yakın izlem gerektiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu, Noonan, Prader-Willi, Russell Silver

P1-010 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

GnRH analog ve büyüme hormonu kombine tedavisi kızlarda boy kazanımı sağlar mı?

Esra Döğer, Zekiye Küpçü, Mahmut Orhun Çamurdan, Aysun Bideci, Peyami Cinaz
Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: SGA; büyüme hormon eksikliği ve erken veya hızlı ilerleyen puberte nedeniyle GnRH analog ve büyüme hormon tedavisi alan kızlarda tedavi ile boy kazanımının değerlendirilmesi.
METOD: Ocak 2014 ve Ocak 2020 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde SGA, büyüme hormon eksikliği ve puberte bozuklukları nedeni ile izlenerek GnRH analog ve büyüme hormonu tedavisi alan 47 kız olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların antropometrik ölçüleri, muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve tedavi özellikleri kaydedildi. SPSS 25 programı kullanılarak veriler analiz edildi.
BULGULAR:
Olguların tedavi başlangıcında ortalama yaşları 9,9± 1,2 yıl, boyları 129±5,8 cm, boy SDS'leri -1,5±1.1, kemik yaşları 10,2±1,1 yıl, öngörülen erişkin boyu (PAH) 149,1±5 cm, PAHSDS -2,1±0,8 olduğu görüldü. Hedef boy (MPH) 155.8±5,7 cm, MHPSDS ise -1,1±0,8 idi. Tedavi başlangıcında MPH-PAH farkı ortalama 6.67±4,95 cm, MPHSDS-PAHSDS farkı ortalama 1,02±0,76 saptandı.(Tablo 1). Tedavi sonunda ortalama yaş 13,2±1,2 yıl, boy 148,5±6,8 cm, boy SDS -1,4±1, kemik yaşı 13,1 ±1,4 yıl, PAH 155,4±6,4 cm, PAH SDS -1,1±1, MPH-PAH farkı 7,3±6,6 cm, MPHSDS-PAHSDS 0±0,9 bulundu. Olguların tedavi süresi ortalama 3,3±1,1 yıl, tedavi sürecinde kemik yaşı ilerleme hızı, yılda 11,1±5,6 ay olduğu saptandı. (Tablo 2). Olgular SGA, büyüme hormon eksikliği ve puberte bozukluğu gruplarına ayrılarak incelendiğinde gruplar arasında boy SDS değerleri arasında fark olduğu gözlendi. Puberte bozukluğu grubunda istatistiksel anlamlı olarak başlangıç boy SDS'si daha iyi olduğu görüldü. (SGA grubu: -1,7±1,3, büyüme hormon eksikliği grubu: -2±0,7, puberte bozukluğu grubu: -0,8±0,6). Tedavi başlangıç yaşı SGA ve büyüme hormon eksikliği grubunda benzer olmasına rağmen (10,3±1,8), puberte bozuklukları grubunda (9,2±0,8) anlamlı derecede daha küçük saptandı. Tedavi sonunda olgularda PAH kazanımı ortalama 6,3 cm, PAH SDS kazanımı 1,02 olduğu görüldü. Tedavi olarak GnRH analog, büyüme hormonu veya her ikisi aynı anda başlanan olgular arasında parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.
Tartışma
GnRH analog ve büyüme hormonu tedavisi literatürde daha önce; SGA, idiyopatik boy kısalığı, büyüme hormon eksikliği olgularında tedavi süresini uzatmak, hedef boydan çok geri kalan PAH'ı iyileştirmek için GnRH analog tedavisi eklenmesi şeklinde kullanılmıştır. Erken veya hızlı ilerleyen puberte olgularında ise PAH'ı iyileştirmek için GnRH analog tedavisine büyüme hormonu tedavisi eklenmesi şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak 6-9 cm PAH ve 1 SDS boy kazanımı olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar az sayıda olgu ile yapılan ve genellikle retrospektif çalışmalardır.
SONUÇ:
GnRH analog ve büyüme hormonu kombine tedavisinin boy kazanımı hakkında kesin yarar bildiren güçlü çalışmalar yoktur. Bu nedenle etkinliği kesin olmayan bu pahalı tedavi her olguda değil ama özellikle PAH 150 cm'nin altında ve MPH'dan çok kısa kalacak olan seçilmiş olgularda kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: GnRH analoğu tedavisi, GH tedavisi, boy kısalığı

P1-011 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Turner Sendromunda önerilen dozda büyüme hormonu tedavisi altında yüksek IGF-1 düzeylerinin değerlendirilmesi: Tedavi yönetimindeki zorluklar

Esin Karakılıç Özturan[1], Nurinisa Karagöz Özyıldırım[2], Aslı Derya Kardelen Al[1], Ayşe Pınar Öztürk[1], Serdar Ceylaner[3], Şükran Poyrazoğlu[1], Firdevs Baş[1], Feyza Darendeliler[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul
[3]İntergen Genetik Merkezi, Ankara

Giriş- AMAÇ: Büyüme hormonu (BH) tedavisi, Turner sendromunda (TS) büyümeyi hızlandırmak için kullanılır. Serum IGF-1 düzeylerinin, BH tedavisi sırasında etkinlik ve güvenirlik açısından mutlaka değerlendirilirmesi önerilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde önerilen dozlarda büyüme hormonu kullanan TS'li hastaların BH tedavisi altında IGF-1 düzeyleri ve büyüme yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

METOD: TS tanılı BH (45µg/kg/gün SK) kullanan 53 olgu (19 klasik, 35 mozaik TS) retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların, doğum ağırlıkları, boyları, BH başlamadan önceki ve başladıktan sonraki 1. ve 4. yıl boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), hedef boy SDS'leri ulusal verilere göre hesaplandı. Her olgunun kemik yaşı ve büyüme hızları not edildi, Kemik yaşı, aynı klinisyen tarafından değerlendirildi. IGF-1 SDS değerleri, IGF-1 düzeylerinin çalışıldığı laboratuvardaki kit normal değerlerine göre hesaplandı. IGF-1 düzeylerine göre olgular 5 gruba ayrıldı. Grup-1; önerilen doz aralığında IGF-1 SDS'i hep normal olanlar, Grup-2; IGF-1 düzeyi tedavi ile yükselen, %10-%20 oranında doz azaltılmasıyla normale dönenler, Grup-3; %10-%20 oranında doz azaltılmasına ragmen yüksek kalanlar, Grup-4, doz değişikliği yapılmadığı halde normale dönenler, Grup-5 ise doz değişikliği yapılmayan ve IGF-1 düzeyi yüksek kalanlar olarak sınıflandırıldı. Tedavi altında IGF-1 düzeyi hep normal seyredenler (Grup 1) ve tedavi altında yükselenler (Grup2+3+4+5) arasında ve alt gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS version 21'e göre yapıldı. IGF-1 düzeyi en az 1 kez yükselen olgulardan IGF-1R mutasyonu için gen analizleri gönderildi.

BULGULAR: İstatiksel analizlerin ayrıntıları Tablo 1'de verilmiştir. Tedavi altında IGF-1 düzeyi hep normal seyredenler ile (Grup 1), IGF-1 düzeyi en az 1 kere yükselenlerin (Grup 2+3+4+5) tedavi başlangıcında doğum ağırlığı, boy SDS, kemik yaşı ve IGF-1 SDS açısından fark yoktu. Tedavi başlangıç yaşı Grup 1'de, diğer gruba göre hafif ileriydi (p=0.046). Ağırlık ve VKİ SDS'si Grup2+3+4+5'de anlamlı olarak daha fazla iken (p=0.03, p=0.04), büyüme hızı Grup 1'de Grup2+3+4+5'e göre daha iyiydi (p=0.025). Tedavinin 1. yıl ağırlık SDS (p=0.001), VKİ SDS (p=0.002) ve 4. yıl ağırlık SDS(p=0.002), VKİ SDS (p=0.002) Grup2+3+4+5'de, Grup1'e göre daha fazlaydı, istatiksel açıdan anlamlı bulundu. 1.yıl büyüme hızı (p=0.037), 4. yıl büyüme hızı (p=0.038) ve tedavi başlangıcı ile 4. yıl büyüme hızı farkı (p=0.01) Grup2+3+4+5'de, Grup 1'e göre daha iyiydi. Grup 2+3+4+5'deki olguların hiç birinde IGF-1R mutasyonu saptanmamıştır.

SONUÇ:
Tedavi altında, IGF-1 düzeyi en az 1 kere yükselen olgularda, IGF-1 düzeyi normal sınırlarda seyreden olgulara göre ağırlık ve VKİ SDS'si göre daha fazlaydı. Ayrıca tedavi altında doz azaltılamsına ragmen IGF-1 düzeyi yükselenlerde büyüme hızı artışı daha iyiydi. Bu olgulardaki IGF-1 yüksekliği, IGF-1R mutasyonu ile açıklanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Turner sendromu, büyüme hormonu, IGF-1 düzeyi

Tedavi altında IGF-1 düzeyi hep normal seyredenler ile en az 1 kere yükselenlerin karşılaştırılması

	n (total)	Grup 1 Median (Min-Max)	Grup 2+Grup 3+Grup 4Grup 5 Median (Min-Max) Mean±SD	p
Tedavi Başlangıç				
Doğum agırlık SDS	48	-1.2 (-3.2 ve 1.6) -0.94±1.54 n=17	-0.7 (-3.5 ve 0.8) -0.74±0.96 n=31	0.476
Yaş	48	10.4 (3.1 ve 13.8) 10.2±2.7 n=17	9.2 (2.6 ve 13.8) 8.96±2.4 n=31	0.046
Boy SDS	49	-3.3 (-6.4 ve -1.2) -3.29±1.47 n=18	-2.8 (-5.4 ve -1.6) -2.9±0.8 n=31	0.334
Büyüme hızı	49	4.44 (1.8 ve 8.3) 4.48±1.92 n=18	3.9 (0 ve 7.8) 2.9±2.4 n=31	0.025
Ağırlık SDS	49	-2.05(-5.6 ve 0.9) -2.10±1.53 n=18	-1.0 (-3.4 ve 1.2) -0.9±1.13 n=31	0.03
VKİ SDS	49	-0.1 (-2.4 ve 1.9) -0.27±1.14 n=18	0.6 (-1.0 ve 2.4) 0.8±1.03 n=31	0.04
Kemik yaşı	47	8.0 (3.0 ve 11) 8.11±1.97 n=17	7.8 (2.5 ve 12) 7.5±2.32 n=30	0.259
IGF-1 SDS	38	-0.65 (-1.7 ve 1.8) -0.58±0.95 n=16	-0.6 (-2.0 ve 2.3) 0.36±1.34 n=22	0.293
Tedavi 1. yıl				
Boy SDS	49	-3.2 (-5.1 ve-0.2) -2.87 ±1.49 n=18	-2.3 (-4.4 ve -1.3) -2.4±0.72 n=31	0.224
Ağırlık SDS	49	-2.1 (-5.7 ve 1.1) -2.02±1.60 n=18	-0.9 (-2.4 ve 1.2) -0.75±0.94 n=31	0.001
VKİ SDS	49	-0.4 (-2.7 ve 2.1) -0.40± 1.14 n=18	0.4 (-1.0 ve 1.7) 0.41± 1.02 n=9	0.002
Kemik yaşı	41	10 (3.5 ve 12.5) 9.46± 1.96 n=17	8.8 (6.8 ve 12.5) 9.3± 1.8 n=24	0.414
Büyüme hızı	49	7.4 (3.5 ve 11) 7.4±1.7 n=18	8.4 (6.1 ve 12.3) 8.5±1.53 n=31	0.037
Tedavi 4. yıl				
Boy SDS	27	-2.7 (-5.4 ve -0.6) -2.87±1.43 n=8	-2.1 (-3.5 ve -0.7) -1.97±0.84 n=19	0.123
Ağırlık SDS	27	-2.7 (-5.5 ve -0.3) -2.7 ±1.6 n=8	-0.7 (-2.1 ve 1.0) -0.6 ±0.9 n=19	0.002
VKİ SDS	27	-0.95 (-2.7 ve 1.1) -0.98±1.20 n=8	0.5 (-0.5 ve 2.4) 0.64 ±0.85 n=19	0.002
Kemik yaşı	27	12 (0 ve 13.5) 10.68 ±4.37 n=8	11 (7.8 ve 13.5) 11.27 ± 1.6 n=19	0.419
Büyüme hızı	27	4.37 (1.4 ve 8.6) 4.35±2.28 n=8	5.80 (3.22 ve 8.91) 5.75±1.29 n=19	0.038
Delta Büyüme hızı (0-4.yıl farkı)	27	0.16 (-6.9 ve 3.8) -0.34±3.58 n=8	2.2 (0.5 ve 5.8) 2.91± 1.6 n=19	0.010

P1-012 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Silver-Russell Sendromu tanılı kız ve erkek olgularımızda erkence pubertenin değerlendirilmesi ve erkek olgularda testis büyümesi ile hipofizer-gonadal hormonlar arasında uyumsuzluk

Melek Yıldız[1], Firdevs Baş[1], Birsen Karaman[2], Şükran Poyrazoğlu[1], Seher Başaran[2], Feyza Darendeliler[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Silver-Russell Sendromunda (SRS) santral pubertenin erkence başladığı, prematür adrenarş sıklığının arttığı ve adrenarşın agresif seyrettiği bilinmektedir. Ancak puberte dönemi, öncesi ve sonrasında gonadal işlevler ve erkek olgularda testis gelişimi ile ilgili yeterli veri halen bulunmamaktadır. GEREÇ-YÖNTEM: Kliniğimizde 1990-2020 yılları arasında SRS tanısı ile izlenen 24 olgu çalışmaya dahil edildi (9 kız, 15 erkek). SRS tanısı Netchine- Harbison klinik skorlama sistemi kullanılarak konulmuştu. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek puberteye giren olguların puberte yaşı, puberte evrelerinde fiziksel ve gonadal özellikleri, büyüme hormonu kullanımı ve final boy verileri kaydedildi. BULGULAR: Olguların 6'sı pubertal dönemde, 8'inin ise pubertesi tamamlanmıştı. Kız olgularda median puberte başlama yaşı 9 (7,8-10,9) yıl ve erkence, adrenarş yaşı 8,8 (8,2-9,9) idi; erkek olgularda puberte başlama yaşı 10,6 (9-14,9) yıl olup erkence, adrenarş yaşı ise 11 (9,3-14,1) yıl idi. Erkeklerin %47'sinde doğumsal ek genital anomaliler mevcuttu (uni-bilateral kriptorşidi, skrotum hipoplazisi, bifid skrotum, penoskrotal hipospadias). Prepubertal dönemde (yaş; 7,2±1,7 yıl) ortalama boy SDS -3,1±0,9; vücut kitle indeksi (VKİ) SDS -2,1±1,7 idi. Prepubertal median testis hacmi (orşidometre ile) 1ml (0,5-2), testis hacmi SDS -1,8 (-3,4 ve 0,2) idi. Genital anomali nedeniyle hCG testi uygulanan 3 olguda testosteron yanıtı yeterli saptanmıştı. Puberte başlangıcında (yaş; 10,6±2 yıl) ortalama boy SDS -2,2±0,9 iken, VKİ SDS -1,1±1,4 olup prepubertal VKİ SDS'ye göre artış vardı. Puberte başlangıç yaşı ile VKİ SDS'si negatif korelasyon göstermekteydi (r=-0,584, p=0,028). Pubertesi tamamlanan 5 erkek olgunun median testis hacmi 11ml (9-15), testis hacmi SDS -3,3 (-3,4 ve -2,0) idi. Puberte döneminde bakılan FSH, LH ve testosteron düzeyleri santral pubertal seviyelerdeydi. Prepubertal dönemde kemik yaşı SDS (median -2,8; -7,2 ve 1,3) geri iken, puberte başında (median -0,5; -4,3 ve 3,1) anlamlı olarak ilerleme görüldü (p=0,003). Pubertesi erkence başlayan 2 erkek olguda puberte başlamadan önce jinekomasti belirlenmişti. Bu olgulardan birinde yaklaşık 6 ay sonra ortalama testis hacmi 2ml iken kemik yaşının ilerlemesi nedeniyle yapılan puberte değerlendirmesi (bazal FSH, LH ve GnRH testi ile) santral puberte ile uyumlu bulundu. Diğer olguda ise jinekomastiden yaklaşık 2,5 yıl sonra 9,9 yaşında iken puberte başlamıştı. 2 olguda da östradiol ve östron düzeyleri yüksek saptandı. Puberteyi tamamlayan kız hastaların median menarş yaşı 13,6 yıl iken, hastaların tamamında adetler düzenli, siklüsler ovulatuvar özellikteydi. Hastaların %63'ü büyüme hormonu tedavisi, %29'u da GnRH analog tedavisi almıştı veya halen almaktaydı. Final boya ulaşan erkeklerde (5 hasta) median final boy 155,6cm, kızlarda (2 hasta) 148,5cm idi. SONUÇ: SRS'de puberte başlangıcı erkene kaymakta, bu dönemde VKİ'de artış ve kemik olgunlaşmasında hızlanma olmaktadır. Puberte başı ve öncesindeki östrojen artışı, aromataz aktivitesi artışı ve sonuç olarak jinekomasti, hızlı kemik olgunlaşması ile ilişkili olabilir. SRS olgularında, özellikle erkeklerde testis hacmi hipofizer-gonadal hormon düzeyleri ile ilişki göstermemektedir. Bu nedenle SRS'de ergenlik izleminde testis boyutu değil, somatik büyüme, kemik olgunlaşmasında hızlanma, jinekomasti gibi bulguların değerlendirilmesi gerekir. Böylece boy prognozunu iyileştirmek ve uygun tedavi planlaması yapmak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Jinekomasti, puberte, Silver-Russell Sendromu, testis

P1-013 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Mukopolisakkaridoz Tanılı Çocuklarda Enzim Replasman Tedavisi Öncesi ve Sonrası Endokrin Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Nurdan Çiftci[1], Ayşehan Akıncı[1], İsmail Dündar[2], Leman Kayaş[1], Emine Çamtosun[1]
[1]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Malatya
[2]Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Malatya

GİRİŞ-AMAÇ: Mukopolisakkaridozlar (MPS) lizozomal enzim eksikliğine bağlı dokularda glikozaminoglikan birikimi ile seyreden kalıtsal metabolik hastalıklardır. Kronik, ilerleyici ve multisistemik tutulum gözlenir, hastalarda sıklıkla ciddi boy kısalığı ve iskelet patolojileri vardır. MPS Tip-1,MPS Tip-2, Tip-4, Tip-6 ve Tip-7 hastalarında enzim replasman tedavisi(ERT) yapılabilmektedir, ancak bu tedavinin büyüme üzerine etkisi konusunda yeterli veri yoktur. MPS'de metabolik ve endokrin (büyüme hormonu eksikliği, erken ergenlik, hipotiroidizm) bozuklukların görülebildiği ve mevcut boy kısalığını artırdığı gösterilmiştir. Burada, kliniğimizde MPS tanısıyla izlenen ve ERT alan hastaların başvuru ve tedavi sonrası endokrinolojik değerlendirmeleri sunulmuştur. GEREÇ-YÖNTEM: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma bölümünde iki yıldan daha uzun süre ERT alan, 0-18 yaş aralığındaki 10 MPS tanılı hastanın ERT öncesi ve sonrası klinik bulguları, hormonal analiz (TSH, sT4, ACTH, kortizol, FSH, LH, testosteron, estrodiol, prolaktin, GH, IGF-1, IGFBP-3) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü (DEXA) sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Büyüme hormonu uyarı testleri (BHUT) yapılmış olan hastalarda yetersiz yanıt alınması (pikBH<10 mcg/L) BHE olarak değerlendirildi. BULGULAR: Hastaların dördü MPS Tip-2 olup idursulfase (elaprase), beşi MPS Tip-4 olup elosulfase alfa (vimizim) ve biri MPS Tip-6 olup galsulfase (naglazyme) ERT almaktaydı. Hastaların dokuzu erkek biri kızdı. Ortalama tedaviye başlangıç yaşları 7,61 yıl idi. Hastaların tedavi öncesi boy standart sapma ortalaması:-4,61 ± 3,01, tedavi sonrası: -5,65±2,42 idi. Hastaların tedavi öncesi vücut kitle indeksi standart sapma ortalaması: 0,96±0,82, tedavi sonrası: 0,35±1,27 idi. ERT öncesi ve sonrası hormon değerleri Tablo 1 de sunulmuştur. Tedavi sonrası yapılan BHUT' lerine göre üç hasta(bir MPS Tip-2, iki MPS Tip-4) yetersiz yanıt vermiş ve BHE olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tedavi öncesi L1-L4 KMY z-skoru ortalaması: -2,1±1,93 iken, tedavi sonrası: -0,94±1,52 idi. SONUÇLAR: MPS hastalarında kemik ve kıkırdak dokuda glikozaminoglikan birikimi büyüme plağında zedelenme ve iskelet deformitesine bağlı olarak değişik derecelerde büyüme hızı düşüklüğü ve boy kısalığı görülür. Çalışmamızda MPS tanılı hastalarda tanı anında ciddi boy kısalığı saptanmış, ERT'ye rağmen boy SDS'lerinin derinleştiği gözlenmiştir (Tablo 1). Hastaların sekizinde bazal BH yüksek, üçünde BHE ve çoğunda IGF-1 düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Literatürde BH replasmanından fayda gören olgular bildirilmiştir.Tanı anında hastalarımızın KMY z-skoru osteoporotik düzeylerde saptanmış, ERT sonrası z-skorlarında düzelme gözlenmiştir. MPS tanılı hastaların endokrin sorunlar açısından irdelenmesi, BH direnci ve BHE açısından değerlendirmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Mukopolisakkaridoz, büyüme hormonu, boy kısalığı

Tablo-1

	TEDAVİ BAŞLAMA YAŞI CİNSİYET	MPS TİPİ TEDAVİSİ TEDAVİ SÜRESİ (YIL)		BOY SDS VKİ SDS	KEMİK YAŞI	sT4 (ng/dl) TSH (mIU/ml)	ACTH (pg/ml) KORTİZOL (mcg/dl)	FSH (mIU/ml) LH (mIU/ml) TESTOSTERON (ng/dl) E2 (pg/ml)	PRL (ng/ml)	GH (ng/ml) IGF-1 (ng/ml) IGFBP-3 (mcg/ml)	UYARI TESTİ MAX GH CEVABI (ng/ml)	DEXA ** Z SKORU
1.HASTA	3/12 1	Tip 2 ELAPRASE	T.Ö	0,88 1,71	1 yaş	1,06 (0,8-1,9) 1,35 (0,33-8,6)	-	-	-			-0,3
1.HASTA	E	4 YIL	T.S	-0,83 2.5	6/12 3	1,04 (0,86-1,4) 1,29 (0,33-6)	11,6 (7,2-63,3) 11,1 (3.1-22.4)	2,22 (1,5-33,4) 0,13 (0-6) <20 (6,9-25,9)	15,5 (2,1-17,7)	2,4 (0,09-6,29) 129 (22-208) 2,93 (0,7-8)	L-dopa:2.4 Klonidin:3,8	-1,8
2.HASTA	4/12 3	Tip 2 ELAPRASE	T.Ö	-0,33 -0,02	3 yaş	1,74 (0,65-2,3) 2,3 (0,33-8,6)	60,4 (0-46) 17,5 (3.1-22.4)	0,5 (0,7-11,1) 0,11 (0,8-7,6) <20 (2-30)	7,03 (2,5-17)	1,09 (0,4-2,4) <25 (49-327) 2,04 (1-10)		-
2.HASTA	E	8 YIL	T.S	-2.21 -0,59	9 yaş	1,31 (0,86-1,4) 1,2 (0,7-3,4)	12,7 (7,2-63,3) 5,96 (3,1-22,4)	2,34 (1,5-33,4) <0,01 (0-6) <20 (118-948)	2,05 (2,1-17,7)	6,04 (0,07-10,8) 117 (143-506) 5,23 (0,7-8)	L-dopa:17,9	0,14
3.HASTA	3/12 11	Tip 2 ELAPRASE	T.Ö	-4,3 -0,67	6 yaş	1,04 (0,65-2,3) 2,98 (0,73-6)	29,4 (0-46) 10,3 (3.1-22.4)	0,627 (0,7-11,1) 0,04 (0,8-7,6) <20 (118-948)	8,2 (2,5-17)	2,98 (0.01-8,9) 59,9 (111-850) 1,75 (1-10)		-1,48
3.HASTA	E	8 YIL	T.S	-4,9 -1.44	15 yaş	1,02 (0,83-1,43) 1,06 (0,35-5.5)	21,7 (7,2-63,3) 4.79 (3.1-22.4)	2,54 (1,4-18,1) 0,93 (1,24-58,6) 212 (118-948)	2,98 (2,1-17,7)	4,94 (118-948) 165 (163-584) 5,2 (0,7-8)	L-dopa:15,92	-0,59
4.HASTA	10 yaş	Tip 2 ELAPRASE	T.Ö	-3,4 0,87	6 yaş	1,02 (0,83-1,43) 1,06 (0,35-5.5)	20,8 (0-46) 6,48 (3.1-22.4)	1,94 (0,7-11,1) 0,138 (0,8-7,6) <20 (118-948)	5,2 (2,5-17)	3,49 (0,09-1,9) 87,1 (64-452) 2,68 (1-10)		1,5
4.HASTA	E	8 YIL	T.S	-5,5 -1,23	Epifizleri kapalı	1,15 (0,83-1,43) 1,2 (0,35-5,5)	15,8 (7,2-63,3) 6,25 (3.1-22.4)	7,23 (1,4-18,1) 2,27 (1,2-58,6) 417 (118-948)	4,51 (2,1-17,7)	6,1 (0-10) 205 (127-584) 6,31 (0,7-8)	L-dopa:11,4	2.2
5.HASTA	10/12 9	Tip 4 VİMİZİM	T.Ö	-6.7 0,57	6/12 3	1,23 (0,65-2,3) 1,52 (0,33-6)	11,4 (0-46) 6,91 (3.1-22.4)	0,53 (0,7-11) <0,01 (0,8-7,8) <20 (2-30)	8,2 (2,5-17)	1,01 (0,09-2,5) 39,3 (49-327) 2,6 (1-10)		-3,7
5.HASTA	E	4 YIL	T.S	-8.59 0,15	5/12 6	1,11 (0,83-1,43) 2,78 (0,7-3,4)	16,9 (7.2-63,3) 9,5 (3,1-22,4)	2,29 (1,4-18,1) 1,79 (1,24-58,6) 533 (23-742)	6 (2,1-17,7)	1,4 (0-10) 248 (143-506) 7,01 (0,7-8)	L-dopa:12,8	-2,8

6.HASTA	5/12 6	Tip 4 VİMİZİM	T.Ö	-5,4 1,9	6/12 3	1,31 (0,61-1,12) 1,58 (0,33-8,6)	80,5 (0-46) 5,38 (3.1-22.4)	-	-	4,56 (0.09-2.5) 76,9 (49-327) -		-4,3
6.HASTA	E	3 YIL	T.S	-6.7 1,26	7 yaş	1,49 (0.83-1.76) 1.2 (0.9-1.4)	27,7 (7.2-63.3) 8,38 (3.1-22.4)	0,54 (1.5-33.4) <0,01 (0-6) <20 (6.9-25.9)	9,33 (2.1-17.7)	5,33 (0.94-6.29) 122 (69-316) 4,09 (0.7-8)	L-dopa:8,34 Klonidin:17,1	-2.5
7.HASTA	6/12 7	Tip 4 VİMİZİM	T.Ö	-6,6 1,61	6/12 4	1,1 (0,61-1,32) 1,62 (0,34-5,6)	48 (10-46) 18,9 (3.1-22.4)	-	-	-		-2.5
7.HASTA	E	2.5 YIL	T.S	-6,5 0,03	6 yaş	1,56 (0,88-1,76) 2,98 (0,33-6)	21,4 (7,2-63,3) 12,45 (3.1-22,4)	0,26 (1,5-33,4) <0,01(0-6) 22,4 (6,9-25,9)	8,64 (2,1-17,7)	2,06 (0-10) 83,2 (15-527) 5,22 (0.7-8)	L-dopa:2,06 Klonidin:6,9	-1.25
8.HASTA	9/12 5	Tip 4 VİMİZİM	T.Ö	-5,7 1,53	5 yaş	1,29 (0,61-1,32) 1,95 (0,4-4)	12,2 (0-46) 6,41 (3.1-22.4)	0,99 (1,5-33,4) 0,33 (0-6) <20 (6,9-25,9)	8,98 (2,5-17)	1,4 (0.09-2.5) <25 (49-327) 2,06 (0.7-8)		-
8.HASTA	E	4 YIL	T.S	-7 0,98	7 yaş	1,54 (0,86-1,4) 0,26 (0,9-4)	2,53 (7,2-63,3) 1,37 (3.1-22.4) *	0,94 (1,5-33,4) <0,01 (0-6) <20 (6,9-25,9)	4,63 (2,1-17,7)	2,31 (0,09-6,29) 245 (68,7-316) 6,49 (0,7-8)	L-dopa:3,37 Klonidin:8,2	-0.02
9.HASTA	10/12 5	Tip 4 VİMİZİM	T.Ö	-5,3 1.1	4 yaş	1,44 (0,65-2,3) 1,18 (0,33-6)	-	-	-	-		-2.6
9.HASTA	E	4 YIL	T.S	-6,7 0.6	6 yaş	1,24 (0,83-1,76) 1,41 (0,33-6)	72,4 (7,2-63,3) 22,5 (3,1-22,4)	2,13 (1,5-33,4) 0,12 (0-6) -	15,8 (2,1-17,7)	0,84 (0,09-6,29) 136 (15-527) 6,07 (0.7-8)	L-dopa:25,7	-2.3
10.HASTA	15 yaş	Tip 6 NAGLAZYME	T.Ö	-9,2 0.98	-i	1,23 (0,65-2,3) 1,87 (0,33-6)	10 (0-46) 5,88 (3,1-22,4)	0,8 (1,5-33,4) <0,01 (0-6) <20 (19-144)	9,68 (2,5-17)	0,62 (0,08-3,1) 68,7 (143-506) 1,8 (1-10)		-3.4
10.HASTA	K	3 YIL	T.S	-7,6 0.98	Epifizleri kapalı	1,21 (0,83-1,76) 4,72 (0,35-5,5)	36,7 (7,2-63,3) 13,68 (3,1-22,4)	2,99 (1,5-33,4) 3,7 (1,2-58) 105,9 (19-144)	17,4 (2,8-29,2)	2,98 (0-10) 187 (127-584) 5.5 (0.7-8)	L-dopa:12,1	-0.5

*T.Ö:Tedavi öncesi T.S:Tedavi sonrası *Hastaya düşük doz ACTH uyarı testi yapıldı, pik kortizol yanıtı 25 mcg/dl saptandı. **Lomber omurganın (L1-L4) KMY'si değerlendirildi. Hastaların sonuçları Türk çocuklarında boy ve cinsiyete göre düzeltilmiş z-skorlarına dönüştürüldü.*

P1-014 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Global gelişim geriliği ve boy kısalığı nedeniyle "Kleefstra sendromu 2" tanısı alan hastada daha önce bildirilmeyen diyabet ve büyüme hormonu eksikliği birlikteliği

Esin Karakılıç Özturan[1], Umut Altunoğlu[2], Ayşe Pınar Öztürk[1], Aslı Derya Kardelen Al[1], Melek Yıldız[1], Şükran Poyrazoğlu[1], Firdevs Baş[1], Feyza Darendeliler[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Pediyatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Kleefstra sendromu2 (MIM:617768) nadir görülen entellektüel yetersizlik, konuşma geriliği, küçük vücut yapısı, mikrosefali, orta yüz hipoplazisi, skolyoz ile karakterize bir durumdur. KCMT2 geni monoallelik fonksiyon kaybettiren mutasyonları veya intragenik delesyonları bu tablodan sorumludur. Bu bildiride, Kleefstra sendrom 2 tanısı alan olgumuz sunulacaktır. OLGU: Boy kısalığı nedeniyle 10 7/12 yaşta getirilen hasta G4P3 anneden miadında 2200 gr (-2.9 SDS) ağırlığında SGA olarak doğmuş ve postnatal 1 hafta hastanede yatışı olmuştu. Nöromotor gelişimi yaşına göre geri seyretmişti (baş tutma 4 ay, desteksiz oturma 9 ay, yürüme 2,5 yaş, kelime söyleme 3 yaş, cümle kurma 4 yaş); global gelişim geriliği nedeniyle nöroloji, bilateral vezikoüretral reflü (VUR) nedeniyle üroloji biriminden izlemdeydi. Anne baba arasında akrabalık yoktu, 2 erkek kardeşi sağlıklıydı. Teyze ve dayı minyon yapıda ve hafif mental gerilik mevcuttu. Fizik muayenesinde belirgin tübüler burun, hafif yüksek damak, filtrumda kısalık, retrovert yerleşimli kulaklar, 4.-5. parmaklarda brakidaktili ve skolyozu mevcuttu. Gelişte ağırlık 17.1kg (-3.4 SDS), boy 118.4 cm(-3.5 SDS), başçevresi 48.1 cm(-3.4 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 12.2 kg/m2 (-3.1 SDS), oturma yüksekliği/boy 0.51, puberte Tanner evre 1, hedef boy 150.4 cm(-2.0 SDS) idi. Mental durum hafif geriydi, özel eğitim almaktaydı. Sistemik muayene normal, kronik hastalık tetkiklerinde özellik yoktu. Karyotip 46,XX idi. Yıllık büyüme hızı (YBH) 4.6 cm/yıl olması üzerine büyüme hormonu (BH) uyarı testleri yapıldı, yanıt yetersiz saptandı (Klonidin pik BH 4.55 ng/mL, L-dopa pik BH 0.08 ng/mL). Sella MRI normaldi. BH tedavisi 12 yaşta, 35 µg/kg/gün dozunda başlandı; ilk yıl YBH 6.5 cm'di ve puberte (Tanner 2) yeni başlamıştı (12 9/12 yaş). İkinci ve 3. yıl YBH sırasıyla 4.7 cm, 4.8 cm olarak saptandı. BH dozu, YBH düşük olması nedeniyle 45 µg/kg/gün olarak artırıldı.Tedavi altında IGF-I düzeyleri yaşına göre normal aralıkta seyretti. Ancak doz artırımına rağmen YBH 4 cm/yıl olması nedeniyle 15 5/12 yaşta BH tedavisi sonlandırıldı. BH tedavisinin kesildiği bu dönemde hastanın menarşı oldu, ancak izleminde adetleri düzensiz seyretti. İzlemde, BH kesildikten sonra bozulmuş açlık glukozu olması nedeniyle OGTT yapıldı, 0.dk glukoz 75 mg/dl, insülin 8.21 5 uU/ml, C-peptit 2.25 ng/ml, 2. saat glukozu 198 mg/dl, total insülin 323.5 uU/ml saptandı. Diyabet taramasında diyabet otoantikorları negatifti; babada diyabet öyküsü olması nedeniyle yapılan MODY gen analizinde patoloji saptanmadı. Hba1c %5.2 ve sürekli glukoz monitorizasyonunda kan şekerlerinin normal aralıkta olması nedeniyle tedavisiz takip yapıldı. Son değerlendirmedeki (18 yaş) boy 144.3 cm(-3.4 SDS), ağırlık 28.6 kg (-6.8 SDS), baş çevresi 50.7 cm (-4.3 SDS), VKİ 13.7 kg/m2 (-6.9 SDS), OY/boy 0.51, kulaç 144.1 cm, puberte Tanner evre 5 olarak saptandı. Dismorfik bulguları, orantısız boy kısalığı, büyüme gelişme ve nöromotor geriliğinin olan hastaya a-CGH yapıldı, 7q36.1 bölgesinde KCMT2 geninde kapsayan 3078 kbp'lık kayıp saptandı. KCMT2 gen delesyonu nedeniyle olgumuza Kleefstra sendromu 2 tanısı koyuldu. SONUÇ: Kleefstra sendromu 2 tanısı alan olgumuzda saptanan BH eksikliği daha önce bildirilmemiş olup yüksek doz BH tedavisine rağmen yeterli uzama sağlanamamıştır. Olgumuzda saptanan ve daha önce bildirilmeyen bir diğer özellik de ağır bozulmuş glukoz tolerans bozukluğu ve hiperinsülinemidir. Şu an için tedavisiz izlemi devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: KCMT 2 gen, boy kısalığı, büyüme hormonu, insülin direnci

P1-016 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Klinefelter sendromu olan hastalarda antropometrik ölçümlerin erken tanı açısından değeri

Mine Şükür[1], Aslı Derya Kardelen Al[1], Deniz Özbay[2], Ayşe Pınar Öztürk[1], Esin Karakılıç Özturan[1], Melek Yıldız[1], Şükran Poyrazoğlu[1], Firdevs Baş[1], Feyza Darendeliler[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İstanbul

GİRİŞ: Fazladan bir X kromozomunun neden olduğu Klinefelter sendromu(KS), erkeklerde en sık görülen kromozom bozukluklarından biridir. Tüm dünyada sıklığı 15/10.000 olarak bildirilmektedir. KS hastalarının fenotipi çok değişken olmakla birlikte önikoid vücut yapısı, uzun bacaklar ve orantısız uzun boy olabilmektedir. Hekimler arasında da KS farkındalığının az olması nedeniyle hastaların çoğu tanısız kalmaktadır. AMAÇ: Bu çalışmada KS tanılı hastalarda vücut ölçümleri ve oranlarının değerlendirilmesi ve erken tanıda vücut oranlarının yararının değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalar ve YÖNTEM: KS tanılı 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Kesitsel bir çalışma olup, hastaların yaş, doğum ağırlığı ve boyu, gestasyon haftası ve karyotipleri kaydedildi. Antropometrik ölçümler [boy, ağırlık, baş çevresi, oturma yüksekliği(OY), OY/Boy oranı, sol alt ve üst bacak, sol üst ve ön kol ve kulaç uzunluğu, biiliak uzunluk, bel ve kalça çevresi] alındı. Hedef boy, vücut kitle indeksi(VKİ), kulaç-boy farkı, Vervaeck katsayısı [(ağırlık+göğüs çevresi)/Boyx100], Manourier skelik indeksi [(bacak uzunluğu/oturma yüksekliği)x100] hesaplandı. Ölçümlerin ulusal verilere göre SDS hesapları yapıldı. Vervaeck katsayısına göre de çok zayıf yapı(£%82.5), zayıf yapı(%82.5-84.9), orta yapı(%85-87.9), iyi yapı(%88-90.9), güçlü yapı(%91-93.9) ve çok güçlü yapı(≥%94) olarak sınıflandı. Manourier skelik indeksine göre ise braşiskelik (OY göre kısa bacak)(£%87.92), mezaskelik (normal bacak)(%87.93-92.06) ve makroskel (uzun bacak)(≥%92.07) olarak gruplandı. BULGULAR: Hastaların başvuru sırasındaki median yaşı 4,3(alt-üst sınır; 0,1-12,7) yıl idi ve başvuru sırasında tüm hastalar prepubertaldi. Bir hasta SGA, diğer hastalar ise AGA olarak doğmuşlardı. Boy SDS median değeri -0,3(-1,6ve3,1) idi. Başvuru sırasında hastaların %19 'unun boyu >2SDS, %50'sinin -1ve2 SDS arasında, %31'inin -1 ve -2 SDS arasında idi. Ağırlık SDS medianı -0,8(-1,8ve2,2), VKİ SDS medianı -0,5(-1,8ve2,4) idi. VKİ SDS'ye göre bir hasta obez, kalan hastalar ise normal VKİ'ye sahip idi. Baş çevresi SDS medianı -1,3(-3,8ve0,1) ve dört hastanın mikrosefalisi vardı. OY SDS median değeri [-0,8(-2,1ve0,7)] normaldi ancak OY/Boy SDS median değeri [-2,1(-3,7ve0,6)] düşük bulundu. Altı hasta ortalama 12,9±1,7 yaşında puberteye girdi. Son değerlendirmede ise hastaların median yaşı 12 (5,2-20,3) yıl idi. Boy SDS medianı 0,6 (-1,6ve2,0) idi. Hastaların %6'sının boyu >2SDS, %81'inin -1ve 2 SDS arasında, %13'ünün -1 ve -2 SDS arasında idi. Hedef boy SDS'leri normal aralıkta idi ve medianı -0,8 (-1,8ve0,5) idi. VKİ SDS medianı -0,8 (-5,0ve2,4); VKİ SDS'ye göre hastaların %6'sı obez, %25'i aşırı zayıf ve kalan hastalar da normal VKİ'ye sahip idi. Baş çevresi SDS medianı -1,2 (-4,2ve0,7) ve %25 hastanın mikrosefalisi vardı. OY SDS medianı -0,3 (-2,4ve0,8), OY/Boy SDS medianı ise -0,9 (-1,7ve0,7) saptandı. Kulaç-boy farkı SDS medianı ise -0,1 (-0,3ve0,8) ve normal idi. Son boy ve hedef boy SDS farkı medianı 1,6 (-1,1ve3,1) olarak bulundu. Bel çevresi SDS medianı 1,3 (-0,3ve1,9), Vervaeck katsayısına göre beş hasta çok zayıf, bir hastada zayıf yapılıydı. Manourier skelik indeksine göre hastaların %37,5'i makroskelik idi. SONUÇ: KS tanılı hastalarda başvuru sırasında %19'unda uzun boy, bunun yanında %25'inde mikrosefali mevcut idi. OY SDS normal ancak OY/Boy oranı düşük idi. İlerleyen dönemde hastaların %6'sında uzun boy vardı ve OY/Boy oranı düzelmişti. Kapsamlı vücut oranları bir takım indeksler ile değerlendirildiğinde KS'lu vakalarda çok zayıf yapılı ve makroskelik olma oranı çok yüksekti. Çalışmamızda boya göre düzeltildiğinde rölatif mikrosefali olan erkek çocuklarda ve/veya zayıf çocuklarda boy ve gövde oranları normal olsa da Klinefelter sendromu düşünmek gereğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: antropometri, boy, Klinefelter sendromu, oran

P1-017 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Cinsiyet hoşnutsuzluğunun nadir bir nedeni: ''Turner mozaisizmi: Üç olgu''

Seda Erişen Karaca[1], Recep Eröz[2], Ilknur Arslanoglu[1]
[1]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

AMAÇ: Cinsiyet hoşnutsuzluğu; doğumda belirlenen cinsiyet ile cinsiyet kimliğinin uyuşmaması nedeniyle yaşanılan sıkıntıdır. Cinsiyet gelişim bozuklukları ise doğuştan gelen kromozomal, gonadal veya anatomik olarak cinsiyetle ilgili bedensel özelliklerin atipik olduğu durumları kapsamaktadır. Cinsiyet gelişim bozuklukları tanısı konulan kişilerde cinsiyetinden hoşnutsuzluğun %5 oranında eşlik ettiği bildirilmiştir. Kromozom analizi ile tanı konulabilecek cinsiyet gelişim bozuklukları içerisinde 46,XY cinsiyet gelişim bozuklukları, 46,XX cinsiyet gelişim bozuklukları, testiküler ve karma gonadal disgeneziler, Turner Sendromu, Klinefelter Sendromu yer almaktadır. Cinsiyetinden hoşnutsuz bireylerde, çoğunlukla karyotip analizi bakılarak yapılan çalışmalarda ise kromozom anomalisi oranının çok düşük bir oranda olduğu bildirilmektedir. Turner Sendromu (TS), X kromozomunun tümü ya da bir bölümünün yokluğu sonucu oluşan genetik bir bozukluktur. Bazı hastalara doğumda dismorfik bulgular nedeniyle erken yaşlarda tanı konabilse de, klinik bulguları silik olan olgular çocukluk, ergenlik ya da daha geç yaşlara kadar tanı alamayabilir. TS hastalarının yaklaşık % 50'sinde 45,X0 karyotipi vardır. En sık (%15) görülen mozaisizm 45,X/46,XX dir. Bu hastalar tipik TS özelliklerinden ziyade normal bir fenotipe sahip olabilir. 45,X/46 XX/47,XXX karyotip, TS nin %1-2 sinde görülür. Mozaik olgularda puberte bozuklukları, polikistik over sendrom, ve yineleyen düşükler görülebilmektedir. Konuşma ve motor gelişim, öğrenme bozuklukları, davranışsal bozukluklar görülebilmekle birlikte, cinsiyet hoşnutsuzluğu sık rastlanan bir bulgu değildir. Bu olgu serisinde cinsiyet hoşnutsuzluğu nedeni ile başvuran ve Turner mozaisizmi saptadığımız üç olgunun fenotip ve genotip özelliklerini irdeledik. GEREÇ YÖNTEM: Hastaların rutin hormon ve biyokimyasal tetkikleri, pelvik USG değerlendirilmesi yapıldı. Kromozom analizi için periferik kan kültürü yöntemi uygulandı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları tripsin Giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı. Kromozom analizi normal olan hastalar; mozaiklik varlığının ve SRY pozitifliğinin değerlendirilmesi amacıyla FISH çalışması ile 500 interfaz hücresi floresan mikroskopta incelendi. Ek anomalilerin tespiti amacıyla Renal USG, EKO, Trombofili paneli yapıldı. BULGULAR: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1 de verilmiştir. Hastaların başvuru yaşları: 1.OLGU: 12 yaş 4 ay, 2. OLGU: 15 yaş 9 ay, 3. OLGU: 17 yaş 3 aylık idi. Ortak başvuru yakınması; kedini erkek gibi hissetme, hemcinslerinden hoşlanma, kadın olmak ile ilgili olumsuz düşünceler, kadınsı vücut hatlarından rahatsız olma, erkek vücuduna sahip olmak istemekti. Her 3 olgumuzda da yakınmalar ergenlik döneminden itibaren belirgin hale gelmekle beraber, 3. Olgumuzda çocukluk döneminden itibaren mevcuttu. Her 3 olgumuz da Turner stigmatlarını taşımamaktaydı, adet düzensizliği ve hafif hirsutizm yakınmaları mevcuttu. Vücut yapıları gynecoid idi. Olgu 3 te FISH yönteminde te nadir bir mutasyon olan 45,X/46 XX/47,XXX saptandı. Aynı hastada trombofili panelinde MTHFR C677T homozigot ve PAI-I:4G-5G mutasyonu tespit edildi. SONUÇ: Literatürde; geniş cinsiyet hoşnutsuzluğu serilerinin kromozom analizinde mozaik TS çok az sayıda bildirilmiştir. Bu hastalarda fenotip normal olsa bile Turner mosaisizmi olabileceği düşünülmelidir, bu hastaların erken dönemde fark edilmesi Turner sendromunda görülen diğer anomalilerin tespit edilmesi ve buna yönelik tedavi başlanmasına olanak sağlayabilir. Klinik olarak şüphe duyulan vakalarda karyotip analizi normal olsa bile FISH yöntemi ile doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: cinsiyet hoşnutsuzluğu, turner sendromu, polikistik over sendromu

Cinsiyet hoşnutsuzluğu olan hastaların laboratuvar bulguları ve ek özellikleri

	OLGU 1	OLGU 2	OLGU 3
YAŞ	15 yaş 9 ay	12 yaş 4 ay	17 yaş 3 ay
BOY (SDS)	1.8	0.13	1.6
VKİ (SDS)	2.26	0.57	0.23
Menarş başl yaşı	12	11	13
FSH	6.65	4.86	7.58
LH	10.16	6.34	5.18
E2	55.5	84	58
Kromozom Analizi	46XX	45,X(4)/46 XX(146)	46,XX
FISH	45,X(8)/ 46 XX(490)/47,XXX(2)		45XO(6)/46XX(294)
Turner stigmatları	Yok	Yok	Yok
Hirsutizm	Hafif	Hafif	Hafif
EK PATOLOJİ	MTHFR C677T homozigot mutasyonu ve PAI-I:4G-5G mutasyonu	Biküspit aorta	Nefrolitiazis

P1-018 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

46,XY Cinsel Gelişim Bozukluğu Nadir Nedeni: WWOX Gen Mutasyonu

Gülşah Taş[1], Yasemin Denkboy Öngen[2], Erdal Eren[2], Ali Topak[3], Özgecan Demirbaş[2], Ömer Tarım[2], Halil Sağlam[2]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD. BURSA
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinoloji BD. BURSA
[3]T.C SBU Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,Bursa

GİRİŞ

46,XY cinsiyet gelişim bozukluğu (46,XY CGB), hafif yada ağır hipospadiyas, azalmış sperm üretimi,disgenetik testis, bifit skrotumdan; matür uterus ve fallop tüplerinin olduğu dış genitalin tamamen dişi cinsiyet gibi göründüğü geniş bir kliniğe sahiptir. Sıklıkla sekonder sex karakterilerinin gelişiminin gecikmesi ile puberte döneminde tanı alırlar. 46 XY CGB etiyolojisinde androjen sentez ya da etki kusuruna neden olan gonadotropin eksikliği, testosteron sentez defekti, LH reseptör defekti, 5 alfa redüktaz eksikliği, antimülleryan hormon sentez/etki kusurları ya da tam/parsiyel gonadal disgenezi, gonadal regresyon, ovotestiküler CGB ya da çeşitli sendromlar (WAGR, Denny Drash Sendromu vb.) bulunmaktadır. Burada hipospadiyas ile başvuran olguda etki mekanizmasının henüz tam bilinmediği, literatürde 46,XY CGB'na sebep olabileceği düşünülen ancak daha önce fazla olgu tanımlanmamış olan WWOX geninde mutasyonlu olgu sunulmuştur.

OLGU

Prematür doğum öyküsü olan 7 aylık erkek olgu tarafımıza hipospadiyas nedenli yönlendirildi. Ek endokrinolojik şikayeti bulunmaya olguda fizik muayenede ağırlık ve boy persentilleri -2 SDS altında baş çevresi persentili -1 SDS, sağ testis skrotumda 1 cc, sol testis inguinal kanalda 1 cc, gerili penis boyu 2 cm (<3 persentil), skrotal hipospadiyas, belirgin kordisi mevcuttu. Dış merkez 1. ay tetkiklerinde FSH 1,9 IU/ml, LH 5,38 IU/ml, total testosteron 1,69 ug/L, DHEAS 1668 μg/dL(yüksek) ve 17-OH progesteron 0,559 ng/mL olarak sonuçlanmıştı. Tarafımızca yapılan tetkiklerinde FSH 1,41 IU/ml, LH 1,05 IU/ml, Total testosteron 1,12 ug/L, DHEAS 48 μg/dL (normal) sonuçlandı. Pelvik USG'de uterus ile uyumlu görünüm saptanmadı, testisler bilateral ingüinal kanalda görüldü. Kromozom analizi SRY(+),XY olarak saptandı. Hastada testosteron yanıtını değerlendirmek için 3 ay intramusküler düşük doz (25 mg) testosteron tedavisi verildi. Kontrolde gerili penis boyu 3 cm olarak ölçüldü. Yapılan cinsiyet gelişim bozukluğu genetik panelinde WWOX geninde c.82G>A (p.Ala28Thr) missense homozigot mutasyon saptanmıştır. HGMD'de bildirilmemiştir. Bu değişim ClinVar'da patojenitesi tartışmalı olarak bildirilmiştir. Olguda 46XY CGB bulunması nedeniyle bu değişimin patojenik olması öngörülmektedir. Olgunun takibi çocuk cerrahisi ve tarafımızca devam etmektedir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

WWOX geni 16. kromozomda yer alan şüpheli bir tümör baskılayıcı gendir. Amino terminalinde streoid metabolizmasında etkili olduğu düşünülen oksidoredüktaz alanı mevcuttur. Hipofiz, testis ve overler gibi endokrin organlarda WWOX ekspresyonu yüksektir. Bundan dolayı gonadotropin ve seks-steroid sentezinde görevli olabilir. Mutant reseptörlerde yapılan fonksiyonel çalışmalar ve üç boyutlu modelleme yöntemleri, androjenlerin etki mekanizmalarının anlaşılmasında faydalı bilgiler sunmaktadır. CGB'da, cinsiyet tayini, tümör riski nedeniyle gonadektominin zamanlaması, hasta ve aileye genetik ve psikolojik danışma verme süreci, hastalığın yönetiminde en önemli konulardır. Bu bağlamda, CGB'da moleküler genetik tanının yeri tedaviye sağlayacağı katkı nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Olgumuzda cinsiyet gelişm bozukluğu nedenli yapılan genetik çalışma sonucu WWOX geninde c.82G>A (p.Ala28Thr) missense homozigot mutasyon saptanmıştır. ClinVar'da patojenitesi tartışmalı olarak bildirilmiş olmasına rağmen bu değişimin patojenik olması öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: cinsiyet gelişim bozukluğu, hipospadias, wwox

P1-019 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Hiperkalsemi ve nefrokalsinozis ile başvuran atipik CLDN16 mutasyonu

Mehmet Eltan[1], Zehra Yavaş Abalı[1], Ayberk Türkyılmaz[2], Tarık Kırkgöz[1], Sare Betül Kaygusuz[1], Tuba Seven Menevşe[1], Büşra Gürpınar Tosun[1], Didem Helvacıoğlu[1], Ahmet Arman[2], Tülay Güran[1], Şükrü Hatun[3], Abdullah Bereket[1], Serap Turan[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet BD, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, İstanbul
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet BD, İstanbul

Giriş CLDN16, henle kulpunun çıkan kalın kolunda bulunan ve parasellüler kalsiyum ve magnezyum transportunda görevli Claudin 16 tight-junction proteinini kodlar. CLDN16 genindeki biallelik fonksiyon kaybı mutasyonları "Hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile birlikte familyal hipomagnezemi tip 1 (FHHNC Tip 1)" e yol açar. Renal magnezyum ve kalsiyum atılımında artış, bilateral nefrokalsinozis ve progresif böbrek yetmezliği ile karakterize olan bu hastalıktabaşvuru şikayetleri tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, çok su içme, çok idrara çıkma, ve büyüme geriliğidir Olgu 9 yaş 9 aylık kız hasta hiperparatiroidi ve paratiroid hiperplazisi ön tanıları ile kliniğimize refere edildi. Akrabalığı olmayan anne ve babadan zamanında 3150 g doğduğu öğrenilen hastanın ilk olarak 5.5 aylıkken tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve tartı alımında yetersizlik nedeni ile hastaneye başvurduğu öğrenildi. Yapılan laboratuar tetkiklerinde hiperkalsemi ve hiperkalsiüri [Ca:12.2 mg/dL (8.7-11 mg/dL), PO4:4.5 mg/dL (5-7.8 mg/dL), ALP:470 U/L (116-450 U/L), PTH:55 ng/L (15-65 ng/L), Cr:0.39 mg/dL (0-0.42 mg/dL), spot idrar ca/cr:1.14 (0.03-0.8 mg/mg)] ve renal USG'de bilateral nefrokalsinozis saptanan hastaya oral hidrasyon ve potasyum sitrat tedavisi başlandığı öğrenildi. Takibinde parathormon ve kalsitonin yüksekliği [PTH:213 ng/L, Kalsitonin:169 pg/ml (0-10 pg/ml)] olan hastanın; yapılan boyun usg ve paratiroid sintigrafisinde adenom/hiperplazi şüphesi olması, takiplerinde renal fonksiyonlarının progresif kötüleşmesi (Cr:0.84 mg/dL) ve PTH yüksekliğinin (PTH:487 ng/L) devam etmesi üzerine 2.5 yaşında subtotal paratiroidektomi yapıldığı ve patoloji sonucunun hiperplazi ile uyumlu olduğu öğrenildi. Cerrahi sonrası hiperkalsiürisi devam eden hastaya hidroklorotiazid başlandığı ve sonrasında, PTH yüksekliğinin de devam etmesi üzerine, yaklaşık bir yıl sinekalset tedavisi aldığı belirtildi. Hastanın muayenesinde boy 138.9 cm (2.0 SDS), ağırlık 28.2 kg (-0.5 SDS) saptandı. Soy geçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde patoloji saptanmadı. Puberte muayenesi Tanner evre 2 idi. Kliniğimize ilk başvurusunda tetkiklerinde; Ca: 9.4 mg/dL, PO4: 5.2, Mg: 1.4 (1.8-2.6 mg/dL), ALP: 342, 25OHD: 24.58 ug/L (30-100 ug/L), PTH: 220.8 ng/L, Cr: 1.48, spot idrar Ca/Cre: 0.39 saptandı. Renal USG evre 2-3 medüller nefrokalsinozis ile uyumluydu. Mevcut klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile değerlendirilen ve FHHNC Tip 1 düşünülen hastada CLDN16 geninde p.Gly239Arg(c.715G>A) ve p.Cys120*(c.360C>A) mutasyonları birleşik heterozigot saptandı. Süt çocukluğu döneminde hastada hipomagnezemi (Mg:1.3 mg/dL) saptandığı ve hastaya kısa dönem oral magnezyum desteği verildiği hasta raporlarında tespit edildi. Sonuç Otozomal resesif geçişli FHHNC Tip 1 nadir bir hastalık olması ile birlikte hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisi olan hastaların hipomagnezemi açısından değerlendirilmesi erken ve uygun tedavi açısından önemlidir. Ayrıca hipomagnezeminin kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) aracılığı ile PTH yüksekliği ve PTH direncine yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: CLDN16, Hiperparatiroidi, Hipomagnezemi,Nefrokalsinozis

P1-020 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Ailesel Hiperkolesterolemi Olgularımızın Fenotipik ve Genetik Özellikleri

Erdal Kurnaz[1], Ayberk Türkyılmaz[2], Atilla Çayır[1]
[1]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Erzurum
[2]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbı Genetik Bölümü, Erzurum

Ailesel Hiperkolesterolemi Olgularımızın Fenotipik ve Genetik Özellikleri
GİRİŞ: Ailesel hiperkolesterolemi (AH) düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) yüksekliği, ksantelazma, ksantoma ve erken yaşta gelişen aterosklerozis ile karakterize genellikle otozomal dominant olmakla birlikte otozomal resesif ağır formunun da görülebildiği genetik bir hastalıktır. Heterozigot AH; 1/200-1/500 sıklıkta, homozigot AH; 1/1.000.000 sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir. LDL reseptörü (LDLR, en yaygın), apolipoprotein B (APOB), proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) ve LDL reseptör adaptör protein (LDLRAP1) gen mutasyonları en sık ilişkili olanlardır. Olması gerekenden daha az tanı alınır ya da tanı genellikle gecikir. Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında çocukluk döneminde AH tanısı alan olgular sunulacak ve çocukluk dönemindeki olgularda farkındalığın arttırılması, hastalığın kliniği ve moleküler mekanizması ile ilgili bilgiler tartışılacaktır. MATERYAL-METOD: Bu çalışmada yüksek total kolesterol ve LDL düzeyine sahip, klinik ve genetik olarak AH tanısı doğrulanmış 10 aileden toplam 17 olgunun verileri tıbbi kayıtlardan toplandı. LDRL geninin taranması yeni nesil dizileme yöntemi ile gerçekleştirildi. BULGULAR: Olguların lipid düzeylerine çoğunlukla ailede yüksek lipid değerlerine sahip bireylerin olması sebebiyle bakılmıştı. Bunun dışında rastlantısal ve obezite nedeniyle araştırılırken tanı alan olgular mevcuttu. Olguların yaşları 9.13±4.77 yıl, kiloları -0.90±1.44 SDS, boyları -0.44±0.96 SDS, vücut kitle indeksleri -0.92±1.35 SDS idi. Kan lipid ortalamaları; total kolesterol 314.35±47.41 mg/dl, LDL 237.29±50.98 mg/dl, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) 57.82±11.66 mg/dl, trigliserid 100.00±33.82 mg/dl şeklindeydi. Tüm olgulara yaşlarına uygun oranda karbonhidrat, protein ile beraber uygun oranda azaltılmış yağ içerikli diyet ve büyük olgularda yaşam tarzı değişikliği önerildi. İlaç tedavisi olarak atorvastatine (Ator®), balık yağı, kolestiramin gibi olguların yaşına uygun tedaviler tercih edildi. Ailesel hiperkolesterolemi açısından olguların tümünde LDLR geninde daha önce literatürde hastalık yapıcı olarak tanımlanmış 7 farklı mutasyon saptandı. Tüm mutasyonlar, LDLR proteinin Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) prekürsör homoloji domainindeydi. Proteinin bu bölgesinde yer alan mutasyonlar LDL reseptörünün endoplazmik retikulumdan golgiye taşınmasını (Class 2) ve/veya tekrar endozoma dönüşünü (Class 5) bozmaktadır. Tartışma ve SONUÇ: Çocukluk çağında sekonder dislipidemi nedenleri ekarte edildikten sonra özellikle ailesinde yüksek lipid düzeylerine sahip bireylerin AH açısından taranması erken tanı, uygun ve etkin genetik danışma ile tedaviye olanak sağlayacaktır. Ayrıca ileriki dönemlerde gelişebilecek kardiyovasküler olayları engelleyerek, yaşam beklentisi ve kalitesini artıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Ailesel hiperkolesterolemi, Dislipidemi, LDRL geni

P1-021 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Parsiyel Pankreatik Agenezi ve Sendromik Hipopituaritizm

Sare Betül Kaygusuz[1], Esra Arslan Ateş[2], Tarık Kırkgöz[1], Mehmet Eltan[1], Zehra Abalı[1], Didem Helvacıoğlu[1], Tuba Menevşe[1], Büşra Tosun[1], Engin Tutar[3], Burcu Volkan[3], Davut Tüney[4], Serap Turan[1], Abdullah Bereket[1], Tülay Güran[1]
[1]Marmara Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İstanbul
[3]Marmara Üniversitesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul
[4]Marmara Üniversitesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

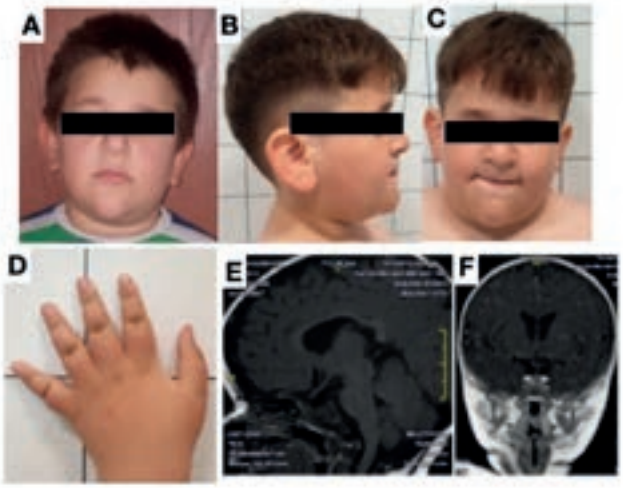
Giriş
Forkhead box A2 (FOXA2) ön bağırsak yapıları, pancreas ve santral sinir sistemi gelişimde önemli rolü olan erken dönem bir transkripsiyon faktörü olup homozigot fonksiyon kaybı hayatla bağdaşmamaktadır. Kliniğimizde sendromik hipopituaritizm nedeni ile takipli hastamızı literatürde nonsense FOXA2 mutasyonu ve pankreas aganezisi görülen tek hasta olması nedeni ile sunduk.

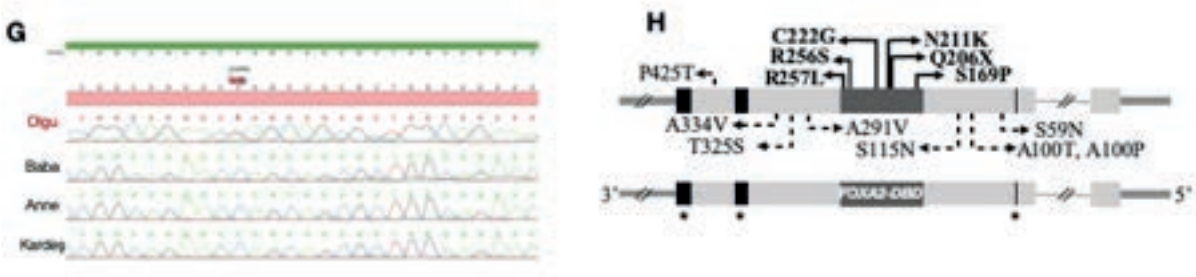
Olgu
Üç aylık erkek hasta tarafımıza tekrarlayan hipoglisemi atakları nedeni ile başvurdu. Özgeçmişinde term, 3690gr olarak doğum sonrası 6. saatte ciddi hipoglisemi (venöz glukoz: 5mg/dl) öyküsü mevcuttu. Taburculuk sonrası kardiyovasküler kollaps nedenli acil başvurusunda kan şekeri ölçülemeyecek düzeyde düşük, eş zamanlı tetkikleri hipopituitarizm ve hiperinsulinizm ile uyumlu idi (kortizol: 3mcg/dl, büyüme hormonu: 0.6 mcg/L, b-hidroksi bütirat 0.3 mmol/L, insulin 1.2 mU/L). Hormon replasman tedavileri (büyüme hormonu, hidrokortizon) başlanan hastanın ayrıca bakılan TSH ve PRL düzeyleri de düşük olarak saptandı (TSH: 7mU/L (1.12-8.21); sT4:0.61 ng/dl (0.71-1.96); PRL: 4.64 ng/ml). Muayenede boy -1.19 SDS, kilo -1.56 SDS olarak saptandı. Bilateral kriptorşidi, mikropenis ve mental gelişim geriliği mevcuttu. Eller kare biçimli idi ve konik parmak görünümü mevcuttu. Hastanın ayrıca geniş burun kökü, düz filtrum, displastik antevert kulak yapısı, ince üst dudağı mevcuttu (figür 1 A-D). Panhipopituitarizmi olan hastanın çekilen hipofiz MRG' de hipoplastik ön hipofiz, sella turcica ve stalk gözlendi, arka hipofiz gözlenmedi (figür 1E-F). Hipertransaminazemi nedenli çekilen batın ultrasonografisinde polispleni, ileri inceleme amaçlı değerlendirilen batın MRG'de abdominal heterotaksi (orta hat yerleşimli karaciğer, situs inversusu abdominalis), dorsal pankreatik agenezi, retroaortik sol renal ven ve inferior vena cava azygos ven devamlılığı saptandı. İzleminde 2 yaşında epilepsi, 5 yaşında diabetes insipidus tanısı aldı 5.66 yaşında postprandiyal hiperglisemisi saptanan hastanın HbA1c değeri üst sınırda (5.7%) saptandı, otoantikorları negatif olan hastanın oral glukoz tolerans testinde bozulmuş glukoz toleransı gözlendi. Hastada gastrointestinal sistem anomalisi ve hipopituitarizm birlikte görülmesi nedeni ile FOXA2 geninde defekt düşünüldü; sanger dizileme yöntemi kullanılarak FOXA2(NM_021784.4) geninde novel nonsense mutasyon (c.616C>T; p.Gln206Ter) saptandı(figür 1 G). Tanımlanan mutasyonun fonksiyonel çalışmaları devam etmekte. Hastanın klinik ve laboratuar bulguları literatürde daha önce tanımlı hastalarla karşılaştırmalı olarak tablo 1 de özetlenmiştir.

Tartışma
Literatürde FOXA2 gen defektine bağlı sendromik panhipopituaritizm tanımlı 5 hasta mevcuttur. Hipopituaritizme en sık eşlik eden anomali gastrointestinal sistem anomalisi olmakla birlikte FOXA2'nin erken dönem transkripsiyon faktörü olması nedenli multisisitem tutulum tanımlanmıştır. Tanımlanan 2 hastada persistan hiperinsulinizm, 1 hastada otoantikor negatif insulinopenik diyabet mevcuttur. Hastamızda yenidoğan döneminde hiperinsulinizm ve sonrasında bozulmuş glukoz toleransı gelişmesi FOXA2 geninin insülin sekresyonunda görevli gen regülasyonunda rol aldığı da göz önüne alındığında MODY fenotipi ile benzerlik göstermektedir. Saptadığımız mutasyon genin DNA-bağlama bölgesinde yer alıp gen aktivitesini büyük oranda sağlayan bu bölgenin tamama yakınının kaybedildiği trunke protein oluşumuna yol açmaktadır, hastamızda bu nedenle pankreatik agenezi geliştiği düşünülmektedir. Mevcut pankreatik agenezi hiperinsulinizm bulgularını maskelemiştir. İlginç olarak literatürde tanımlı missense mutasyon taşıyan 5 hastanın mutasyonları da genin DNA-bağlanma bölgesinde yer almaktadır (figür 1 H). Özellikle gastrointestinal sisitem anomalisinin eşlik ettiği sendromik hipopituaritizm olgularında FOXA2 mutasyonu akılda bulundurulmalı, mutasyon saptanan hastalar erken dönemde hiperinsulinizm, ilerleyen yaşlarda diyabet gelişimi açısından izlem altında olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: FOXA2, abdominal heterotaksi, pankreatik agenezis, sendromik hipopituaritizm, hiperinsulinizm

Figür 1





Olgunun klinik ve radyolojik bulguları (A-F), segregasyon analizi (G), literatürde tanımlanan FOXA2 mutasyon ve varyasyonları (H)

Tablo 1: FOXA2 varyant tanımlı hastaların klinik bulguları

	Giri et al. 2017	Vajravelu et al.2018	Boda et al. 2018	Stekelenburg et al. 2019	Dines et al. 2019	Olgu
Yaş (yıl)	5	2.16	1.33	9	1.16	7.25
Cinsiyet	K	K	K	E	E	E
FOXA2 varyant	c.505T>C (S169P)	c.770G>T (R257L)	c.664T > G (C222G)	c.633C>A (N211K)	c.766C>A (R256S)	c.616C>T (Q206X)
Hipopituitarizm	+	+	+	+	+	+
Pituiter hipoplazi (MRG)	+	+	+	+	+	+
Disglisemi	Persistan hiperinsulinizm	Persistan hiperinsulinizm	Transiyent hiperinsulinizm	Diyabetes mellitus	Transiyent hiperinsulinizm	Bozulmuş glukoz toleransı
Dismorfizm	+	+	-	-	+	+
Gastrointestinal Bulgu	+	Belirtilmemiş	+	+	+	+
Kardiyovasküler Bulgu	+	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	+	+	+
Nörolojik Bulgu	+	Belirtilmemiş	+	Belirtilmemiş	+	+

P1-022 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

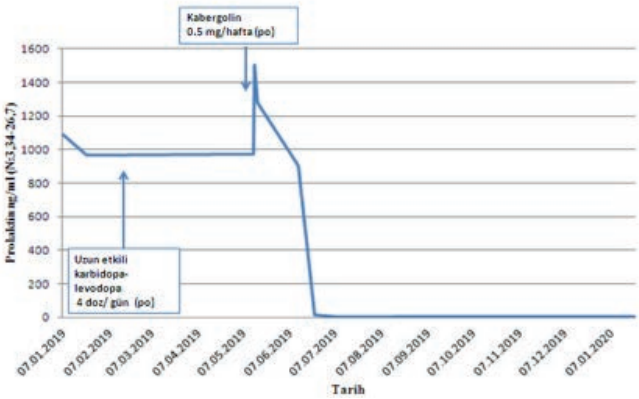
Malign Fenilketonüri Tanılı Olguda İzlem Sırasında Gelişen Hiperprolaktinemi ve Makroprolaktinoma

Fatma Özgüç Çömlek[1], Hümeyra Yaşar Köstek[1], Melike Yucal[2], Gülden Gökçay[3], Emine Dilek[1], Filiz Tütüncüler Kökenli[1]
[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı- Edirne
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı- Edirne
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı- İstanbul

GİRİŞ: Tetrahidrobiopterin (BH4) eksikliğine bağlı gelişen klinik tabloya malign hiperfenilalaninemi (MHFA) denir. BH4, dopamin ve serotonin yapımında gerekli olan tirozin ve triptofan hidroksilaz enzimlerinin kofaktörüdür. Bu enzim eksiklikleri nedeniyle oluşan dopamin eksikliği prolaktin (PRL) düzeyinde artışa yol açarak hiperprolaktinemi gelişimine neden olabilir. Burada prematüre adrenarş tanısı ile izlenen ve izlem sırasında hiperprolaktinemi ve hiperprolaktinemiye ikincil makroprolaktinoma gelişen MHFA tanılı bir olgu sunulmuştur. OLGU: On üç yaşında kız olgu, prematüre adrenarş tanısı ile izlemi sırasında son bir yılda büyüme hızında yetersizlik (3.5 cm/yıl) ve boy persentilinde düşme saptanması üzerine yapılan tetkiklerinde serum PRL düzeyi yüksek bulundu. Öyküsünde 4 aylık iken MHFA tanısı aldığı ve tedavi (sapropterin dihidroklorür, karbidopa- levodopa ve triptofan po) başlandığı, halen bu tedaviyle bir üniversite hastanesinin metabolizma ünitesinde takip edildiği, 7 yaşında pubik kıllanma şikayetiyle polikliniğimize başvurduğu ve prematüre adrenarş tanısı ile izleme alındığı öğrenildi. Olgunun son 1 yıldır büyüme hızında yetersizlik saptanması üzerine yapılan tetkiklerinde kemik yaşı 12 yaş ile uyumlu, tiroid hormon düzeyleri normal, IGF1 ve IGFBP3 alt normal sınırda, PRL düzeyi (204 ng/ml; ND: 3,2-27,3 ng/ml) ise yüksekti. Çocuk metabolizma bilim dalı ile yapılan değerlendirmede tedavi yetersizliğinin PRL artışına yol açabildiği, bu durumun sık karşılaşılan bir sorun olduğu belirtildi. Olgunun almakta olduğu karbidopa-levodopa tedavisi uzun etkili preparat ile değiştirilerek günlük tedavi dozu ve doz aralığı artırıldı. Tedavi dozu ve aralığının artırılmasına karşın, serum PRL düzeyi (904 ng/ml) yüksek bulundu (Şekil 1). Olguya boy kısalığına yönelik olarak büyüme hormonu (BH) eksikliği açısından BH uyarı testleri yapıldı. İnsülin ve klonidin ile yapılan uyarı testlerinde doruk BH yanıtı yetersiz (sırasıyla 6.23ng/ml ve 5.13 ng/ml) bulunan olguya hipotalamo-hipofizer manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. MRG'de hipofiz santralinde 15X10 mm boyutunda hipofiz sapında hafif deviasyona yol açan, ancak optik kiazmaya bası yapmayan makroadenom saptandı. Olgunun MHFA tanısı ile izlemi sırasında birçok kez serum PRL düzeylerinin yüksek olduğu öğrenildi. Serum PRL düzeyinin yüksek saptanması ve dopamin destek tedavisi dozunun ve doz aralığının artırılmasına karşın, kontrol PRL düzeyinde düşme olmaması nedeniyle olguda hipofizer makroadenomun hiperprolaktinemiye ikincil gelişen makroprolaktinoma olduğu düşünüldü. Nöroradyoloji konseyinde tartışılan olgunun altı ay ilaç tedavisiyle izlenmesi ve tedavinin 3. ayında hipotalamo-hipofizer MRG kontrolü yapılması kararı verildi. Olguya uzun etkili dopamin agonisti ile tedavi (kabergolin 0,5 mg/hafta tek doz po) başlandı. Tedavinin 1. haftasında kontrol PRL düzeyi (15,1 ng/ml) normal bulundu (Şekil 1). Tedavinin 3.ayında serum PRL düzeyi (5,6 ng/ml) normal olup, hipotalamo-hipofizer kontrol MRG'de kitlede belirgin küçülme saptandı. Üç aylık tedavi süresince boy uzaması 0.6 cm olan olguda izlemin 6. ayında yetersiz büyüme hızı durumunda BH tedavisi başlanmasına karar verildi. SONUÇ: MHFA dopamin yapım yetersizliğinin eşlik ettiği bir metabolik hastalık olması nedeniyle izlem sırasında hiperprolaktinemi ve uzun süren hiperprolaktinemiye ikincil makroprolaktinoma gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Makroprolaktinoma gelişen MHFA tanılı olguda dopamin destek tedavi dozunun artırılması ile hiperprolaktineminin düzelmemesi durumunda, cerrahi tedaviden önce tedavi seçeneği olarak uzun etkili dopamin agonistlerinin kullanılması düşünülebilir. Bugüne dek literatürde MHFA ve hiperproplaktinemiye ikincil makroprolaktinoma birlikteliği tanımlanmamış olması nedeniyle konuya dikkat çekmek amacıyla olgunun sunulması uygun bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Malign Fenilketonüri, hiperprolaktinemi, makroprolaktinoma

MHFA tanılı olgunun tedavi ve izlemi sırasında serum PRL düzeyleri



P1-023 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Kemik yaşı tayininde kullanılan Greulich-Pyle yönteminin gözlemciler-arası ve gözlemciler-içi güvenilirliğinin değerlendirilmesi

Saygın Abalı[1], Kerim Sarıyılmaz[2], Zehra Yavaş Abalı[3], Tunca Cingöz[2], Cem Burak Kalaycı[4], Merve Hayretçi[4], Okan Özkunt[2], Serap Semiz[1]
[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi BD
[2]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD
[3]Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD

GİRİŞ: Kemik yaşı tayini, çocuk ve ergenlerde büyüme ve puberte sorunlarının değerlendirilmesinde önemlidir. Pediatrik endokrinolojideki endikasyonuna ek olarak ortopedik düzeltme operasyonlarının planlanmasında veya adli durumlarda da gerekli olmaktadır. Pediatrik endokrinologlar tarafından kemik yaşının tayininde en sık kullanılan yöntem Greulich-Pyle yöntemidir. Bu çalışmada, Greulich-Pyle yönteminin gözlemciler-arası ve gözlemciler-içi güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM: Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi'nde 2014-2018 yılları arasında çekilen kronolojik yaşı 1-17 yıl arasında değişen 180 hastanın (90 kız) sol el – el bilek anteroposterior grafileri çalışmaya kör bir araştırmacı tarafından hazırlandı. Hastaların kimlik bilgileri, cinsiyetleri, çekim tarihindeki kronolojik yaşları bu araştırmacı tarafından kaydedildi. Daha sonra her bir grafiye birer adet numara verilerek grafiler, iki çocuk endokrinolojisi, iki ortopedi, iki radyoloji uzmanı olmak üzere toplam altı araştırmacıya dağıtıldı. Araştırmacılardan Greulich-Pyle atlasını kullanarak sadece cinsiyetlerini bildikleri grafilerden kemik yaşı tayini yapmaları ve belirlenen numaralara göre kaydetmeleri istendi. İlk değerlendirmeden bir ay sonra grafiler üzerindeki numaralar kör araştırmacı tarafından karıştırılarak yeniden aynı altı araştırmacıya dağıtıldı ve aynı şekilde kemik yaşı tayini yapılıp kaydedilmesi istendi. Toplanan veriler kör araştırmacı tarafından uygun şekilde kaydedildi. Sonuçlar kronolojik yaş ile karşılaştırıldı. Gözlemciler-içi ve gözlemciler-arası güvenilirlik değerlendirildi. İstatistiksel yöntem olarak kronolojik yaş ile karşılaştırmada Paired t test, güvenilirlik için Intraclass Correlation Coefcients testi kullanıldı ve %95 güven aralığı belirlendi. Çıkan sonuçların sınıflandırılması Landis-Koch'a göre yapıldı. BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen grafilerin kronolojik yaşları ortalaması 9.3±4.5 yıl (aralık: 1.0-16.7) arasında idi. İlk değerlendirme sonrasında yöntemin gözlemciler-arası güvenilirliği 0.999 (mükemmel), ikinci değerlendirme sonrası gözlemciler-arası güvenilirliği 0.997 (mükemmel) olarak tespit edildi. Yöntemin bütün gözlemcilerde gözlemciler-içi güvenilirliği istatistiksek açıdan 'mükemmel' olarak tanımlandı. SONUÇ: Bu çalışmada, kemik yaşı tayininde kullanılan Greulich-Pyle yönteminin gözlemciler-arası ve gözlemciler-içi güvenirliliğinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Değerlendirmeye yeterli zaman ayrıldığında ve yeterli deneyim sağladığında, ilgili branş hekimleri tarafından bu yöntemin güvenli ve tekrarlanabilir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik yaşı, Greulich-Pyle yöntemi,

P1-024 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Konjenital Hiperinsülinemik Hipoglisemi Tanılı Hastalarda Klinik ve Genetik Özellikler ile Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi

İbrahim Mert Erbaş[1], Gönül Çatlı[2], Ahu Paketçi[1], Ahmet Anık[3], Korcan Demir[1], Ece Böber[1], Ayhan Abacı[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir
[2]Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir
[3]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın

GİRİŞ: Konjenital hiperinsülinemik hipoglisemi (KHH), pankreastan kontrolsüz insülin salınımı sonucu ortaya çıkan ve hipoglisemi atakları ile seyreden nadir bir hastalıktır. Prevalansı yaklaşık 1/50000 olup, erken çocukluk çağında dirençli ve ağır hipogliseminin en sık nedenidir. Bu çalışmada kliniğimizde KHH tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve genetik özellikleri ile prognozlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya, 2011–2019 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi kliniğinde KHH tanısı ile takip edilen olgular dahil edildi. Olguların dosya kayıtlarından, klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri, görüntüleme sonuçları, tedavi süreçleri ve prognozları ile ilgili bilgiler elde edildi. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortanca (en küçük-en büyük değer) şeklinde verildi. BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun (6 kız, 4 erkek) ortanca tanı yaşı 25 (3-183) gündü. Ortanca doğum ağırlığı 3450 gram (1000-4600 gram), gebelik süresi 38,5 (29-40) hafta idi (%80 C/S ile). En sık başvuru nedeni konvülziyon (%60) iken, olguların %30'u semptomatik hale gelmeden tarama sırasında hipoglisemi ile tanı aldı. Hastalarda risk faktörü olarak en sık (%30) maternal diyabet, bir hastada ise (%10) intrauterin büyüme geriliği saptandı. Hastaların %20'sinde ebeveynler arasında akrabalık vardı. Tanı anında hastaların ağırlık, boy ve boya göre ağırlık ortanca SDS değerleri sırası ile -0,12 [(-2,96) – (+0,8)], -0,23 [(-2,23) – (+1,93)], -0,52 [(-1,92) – (+2,01)] hesaplandı. Olguların hipoglisemi anında venöz kan glukozu ve insülin ortanca değerleri sırası ile 31 mg/dL (10-49 mg/dL) ve 8,05 IU/L (5-31 IU/L) saptandı, tüm olgularda idrarda keton negatifti. Glukagon ile uyarı testi yapılan hastaların %71,4'ünde anlamlı yanıt alındı. Tanı sırasında hastaların ihtiyaç duyduğu glukoz perfüzyon hızı ortanca 12 mg/kg/dk (5-16 mg/kg/dk) idi. Görüntüleme yöntemi olarak hastaların %90'ında ultrasonografi, %20'sinde manyetik rezonans, %10'unda tomografi, %10'unda 18F-DOPA pozitron emisyon tomografisi kullanıldı ve %30 oranında pankreasta diffüz hiperplazi saptandı. Yedi hastaya (%70) genetik analiz yapıldı. Analiz yapılan genler (*ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A*) arasında en sık *ABCC8* geninde varyant bulundu (Dört hasta; %57,1); iki hasta heterozigot, bir hasta homozigot, bir hasta ise bileşik heterozigot varyant taşıyordu. Bu hastaların üçünde saptanan varyant daha önce bildirilmemişti. Tüm hastalara diazoksit tedavisi (ortanca doz; 7,5 mg/kg/gün) başlanırken, %50'sine ek olarak hidroklorotiyazid verildi ve hastaların %70'i diazoksit tedavisine yanıt verdi. Üç hastada (%30) oktreotid tedavisine ihtiyaç duyulurken, bu hastalardan birisine yanıtsız seyretmesi üzerine nifedipin ve lanreotid tedavileri verildi. Diffüz hiperplazi saptanan iki olguya subtotal pankreatektomi yapıldı ancak, hiperinsülinemik hipoglisemi operasyon sonrası izlemlerinde tekrarladı. Altı aydan uzun süre takip edilen hastaların %66,6'sında ortanca 1,5 yılda (0,5-2,2 yıl) hiperinsülinemi düzelerek geçici KHH olarak tanımlandı. *ABCC8* varyasyonu olan hastaların %75'inde geçici KHH vardı. Uzun dönem takibinde tüm olguların %30'unda motor-mental retardasyon, %20'sinde epilepsi gözlendi, mortalite yoktu. Sonuç; Bu çalışmada, kliniğimizde KHH tanısı ile izlenen olguların büyük çoğunluğunun yenidoğan döneminde hipoglisemik konvülziyon sonrası tanı alması ve diazokside yanıtlı olması literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. En sık varyasyon daha önceki yayınlar ile benzer şekilde *ABCC8* geninde saptanmıştır. KHH, motor-mental retardasyon ve epilepsi gibi kalıcı hasarlara neden olabileceğinden erken tanınması ve hipoglisemiye zamanında müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: ABCC8, diazoksit, hiperinsülinizm

P1-026 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (MODY) Olgularının Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Beyhan Özkaya[1], Sezer Acar[1], Özlem Nalbantoğlu[1], Özge Köprülü[1], Gülçin Arslan[1], Semra Gürsoy[2], Filiz Hazan[2], Behzat Özkan[1]
[1]Dr. Behcet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Eğitim Hastanesi Çocuk Endokrin Bölümü,İzmir
[2]Dr. Behcet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Eğitim Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü,İzmir

GİRİŞ: Diyabet özellikle çocukluk çağında klinik ve etyopatogenetik heterojenite gösteren ağır bir kronik hastalıktır. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) otozomal dominant kalıtım paternine sahip ve belirgin genetik heterojenitesi olan bir diyabet tipidir; tüm diyabet vakalarının % 2-5' ini oluşturmaktadır. MODY'nin moleküler genetik tanısı optimal tedavi, prognoz ve genetik danışmanlık için gereklidir.
AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizde MODY tanısı ile izlenen olgularımızın klinik, laboratuvar ve genetik verilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.
YÖNTEM: Çalışmaya, kliniğimizde izlemde olan 878 diyabetli olgu arasından genetik olarak MODY tanısı alan 20 olgu (% 2,2) dahil edildi. Olguların klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri hasta dosyasından geriye dönük olarak elde edildi.
BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 20 olgunun başvuru yaşı 10,3 ± 4,3(1,6-16,1) yıl; 14'ü erkek (%70); 6'sı (%30) kız cinsiyetteydi. Ailede diyabet öyküsü 15 olguda (%75); akraba evliliği 5 olguda (%25) mevcuttu. Olguların fizik bakısında beden kütle indeksi SDS +0,41±1,14 (-1,7-+2,9) saptandı; akantoz hiçbir olguda mevcut değildi. Yeni nesil dizi analizi ile olguların 17'sinde (%85) glukokinaz (GCK) geninde; 2'sinde (%10) hepatosit nükleer faktör 1A (HNF1A) geninde; 1'inde (%5) HNF4A geninde heterozigot mutasyon saptandı. Hastaların genotip-fenotip ilişkisi Tablo 1'de verildi. Saptanan varyantlar; in-silico analiz verileri ve hastaların klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek patojenitesine karar verildi. HNF1A geninde saptanan varyantların 1'i; GCK geninde saptananların 9'u (%52) novel mutasyondu. HNF1A ve HNF4A mutasyonu olan olgular sülfonilüre tedavisi almaktaydı. GCK mutasyonu saptanan olguların birinde anti GAD pozitifliği mevcuttu (ketoz ile başvuran olgu) ve insülin tedavisi almaktaydı.

SONUÇ: MODY bütün diyabet vakalarının % 1-2'sini oluştursa da, MODY'nin moleküler genetik tanısı optimal tedavi, prognoz ve genetik danışmanlık için gereklidir. Türk toplumunda MODY diyabet ile ilgili daha fazla kişiyle yapılacak olan moleküler çalışmalarla ülkemize özgü değişiklikler ortaya konabilecek, yeni mutasyonlar tanımlanacak ve genotip-fenotip ilişkilendirmeleri daha doğru yapılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, Glukokinaz, HNF1A, MODY,

Tablo 1: MODY olguların genotip-fenotip dağılımı

	MODY Tip 1 (n:1) (HNF4A)	MODY Tip 2 (n:17) (GCK)	MODY Tip 3 (n:2) (HNF1A)
Başvuru yaşı/yıl	14,1	9,6±1,6 (1,6-16,01)	13,75 (11,3-16,1)
Cinsyet (K/E)	1/0	3/14	2/0
Başvuru yakınması	Polifaji	Rastlantısal AKŞ yüksekliği (n: 16) Ketoz** (n:1)	Polifaji, Ağız kuruluğu
VKI (kg/m2) SDS	1,63	0,30±1,14 (-1,74-+2,95)	0,8 (-0,19-+1,79)
Başvuru • Açlık glukoz (mg/dl) • İnsülin (μIU/mL) • HbA1C (%) • TİT (glukoz-keton) • Otoantikor	 167 8,5 8,7 Negatif Negatif	 134,8±42,5 (108-296) 6,3±4,7 (1,3-21,2) 6,9±1,6 (5,7-13,1) 1 olguda pozitif** 1 olguda pozitif**	 216 (186-246) 17,8 (6,9-28,7) 7,8 (7,7-7,9) Glukozüri, keton negatif Negatif
İzlem süresi/ay	40	16,8±16,4 (2-51)	22 (20-24)
Tedavi	Sülfonilüre+diyet	Diyet (n:16) Diyet+insülin (n:1)**	Sülfonilüre+diyet
Son kontrol HbA1C (%)	6,2	6,7±0,6 (5,9-8,2)	7,2 (6,5-7,9)
Mutasyon (c.DNA, p.DNA)	-c. 352 C>T (p.R118X)	-c.676 G>A (p.V226M) - c.1303 G>T (p.E435X)* -c.544 G>A (P.V182M) - c. 260 G>C(p.V86A)* - c. 393 del C(p.D132TfsTer8)* - c.841 T>G (p.S281A)* - c.1148C>T (p.S383L) - c.943G>T (p.L315F)* - c.1107_1109 del CGC ins A ve c.1115_1122 del AGAGCGTG* - c.395A>G (p.D132G)* - c.297G>A (p.W99X)* - c.313 delC (p.H105TfsX11) - c.106 C>T (p.R36W) - c.343 G>C (p.M115L)* - c.841 T>G (p.S281A) - c.387 C>A (p.C129X) - c.579+4 del A	-c. 1862T>G (p.F621C) - c.1501 G>A (p.A501T)*

**novel mutasyon **GCK mutasyonu olan olgunun aynı zamanda anti-GAD otoantikor pozitifliği mevcuttu.*

P1-028 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuk ve Adolesanlarda; Midkinin sistemik inflamasyon ile ilişkisi

Semra Çetinkaya[1], Burcu Kesikli[2], Pelin Arıbal Ayral[2], Erdal Kurnaz[1], Şervan Özalkak[1], Nuray Yazıhan[2]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara

Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) çocuk ve adolesan yaş grubunda en sık görülen, genetik, çevresel ve otoimmün nedenlere bağlı gelişen kronik diyabet tipidir. Bu hastalıkta hiperglisemik kan şekeri düzeyleri ve yüksek HbA1c düzeyleri kötü metabolik kontrolün göstergesidir. Kötü metabolik kontrol hem kısa, hem de uzun dönemde; endotel hasarı ve mikrovaskuler ve makrovaskuler komplikasyonlar ile ilişkilidir. Endotel hasarı ve mikrovaskuler ve makrovaskuler komplikasyonların etiyopatogenezinde; sistemik ve lokal inflamasyonun rol oynadığı bilinmektedir. Midkin ise; kanser, inflamasyon, immünite, vaskuler direnç gibi pek çok süreçte rolü olduğu bilinen hem sitokin, hem de büyüme faktörüdür. Midkinin inflamasyonda seviyeleri artmaktadır. Çocuk ve adolesan yaş grubunda kötü metabolik kontrol ve buna bağlı artmış endotel hasarı ve mikrovaskuler komplikasyon riskinde; midkinin rolü daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmada T1DM tanısıyla takip edilen iyi/orta/kötü metabolik kontrolü olan çocuk ve adolesan gruplarda; midkin düzeylerinin durumu değerlendirilecektir. Materyal&METOD: Hastanemiz endokrinoloji kliniğinde T1DM tanısıyla takip edilen, ek hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 105 çocuk ve adolesan ve yaş ve cinsiyet olarak benzer 52 sağlıklı olgu alındı. T1DM 'li olguların rutin kontrollerindeki dosya verilerinden; yaş, cinsiyet, vucut kitle indeksi, kan basıncı, HbA1c, glukoz düzeyleri, çölyak ve tiroid otoantikorları, açlık serum lipitleri, yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeyleri, ürik asit düzeyleri elde edildi. Ek olarak ayrılan serumlarından midkin düzeyleri ELISA yöntemi ile (Human Midkine, ELANSCIENCE®) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Laboratuvarı'nda ölçüldü.Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından desteklenmiştir. T1DM'li olguların son HbA1c düzeylerine göre metabolik kontrol durumları <%7.5 ise "iyi metabolik kontrol", %7,5-9 ise "orta metabolik kontrol", ≥ %9 ise "kötü metabolik kontrol" olarak değerlendirildi. SONUÇLAR: Çalışmaya yaş ortalamaları ve standart deviasyon skorları(SDS) 12,43±2,45(7,58-17,7) olan, 105 T1DM'li(55 kız,50 erkek), 52 sağlıklı çocuk ve adolesan olgu dahil edildi. Olguların klinik ve laboratuar özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.Olguların cinsiyete göre yaşları, tanı yaşları, diyabet süreleri, vucut ağırlık SDS değerleri, VKI SDS değerleri, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, lipid profil değerleri, glukoz, ALT, AST, ürik asit, hs-CRP ve midkin düzeyleri benzer bulundu. Sağlıklı olgularda da midkin düzeyleri kız ve erkek olgularda benzer idi(Kızlarda 1,023±0,747pg/ml, erkeklerde 0,856±0,585pg/ml, p:0,777). T1DM'li olguların VKI SDS değerleri ve midkin düzeyleri sağlıklı olgularla benzer bulundu [Tip 1 diyabet ve sağlıklı olgularda sırasıyla VKI SDS değerleri 0,08±1,01 ve -0,07±1,21 idi (p: 0,609), midkin değerleri 0,89±0,73 ve 0,92±0,65 (p: 0,572)].T1DM'li olgular metabolik kontrol durumlarına göre değerlendirildiğinde; kötü metabolik kontrol grubunun diyabet tanı yaşının daha geç (adolesan dönem) olduğu, trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu, ancak midkin, hsCRP, ürik asit düzeylerinde ve diğer parametrelerinde anlamlı fark olmadığı saptandı(Tablo 2).Midkin düzeyi ile çalışma parametrelerinin korelasyonlarına bakıldığında; sadece ürik asit düzeyi ile kuvvetli pozitif korelasyon saptandı(Tablo 3). SONUÇ: T1DM'de kötü metabolik kontrol uzun dönem mikro ve makrokomplikasyonlar ile seyredebilmektedir.Hastalığın çocukluk yaş grubunda başlaması ve kronik bir hastalık olması komplikasyon riskini arttırmaktadır.Diyabette ayrıca kan şekerindeki yükselmeler sistemik inflamasyon ile de ilişkilidir.Çalışmamızda sistemik inflamasyonda arttığı bilinen midkin T1DM'li çocuk ve adolesanlarda ilk kez çalışılmıştır.Midkinin VKI SDS, kan glukozu, Hba1c, metabolik kontrol, lipid profili ile ilişkisi saptanmamış, ancak kardiyovaskuler hastalıklar için risk faktörü olan ürik asit ile yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Bu durumun hangi mekanizma ile gerçekleştiği ise ileri araştırma konusudur.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Mellitus, Midkinin, Sistemik inflamasyon

Tablo 1: Tip 1 diyabetli olguların klinik ve laboratuar özellikleri ve cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Tip 1 diyabet N: 105	Kız N:55	Erkek N:50	
Yaş (yıl)	12,43±2,45 7,58-17,7	11,99±2,48	12,67±2,19	0,156
Diyabet tanı yaşı (yıl)	7,48±3,61 1,19-16,61	7,01±3,72	7,99±3,52	0,112
Diyabet süresi (yıl)	4,47±3,04 0,09-12,46	4,38±3,07	4,34±2,9	0,853
Boy SDS	0,18±1,17 -2,79-(+4,05)	-0,1±0,99	0,46±1,29	0,006
VA SDS	0,11±1,02 -2,5-(+2,7)	0,03±0,98	0,24±1,08	0,349
VKİ SDS	0,08±1,01 -2,57-(+2,37)	0,14±1,03	0,09±0,92	0,513
Sistolik tansiyon (mmHg)	110,23±9,81 90-130	107,38±9,16	113,42±9,75	0,057
Diyastolik tansiyon (mmHg)	70,11±7,28 60-85	70±6,89	70,26±7,54	0,815
İnsülin dozu (Ünite/kg/gün)	0,89±0,28 0,16-1,16	0,86±0,27	0,93±0,3	0,274
HbA1c (%)	7,67±1,24 5,6-12	7,83±1,29	7,49±1,18	0,221
Glukoz (mg/dl)	165,54±80,8 39-371	164,48±77,48	168,63±26,58	0,955
Kolesterol (mg/dl)	166,97±27,5 111-232	169,83±26,58	164,4±29,19	0,424
LDL Kolesterol (mg/dl)	93,6±21,7 32-145	94,55±22,2	92,89±22,02	0,673
HDL Kolesterol (mg/dl)	54,36±11,35 30,9-90	55,39±10,83	53,07±12,12	0,234
Trigliserid (mg/dl)	92,77±41,79 41-284	93,08±47,91	94,51±35,48	0,475
AST (Ü/L)	22,22±2,33 19-26	23,7±2,06	21±1,87	0,048
ALT (Ü/L)	12,66±3,9 8-18	10,25±1,7	14,6±4,21	0,211
Ürik asit (mg/gl)	3,1±0,81 2,1-4,7	2,87±0,23	3,4±1,3	0,476
hs-CRP (mg/dl)	1,26±2,05 0,02-14,13	1,35±2,45	1,12±1,53	0,716
Midkin (pg/ml)	0,89±0,73 0,12-2,58	0,965±0,76	0,827±0,722	0,099

Tablo 2: Tip 1 diyabetli olgularda metabolik kontrol durumuna klinik, labaratuvar ve Midkin değerlerinin karşılaştırılması

	İyi metabolik kontrol n: 56	Orta metabolik kontrol n:32	Kötü metabolik kontrol n:17	P
Yaş (yıl)	12,05±2,51	12,32±2,2	13,82±2,43	0,054
Diyabet tanı yaşı (yıl)	7,12±3,69	6,51±2,51	11,09±3,53	0,000
Diyabet süresi (yıl)	4,66±3,26	4,95±2,63	2,42±2,44	0,041
Boy SDS	0,34±1,29	0,089±1,04	-0,08±0,9	0,373
VA SDS	0,19±0,94	0,20±1,16	-0,23±0,98	0,345
VKİ SDS	0,08±0,93	0,24±1,07	-0,21±1,19	0,360
Sistolik tansiyon (mmHg)	108,18±9,19	112,5±11,38	111,42±8,99	0,442
Diyastolik tansiyon (mmHg)	68,63±6,57	69,58±8,64	74,28±5,34	0,195
İnsülin dozu (Ünite/kg/gün)	0,85±0,28	0,958±0,21	0,911±0,4	0,278
HbA1c (%)	6,85±0,5	8,02±0,37	10,14±0,88	0,000
Glukoz (mg/dl)	163,3±76,8	132,18±62,61	252,57±82,82	0,000
Kolesterol (mg/dl)	167,13±26,4	165,09±28,35	175,66±29,87	0,617
LDL Kolesterol (mg/dl)	95,46±22,73	90,04±19,37	95,86±22,35	0,621
HDL Kolesterol (mg/dl)	53,81±12,15	56,42±10,8	53,5±8,78	0,663
Trigliserid (mg/dl)	86,13±31,6	92,66±40,12	132±67,435	0,009
AST (Ü/L)	22,75±2,21	20,66±1,52	23,5±3,53	0,393
ALT (Ü/L)	12,25±3,3	13±4,35	13±7,07	0,970
Ürik asit (mg/gl)	2,9±0,57	2,7±0	3,7±1,41	0,550
HS CRP (mg/dl)	0,96±2,12	1,67±2,09	1,52±1,59	0,298
Midkin (pg/ml)	0,878±0,742	0,792±0,669	1,26±0,85	0,130

Tablo 3: Midkin düzeyi ile klinik, laboratuar parametreler arasındaki korelasyonlar ve korelasyon katsayıları

	Midkin	
	p	r
Yaş	0,524	0,053
Diyabet süresi	0,795	0,026
VKI SDS	0,175	-0,110
Sistolik tansiyon	0,396	-0,134
Diyastolik tansiyon	0,067	-0,286
HbA1c	0,125	0,153
Glukoz	0,123	0,152
Kolesterol	0,438	-0,090
LDL	0,518	-0,075
HDL	0,312	-0,118
Trigliserid	0,652	-0,053
AST	0,822	0,088
ALT	0,773	-0,113
Ürik asit	**0,001**	**0,944**
İnsülin dozu	0,097	0,177
hs-CRP	0,330	-0,102

P1-031 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

İklim değişikliği Tip 1 diyabet başlangıç mevsimini değiştiriyor mu?

Hasan Önal, Arzu Gül Yakut, Şeyma Topuz, Neval Topal, Banu Aydın, Erdal Adal
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul

Çalışmaların çoğunda, tip 1 diyabet (T1DM) başlangıcının kış ve sonbahar aylarında daha yüksek, yaz ve bahar aylarında daha düşük olduğu bildirilmektedir. T1DM başlangıcındaki mevsimsellik modelleri cinsiyete veya enleme göre değişkenlik göstermemekte ve iki yaşından küçük tip 1 diyabetlilerde mevsimsellik bulunmamaktadır.

T1DM patogenezine ilişkin genel teori, genetik yatkınlığı olan bireylerde, bazı çevresel faktörlerin müdahalesinin bağışıklık sisteminin aktivasyonunu tetikleyerek beta hücrelerinin tahribatına yol açtığı; sonuç olarak mutlak insülin eksikliğine sebep olduğu şeklindedir.

T1DM'nin mevsimsel değişkenliği, enfeksiyöz tetikleyicilerin ve hastalığın patogenezinde güneşe maruz kalma eksikliğinin altını çizmektedir. Varsayılan enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler, kışın daha yaygın ve uzun ömürlüdürler. Sonuç olarak, patogeneze dahil olmaları göz önüne alındığında, yeni vakaların sayısı kışın daha fazla olmalıdır. Ayrıca, kışın güneşli günlerin sayısının azalması, bağışıklık modülasyonunda önemli bir rolü olduğu bilinen D vitamininin sentezinde bir açığa neden olmaktadır.

Çalışmamızda İstanbul içinde yerleşim gösteren kliniğimizde 2010 ile 2020 yılları arasında yeni tanı almış T1DM hastalarının klinik başlangıç mevsimlerinin belirlenmesi, mevsimsel ilişkinin yıllar içerisindeki değişimi ve bu değişimin yağışlı gün, bulutlu gün, sıcaklık ve ultraviyole indeks ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Son 10 yılda T1DM tanısı konulan 806 hastanın dosyaları incelenmiş, her hasta için diyabetin klinik başlangıç tarihi ve tanı yaşı belirlenmiştir. İstanbul ilinin son 10 yılda T1DM tanı ayına ait aylık ortalama yağış (kar ve yağmur) miktarı, bulutlu gün, sıcaklık ve ultraviyole indeks ortalaması çıkarılmıştır.

Hastalarımızın ortalama yaşı 9.4 yıl olup cinsiyet dağılımı % 50.2 kız, % 49.8 erkek idi.

Literatür verileri ile paralel şekilde 10 yıllık sürede T1DM klinik başlangıcının kış ve sonbahar aylarında yüksek ilk bahar ve yaz aylarında düşük olduğu görülmüş, 2016 yılı ve sonrasında sonbahar mevsimindeki diyabet başlangıç ağırlığının bir kısmının ilkbahar mevsimine doğru yer değiştirdiği istatistiksel olarak anlamlı şekilde tespit edilmiştir. Ancak mevsimsel bu değişim üzerinde tanı ayına ait yağışlı gün, bulutlu gün, sıcaklık ve ultraviyole indeks ortalamasının anlamlı bir etkisi saptanamamıştır. Tanı yaşı 4 yaşın altında olan 107 hasta çalışma verilerinden dışlanarak 699 hasta ile yapılan istatistiksel değerlendirmede sonuçların değişmediği görülmüştür.

Günümüzde iklimbilimciler küresel ısınma ve mevsim değişikliği konusunda hemfikirdirler. Bu konuda çalışmamız ilk sayılabilir. Ülkemizde aynı çalışmanın daha geniş zaman aralığında T1DM tanısı konulan hastalarda farklı bölgelerde tekrarlanması aydınlatıcı olacaktır. On yıl değerlendirme yapabilmek için kısa bir süre olabilir.

Kaynaklar

1. Eisenbarth GS, Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes. Arq Bras Endocrinol Metabol 2008;52:146-155.
2. McKinney PA. EURODIAB Seasonality of Birth Group. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. Diabetologia 2001;44(Suppl 3):67-74.
3-Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989-2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. Pediatr Diabetes 2015;16:573-580.
4. Takiishi T, Van Belle T, Gysemans C, Mathieu C. Effects of vitamin D on antigen-specific and non-antigen-specific immune modulation: relevance for type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2013;14:81-89.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabet, Mevsimler, İnsidans, İklim değişikliği,

P1-032 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Yeni tanı tip 1 Diyabetes Mellituslu olguların demografik özellikleri ve otoantikor serolojileri

Ayça Selda Altincik, Bayram Özhan
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

AMAÇ
Bu çalışmanın amacı, Denizli ilinde tek merkezde yeni tanı alan olguların demografik özellikler ve diyabete özgü otoantikor (adacık hücre antikoru (ICA), anti glutmaik asid dekarboksilaz (GAD) ve anti-insulin antikor (IAA)) serolojileri açısından incelenmesidir.
GEREÇ YÖNTEM
Çalışmaya Ocak 2016–Aralık 2019 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde Tip 1 DM tanısı alan 112 olgu (66 kız, 46 erkek) dahil edilmiştir.
BULGULAR
Çalışma grubunun tanı yaşı ortalaması 8,67±4,45 yıl olup (aralık: 0,9-18,5 yıl), %63,6'sı prepubertal, %36,4'ü pubertal dönemde tanı almıştı. Tanı anında ketoasidoz sıklığı %46,4 ve ortalama HbA1c %12±2,75 saptandı. Tanı yaşının kategorik verileri, mevsime ve yıllara göre dağılımı tablo1'de verilmiştir. Çalışmaya alınan olgulardan 107'sinde üç otoantikor da (GAD, IAA ve ICA) eksiksiz bakılmış olup, 76'ünde (%71) en az bir otoantikor pozitif, 31 olguda (%29) üç otoantikor da negatif saptandı. En sık pozitif saptanan otoantikor %48.6 ile ICA olup, bunu sırasıyla GAD (39,4%) ve IAA (%4,6) izledi. Otoantikorların yaş gruplarına göre pozitif olma yüzdeleri Tablo 2'de verilmiştir. Otoantikor pozitif ve negatif olan olguların tanı anı yaş ortalamaları, tanı anı glukoz, HbA1c, C-peptid düzeyleri arasında fark yoktu, cinsiyet, puberte (pubertal/prepubertal), tanı anı klinik (DKA/ketoz) durum oranları benzerdi. Otoantikor negatif olanların anne yaşı (33,5±7,3 yıl), otoantikor pozitif olanlardan (36,4±5,3 yıl) daha küçüktü (p=0,04). Sadece bir otoantikoru pozitif olanların, iki ve üzeri antikor pozitifliği olanlara göre C-peptid düzeyi yüksek saptansa da, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 0,89±0,74, 0,69±0,46; p=0,24). Tanı yaşı ile tanı anı HbA1c ile ve C-peptid arasında, otoantikor sayısı ile anne yaşı arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu (p<0,01;r=0,36, p<0,01 r=0,48, p=0,02; r=0,25). Tanı anı C-peptid düzeyleri ile HbA1c ve glukoz değeri arasında negatif yönde korelsayon saptandı (p=0,02; r=-0,25, p=0,04;r=-0,318). Tanı anında 9 (%8) olguda otoimmun tiroidit, 4 (%3,5) olguda doku transglutaminaz pozitifliği mevcuttu.
SONUÇ
Çalışmamızda olguların tanı yaşı 8,67 yıl olup, Türkiye verilerindeki ortalamadan düşüktü. Benzer şekilde, tanı anında otoantikor pozitifliği %71 saptanmış olup, literatür verilerinin altındaydı. En yüksek oranda pozitif bulunan otoantikor %48,6 ile ICA, en düşük oranda pozitif bulunan otoantikor ise 4,6% ile IAA oldu ve antikor pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımları açısından fark saptanmadı. Bu verilerin literatür ile farklılıkları, çevresel, genetik ve etnik ayrılıklardan kaynaklanmış olabilir. Anne yaşının artması ile pozitif otoantikor sayısı arasında korelasyon saptandı ve otoantikor pozitif olanların anne yaşı negatif olanlardan daha yüksekti ancak literatürde bu konu ile ilgili veriye rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: serokonversiyon, Tip 1DM, otoantikor

Tablo 1. Olguların kategorik dağılımı

		Sayı (N)	Yüzde (%)
Tanı mevsimi	Kış	28	25
	İlkbahar	28	25
	Yaz	38	33.9
	Sonbahar	18	16.1
Tanı yılı	2016	31	25.0
	2017	34	25.0
	2018	18	33.9
	2019	29	16.1
Tanı yaşı	5 yaş ve altı	27	24.1
	5-10 yaş	42	37.5
	10-15 yaş	32	28.6
	15 yaş ve üzeri	11	9.8

Tablo 2. Otoantikor pozitifliğinin yaşa göre dağılımı

Yaş grubu	GAD pozitif n (%)	IAA Pozitif n (%)	ICA Pozitif n (%)	toplam otoantikor pozitif n (%)
<5 yaş	9 (34,6)	2 (8,3)	9 (34,6)	16 (64)
5-10 yaş	13(33,3)	1 (2,5)	21(53,8)	27 (73)
10-15 yaş	14 (42,4)	1 (3,1)	19 (59,4)	24 (75)
15 yaş üzeri	7 (70)	1 (9,1)	4 (36,4)	8 (72,7)
Toplam	43 (39,4)	5 (4,6)	53 (48,6)	76 (%71)

P1-033 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Hiperglisemik hipernatremik nonketotik koma ile prezente olan spinal müsküler atrofi tip 1 hastalığı

Can Aydın, Enver Şimşek, Ayşe Şenyüz
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ
Spinal müsküler atrofiler (SMA), alt motor nöronların ilerleyici güçsüzlüğü ile karakterize bir grup otozomal resesif kalıtım ile geçen hastalıktır. Görülme sıklığı ve yaşa göre, akut infantil (SMA tip 1), kronik infantil (SMA tip 2), kronik juvenil (SMA tip 3) ve erişkin başlangıç (SMA tip 4) olmak üzere 4 gruba ayrılır. Genetik defekt SMA tip 1-3 te kromozom 5q11.2-134.3 üzerinde lokalizedir.
OLGU
On yaş 6 ay kız hasta, 4 aylıkken hipotoni sorunları nedeniyle araştırıldığı, SMA tip 1 tanısı konulduğu, 'Survival Motor Neuron' (SMA) geni ekson 7 ve ekson 8' de homozigot delesyon saptandığı, EMG'sinin SMA tanısını doğrulayıcı özellikte olduğu, 9 aylıkken solunum yetmezliği nedeniyle trakeostomi ve gastrostomi açılarak 10.5 yaşına kadar yaşatılabildiği, son günlerde etraf ile ilgisinin tamamen kopması üzerine hastanemiz acil kliniğine getirildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde şuur kapalı, solunum trakeostomi kanülünden yardımcı ventilatör ile yapılabildiği, aseton kokusu alınmadığı, gastrostomisinin olduğu, tüm eklemlerde ekstansiyon kontraktürleri olduğu, göz küreleri çökük, mukozalar kuru, tansiyon 80/40 mmHg, nabız 110/dk, derin tendon reflekslerinin alınamadığı, laboratuar tetkiklerinde; kan glukozu 1018 mg/dl, insülin 15.3 μU/ml, C-peptid 15.7 ng/ml, HbA1C %6.21, kan üre azotu 88 mg/dl, kreatinin 0.6 mg/dl, sodyum 191 mEq/l, potasyum 3.09 mEq/l, ürik asit 14.6 mg/dl, AST 62 U/L, ALT 57 U/L, idrar ve kanda keton negatif, idrarda glukoz (++++), venöz kan gazı; pH 7.3, PCO_2 41 mmHg, HCO_3 20 mEq/l, baz açığı -5 mmol/l, laktat 7.3 mmol/l, serum osmolaritesi 430 mOsm/kg idi. Hastanın SMA tip 1 tanısının olması, kan glukozunun 1018 mg/dl olduğu dönemde asidoz ve ketonemi olmaması nedeniyle hasta tip 2 diyabet olarak değerlendirildi.
TARTIŞMA
Sunulan olgu, SMA olgularında iyi destek ve yeni ilaç tedavilerinin uygulamaya başlanmasıyla survinin uzatılabildiği, bunun yanında ciddi endokrin komplikasyonların olabileceğini doğrulamaktadır. SMA'da hipergliseminin nedeninin pankreasta insülin salınımına göre glukagon salgılanımının daha baskın olabileceği ancak bu teorinin henüz kesinlik kazanmadığı bilinmektedir. Bizim olgumuzda insülin direnci ve hipergliseminin hiperglukagonemiye bağlı olabileceği düşünüldü. Ciddi hiperglisemik dönemde insülin ve C-peptid yüksekliğine, ketozisin eşlik etmemesi, 0.1 U/kg/saat insülin infüzyonuna yeterli cevap alınamaması, insülin direncini doğruladı. SMA'da 'dynein heavy chain'(DYNC1H1) mutasyonu mitokondrial defekte ve sistemik bulgulara, SMA olgularında hiperglisemiye yol açabileceği öne sürülmüştür. Hastamızda laktat seviyesindeki artış ve ciddi hiperglisemi birlikteliği bu teoriyi de destekleyici özelliktedir. Hastanın destek tedavisi ile ömrünün uzatılması nedeniyle, SMA tip 1 olgusunda ciddi nonketotik hiperglisemik hipernatremik koma literatürde ilk bildirilen olgu olması nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: nonketotik hiperosmolar koma, spinal müsküler atrofi, tip 2 diyabet

SMA tanısı konulan hastanın EMG bulguları

	Spontan	Spontan	Spontan	Spontan	Spontan	Motor Ünit Potansiyeli(MÜP)
	1A	Fib	PSW	Fasc	H.F.	Amplitüd/ Süre/ Polifazik patern
L. ABD POLL BREV	N	-	-	-	-	Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler hafif seyrelme
L. BİCEPS	N	++	++			Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler seyrelme
L. DELTOİD	N	++	++			Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler seyrelme
L. EXT DİG BREVİS	N	-	-	-	-	Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler hafif seyrelme
L. TİB ANTERİOR	N	++	++			Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler ileri seyrelme
R. ABD POLL BREV	N	-	-	-	-	Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler hafif seyrelme
R. BİCEPS	N	++	++			Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler seyrelme
R. DELTOİD	N	++	++			Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler seyrelme
R.EXT DİG BREVİS	N	-	-	-	-	Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler hafif seyrelme
R. TİB ANTERİOR	N	++	++			Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler seyrelme
R. ABD POLL BREV	N	+	+			Yer yer geniş süreli polifazik MÜP'ler seyrelme

P1-034 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda serum fosfor düzeyi üzerine fibroblast growth faktör-23'ün etkisi

Hakan Döneray[1], Mustafa Özay[2], Ayşe Özden[3], Nurinnisa Öztürk[4], Zerrin Orbak[1]
[1]Atatürk Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Erzurum
[2]Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum
[3]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Ünitesi, Erzurum
[4]Atatürk Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum

AMAÇ: Diyabetik ketoasidoz(DKA)'lu çocuklarda tedavi sırasında gelişen hipofosfateminin fizyopatolojisi net olarak aydınlatılmamıştır. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) böbreklerden fosfat atılımına neden olan bir hormondur. Diyabetik ketoasidozlu çocuklarda FGF23 düzeyindeki artış bu çocuklarda meydana gelen hipofosfateminin fizyopatolojisini açıklayabilir. Mevcut çalışmamızın amacı DKA'lı çocuklarda serum FGF23 düzeyinin serum fosfor (P) düzeyi üzerine olan etkisini araştırmaktır. MATERYAL-METOD: Çalışmamız Ocak 2017 – Mart 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği' ne müracaat eden ve diyabetik ketoasidoz tanısı alan 1-18 yaş arasındaki 30 hastada yürütüldü. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boy ve vücut ağırlık ölçüm değerleri kaydedildi. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başında, takip sırasında hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı anda ve taburculuk anında tüm hastaların tubüler fosfat reabsorbsiyonu (TFR) hesaplandı ve serumda intakt FGF23 (I-FGF23) ve plazmada c-terminal FGF23 (C-FGF23) düzeyleri ölçüldü. BULGULAR: Hastaların 18'i (%60) eski ve 12'si (%40) yeni tanılı idi. Olguların 10'u erkek (%33,3) ve 20'si kız (%66,7) cinsiyete sahipti. Hastaların ortalama yaşı 140±57 ay bulundu. Diyabetik ketoasidoz tedavisinin başlangıcına göre hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığında istatistiksel olarak ortalama serum Cr (kreatin), Ca (kalsiyum), P, Mg (magnezyum) ve ALP (Alkalen fosfataz) düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla, p=0,000, p=0,002, p=0,000, p=0,000 ve p=0,000), TFR oranının anlamlı olarak arttığı (p=0,000) ve serum PTH (Paratiroid Hormon), I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin değişmediği (sırasıyla, p=0,959, p=0,84 ve p=0,84) saptandı. Taburculuk anında hedef serum fosfor düzeyine ulaşıldığı ana göre istatistiksel olarak ortalama serum Cr düzeyinin anlamlı olarak azaldığı (p=0,008), serum Ca, P, Mg, PTH, I-FGF23 ve C-FGF23 düzeylerinin ve TFR oranının anlamlı olarak arttığı (sırasıyla, p=0,001, p=0,000, p=0,002, p=0,015, p=0,02, p=0,007 ve p=0,001) ve serum ALP düzeyinin değişmediği (p=0,124) bulundu. Serum P düzeyinin kan gazı parametrelerinden pH ve bikarbonat (HCO3)ile negatif (r=-0,495; p=0,000 ve r=-0,383; p=0,003), TFR ile pozitif korelasyon (r=0,528; p=0,000) gösterdiği saptandı. SONUÇ: Çalışmamızın bulguları DKA tedavisi sırasında alkaloz yönünde görülen düzelmenin ve TFR oranındaki azalmanın hipofosfatemi gelişiminde etkili faktörler olduğunu, buna karşılık I-FGF23 ve C-FGF23'ün hipofosfatemi gelişimi üzerine herhangi bir role sahip olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibroblast Growth Factor 23, diyabetik ketoasidoz, hipofosfatemi

P1-036 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 Diabetes Mellitus Tanılı Olgularda Glikolize Hemoglobin Değişkenliği ve Mikrovasküler Komplikasyonlar

Eren Er, Aysun Ata, Ferda Evin, Yasemin Atik Altınok, Günay Demir, Samim Özen, Şükran Darcan, Damla Gökşen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir

Giriş-AMAÇ: Nefropati, retinopati, nöropati diyabetin uzun süreli mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Glisemik kontrol göstergesi olarak kullanılan glikolize hemoglobinin (HbA1c) düzeylerinin mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde gösterge olduğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmada HbA1c değişkenliğinin komplikasyon gelişimine katkısı değerlendirildi.

YÖNTEM: Mikrovasküler komplikasyon (nefropati, retinopati, nöropati) gelişmiş olan Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı 21 olgu ile, yaş, cinsiyet, tanı yaşı, insülin tedavi rejimi, insülin dozu (U/Kg), ortalama HbA1c (%) düzeyleri benzer, komplikasyon gelişmemiş 39 olgu çalışmaya alındı. İstatistiksel analiz için Student t test ve Mann Whitney U yöntemleri, sınır değerleri belirlemek için ROC analizleri kullanıldı.

BULGULAR: Mikrovasküler komplikasyon gelişen 21 olgu (15 kız, 6 erkek) ve gelişmeyen 39 olgunun (24 kız, 15 erkek) ortalama yaşı 14,95±5,43 yıl, ortalama izlem süresi 7,8±4,0 yıldı. 17 olguda nefropati, 8 olguda nöropati, 1 olguda retinopati saptandı. Nefropati ortalama 11,52±4,12 yaş; nöropati 14,13±5,68 yaş retinopati (1 kişi) ise 18.41 yaşta ortaya çıkmıştı. Komplikasyon gelişen grupta tanı yaşı ortalaması 5,87±3,93 yıl iken, komplikasyon gelişmeyen grupta 4,63±3,33 yıldı (p=0,20). İnsulin infüzyon pompa kullanım süreleri ortalaması 7,45±3,78 yıl idi ve tedavinin başlangıcından ortalama 3,12±2,91 yıl sonra insülin infüzyon pompa tedavisine geçilmişti. Komplikasyon gelişen grupta pompa kullanım oranı %40 (20 hastanın 8'i) iken, komplikasyon gelişmeyen grupta bu oran %32,5 (39 hastanın 13'ü) idi. Tüm yılların ortalama HbA1c değeri, komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta benzerdi (% 8.60±0.63 vs % 8.84±1.32). Glisemik kontrol parametresi olarak düzeltilmiş HbA1c-Standart deviasyon(SD) ve HbA1c-Varyasyon katsayısı(CV) değerleri komplikasyon gelişen grupta sırasıyla 1.30 ±0.65 ve 14.36 ±6.23 iken, diğer grupta 0.91±0.37 ve 10.59±4.01 idi (p<0.05). Mikrovasküler komplikasyonlar için yapılan ROC-analizinde sınır değer HbA1c-CV değeri 11.99 saptandı. (sensitivite: %61,9, spesifite: 71,9; Youden index J: 0.3370). HbA1c-SD için bu değer 0,9699 idi. (sensitivite: %71,43, spesifite: 66,67; Youden index J: 0.3810)

SONUÇ: Bu çalışma, glisemide uzun süreli dalgalanmaların, tip 1 diyabette mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak bu alanda daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabetes Meliitus, HbA1c değişkenliği, mikrovasküler komplikasyonlar

P1-037 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip-1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanların Aile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Elif Sağsak[1], Havva Nur Peltek Kendirci[2], Aşan Önder[3], Metin Yıldız[3], Ümran Karayurt[2], Elvan Şarlı[4], Emre Demir[5]
[1]T.C Sağlık Bakanlığı Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji
[2]Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Çorum
[3]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe EAH, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İstanbul
[4]Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH, Çorum
[5]Hitit Üniversitesi, Biyoistatistik ABD, Çorum

GİRİŞ-AMAÇ: Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) tanılı çocuk ve adolesanların tedavilerinin yönetiminde ailenin önemli bir rolü bulunmaktadır. Aile üyeleri arasındaki etkileşimlerin, diyabetli çocuk ve gençlerin tedavi uyumunu ve başarısını etkilediği kabul görmüş bir görüştür. Olumsuz bir ebeveyn-çocuk ilişkisi tip 1 diyabetli gençlerin problemli davranış gösterme olasılığını artırır ve daha kötü glisemik kontrole neden olabilir. Pozitif iletişim ve destekleyici ebeveynlik, diyabet öz bakımlarında çocuk/adolesanı güçlendirdiği için hastaların diyabet kontrolünde önemli bir koruyucu faktör olabilir. Çalışmamızda Tip-1 diyabetli çocuk ve adolesanların aile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğine başvuran T1DM tanısı ile takipli 95 çocuk ve adolesan çalışmaya dahil edildi. Hastaların fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Laboratuvar bilgilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. Metabolik kontrolün değerlendirilmesinde son 1 yıl içinde ölçülmüş, hastane bilgi-yönetim sistemine kayıtlı HbA1c düzeylerinin ortalaması kullanıldı. HbA1c düzeyi<%7,5 iyi, %7,5-9 orta, >%9 kötü metabolik kontrol olarak değerlendirildi. Çocuk ve adolesanlar Çocuklar İçin Aile İlişkileri Ölçeği'ni yanıtladı. Anketler değerlendirirken Engelleyici Aile İlişkileri Puanı (EAİP) ve Destekleyici Aile İlişkileri Puanı (DAİP) hesaplandı. Araştırmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Lisans: Hitit Üniversitesi) paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiki anlamlılık düzeyi için p<0.05 olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya ortalama yaşı 12,8±3,09 (8,3-19,5) yıl olan (%62,1 kız, %37,9 erkek) 95 T1DM tanılı hasta dahil edildi. Hastaların ortalama diyabet süreleri 5,5±3,9 (0,1-14,16) yıl olup, ortalama HbA1c düzeyleri % 9,1±1,19 (5,6-15) idi. Olguların ortalama DAİP'ı 26,08±4,27 (10-30), EAİP'ı 14,46±3,7 (10-30) bulundu. Hastaların %93,7'si (n=89) aile ilişkilerini destekleyici olarak nitenlendiriken, %6,3'u (n=6) engelleyici olarak değerlendirdi. Hastaların HbA1c düzeyleri ile ile EAİP'ı ve DAİP'ı arasında anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla p=0,995; p=0,069). Olguların % 24,2'si (n=23) iyi, %37,9'u (n=36)orta, %37,9'u (n=36) kötü metabolik kontrollü olarak saptandı. Metabolik kontrol durumuna göre DAİP ve EAİP farklılık göstermedi (sırasıyla p=0,990; p=0,752). Cinsiyet ile DAİP ve EAİP arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,421, p=0,465). Yaş ile EAİP'ı arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon varken (p=0,023; r=0,234), DAİP'ı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon vardı (p<0,001; r= -0,442).

SONUÇ: Çalışmamızda T1DM'lu çocuk/adolesan hastalarımızın büyük çoğunda aile ilişkilerinin çocuk/adolesan tarafından destekleyici olarak algılandığını, ancak ölçek puanları ile metabolik kontrol durumu arasında ilişki olmadığını saptadık. Hastaların yaşı ilerledikçe ailelerinden aldıkları desteğin daha çok destekleyici yönden engelleyici yöne kaydığını düşünmeleri diyabet yönetiminde yaş ilerledikçe ailelere psikolojik destek verilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tip1 diyabet, adölesan, aile içi ilişkileri

P1-038 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Farklı Prezentasyonlar ile başvuran ve INS gen mutasyonu saptanan iki kardeş

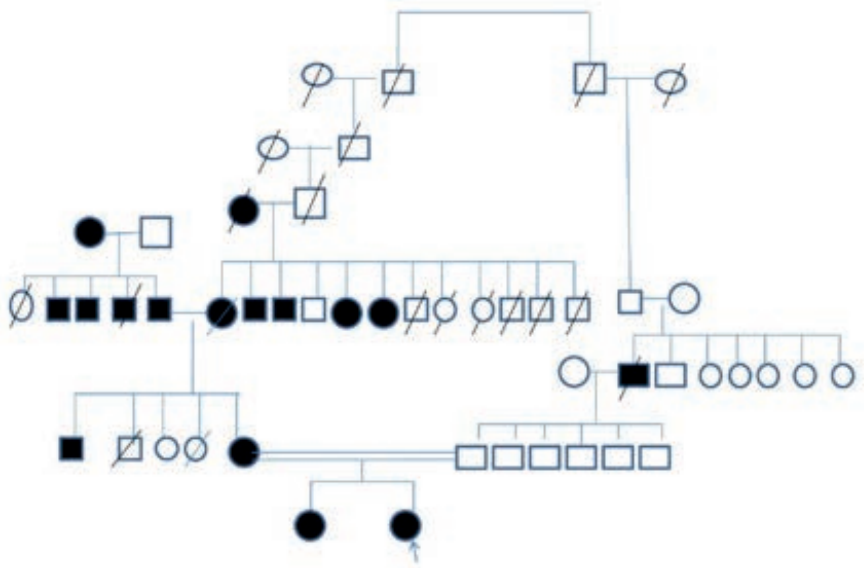
Zeynep Şıklar[1], Kashyap A. Patel[2], Andrew T. Hattersley[2], Elif Özsu[1], Merih Berberoğlu[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Institute of Biomedical and Clinical Science, University of Exeter Medical School, Exeter,

GİRİŞ:
İnsülin (INS) gen mutasyonlarına bağlı diyabet monojenik Diabetes Mellitus (DM) grubunda yer alan pankreasta insulin sentez basamaklarında değişen derecelerde etkilenmeyle otozomal dominant kalıtılan bir sorundur. Bu sorun anormal insulin molekülünün reseptörüne bağlanmasını engelleyen veya insulin salgılanma işlevinin bozulmasına yol açan geniş bir fizyopatoloji ile açıklanmaktadır. Anormal insulin ve öncüllerinin endoplazmik retikulumda oluşturduğu stres pankreasta değişen derecelerde beta hücre hasarına yol açmakta ve bu nedenle INS gen mutasyonlarına bağlı diyabet çok heterojen bir kliniğe sebep olabilmektedir. Burada bir kardeşte klasik tip 1 DM özellikleri, diğerinde rastlantısal şeker yüksekliği saptananarak DM tanısı konulan, ailede yoğun DM yükü olan iki kardeş olgu sunulmuştur.
Olgu 1: Onbir yaşında kız hasta rastlantısal kan şeker yüksekliği saptanması üzerine başvurdu. Özgeçmişinde normal yolla zamanında 3300 gr doğmuştu. Hastanın soygeçmişinde ailede yoğun diyabet öyküsü (annenin 14 yaşında tip 1 DM anneannesi de 47 yaşında Tip 2 DM tanısı aldığı) ve ailede 4 kuşakta DM olduğu öğrenildi. Geliş fizik bakısında boy: 146 cm (-1,89) ağırlık:43 kg (-0,93 SDS) VKI: 20,17kg/m2 (0,13) saptandı. Eş zamanlı kan şekeri: 230 mg/dl, HbA1c %5,6 c-peptit: 2.93ng/ml ile diyabet otoantikorları negatif olması üzerine metformin tedavisi başlandı. Metformin tedavisi almasına ragmen tedrici olarak HbA1c değerleri yükseldi. MODY gen panelinde HNF1alfa geninde homozigot mutasyon saptanarak MODY tip 3 tanısı ile tedavisi glibenklamide değiştirildi. Glibenklamid ile kan şeker regülasyonu sağlanamadı ve yapılan genetik analiz sonucunun hatalı olduğu düşünüldü. Açlik glukozu 329 mg/dl, HbA1c %11,7, insülin 9.9 mıu/ml, c-peptid 1.78ng/ml, kan ketonu 3.1mmol/L saptandı. Tanıdan 3 yıl sonra insulinopenisi belirginleşti ve 1Ü/kg/gün insülin başlandı.
Olgu 2: Olgu 1'in kızkardeşi olan 14 yaşında kız hasta poliüri, polidipsi ve kilo kaybı yakınmalarıyla başvurdu. Bakılan kan şekeri 580 mg/dl olup diyabetik ketozis saptanarak DM tanısıyla yatırıldı. Geliş fizik bakısında boy:152cm (-1,44), ağırlık: 42 kg (-1,7) VKI:18 kg/m2 (-0,89) saptandı. Özgeçmişinde term 3200 gr doğmuştu. Hastanın DM tanısıyla eş zamanlı ötiroid kronik lenfositik tiroiditi mevcuttu. Tanı anında hasta bazal c-peptit:1 ng/ml, HAb1c:%14 olması nedeniyle ön planda tip 1 DM düşünülerek insülin tedavisine devam edildi. Her 2 kardeş ve annesinde ileri genetik incelemeler sonucunda INS gen mutasyonu saptandı.

SONUÇ:
• INS gen mutasyonu, MODY grubu içinde yer almaktadır. Olgularda değişen derecelerde insulin ihtiyacı gelişebilmektedir.
• İnsülinopeni tanı ya da uzun süreli izlem sonrasında gelişebilir.
• Aynı aile içinde bile farklı diyabet tiplerini düşündürür şekilde karşımıza çıkabilir.
• Aile öyküsü ve klinik olarak MODY tanısı düşünülen olgularda başvuruda insülinopenik olsun veya olmasın INS gen defektine bağlı DM olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Monojenik, INS, diyabet, farklı prezentasyon

INS gen mutasyonuna bağlı DM olan bir ailenin soyağacı



KAYA AİLESİ PEDİGRİ

INS gen mutasyonuna bağlı DM'li 2 kardeş olgunun özellikleri

	Olgu 1, (20 yaş)	Olgu 2, (24 yaş)
Tanı Yaşı (yıl)	11	14
Başvuru şekli	Rastlantısal	Diyabetik Ketosiz
KŞ(mg/dl)	230	500
Tanı HAb1c (%)	5,6	14
Bazal c- peptit(ng/ml)	2,93	1
Otoantikor varlığı Anti GAD Anti-adacık Anti-insülim	Negatif Negatif Negatif	Negatif Negatif Negatif
İlk tedavi	Metformin Glibenklamid İnsülin+metformin	insülin
Güncel Tedavi İnsülin (bazal+bolus)	1,2 u/kg/g	1 U/kg/gün
Aile öyküsü	4 kuşakta etkilenme	4 kuşakta etkilenme
Komplikasyon	Hipertansiyon	Nöropati
Tanı yaşı (yıl)	10	9
HbA1c son yıl ortalaması	%10 üzeri	%10 üzeri
Genetik analiz	INS gen mutasyonu	INS gen mutasyonu

P1-039 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Fibröz Displazi Olgularında Denosumab Tedavisi Etkin midir?

Ferda Evin[1], Aysun Ata[1], Eren Er[1], Cem Çallı[2], Samim Özen[1], Şükran Darcan[1], Damla Gökşen[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,İzmir

GİRİŞ: Fibröz displazi (FD), cAMP düzenleyici proteinin somatik aktive edici mutasyonlarının; normal kemik dokusunun proliferatif osteojenik öncüllere dönüşmesine yol açarak; olgularda deformite, kırık ve ağrı gelişimine neden olan bir iskelet hastalığıdır. RANK ligandı (RANKL), osteoklastogenez dahil birçok hücresel işlemde yer alan bir hücre yüzeyi proteinidir ve FD benzeri kemik hücrelerinde aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir. Denosumab, osteoporoz tedavisi ve kemik metastazlarının tedavisinde onaylanmış monoklonal RANKL antikorudur. Bu çalışmada FD hastalarında denosumab tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM: FD tanısı ile izlenen ve denosumab tedavisi alan 8 olgu değerlendirildi. Olguların; başvuru yakınmaları, demografik, klinik özellikleri, tedavi öncesi ve sonrası klinik seyirleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları değerlendirilmeye alındı. BULGULAR: Olguların 4'ü (%50) kız, 4'ü (%50) erkekti. 4 olguda poliostotik fibröz displaziye (PFD) McCune-Albright Sendromu (MAS) eşlik etmekteydi, kalan olgular ise monostotik fibröz displaziye (MFD) idi. Olguların tamamında kranyumda FD mevcuttu. Denosumab tedavisi başlangıcında olguların 6'sında (%85.7) optik sinir basısı vardı. Olguların hepsinde kemik lezyonunun bulunduğu bölgede ağrı mevcuttu. Yakınmalarının ortanca başlangıç yaşı 5 (2-15) yıl, ortanca tanı yaşı 9.69(2.9-15.78) yıl ve denosumab tedavisi ortanca başlangıç yaşı 14.6(7.07-19.34) yıl idi. Dört (%50) olguya ilk tedavi seçeneği olarak denosumab başlandı. Dört (%50) olguda ise öncesinde bifosfonat (pamidronat) tedavisi uygulanmıştı. Denosumab tedavisi öncesi ortanca takip süresi 3.39 (0.16-15.97) yıl ve ortanca bifosfonat tedavi süresi 8.5(2-17) yıl idi. Bifosfonat tedavisi altında tüm olguların lezyonlarında radyolojik olarak lezyon boyutlarında ilerleme mevcuttu. Denosumab tedavisi 1mg/kg/doz olacak şekilde (en fazla 60mg/gün), 3 ay aralıklarla uygulandı. Tüm olgulara denosumab tedavisi başlangıcında profilaktik olarak peroral kalsiyum laktat ve oral fosfor solüsyonu başlandı. MAS tanılı, denosumab tedavisinin ilk dozu sonrası 48. saatte başlayan şiddetli kemik ağrıları olması nedeniyle tedavi kesilen bir olgu değerlendirme dışında bırakıldı. Bu olguya pamidronat tedavisine devam edildi. İki olguda tedavinin 3. dozundan sonra, tüm olgularda ise 1. yıl sonunda ağrı yakınması kayboldu. Parathormon düzeyinde artış, tedavinin 72. saatinde, 1 olguda her kürden sonra, 6 olguda ilk dozdan sonra, hipokalsemi; bir olguda ilk dozdan sonra 2. günde, hipofosfatemi; 6 olguda ilk dozdan sonra 3. günde izlendi. Olguların 6'sında (%85.7) lezyon boyutlarında ilerleme saptanmadı. PFD ve MAS'a sahip bir olguda ise diğer lezyonlar stabil iken optik sinire bası yapan lezyonda tedavinin ilk yılında boyutunda artış vardı. Tedavinin 2. yılında ise lezyon boyutunun stabil kaldığı saptandı. Tedavi sırasında hiçbir olguda osteonekroz izlenmedi. SONUÇ: PFD/MAS ve MFD'li 8 hastadan elde edilen veriler ile, denosumab tedavisinin; kemik döngüsünü azaltmada etkili olduğunu, iyi tolere edildiğini, ayrıca niceliksel olarak ölçülememesine rağmen ağrının azalmasında etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışma; ülkemizde konu ile ilgili yapılan bu ilk çalışma niteliğinde olup; elde edilen veriler ışığında, bifosfonatlara yetersiz yanıt veren ve/veya kraniyal sinir basısı olan FD hastalarında denosumab bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: fibröz displazi, denosumab, bifosfonat, mccune-albright sendromu

P1-040 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Rikets, hipofosfatemi olmaksızın hiperkalsiuri ile seyreden SLC34A3 mutasyonunda tanı ve tedavi güçlüğü

Bengü Arslan[1], Hasan Önal[1], Neval Topal[1], Sevgi Yavuz[2], Erdal Adal[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul

Kalıtsal hiperkalsiuri ile seyreden hipofosfatemi böbrekteki sodyuma bağlı fosfor taşıyıcı proteinlerinden birisini (NaPi-2c) kodlayan SLC34A3 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonu sonucu oluşan otozomal resesif geçişli nadir görülen bir hastalıktır. Çocuklarda rikets ve/veya nefrolitiazis, heterozigot taşıyıcı erişkinde nefrolitiazis, çoklu kemik kırıkları ve osteoporoza şeklinde klinik verir.

12 yaşında iken açıklanamayan 1.25OH vitamin yüksekliği nedeni ile nefroloji polikliniğinden tarafımızda yönlendirilen hastanın öyküsünde anne ve babasının aralarında akraba evliliği bulunduğu, normal spontan vaginal yolla miadında doğduğu ve dokuz aylıkken huzursuzluk şikayetiyle başvurduğu medüller nefrokalsinozis tespit edildiği ve hidroklortiazid tedavisi ile izleme alındığı öğrenildi. Fizik bakıda boy: 136cm (3p), kilo: 31 kg (5p) idi.

Laboratuar incelemesinde Ca: 10.1 mg/dl, P:3.1 mg/dl, PTH: 8 pg/ml (N:12-88), 25OHD: 34.1 ng/ml, 1.25OHD: 139 pg/ml (N:31-88), 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi 6.6 mg/kg/gün (N < 4mg/kg/gün) tespit edildi. İdrar oksalat ve sitrat atılımının normal seviyede olduğu saptanmıştır. Üriner ultrasonografide grade 1 nefrokalsinoz ve 2 adet basit kortikal kist görülmüştür.

Hastanın hiperkalsiüri etiyolojisini açıklamak için serum PTHr peptid düzeyi yüksek (100 pg/ml (N:0-13) bulunmuş, malinite açısında PET, paratiroid sintigrafisi normal saptanmıştır. CYP24A1 gen mutasyonu bulunmayan hastanın hiperkalsiurinin azaltılabilmesi için oral bifosfonat tedavisi başlanmıştır. İzleminde hiperkalsiurinin azalmakla beraber devam ettiği, nefrokalsinoz ilerlediği saptanmıştır. Tanı için ancak 10 yıl sonra tam ekzom analizi çalışılabilmiş: Hiperkalsiuri ile seyreden hipofosfatemik rikets geninde (SLC34A3) homozigot muhtemel patojenik mutasyon tespit edilmiştir. Hastanın almış olduğu Thiazid, sitrat ve bifosfonat tedavileri sonlandırılarak; serum fosfor düzeyi normal olmasına rağmen 40 mg/kg/gün fosfor tablet başlanmıştır. Fosfor tedavisi ile hiperkalsiuri düzelmiş, nefrokalsinoz gerilemiştir (Tablo 1).

Nefrokalsinosis ve hiperkalsiürinin nadir sebeplerinden olan SLC34A3 gen mutasyonunda serum fosfor düzeyinin normal olması şaşırtıcı olmuş, hastalığın tanısına ancak tam ekzom analizi ile ulaşılabilmiştir. Serum fosfor düzeyi normal olmasına rağmen fosfor tedavisinin kullanılması ve tedavide başarı sağlaması hastalığın yönetimi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal hiperkalsiuri ile seyreden hipofosfatemi, nefrokalsinozis, SLC34A3 mutasyonu

Tablo 1. Hastanın tedavi ve klinik izlemi

Tarih	Ca (mg)	P (mg)	ALP (IU)	PTH (pg/ml)	24 saatlik kalsiyum	Üriner Ultrason	Aldığı tedavi
25.05.2014	10.3	4	122	10	5 mg/kg	Evre I nefrokalsinoz	Tiazid
06.02.2015	9.6	3	98		9 mg/kg	Evre I nefrokalsinoz	Tiazid
14.06.2016	10.8	3.3	63	9	5.5 mg/kg	Evre I-II nefrokalsinoz	Tiazid, Sitrat
30.05.2017	10.8	3.1	65	31	4.4 mg/kg	Evre I-II nefrokalsinoz	Tiazid, Sitrat, Bifosfonat
09.12.2018	10.4	4	54	10	5.5 mg/kg	Evre I-II ve 2 adet mikro taş	Tiazid, Sitrat, Bifosfonat
22.07.2019	10.2	3	58	9	2.6 mg/kg	Evre I-II nefrokalsinoz	Tiazid, Sitrat, Bifosfonat
23.10.2019	11.5	3.8	71	5	5 mg/kg	Evre I-II nefrokalsinoz	Fosfor
03.02.2020	9.9	3.9	64	12	1.9 mg/kg	Evre I nefrokalsinoz	Fosfor

P1-042 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

ENPP1 Mutasyonunda Farklı İki Hastalık: Jeneralize Arteryel Kalsifikasyon ve Hipofosfatemik Rikets

Elif İnan Balcı[1], Özlem Akgün Doğan[2], Heves Kırmızıbekmez[1], Fatma Dursun[1]
[1]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Çocuk Endokrinoloji BD
[2]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Genetik BD

GİRİŞ: Otozomal resesif hipofosfotemik rikets, DMP1 (dextrin matrix acidic phosphoprotein 1), ENPP1 (endonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1) ve FAM20C genlerinde fonksiyon kaybı mutasyonları sonucunda ortaya çıkan hipofosfatemik riketsin nadir bir tipidir. ENPP1 genindeki mutasyonlar, yenidoğan döneminde generalize arteriyal kalsifikasyona, daha geç dönemde ise hipofosfatemik riketse yol açar. Otozomal resesif hipofosfatemik rikets de biyokimyasal bulgular bazen çok silik olabilir. Burada laboratuar bulguları çok belirgin olmadığı için çok geç tanı alan, ENPP1 geninde daha önce saptanmamış mutasyonu olan bir hastayı sunmayı amaçladık. BULGULAR: Dokuz yaşında kız hasta, kardiyoloii polikliniğinden pulmoner stenoz ve işitme kaybı bulgularıyla, Williams sendromu ön tanısı ile çocuk genetik polikliniğine yönlendirilmiş. Genetik inceleme sonucunda ENPP1 mutasyonu saptanan hasta, endokrinoloji polikliniğimize başvurdu. Aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı anne babanın ilk çocuğuydu. Miadında, sezaryen ile, 3460 gram ağırlığında doğmuştu. Aile hikâyesinde belirgin özellik saptanmadı. Yenidoğan döneminden itibaren pulmoner stenoz ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle takipli olan hastanın, iki yaşından itibaren bacak ağrıları ve yürümede zorluk şikayeti mevcuttu. Bu ağrılar nedeniyle birçok defa ortopedi ve pediatri kliniklerine başvurusu sırasında çekilen direkt grafilerinde el bileğinde kalsifikasyon görülmüş fakat spesifik bir tanı ve tedavi almamıştı. O döneme ait biyokimyasal tetkikleri geriye dönük incelendiğinde kalsiyum, fosfor, 25-OHD, PTH değerlerinin normal, ALP düzeylerinin hafif yüksek olduğu görüldü. Yedi yaşında başlayan sensori-nöral tipte işitme kaybı mevcuttu. Ekokardiyografik incelemede bilateral yaygın periferik pulmoner arterlerde darlık nedeniyle anjioplasti yapılmıştı. Hastanın başvuru sırasındaki fizik muayenesinde vücut ağırlığı 30 kg (0,06 SD), boy 126cm (-1,22 SD), tansiyon arteryel 100/70 mmHg, her iki bacakta genu valgum deformitesi mevcuttu. Aksiller ve pubik kıllanma evre 1, meme bilateral evre 1, kardiyolojik sistem muayenesinde sistolik 2/6 üfürümü mevcuttu, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Biyokimyasal incelemede fosfor 3,1 mg/dl (N:3-7), kalsiyum 10,4 mg/dl (N: 8,4-10,8), renal tubuler fosfor geri emilimi %75, ALP 882 U/L (N:69-325), 25-OHD vitamini 61,1 μg/L (N:10-60), PTH 50,1 pg/mL (N:12-72), 1,25-OHD 22 pg/ml (N: 16-65) olarak belirlendi. ENPP1 geni dizi analizinde, c.2677 G>T (p.Glu 893*) homozigot nonsense, daha önce tanımlanmamış yeni bir mutasyon saptandı. Hastanın kalsifikasyon hikâyesi olduğu için çekilen tüm vücut bilgisayarlı tomografisi normal bulundu. Hastaya ağızdan 40 mg/kg/gün (4 dozda) elementer fosfor ve 20 mg/kg/gün (2 dozda) kalsitriol tedavisi başlandı. SONUÇ: Jeneralize arteryel kalsifikasyon ve hipofosfatemik rikets ENPP1 mutasyonuna bağlı, aynı hastada hayatın farklı dönemlerinde görülebilir. Yenidoğan döneminde kalsifikasyonu olan hastalar daha sonra gelişebilecek hipofosfatemik rikets açısından yakın takip edilmelidir. Hipofosfatemik rikets tedavisi sırasında da kalsifikasyonlar tekrarlayabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Ayrıca otozomal resesif hipofosfatemik riketsli hastalarda bizim hastamız da olduğu gibi her zaman fosfor değerleri çok düşük olmayabilir, klinik ve özellikle ALP yüksekliği bize ipucu olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ENPP1, hipofosfatemik rikets, arteryel kalsifikasyon

P1-045 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

Obez Çocuklarda D Vitamini Eksikliğinin Biyoeldeedilebilir D Vitamini ile Değerlendirilmesi ve D Vitamini Eksikliğine Vitamin D Bağlayıcı Protein Düzey ve Polimorfizminin Etkileri

Gülin Karacan Küçükali[1], Özlem Gülbahar[2], Şervan Özalkak[1], Hasan Dağlı[2], Serdar Ceylaner[3], Zehra Aycan[1], Şenay Savaş Erdeve[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara
[3]İntergen Genetik ve Nadir Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara

Amaç
Obezite D vitamini eksikliği için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Günümüze değin D vitamini eksikliğini araştıran çalışmaların büyük bir kısmında total D vitamini düzeyi ölçülmüştür. Total D vitamini düzeyinin vücuttaki biyolojik aktif D vitamini düzeyini yansıtmadığı ve hormonal aktivite ve yeterliliğin biyoeldeedilebilir D vitamini ile değerlendirmenin çok daha güvenilir olacağı yönünde görüşler bulunmaktadır. Vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) düzeyi ve polimorfizmi de D vitamini yeterlilik düzeyini etkileyebilmektedir. Bu çalışmada hem sağlıklı grupta hem obezitesi olan grupta D vitamini düzeyini total ve biyoeldeedilebilir D vitamini olarak değerlendirmeyi, VDBP düzey ve polimorfizmini belirlemeyi, tüm bu parametrelerin metabolik değişkenler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem
Çalışmamıza Eylül 2018-Mart 2019 tarihleri arasında hastanemiz çocuk endokrinoloji polikliniğine başvuran 78 sağlıklı VKİ normal çocuk ile 84 obezitesi olan çocuk alındı. Her iki grupta kalsiyum metabolizması, parathormon (PTH), D vitamini, VDBP düzeyi ve polimorfizmi araştırılırken, obez grupta ek olarak açlık kan şekeri, açlık insülin, lipid metabolizması, AST, ALT düzeyi ölçüldü. Serbest ve biyoeldeedilebilir D vitamini aşağıdaki formüllerle hesaplandı. Her iki grupta VDBP geni rs4588, rs7041 ve rs587776830 polimorfizmleri çalışıldı. Bu çalışma bilimsel araştırma projesi olarak yürütüldü.

Serbest D vitamini= (total 25 (OH) D vitamini)/(1+(6x〖10〗^3 xalbümin)+(7x〖10〗^8 xVDBP))
Biyoeldeedilebilir D vitamini= [Dserbest]+[Dalbümin]= [Dserbest].(Kalbümin. [Alb] +1)

Bulgular
Obez ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet ve pubertal evre benzerdi. Obez grupta kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, total 25(OH)D vitamini düzeyi kontrol grubuna benzerken, PTH düzeyi kontrol grubundan yüksekti (p=0.002). Biyoeldeedilebilir D vitamini obez grupta 4,5∓2,8 ng/ml, kontrol grubunda 4,1∓2,0 ng/ml olup benzerdi (p=0,74). VDBP düzeyi obez grupta 75,4 36,7mg/L, kontrol grubunda 62,4 24,9 mg/L olup obez grupta kontrol grubundan anlamlı oranda yüksekti (p=0,008). Obez ve kontrol grubunda VDBP rs4588, rs7041, rs587776830 polimorfizmleri benzer oranda görüldü (Tablo 1). Obez grupta 29 olguda (%34,5) ve kontrol grubunda 31 olguda (%39,7) total 25(OH)D vitamini düzeyi ≤12 ng/ml idi ve iki grupta D vitamini eksiklik oranı benzerdi (p=0,492). Tüm grupta D vitamini eksik olgularda fosfor düzeyi daha düşük (p=0,001), alkalen fosfataz düzeyi daha düşük (p=0,003), parathormon düzeyi daha yüksek (p=0.009), biyoeldeedilebilir D vitamini daha düşük (p=0.000) saptandı. Tüm grupta VDBP ile PTH arasında pozitif korelasyon (p=0,04; r=0,15), VDBP rs4588 polimorfizmi ile PTH arasında negatif korelasyon (p=0,04; r=-0,15), biyoeldeedilebilir D vitamini ile PTH arasında negatif korelasyon (p=0,001; r=-0,24), total 25(OH)D vitamini ile PTH arasında negatif korelasyon (p=0,08; r=-0,20) saptandı. Obez grupta biyoeldeedilebilir D vitamini ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon (p=0,04; r=-0,21), PTH ile açlık kan şekeri arasında pozitif korelasyon (p=0,00; r=0,39), PTH ile açlık insülin arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,04; r=0,22).

Sonuç

Sonbahar kış mevsiminde değerlendirilen obez çocuklarda D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna benzer olduğu bulundu. Obez grubta %34 oranında, kontrol grubunda %39.7 oranında D vitamini eksikliği mevcut olup, her iki grupta D vitamini eksiklik oranları benzerdi. D vitamini eksikliğini değerlendirmede biyoeldeedilebilir D vitamininin total D vitaminine üstünlüğünün olmadığı sonucuna varıldı. Obez grupta total ve biyoeldeedilebilir D vitamini kontrol grubuna benzerken, VDBP ve PTH düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olması ve VDBP ile PTH arasında pozitif, VDBP rs4588 polimorfizmi ile PTH arasında negatif korelasyon saptanması VDBP düzey ve polimorfizminin parathormon regülasyonunda direk etkilerinin olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: biyoeldeedilebilir D vitamini, serbest D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein, polimorfizm, obezite

Obez grupta ve kontrol grubunda D vitamini, VDBP düzeyi ve VDBP polimorfizmi

	Obez Grup (n=84)	Kontrol Grup (n=78)	p değeri
Yaş	13,6+- 2,4	13,5+- 2,4	0,886
Kız/erkek	54/30	54/24	0,505
Boy (cm)	158,9+-14,2	156,3+- 12,4	0,208
Boy SDS	0,47+- 0,97	-0,09+- 1,09	0,000
VA (kg)	80,8+- 17,6	48,7+- 11,5	0,011
VA SDS	2,82+- 0,98	-0,19+- 0,81	0,000
BMI (kg/m2)	31,09+- 4,78	19,77+- 2,30	0,000
BMI SDS	2,58+- 0,63	-0,11+- 0,67	0,000
Kalsiyum (mg/dl)	10,03+- 0,3	10,05+- 0,34	0,804
Fosfor (mg/dl)	4,5+- 2,6	4,3+- 0,7	0,579
Alkalen fosfataz (U/L)	195,6+- 89,4	212,6+- 122,0	0,687
Albumin (g/dl)	4,5+- 0,2	4,5+- 0,2	0,766
Parathormon (pg/ml)	70,8+- 30,2	55,8+- 22,4	0,002
25(OH) D vit (ng/ml)	16,8+- 8,3	14,6+- 7	0,083
Biyoeldeedilebilir D vitamini (ng/ml)	4,5+- 2,8	4,1+- 2,0	0,743
VDBP (mg/L)	75,4+- 36,7	62,4+- 24,9	0,008
VDBP rs 587776830			0,58
VDBP rs 7041			0,36
TT	12 (% 14)	16 (% 20)	
TG	42 (% 50)	31 (% 40)	
GG	30 (% 36)	31 (% 40)	
T allel	66 (% 39)	63 (% 40)	
G allel	102 (% 61)	93 (% 60)	
VDBP rs 4588			0,25
CC	56 (% 67)	46 (% 59)	
CA	22 (% 26)	29 (% 37)	
AA	6 (% 7)	3 (% 4)	
C allel	134 (%80)	121 (% 78)	
A allel	34 (% 20)	35 (% 22)	

Obez grupta ve kontrol grubunda D vitamini, VDBP düzeyi ve VDBP polimorfizmi

	Obez Grup (n=84)	Kontrol Grup (n=78)	p değeri
Yaş	13,6+- 2,4	13,5+- 2,4	0,886
Kız/erkek	54/30	54/24	0,505
Boy (cm)	158,9+-14,2	156,3+- 12,4	0,208
Boy SDS	0,47+- 0,97	-0,09+- 1,09	0,000
VA (kg)	80,8+- 17,6	48,7+- 11,5	0,011
VA SDS	2,82+- 0,98	-0,19+- 0,81	0,000
BMI (kg/m2)	31,09+- 4,78	19,77+- 2,30	0,000
BMI SDS	2,58+- 0,63	-0,11+- 0,67	0,000
Kalsiyum (mg/dl)	10,03+- 0,3	10,05+- 0,34	0,804
Fosfor (mg/dl)	4,5+- 2,6	4,3+- 0,7	0,579
Alkalen fosfataz (U/L)	195,6+- 89,4	212,6+- 122,0	0,687
Albumin (g/dl)	4,5+- 0,2	4,5+- 0,2	0,766
Parathormon (pg/ml)	70,8+- 30,2	55,8+- 22,4	0,002
25(OH) D vit (ng/ml)	16,8+- 8,3	14,6+- 7	0,083
Biyoeldeedilebilir D vitamini (ng/ml)	4,5+- 2,8	4,1+- 2,0	0,743
VDBP (mg/L)	75,4+- 36,7	62,4+- 24,9	0,008
VDBP rs 587776830			0,58
VDBP rs 7041			0,36
TT	12 (% 14)	16 (% 20)	
TG	42 (% 50)	31 (% 40)	
GG	30 (% 36)	31 (% 40)	
T allel	66 (% 39)	63 (% 40)	
G allel	102 (% 61)	93 (% 60)	
VDBP rs 4588			0,25
CC	56 (% 67)	46 (% 59)	
CA	22 (% 26)	29 (% 37)	
AA	6 (% 7)	3 (% 4)	
C allel	134 (%80)	121 (% 78)	
A allel	34 (% 20)	35 (% 22)	

P1-046 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

Sendromik Olmayan Obez Olgularda Monogenik Obezite Nedenlerin Yeni Nesil Dizi Analizi Yöntemi ile Araştırılması

Özlem Nalbantoğlu[1], Filiz Hazan[2], Sezer Acar[1], Özge Köprülü[1], Gülçin Acar[1], Beyhan Özkaya[1], Semra Gürsoy[2], Behzat Özkan[1]
[1]S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Kliniği, İzmir
[2]S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Tanı Merkezi,İzmir

AMAÇ: Obezite; vücutta aşırı yağ depolanması ile meydana gelen, fiziksel ve ruhsal sorunlara yol açabilen bir enerji metabolizması bozukluğudur. En sık neden; dengesiz ve yüksek kalorili beslenmeye ilave olarak hareketsiz yaşamın neden olduğu ekzojen obezitedir. Bununla birlikte, obez olguların çoğunda değişen oranlarda genetik faktörler etyolojide rol oynar. Özellikle, erken başlayan, non-sendromik morbid obez olanların çoğu tek gen mutasyonuna bağlı monogeniktir ve bu olgular çocuk çağında tanı konulan obezlerin yaklaşık % 5'ini oluşturmaktadır. Bu oran etnisiteye göre ve akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda değişebilir. Bu olgularda tipik olarak hiperfaji ile birlikte erken başlangıçlı obezite saptanır. Monogenik obeziteye yol açan proteinler, vücut ağırlığı ve enerji alımını düzenleyen hipotalamik leptin-melanokortin sinyal yolağı üzerinde etki eder. *LEP* (Leptin), *LEPR* (leptin reseptörü), *MC4R* (melanokortin 4 reseptörü), *POMC* (proopiniomelanokortin), leptin-melanortin sinyal yolağı üzerinden etki eden ve monogenik obeziteye yol açan genlerdir. Bu çalışmada sendromik olmayan erken başlangıçlı morbid obezitesi olan çocuklarda, monogenik obeziteye yol açan genetik nedenleri saptamayı amaçladık. GEREÇ-YÖNTEM: Erken başlangıçlı (5 yaşından önce obezite gelişen) ve vücut kitle indeksi standart deviyasyon skoru (VKI SDS) ≥ 3 SDS olan çocuklar ve adölesanlar çalışmaya alındı. Kronik hastalığı olanlar ve ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm olgular, obezite ile ilişkili olan dört gen (*MC4R*, *Leptin*, *LEPR*, *POMC*) açısından yeni nesil sekans bazlı, hedeflenmiş DNA özel paneli ile tarandı. BULGULAR: Çalışmaya 121 hasta (68 kız, 53 erkek) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 9.7±1.2, BMI ortalaması 3.2±0.8 idi. Hastaların sekizinde (%6,6) mutasyon saptandı. Bunların ikisi *LEPR* (homozigot), dördü *MC4R* (heterozigot) ve ikisi *POMC* (heterozigot) genlerinde saptandı. *LEPR* geninde saptanan mutasyonlardan biri daha önce bildirilmiş iken [c.946C>A (p.P316T)], diğeri ise [C.1220-1221insT] ise daha önce bildirilmemişti. *MC4R* geninde üç farklı varyant saptandı. Bunlardan ikisi (c.380C>T; p.S127L ve c.496G>A; p.V166I) daha önce bildirilmiş olup, biri ise novel (c.233C>A; p.P78H) varyant olarak değerlendirildi. *POMC* geninde ise biri daha önceden tanımlanmış (c.430T>C; p.F144L), diğeri novel olan (c.703A>G; p.K235E) iki farklı heterozigot varyant saptandı. Yeni tanımlanmış varyantların in silico analizleri yapıldı ve hastalığa yol açabilen varyantlar olduğu görüldü. SONUÇ: Bu çalışmada *LEPR*, *POMC* ve *MC4R* genlerinde saptanmış mutasyonlar bildirildi. Biallelik fonksiyon kaybettirici *POMC* mutasyonları erken başlangıçlı ciddi obezite, ACTH eksikliği, hipopigmentasyona yol açarken, heterozigot mutasyonların da erken başlangıçlı obeziteye yol açabildiği bildirilmiştir. Çalışmamızda da erken başlangıçlı obezitesi bulunan iki olgumuzda heterozigot *POMC* mutasyonu saptandı. Bu çalışmada, araştırılan olguların % 6,6'sında obeziteye yol açan genetik neden saptandı ve bu oran, literatür verileri ile uyumluydu.

Anahtar Kelimeler: morbid obezite, monogenik, LEP, LEPR,MC4R,POMC

P1-047 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

Prepubertal çocuklarda serum speksin düzeylerinin doğum ağırlığı ve metabolik sendrom öncülleri ile ilişkisinin incelenmesi

Fatma Duygu Öztürk Önsal[1], Ahmet Uçar[2], Ali Bülbül[3], Zeynep Yıldız Yıldırmak[4], Gizem Kara Elitok[5]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,İstanbul
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi,Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Kliniği, İstanbul
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi,Neonatoloji Kliniği, İstanbul
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İstanbul
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi, Sağlam Çocuk Kliniği, İstanbul

Giriş-AMAÇ: Speksin yiyecek alımı ve obezite ile ilişkilendirilmiş yeni bir peptittir. Bu çalışmanın birincil amacı gestasyon yaşına uygun(AGA)doğan ve gestasyon yaşına göre küçük(SGA)doğan prepubertal çocuklarda "Dietary- and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS(IDEFICS)study" Diyet ve Yaşam Biçimi Değişikliğinin Süt çocuklarında ve Çocuklarda Sağlık Üzerine Etkileri Çalışması ile tanımlanmış metabolik sendrom(metS) öncülleri(artmış adipozite[yaşa göre artmış bel çevresi], insulin direnci, dislipidemi, hipertansiyon), serum speksin, total leptin ve plazma aktif ghrelin düzeyleri arasında farklılığı değerlendirmekti. İkincil amaçlar ise AGA ve SGA gruplarında metS öncülleri olan ve olmayan çocuklarda serum speksin, total leptin ve ghrelin düzeylerinin farklılığını değerlendirmekti. Olgular ve YÖNTEMLER: Sağlam çocuk kliniğinden takipli 37 term SGA çocuk(ortanca yaş:5,6yaş) ve 50 term AGA çocuk(ortanca yaş:5,9yaş)prospektif kesitsel çalışmaya alındı. Antropometrik ölçümler ve kan basıncı ölçümü standart yöntemler ile yapıldı.On iki saat açlık sonrası alınan kan örneklerinde glukoz,insülin,lipitler,speksin,total leptin ve aktif ghrelin düzeylerine bakıldı."Homostasis-model assessment of insulin resistance"(HOMA-IR)veHOMA-β hesaplandı.IDEFICs çalışmasına göre metS öncüllerine bakılarak serum speksin düzeylerinin ve diğer bakılan göstergelerin metS öncülleri ile ilişkisi değerlendirildi. BULGULAR: Gestasyon yaşına göre küçük doğan çocukların vücut kitle indeksi ve bel çervesi AGA çocuklara göre anlamlı yüksekti (p<0,05).Sistemik kan basıncı gruplar arasında benzerdi(p>0,05),ve hiçbir olguda hipertansiyon saptanmadı(p >0,05). Serum total leptin düzeyleri SGA çocuklarda AGA çocuklara göre yüksek idi(p< 0,05).Plazma aktif ghrelin ve speksin düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklı bulunmadı(p >0,05).Gestasyon yaşına göre küçük doğan çocuklarda plazma glukoz insulin ve HOMA-IR değerleri AGA çocuklara göre anlamlı yüksek,HOMA-β ise anlamlı olarak düşük idi (p<0,05). Gestasyon yaşına göre küçük doğan çocuklarda adipozite fazlalığı(Nsga=18(%43,9)ve Naga=7(%14,0); p=0,016) ve insulin direnci(Nsga=14(%34) ve Naga= 6 (%12),p= 0,035)olan olgu sayısıAGA çocuklara göre anlamlı fazla idi. Dislipidemi (IDEFICS'e göre) açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu(p= 0,19). Birden fazla metS öncülü olan olgu sayısı SGA çocuklarda AGA çocuklara göre anlamlı fazla idi (Ki-kare p < 0,01). Metabolik sendrom risk skoru (IDEFICSe göre) SGA çocuklarda AGA çocuklara göre anlamlı yüksek idi (2,2 ±1,8'e 1,1±2,2;p=0,008).Serum speksin düzeyleri MetS öncülü olan ve olmayan çocuklarda karşılaştırıldığında AGA ve SGA çocuklarda serum speksin düzeyleri anlamlı düşük bulundu [AGA çocuklarda serum speksin düzeyleri metS öncülü olan ve olmayan çocuklarda sırası ile 48,5 pg/mL(%25-75IQR:19,8-93,8 pg/mL)ve143pg/mL(%25-75IQR:104-211pg/mL); p <0,001, SGA çocuklarda serum speksin düzeyleri metS öncülü olan ve olmayan çocuklarda sırası ile 31,0pg/mL (%25-75IQR:16,5 -47,0 pg/mL) ve79,5pg/mL(% 25-75 IQR:49,5 -274,8pg/mL); p=0,0016]. Serum total leptin düzeyleri metS öncülü olan çocuklarda SGA ve AGA gruplarında anlamlı yüksek bulundu (p<0,05). Plazma aktif ghrelin düzeyleri ise metS öncülü olan ve olmayan çocuklarda her iki grupta da benzer bulundu (p >0,05). Tüm çalışma grubu incelendiğinde artmış adipozite ile ilişkili en güçlü faktör SGA doğum öyküsü bulundu (Odds Oranı= 91,3[%95 güven aralığı: 2,2-374; p=0,017]) SONUÇLAR: Serum speksin düzeyleri SGA- ve AGA- çocuklar arasında farklı bulunmadı. Doğum öyküsünden bağımsız olarak metS öncülü olan prepubertal çocuklarda serum speksin düzeyleri metS öncülü olmayan çocuklara göre anlamlı düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: speksin,ghrelin,leptin,adipozite, gestasyon yaşına göre küçük(SGA), gestasyon yaşına uygun(AGA)

P1-048 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Polikistik Over Sendromu Tedavisinde Oral Kontraseptif Kullanımı Öncesinde Herediter Tromboz Riskinin Belirlenmesi

Fatih Gürbüz[1], Semine Özdemir[1], Göksel Leblebisatan[2], Leman Damla Kotan[1], Sevcan Tuğ Bozdoğan[3], Atıl Bişgin[3], Bilgin Yüksel[1]
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Adana
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Adana

GİRİŞ: Polikistik over sendromu (PCOS), ovulasyon disfonksiyonu ve hiperandrojenizm ile karakterize olup, hirsutizm, adet düzensizliği veya obezite şikayeti olan Adolesan kızlarda akla gelmelidir. Birinci basamak tedavi genellikle östrojen-progestin kombinasyonu oral kontraseptiflerdir (OKS). AMAÇ: Genel olarak, OKS tedavisi alanlar, OKS kullanmayan hastalara kıyasla yaklaşık dört kat artmış venöz tromboembolizm (VTE) riski taşırlar. Kalıtsal olarak tromboz riski yüksek olan PCOS hastalarında bu riskin daha da artacağı aşikardır. Bu amaçla kliniğimizde son bir yılda PCOS tanısı alıp, OKS tedavisi başlanan toplam 50 hastanın herediter tromboz riskleri tedavi öncesi retrospektif değerlendirildi. SONUÇ: Toplam 22 hastanın (%44) tromboz paneli mevcut olup, 5 hastada MTHFR geninde A1298C homozigot, 4'ünde MTHFR geninde A1298C heterozigot, 4'ünde MTHFR geninde C677T heterozigot ve 5'inde kombine genetik mutasyonlar saptanırken, bir hastada mutasyon saptanmadı. Üç hastada sonuç beklenmekteydi. Mutasyon saptanan 18 hastanın ortalama başvuru yaşı 15,7±1,21 yıl, plazma LH değerleri 15,4±5,6 U/L, plazma total testosteron düzeyleri 94,3±54 ng/dl ve ortalama plazma homosistein değerleri 8,88±2,68 umol/L idi. Hastaların genetik risklerine mutasyonların tromboz yapıcı riskleri de değerlendirilip ayrıca mutasyonlarıyla ilişkili homosistein değerleri de baz alınarak folik asit, B1, B6 ve B12 vitaminleri proflaktik olarak başlanıp, istenen düzeyler elde edilemediğinde ise antiagregan tedavi eşliğinde OKS başlandı. TARTIŞMA: Sonuç olarak bağımsız hem PCOS hem de OKS tedavisinin tromboz riskine karşın, herediter tromboz risklerinin OKS tedavisi öncesi belirlenmesi ve saptanan mutasyonlara göre tromboza karşı koruyucu tedavilerin başlanmasının ardından OKS tedavisinin planlanması ilerde gelişebilecek tromboembolik komplikasyonlar açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Oral Kontraseptifler, Herediter Tromboz

P1-049 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral erken ergenliği olan kızlarda uzun süreli Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonisti tedavisinin vücut kitle indeksine etkisi

Gülay Karagüzel[1], Gülizar Toy Usta[1], Gülbahar Merve Şılbır[2]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Trabzon
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı, Trabzon

AMAÇ: İdiopatik santral erken ergenliği olan kız olgularda GnRHa (gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti) tedavisinin vücut kitle indeksi (VKİ) üzerine olan etkileri tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı uzun süreli GnRHa tedavisinin kilo artışı ile vücut kitle indeksi (VKİ) üzerine potansiyel etkisini araştırmaktı. GEREÇ-YÖNTEM: Çocuk Endokrinoloji Polikliniğimizde idiopatik santral erken ergenlik tanısıyla GnRHa tedavisi alan 73 olguya tedavinin başlangıcı, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrolünde kilo, boy, VKİ, VKİ-z skoru ve izlem süresi boyunca VKİ-z skorundaki değişim miktarları hesaplandı. Olgular tedavi başlanmadan önce VKİ nornal olanlar (Grup 1; n=49, %67) ve VKİ >85.p olanlar kilolu/obez (Grup 2; n=24, %33) şeklinde sınıflandırıldı. Zaman içindeki değişimler hem her iki grup içinde hem de gruplar arasında değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak yapıldı. BULGULAR: Grup 1'de olguların % 84'üne (n=41) leuprolid asetat (LA), %16'sına (n=8) triptorelin asetat (TA), Grup 2'deki olguların ise %96'sına (n=23) LA, % 4'üne (n=1) TA tedavisi başlanmıştı. Grup 1 ve Grup 2'deki olguların ortanca izlem süresi sırasıyla 3.5yıl ve 2.7 yıl idi. Grup 1'deki olguların; birinci yılda %12'si (n=6), ikinci yılda %14'ü (n=7) ve son kontrolde %16'sında (n=8) kilo artışı gözlenerek VKİ >85.p saptandı. Grup 2'de ise üç olgunun (%12.5) birinci yılda VKİ <85.p olup son kontrole kadar da <85.p olarak seyretti. Bu olguların ikisi LA, biri TA tedavisi almaktaydı. Olguların tedavi başlangıcı, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontroldeki VKİ'leri sırasıyla Grup 1'de 16.5±1.2 kg/m2, 17.6±1.9 kg/m2, 18.3±2.1 kg/m2 ve 20.0±2.7 kg/m2 idi (p <0.001), Grup 2'de sırasıyla 20.2±1.8 kg/m2, 21.4±2.0 kg/m2 ve 22.5±2.6 kg/m2, 24.7±3.5 kg/m2 idi (p <0.001). Grup 1'de tedavinin ikinci yılındaki VKİ-z skorunda oluşan değişim birinci yıldakiyle kıyaslandığında anlamlı artış saptandı (p<0.05); Grup 2'de ise tüm bu kıyaslamalar anlamsız saptandı (p >0.05). Grup 1 ile Grup 2'nin VKİ-z skorundaki değişim miktarları arasında da anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Tüm olgular (n=73) birlikte değerlendirildiğinde; kilolu/obez sıklığı tedavinin başlangıcı, birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrolde sırasıyla %33 (n=24), %37 (n=27), %38 (n=28) ve %40 (n=29) saptandı, yıllar içindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p >0.05). SONUÇLAR: Çalışmamızın sonuçları GnRHa tedavisinin VKİ üzerindeki değişimini inceleyen uzun süreli bir çalışma olması nedeni ile önemlidir. Hem Grup 1 hem de Grup 2'de tedavi öncesine kıyasla son kontrolde VKİ-z skorunda hafif bir artış olmakla birlikte anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte tedavi öncesi kilosu normal olanlarda, zamanla VKİ-z skrorundaki değişim miktarının anlamlı saptanması, bu grupta obezite gelişmine yatkınlığı önlemek için daha dikkatli olmak gerektiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: santral erken ergenlik, GnRHa, vücut kitle indeksi

P1-051 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral Erken Puberte Tanılı Kız Çocuklarda GnRH Agonist Tedavisi Obezite İçin Risk Unsuru mu?

Sedef Öksüz[1], Aysun Ata[2], Ferda Evin[2], Eren Er[2], Damla Gökşen[2], Samim Özen[2], Şükran Darcan[2]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, izmir

GİRİŞ
Kızlarda ikincil cinsiyet karakterlerinin sekiz yaşından önce ortaya çıkması erken puberte olarak tanımlanır. Erken puberte, erken menarş ve hedef boydan kayba neden olabilir. Santral erken puberte tedavisinde GnRH (gonadotroponin salgılatıcı hormon) agonistleri kullanılır, bu tedavinin VKİ (vücut kitle indeksi) üzerine etkileriyle ilgili sonuçlar halen farklılık göstermektedir.

MATERYAL METOD
Bu çalışmaya, 2004-2014 yılları arasında 8 yaşından önce meme gelişimi veya 10.5 yaşından önce menarş ile polikliniğe başvuran kemik yaşı takvim yaşından 1 yaş ve üzeri ileri, bazal LH düzeyi 0.3 mIU/ml üzerinde veya LHRH uyarı testinde en yüksek LH düzeyi 5 mIU/ml üzerinde saptanan ve santral erken puberte tanısı alarak GnRH agonist tedavisi başlanan 92 kız hasta alındı. Tedavi süresince egzersiz ve beslenme önerileri ile izlenen olguların oksolojik parametreleri ve VKİ değişimleri değerlendirildi.

BULGULAR
Olguların ortalama başvuru yaşı 8.0 ± 1.1 (4.3-10.3) yıldı. Ortalama vücut ağırlığı 1.0 ± 0.9 SDS, boyu 1.25 ± 1.05 SDS, vücut kitle indeksi (VKİ) 0.68 ± 0.88 SDS saptandı (Tablo-1). Olguların bazal LH düzeyi ortanca 1.07 (0.1-7.9) saptanırken 67 (%77.9) olguda pubertal LH (> 0.3 mIU/ml) saptandı. Tanıda LHRH testi yapılan 50 (%54.3) olgunun 36'sında en yüksek LH düzeyi 5 mIU/ml'nin üzerindeydi. 58 olgunun östradiol düzeyi ölçülebilen değerin (<20 pg/ml) altındaydı. Olguların 41'ine (%44.5) leuprolid asetat tedavisi ortalama 118.5±30.3 mcg/kg/ay dozunda, 51'ine (%55.5) triptolin asetat tedavisi ortalama 127.1 ± 36.2 mcg/kg/ay dozunda başlandı. Toplam tedavi süreleri ortalama 29.5 ± 9.9 ay olarak saptandı. Olguların hedef boyu 159.94 cm (-0.48 SDS) idi. Boy SDS 'nin izlem süresince azaldığı saptandı (p <0.001). Tedavi başlangıcında tahmini erişkin boy –0.61 ± 0.93 SDS (159,11 cm) iken, tedavi bitiminde -0,09 ± 0,96 SDS (162.5 cm) bulunarak tahmini erişkin boyda anlamlı kazanç sağlandığı gösterildi (p<0.001). Olguların tedavi başlangıcı VKİ 0.69 ± 0.89 SDS, 1.yıl tamamlandığında VKİ 0.79 ± 0.86 SDS bulundu (p<0.05). Birinci yılda VKİ SDS değerleri artmış olmasına rağmen olguların başlangıç ve tedavi bitimi VKİ SDS değişimi anlamlı değildi. Obez ve fazla kilolu hasta oranı tedavi başlangıcı ve tedavi sonunda değişmedi (% 40.2 vs %39.1). Tedavi başlangıcında obez ve fazla kilolu olan grubun VKİ SDS değişimi ortalaması -0.10 ± 0.56, iken normal kilolu grubun 0.03 ± 0.44 saptanarak anlamlı farklılık bulunmadı.

SONUÇ
Erken puberte tanısı alan hastalarda GnRH analogları, uygun beslenme ve egzersiz önerileri birlikte uygulandığında VKİ SDS değerlerini başlangıca göre arttırmadığı ve tahmini erişkin boy üzerine pozitif katkı sağladığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: puberte prekoks, VKİ, GnRH analog

Tablo-1: GnRH agonist tedavisi altında VKİ SDS, KY/TY oranı ve PAH SDS değişimi

	Tanı	1.yıl	2.yıl	Tedavi bitişi	p
Vücut ağırlığı SDS	1.09 ± 0.95	1.13 ± 0.92	1.01 ± 0.94	0.83 ± 1.08	<0.001
Boy SDS	1.25 ± 1.05	1.17 ± 1.03	1.03 ± 1.13	0.67 ± 1.07	<0.001
VKİ SDS	0.69 ± 0.89	0.79 ± 0.86	0.71 ± 0.91	0.67 ± 1.0	0.42
KY / TY oranı	1.22 ± 0.11	1.14 ± 0.19	1.14 ± 0.09	1.08 ± 0.06	0.006
PAH SDS	-0.61 ± 0.93	-0.30 ± 0.89	-0.06 ± 1.0	-0.09 ± 0.96	<0.001
Hedef boy	159.94 ± 4.98				

P1-053 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Çocukluk Çağı Tiroid Nodüllerinde Klinik, Ultrasonografik ve Patolojik Bulgular

Emine Ayça Cimbek[1], Recep Polat[1], Bircan Sönmez[2], Nazım Ercüment Beyhun[3], Haluk Saruhan[4], Hasan Dinç[5], Gülay Karagüzel[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Trabzon
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Nükleer Tıp AD, Trabzon
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Halk Sağlığı AD, Trabzon
[4]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Cerrahi AD, Trabzon
[5]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Radyoloji AD, Trabzon

GİRİŞ: Çocukluk çağında tiroid nodülleri erişkinlere kıyasla daha az görülmekle birlikte malignite olasılığı daha yüksektir. Erişkinlerde benign-malign ayrımında yol gösteren kriterler daha net iken çocuklarda maligniteyi işaret edecek faktörleri belirlemek üzere yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada kliniğimizde tiroid nodülü nedeniyle izlenen hastaların özelliklerinin incelenmesi ve malign-benign ayrımında yol gösterecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çocuk Endokrinoloji Polikliniğinde 2007-2019 yılları arasında tiroid nodülü tanısı ile izlenen hastaların dosyaları tarandı. Ektopik timus olduğu belirlenen olgular, onkoloji hastaları, otonom nodüller, kronik otoimmun tiroiditli olgular ve takibi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan 102 hastada 131 nodül incelenerek olguların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları, takip sürecindeki ultrasonografileri (US), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sitolojileri ve opere edilen hastaların histolojik tanıları kaydedildi. Verilerin analizinde SPSS paket programı kullanıldı. BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 10.5±4 yıldı ve 57'si (%56) kızdı. Ortalama takip süresi 2.89± 2.25 yıl, nodül boyutu 5.81±4.58 mm idi. 84 hastada (%82) nodül çapı 1 cm'in altında, 18 hastada (%18) 1 cm ve üzerindeydi. Ortalama TSH 2.68±1.71 µIU/ml idi. Otuz bir hastada (%30) soliter nodül, 71 hastada (%70) multipl nodül saptandı. Yetmiş iki nodül (%55) sağ tiroidde, 59 nodül (%45) sol tiroidde lokalize idi. Nodüllerin 64'ü (%49) kistik, 46'sı (%35) miks, 21'i (%16) solid karakterdeydi. Yetmiş altı nodül (%58) US'de kolloid içeriğe sahipti. On iki nodül (%9) anekoik, 69 nodül (%53) miks ekojenitede, 40 nodül (%31) hipoekoik, 8 nodül (%6) izoekoik ve 2 nodül (%1) hiperekoikti. On dört nodülde sınır düzensizliği (%11), 11'inde (%8) mikrokalsifikasyon, 20'sinde (%15) intranodüler kan akımı artışı, 49'unda (%37) periferal kanlanma artışı ve 15'inde (%12) periferik hipoekoik halo izlendi. Beş hastada (%4.9) patolojik lenfadenopati, 50 hastada (%49) reaktif lenfadenopati mevcuttu. Malign ve benign nodüllerin ortalama boyutu sırasıyla 12.9±5.5 ve 6.5±6.2 mm idi (p=0.002). Malign nodüllerin hepsi solid olup solid nodüllerin 6'sı (%28.6) maligndi. Malign ve benign grup karşılaştırıldığında sınır düzensizliği, ekojenite, intranodüler ve periferal kanlanma, takipte boyut veya %20'nin üzerinde boyut artışı yönünden anlamlı fark izlenmedi. Bununla birlikte malign nodüllerin %80'inde boyut artışı, %33'ünde sınır düzensizliği izlendi. Mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde malignite sıklığı %27.3 iken mikrokalsifikasyon yokluğunda bu oran %2.5'ti (p=0.008). Kolloid nodüllerin tamamı benigndi ve kolloid içeriği saptanmayan nodüllerde malignite oranı %10.9'du (p=0.005). Otuz beş hastaya (%34.3) İİAB yapıldı, 14 nodülde ≥ 2 kez uygulama tekrar edildi. Opere edilen 14 olgunun 5'i papiller tiroid kanseri tanısı aldı, 3'ünün sitolojik tanısı mevcuttu, diğer 2'sinin sitolojisi AUS/FLUS kategorisindeydi. Çalışma grubumuzu oluşturan tiroid nodüllerinde malignite sıklığı %4.9, AUS/FLUS kategorisinde malignite oranı % 37.5'tu. SONUÇLAR: Çalışma grubumuzdaki tiroid nodüllerinin çoğunluğu 1 cm'den küçük, benign ve kistik olup malignite sıklığı %.4.9 saptanmıştır. Literatürde bu oran %15-25 arasında değişmektedir ancak çalışmalar genelde yalnızca nodül çapı ≥5 veya 10 mm olan ya da opere edilen olguları içermektedir. Çalışmamız içerdiği hasta populasyonuyla literatüre katkıda bulunmaktadır. Malign-benign ayrımında nodül boyutu, mikrokalsifikasyon varlığı, solid içerik, patolojik lap eşliği ve kolloid içerik önemli kriterler olarak saptanmış, erişkinlerde vurgulanan boyut artışı anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çocuklarda yaşla tiroid hacmindeki artışla ilişkili olabilir. Tiroid nodüllerinde US ve İİAB kilit unsurlar olup tecrübeli bir göz tarafından gerçekleştirilmeli, mevcut rehberler ışığında hasta bazında bütüncül yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, nodül, ultrasonografi, ince iğne aspirasyon biyopsisi

P1-054 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Tiroid Fonksiyon Testleri Her Zaman Tiroid Hastalığını Gösterir mi?

Elif Özsu[1], Fatma Tuba Eminoğlu[2], Zehra Aycan[1], Zeynep Şıklar[1], Merih Berberoğlu[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı

GİRİŞ-AMAÇ: Tiroid hastalıkların tanısında klinik bulgular kadar laboratuar veriler de önemlidir. Bu nedenle tiroid fonksiyonlarını değerlendirirken tiroid hormonlarının bazı ilaç ve suplementler ile interferans verdiği akılda tutulmalıdır. Bu ilaçlardan birisi de biotindir. Özellikle biotinidaz eksikliğinin yenidoğan taramalarına girmesiyle birlikte, biotin kullanan olgu sayısı artmıştır. Biz bu çalışmada sT4 yüksekliği ve TRAb pozitifliği bulunarak hipertiroidi tanısı alan bir olgudan yola çıkarak biotinidaz eksikliği nedeniyle biotin kullanan hastalarda tiroid fonksiyonlarının doğru değerlendirilmesine dikkat çekmeyi amaçladık. Olgular ve YÖNTEM: İndeks olgu 28 yaşındaki anneden 32 haftalık (IUGR) 1180 gr olarak doğmuş, tarama topuk kanında biotinidaz aktivitesi 1.99 nmol/dk/ml saptanarak biotinidaz eksikliği tanısı almış. Dış merkezde 30 günlükken 5 mg/gün biotin tedavisi başlanmıştı. Aynı merkezde bakılan sT3, sT4 ve TRAb'ı yüksek TSH normal bulunan hastaya trimazol ve dideral tedavileri eklenmişti. Yaklaşık 2 ay tedavi alan olgunun kontrol vizitinde sT4 yüksekliğinin devam etmesine rağmen TSH 'ının normal bulunması, hipertiroidi kliniğinin olmaması nedeniyle anti-tiroid tedavi sonlandırılmıştı. 3,5 aylıkken; sT3 ve sT4 yüksekliği devam eden olgu bir başka görüş almak üzere kliniğimize başvurdu. Genel durumu iyi, aktif olan bebeğin baş kontrolü ve anneyi tanıması mevcuttu. Boy ve ağırlık artışı normaldi. Kalp tepe atımı 110/dk, solunum sayısı 30/dk, guatrı yoktu ve sistemik muayenesi normaldi. Serbest T3:28 pmol/L (3,9-6,71), sT4:71 pmol/L (7-15,96 pmol/l), TSH:5 mIU/ml (0,38-5,33) bulundu. Hipertiroidi bulguları olmayan hastanın öyküsü derinleştirildiğinde biotin 5 mg/gün kullanmakta olduğu öğrenildi ve tiroid hormon yüksekliğinin biotine bağlı olduğu düşünüldü. Metabolizma danışımı ile 48 saat ilacı kesilerek tekrarlanan sT4:14 pmol/L TSH: 4 mIU/ml ile normal düzeylerde saptandı. Bu olgu nedeniyle metabolizma kliniğinde biotidinaz eksikliği tanısıyla biotin kullanan ve tiroid fonksiyonlarına bakılan 21 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Spektrofotometrik yöntemle kantitatif ölçülen biotidinaz aktivitesi <0,7 nmol/dk/ml ise tam, 0,7-2,1 nmol/dk/ml ise kısmi eksiklik, 2,1-5,1 nmol/dk/ml ise heterozigot taşıyıcı ve 5,1 nmol/dk/ml üzeri normal düzey olarak kabul edildi. BULGULAR: Biotinidaz eksikliği tanısı alarak biotin tedavisi başlanan 21 olgunun (8'i kız) doğum ağırlıkları 3012± 890 gram (1080-4000) olup, taramadan sonra tekrarlanan venöz biotinidaz aktivitesi ortalama 1,24 ± 0,63 nmol/dk/ml (0,11- 2,5) bulundu. Hastaların %28'i tam, %62'si kısmi eksiklik ve %10'u heterozigot taşıyıcı olarak değerlendirildi. Tüm olgulara yenidoğan döneminde 5-10 mg/gün dozunda biotin tedavisi başlanmıştı. Tedavi almaktayken bakılan sT4 düzeyi %52 (n:12) hastada yüksek (sT4:17-71pmol/L), %48'inde (n 9) normal bulundu. sT4 düzeyi yüksek bulunanların günlük biotin dozu ile normal bulunanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Tiroid hormonlarındaki yüksekliğin biotin alım saatine göre kan biotin düzeyindeki yükseklikle ilgili olabileceği düşünüldü. Hiç bir hastada hipertiroidi bulgusu yoktu. SONUÇ: İndeks olgudan yola çıkarak bu çalışmada, tiroid hormon düzeylerinin yüksek bulunduğu durumlarda, hipertiroidinin klinik bulguları eşlik etmiyorsa, biotin gibi tiroid hormonları ile interferans veren ilaç kullanım öykülerinin sorulmasının yanlış tanı ve tedaviyi önleyebileceğine dikkat çekildi.

Anahtar Kelimeler: Tiroid hormonu, biotinidaz eksikliği, interferans

P1-055 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Ailevi Akdeniz Ateşi tanılı hastalarda tiroid fonksiyon testleri, tiroid USG bulguları ve tiroid otoantikorlarının sağlılklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

Hande Turan[1], Zerengiz Bayramlı[5], Amra Adrovic[2], Orkun Civan[3], Mine Kucur[4], Aydilek Çakır[1], Yavuz Özer[1], Oya Ercan[1], Özgür Kasapçopur[2], Olcay Evliyaoğlu[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakultesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakultesi, Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakultesi, Radyoloji Anabilim Dalı,İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakultesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
[5]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakultesi, Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Ailesel Akdeniz ateşi (FMF),kendi kendini sınırlayan poliserozit ve tekrarlayan ateş atakları ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan, en yaygın monogenik otoenflamatuar hastalıktır.Türkiye'de FMF'nin tahmini yaygınlığı 1/1000, ve taşıyıcı sıklığı 1: 5'tir.Kolşisin kullanımı ile birlikte daha nadir görülsede,amiloidoz gelişimi en ciddi komplikasyondur. Amiloid birikimi renal, kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sistem gibi önemli hedef organların dışında endokrin organlarda da olmaktadır.Ancak amiloid birikimi olmadan da tiroid işlevlerinin etkilendiği bildirilmiştir. Otoinflamatuar hastalıklar otoimmün hastalıklarla birçok ortak özelliğe sahiptir. Ailevi akdeniz ateşindeki immun düzenin bozulması nedeniyle Haşimato tiroiditi gibi otoimmun hastalıkların sıklığını ve ilerlemesini arttırır.
AMAÇ: Çalışmamızın amacı amiloidoz ile komplike olmayan FMF'li çocuklarda Hashimoto tiroiditi insidansını araştırmak ve tiroid işlevlerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.
YÖNTEM: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve FMF tanısı almış 1 yaş ile 18 yaş arasındaki133 olgu çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyetleri çalışma grubuna benzer, sağlıklı 1 yaş 18 yaş arası 80 olgu seçildi. Olgular Türk FMF kriterlerini karşılamaktaydı. Hastaların demografik özellikleri, aile öyküsü, klinik laboratuvar verileri dosyalarından kaydedildi. Olgular ataksız dönemlerinde çalışmaya alındı. Serum örnekleri serbest T4,TSH,anti TPO ve antiTg çalışılması için ayrıldı.Tiroid ultrasonografilerinin tümü Cerrahpaşa radyoloji AD'da yapıldı. Olguların ve gönüllülerin yazılı onayı Helsinki Bildirgesine göre alınmış olup ve çalışma İstanbul üniversitesi-Cerrahpaşa etik kurulu (sayı:83045809-600.07.0) tarafından onaylanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı sürüm 20 (SPSS Inc., Chicago,IL,ABD) kullanılarak yapıldı.
BULGULAR:
Ortalama yaşları 11,09±4,19 yıl (min:2 max:17,8) olan 133 olgu (72 kız (% 54,5);61 erkek (%45,5) çalışmaya alındı. Ortalama tanı yaşı 5,84±3,38 yıl; hastalık süresi 6,66±3,98 (min:0,5 max:17) yıl idi.
Ortalama yaşları10,4± 4,4 yıl olan 40 Kız ve 30 erkek toplam 70 olgu içeren kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.
Hastaların ortalama serbest T4 düzeyleri 1,25± 0,13 ng / ml (min-max: 0,95-1,63 ng / ml) ve TSH düzeyleri 2,86±1,72 micU /ml(min-max:0,56-12,5 micU / ml) idi;kontrol grubunun ise serbest T4 düzeyleri 1,35± 0,27 ng / ml ve TSH düzeyleri 3,1±1,55 micU /ml saptandı. İki grup arasında istatistiksel fark yoktu.
Çalışma grubunda otoantikor pozitifliği %2,2 olarak belirlendi. Otoantikorları yüksek olan 3 hastadan 1 tanesinde tiroid parankiminde heterojenite görüldü. Böylece hashimoto tiroiditi insidansı FMF li olgularda %0,7idi. Hasta grubunda bir hastada levotiroksin tedavisi gerektiren hipotiroidizm (%0,7) ve 5 hastada (%3,78) subklinik hipotiroidi saptandı.Üç hasta ötiroid iken anti tpo ve anti tg antikorları pozitif idi. 17 hastada ailede haşimoto öyküsü bulunmaktaydı. Olguların tamamı evde iyotlu tuz kullandıklarını belirttiler.Hasta grubunda 2 hastada fizik muayenede guatr tespit edildi. 131 hasta kolşisin tedavisi almaktaydı, 2 hasta ise IL-1 reseptör antagonisti kullanmaktaydı. Hastalık semptomlarını kontrol etmek için gereken kolşisin dozu 1,25 mg / gün (min 0,5- max 2mg) idi. Hasta grubundaki 39 (% 29,3) olguda ailede FMF öyküsü vardı Kontrol grubunda 5 hastada subklinik hipotiroidi,2 hastada aşikar hipotiroidi saptandı. Tiroid USG bulguları her iki gruptada benzerdi.
SONUÇ:
FMF'li çocuklarda Hashimoto tiroiditi insidansını%0,7olarak belirlendi.Bu insidans normal popülasyona(%1,2-3) göre düşüktür.Daha önce hipotiroidizm ile FMF arasında ilişki bildirilmiş olmasına rağmen biz çalışmamızda amiloidoz ile komplike olmamış FMF'li çocuklarda kontrol grubundan farklı tiroid işlevlerinde bozulma belirlemedik. Bu konu ile ilgili yorumlar olgu sayınısın daha fazla olduğu çalışmalar ile güçlenecektir.

Anahtar Kelimeler: FMF, TİROİD FONKSİYON TESTLERİ, HAŞİMOTO TİROİDİT VE FMF

Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri

	Hasta grubu(n=133)	Kontrol grubu (n=80)	P değeri
Ortalama yaş	11,09±4,19	10,4± 4,4	0,776
Kız/erkek	1,2/1	1,3/1	
Ft4 ng/ml	1,25± 0,13	1,32± 0,20	0,20
TSH mIU/ml	2,86±1,722,86±1,72	3,1±1,55	0,79
Antikor pozitifliği	% 2,27		
Aşikar hipotiroidi	% 0,7	%2,8	
Subklinik hipotiroidi	% 3,78	%5,6	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

P1-057 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Novel IGSF1 Gen (Gln1255Ter) Mutasyonu Sonucu Gelişen Santral Hipotiroidi ve Hipoprolaktinemi Birlikteliği

Doğa Türkkahraman[1], Nimet Karataş Torun[2], Nadide Cemre Randa[3]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Antalya
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Antalya
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Tıbbi Genetik Bölümü, Antalya

X kromozomu IGSF1 (immunoglobulin superfamily, member 1) genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları erkeklerde görülen santral hipotiroidinin en sık nedenlerinden biridir. Santral hipotiroidi hastalığın ayırt edici özelliğidir, fakat hastalarda ek olarak hipoprolaktinemi, geçici/ kısmi büyüme hormonu eksikliği de görülebilir. Testis büyümesinin yaşına göre normal olmasına rağmen gecikmiş testosteron artışı boy sıçramasında gecikmeye neden olabilir. Erişkinlerde makroorşidi sık görülen bir bulgudur. Konjenital hipotiroidi nedeni ile takip edilen ve LT4 62.5 mcg/gün kullanan 10.5 yaşındaki erkek hasta kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde akrabalık olmayan anne babadan, miad, 3240 gr doğduğu, hipoksi öyküsü olmadığı, iki yıl önce kısa süreli büyüme hormonu tedavisi kullandığı öğrenildi. Mental gelişimi normaldi. Fizik muayenede; boy 135cm (25 p), kilo 37 kg (75 p), tiroid non-palpabl, bilateral testis volümü: 8 ml, penis boyu: 4 cm (pubarş evre 1) idi. Laboratuvarda; ST4: 0.59 ng/dl (0.61-1.68), ST3: 3.46 ng/dl (2.9-6.1), TSH: 0.02 uIU/ml (0.37-5.1), tiroglobulin: 10.7μg/L, prolaktin: 0.76 μg/L, tiroid oto-antikorları negatifti. Tiroid bezi volümü 0.9 ml (hipoplazik) olarak saptandı. Beyin MR' da sağ temporal polde 38 mm araknoid kist mevcuttu. Hipofiz bezi yüksekliği 3.9 mm (normal) idi. Takipte levotiroksin dozu arttırıldı. Büyüme hızı normal ve IGF-1: 120.3 μg/L olan hastada büyüme hormonu eksikliği dışlandı. Total testosteron 0.01 μg/L, LH: 0.1 U/L, FSH: 0.65 U/L, ACTH: 8.9 ng/L, kortizol: 9.6 ug/dL, düşük doz ACTH uyarı testi pik kortizol 22.1 ug/dL idi. TRH uyarı testinde pik TSH yanıtı 0.01 uIU/mL olan hasta "hipofizer santral hipotiroidi" olarak değerlendirildi. Santral hipotiroidi, hipoprolaktinemi ve testis volümü ile uyumsuz düşük testosteron düzeyi olan olguda IGSF1 gen mutasyonu düşünüldü. Genetik analiz sonucunda novel hemizigot c.3763C>T (p.Gln1255Ter) "nonsense" mutasyon saptandı. Sonuç olarak, IGSF1 gen mutasyonları çoklu ön hipofiz hormon eksiklikleri ile karışabilir. GH eksikliği ve santral hipogonadizmi taklit edebilir. Testis volümü ile uyumsuz düşük testosteron düzeyleri tanı için uyarıcı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Santral hipotiroidi, hipoprolaktinemi, IGSF1 geni

P1-058 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Amiodaron kullanan çocuk ve adolesanlarda tiroid fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi

Ferid Aliyev[1], İlker Ertuğrul[2], Tevfik Karagöz[2], Elmas Nazlı Gönç[3], Ayfer Alikaşifoğlu[3], Nurgün Kandemir[3], Zeynep Alev Özön[3]
[1]Hacettepe Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Hacettepe Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
[3]Hacettepe Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Ana Bilim Dalı

GİRİŞ: Amiodaron, oldukça etkili bir sınıf III antiaritmik olup ventriküler aritmi ve supraventriküler taşikardi gibi aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Yapısal olarak tiroid hormonlarına benzer ve yaklaşık % 37 iyot içerir. İlacın yüksek iyot içeriği ve tiroid bezine doğrudan toksik etkisinden dolayı tiroid disfonksiyonu dahil olmak üzere birçok yan etkiye sahiptir. Bu çalışmada amiodaronun çocukluk çağında tiroid işlevleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: Mart 2009 ile Mart 2019 tarihleri arasında amiodaron başlanan çocuk ve adölesanlarda amiodaronun tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisi, geriye dönük değerlendirildi. Cinsiyet, anne ve ailede tiroid hastalığı, aritmi tipi, amiodaron dozu ve kullanım süresi, amiodaronun başlanmasından sonraki 30 gün içerisinde kontrast madde ile anjiyografi vb nedenlerle iyota maruz kalma, inotrop desteğe gereksinim, amiodaron ilişkili tiroid disfonksiyonu, bazal ve amiodarondan sonra en yüksek serum TSH ve eş zamanlı serbest T4, serbest T3 düzeyleri, tiroid otoantikor düzeyleri hasta kayıtlarından elde edildi. Hastalar yaş grupları ve tedavi süresine (30 günden kısa ve uzun) göre sınıflandırılarak incelendi. TSH yüksekliği, TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıklarının üst sınırının üzerinde olması (0 – 5 ay için > 6 mIU/L, 6 ay -18 yıl için > 4,5 mIU/L) olarak tanımlandı. TSH düzeyi 4 haftadan uzun süre ve 10 mIU/L'nin üzerinde iken sT4 düzeyi normal sınırlarda olan olgular subklinik hipotiroidi olarak tanımlandı. BULGULAR: Çalışmaya 26'sı erkek (%40,6), 64 hasta dahil edildi. Yedi hasta (%10,9) kısa dönem (<30 gün), 57 hasta (%89,1) ise uzun dönem (>30 gün) tedavi almıştı. Amiodaron tedavisinden sonra çalışma grubuna dahil edilen 64 hastanın 56'sı (%87,5) normal/ötiroid iken, 3 hastada (%4,7) hipotiroidi, 2 hastada (%3,1) hipertiroidi (Tip 1) ve 3 hastada ise (%4,7) subklinik hipotiroidi gelişti. Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gelişen tüm hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi ile amiodarona devam edilirken, hipertiroidi gelişen hastalara antitiroid tedavi başlandı ve amiodaron tedavisi azaltılarak kesildi. Uzun süreli tedavi alan 57 (%89) hastanın 21'inde (%36,8) TSH yüksekliği saptandı ancak yaş grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (p = 0,086). İlk anormal TSH'ye dek geçen süre yaş gruplarına göre kıyaslandığında; yenidoğanda ortanca 13 (42) gün, infant grubunda 10 gün, çocuk ve adolesan grubunda ise 346 (902) gün saptandı (p = 0,007). Uzun dönem tedavi alanların en yüksek TSH ortancası, kısa dönem tedavi alanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p = 0,038). Amiodaron tedavisinden sonra hastaların hiçbirisinde tiroid otoantikoru gelişmedi. SONUÇ: Çocukluk çağında amiodaron kullanımına bağlı tedavi gerektiren tiroid fonksiyon bozuklukları nadir değildir. Olguların önemli bir kısmında TSH yüksekliği gözlenmekte ve yenidoğan ve infantlarda TSH düzeyinde değişiklik tedaviye başlandıktan kısa süre sonra gelişebilmektedir. Bu bozukluklar uzun dönem amiodaron tedavisi alanlarda kısa dönem tedavi alanlardan daha belirgindir. Sonuç olarak amiodaron kullanan çocuk hastalarda, özellikle yenidoğan ve sütçocuklarında, tedavinin ilk 2 haftasından başlanarak tiroid hormon düzeylerinin taranması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: amiodaron, tiroid fonksiyon bozukluğu, TSH yüksekliği

Çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı ve TFT parametrelerinin karşılaştırılması

Hastaların dağılımı		Uzun süreli tedavialan hastalar	TSH yükselen hastalar	p değeri
Tüm yaşlar Yenidoğan İnfant Çocuk ve adolesan		57 (%89) 16 (%88,9) 17 (%94,4) 24 (%85,7)	21 (%36,8) 7 (%43,8) 3 (%17,6) 11 (%45,8)	0,086
		Ortanca	Çeyreklerarası aralık	
İlk anormal TSH zamanı (günler)	Yenidoğan İnfant Çocuk ve adolesan	13 10 346	42 . 902	0,007
En yüksek TSH (mIU/L)	Yenidoğan İnfant Çocuk ve adolesan	4,39 3,97 5,09	7,64 2,62 8,93	0,755
TSH yüksekdiği dönemde sT4 (pmol/L)	Yenidoğan İnfant Çocuk ve adolesan	15,7 16,46 13,61	8,08 6,79 5,05	0,09
TSH yükseldiği dönemde sT3 (pmol/L)	Yenidoğan İnfant Çocuk ve adolesan	5,22 5,96 5,93	1,16 0,8 1,52	0,123
İlk anormal TSH zamanı (günler)	Tüm grup*	73	442	-
İlk yüksek TSH (mIU/L)	Tüm grup Kısa dönem Uzun dönem	3,1 1,87 3,2	2,8 1,03 3,99	0,06

**Tamamı uzun dönem tedavi alan hastalar*

P1-059 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Çocukluk yaş grubunda tiroid nodüllerine yaklaşımda kullanılan yöntemlerin tanıdaki yeri: Tek merkez deneyimi

Nazlı Gönç[1], Doğuş Vurallı[1], Alev Özön[1], Mehmet Keskin[1], Lala Jalilova[2], Ömer Nazım Gülçek[2], Ayfer Alikaşifoğlu[1], Nurgün Kandemir[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Çocukluk çağında tiroid nodülleri erişkinlere göre nadir görülmesine rağmen malignansi açısından daha fazla risk taşır. Erişkinlerde tiroid nodülüne yaklaşım şemalarının çocuklarda kullanımı tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı tek merkezde tiroid nodülü tanısı ile izlenen çocukluk yaş grubundaki olguların klinik, epidemiyolojik, sitolojik ve histopatolojik özelliklerini inceleyerek erişkinlerde kullanılan yaklaşım şemasının çocukluk yaş grubundaki geçerliliğini değerlendirmektir. GEREÇ-YÖNTEM: Bölümümüzde tiroid nodülü tanısı alıp izlenmekte olan 180 olgunun (119 kız) verileri geriye dönük incelendi. Olguların klinik, epidemiyolojik, sitolojik ve histopatolojik özellikleri değerlendirildi. BULGULAR: Olguların yaş ortalaması 12,4±2,8 yıl olup kız/erkek oranı 1,95'di. Olguların %80'i 10 yaş ve üzerindeydi. Anne-baba akrabalığı %26,1, ailede nodül öyküsü %38,3'tü. Tiroid nodülü; olguların %62,2'sinde başvuruda, %37,8'inde ise başka tiroid hastalığı için izlenirken saptandı. Altta yatan tiroid hastalıkları(n:68), otoimmün tiroidit(n:43), dishormonogenez(n:16), Graves hastalığı(n:5) ve diğer hipotiroidi nedenleriydi(n:4). On olguda tiroid dışı malignansi mevcuttu ve bunların 7'sinde (7/180, %3,9) baş ve boyuna radyoterapi alma öyküsü vardı. En sık başvuru yakınması boyunda şişlik (%75,6) iken olguların %14,4'ünde tiroid nodülü rastlantısal olarak saptandı. Fizik incelemede olguların %50'sinde tiroid diffüz olup, %30'unda tek nodül, %13,3'ünde birden fazla saptandı. Tanı anında %74,5'i ötiroid olup, %22,7'sinde subklinik/hipotiroidi, %2,8'inde hipertiroidi mevcuttu. Ultrasonografik değerlendirmede olguların %51,7'sinde tiroidde tek nodül, geri kalanında birden fazla nodül mevcuttu; %62,8'i hipoekoik, %25,5'i izo veya hiperekoik, %11,7'si karışık ekojenite göstermekteydi. Ortalama nodül boyutu 18,4±9,9mm (5-80) idi. Olguların %66,1'inde nodül boyutu ≥10mm'di. Nodüllerin %51,7'si solid, %30,5'i karışık, %17,8'i kistik yapıdaydı. Mikrokalsifikasyon %14,4'ünde mevcuttu. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılan 124 olgunun Bethesda sınıflamasına göre 11'inde (%8,9) yetersiz veya tanı koydurucu değil, 60'ında (%48,4) benign, 16'sında (%12,9) önemi belirsiz atipi veya folliküler lezyon, 8'inde (%6,4) folliküler neoplazi şüphesi, 10'unda (%8,1) malignansi şüphesi, 19'unda (%15,3) malignansi saptandı. İİAB sonucu önemi belirsiz atipi, folliküler neoplazi şüphesi, malignansi şüphesi ve malignansi ile uyumlu olan, ayrıca İİAB sonucu benign olduğu halde nodül boyutu ≥4 cm olan toplam 60 olguya cerrahi yapıldı. Patolojik incelemede %21,1'inde (32 papiller, 6 folliküler) tiroid kanseri saptandı. İİAB'de foliküler neoplazi şüphesi olanların %75'inde (6/8), malignansi şüphesi olanların %90'ında (9/10), malignansi ile uyumlu olanların %100'ünde (19/19) malignansi saptandı. Sitolojide benign olup boyutu >4 cm üzerinde olması nedeniyle cerrahiye giden 2 (2/5, %40,0) olgunun, önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon olan 2 (2/16, %12,5) olgunun histopatolojik incelemesi malignansi ile uyumluydu. Radyoterapi öyküsü olan olguların hepsinin histopatolojik incelemesi malignansi ile uyumluydu. Malignite saptanan olguların ultrasonografi ile ölçülen ortalama nodül boyutu 25,8±14,5 mm (8-80mm) idi. Rastlantısal olarak tiroid nodülü saptanan olguların %11,5'inde, ultrasonografide tek nodül saptananların %16,1'inde, birden fazla nodül saptananların %26,4'ünde malignite saptandı (p:0.005). SONUÇ: Tek merkezde uzun süreli izlenmiş olan tiroid nodüllerinin 1/5'i tiroid kanseri tanısı almıştır. İİAB Bethesda sınıflaması çocukluk çağı tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntemdir. Erişkinlerde kullanılan tanı şemaları çocuklara da uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Bethesda sınıflaması, folliküler tiroid kanseri, ince iğne aspirasyon biyopsisi, papiller tiroid kanseri, tiroid nodülü

P1-060 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Tiroid Nodüllü Çocuk ve Adolesan Olguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Selin Elmaoğulları[1], Şervan Özalkak[1], Semra Çetinkaya[1], İbrahim Karaman[2], Çiğdem Üner[3], Nilüfer Arda[4], Şenay Erdeve[1], Zehra Aycan[5]
[1]SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Ankara
[2]SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Cerrahisi Bölümü, Ankara
[3]SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Radyoloji Bölümü, Ankara
[4]SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Patoloji Bölümü, Ankara
[5]SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Endokrinoloji Bölüm; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ABD, Ankara

GİRİŞ: Çocuk ve adolesanlarda tiroid nodulü erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmekle birlikte çocukluk çağında nodül varlığında malignite gelişme riski erişkinlerden daha fazladır. Muayene, öykü, laboratuvar, ultrasonografi ve/veya sintigrafi bulguları ile maligniteden şüphelenildiğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile sitolojik inceleme sonrasında gerektiğinde cerrahi kararı alınmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizin tiroid nodül tanı, izlem ve tedavi tecrübelerinin değerlendirilmesi planlandı. YÖNTEM: Hastanemizde 2010 Ocak –2019 Ocak tarihleri arasında tiroid nodülü tanısıyla izlenmiş ve İİAB yapılmış hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tiroid fonksiyon testleri, tiroid antikor, tiroglobulin ve kalsitonin düzeyleri, tiroid ultrasonografi bulguları ve patoloji sonuçları (İİAB/operasyon) değerlendirildi. Mevcut tek patoloji sonucu yetersiz materyalle uyumlu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. BULGULAR: Çalışmaya 124 hasta (13,6±3,1 yıl, %78,6'sı kız) dahil edildi. Hastaların 95'i (%76,6) ötiroid olup, 36'sında (%29,0) tiroid antikor pozitifliği, 43'ünde (%34,7) tiroglobulin yüksekliği, 1'inde (%0,8) kalsitonin yüksekliği tespit edildi. Ultrasonografik değerlendirmede, 56 (%45,2) hastada tek nodül vardı ve 70'i (%56,5) hipoekoikti. Nodül boyutu ortalama 16,8±11,0 mm(5-55mm) ve %52,4'ü solid, %37,9'u solidkistik, %6,5'i kistik yapıdaydı. Mikrokalsifikasyon nodüllerin %28,2'sinde mevcuttu. Hastaların İİAB sonuçları (birden fazla İİAB uygulanmış hastalarda en son İİAB sonucu dikkate alınarak) 1'inde (%0,8) yetersiz materyal, 68'inde (54,8) benign, 22'sinde (%17,7) önemi belirlenemeyen atipi (ÖBA), 12'sinde (%9,7) foliküler neoplazi şüphesi (FNŞ), 10'unda (%8,1) malignite şüphesi (MŞ), 8'inde (%6,5) maligniteyle uyumluydu. Tiroid konseyinde operasyon kararı alınan 53 olgunun 37'sinin takibine merkezimizde devam edildi (nodülektomi n=2, lobektomi n=10, subtotal tiroidektomi n=4, total tiroidektomi n=20) ve 10 hastanın (%27,0) patoloji sonucu diferansiye tiroid kanseriyle uyumlu saptandı (Papiller karsinom n=7, foliküler karsinom n=3). Bu olguların ortalama tiroid nodul uzun boyutu 20±15 mm (5-48 mm) olup nodül boyutu 10 mm'nin altında iki olgu mevcuttu ve mikrokalsifikasyon varlığı nedeniyle İİAB planlanmıştı. En az bir İİAB sonucu benign saptanmış 80 hastanın takipleri değerlendirildiğinde, 15'inin (%12,7) kontrol biyopsilerinde Bethesda evresine göre ilerleme görüldü (ÖBA n=9, FNŞ n=3, MŞ n=2, malignite n=1). En az bir İİAB sonucunda ÖBA saptanmış 27 hastanın takipleri değerlendirildiğinde 3'ünün kontrol biyopsi sonucu benign gelirken 17 hasta (kontrol biyopsisisinde 3'ü tekrar ÖBA, 4'ü FNŞ, 1'i MŞ gelmiş olan) operasyona yönlendirildi. Bu hastaların 12'sinin operasyonu hastanemizde yapıldı ve 2'sinde papiller karsinom tespit edildi. Hashimoto tiroiditi varlığı, nodülün solid yapıda olması, mikrokalsifikasyon varlığı malignite varlığı ile ilişkili bulundu. SONUÇ: Tiroid nodüllü olgularda ultrasonografi bulguları bir bütün olarak incelenmeli, sadece nodül boyutu ile malignite riski değerlendirilmemelidir. İİAB sonucu benign olsa dahi izlem devam ettirilmeli nodül boyut ve natüründe değişiklik saptandığında İİAB tekrarlanmalıdır. İİAB sonucu ÖBA saptanan hastalar malignite potansiyeli nedeniyle dikkatle takip edilmeli operasyon gerekliliğine cerrahi, radyoloji ve patoloji bölümleriyle birlikte karar verilmelidir. Olgularımızda diferansiye tiroid malignite sıklığı %27 bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, Çocuk, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, Malignite, Önemi Belirlenemeyen Atipi, Tiroid Nodülü

P1-061 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Sağlıklı Çocuklarda İyot Düzeyleri ve Tiroid Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Peyami Cinaz[1], Aylin Kılınç Uğurlu[1], Burak Arslan[2], Aysun Bideci[1], Özlem Gülbahar[2], Canan Yılmaz Demirtaş[2], Esra Döğer[1], Orhun Çamurdan[1], Şehri Elbeğ[2]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

AMAÇ: İyot, insan vücudunda az miktarda bulunmaktadır. İyot tiroid hormonu yapımı dışında serbest radikalleri temizleme, malignitelere karşı koruyucu olma gibi immün sistemi etkileyen ve beyin fonksiyonları için kaçınılmaz görevleri olan bir eser elementtir. Çalışmamızda sağlıklı çocuklarda iyot düzeyleri ve bununla ilişkili tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çalışmaya polikliniğe başvuran sağlıklı çocuklar alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların aileleri ile birlikte genel anamnez ve iyotlu tuz kullanımı konusunda soruların bulunduğu bir form doktor eşliğinde dolduruldu. Olguların sT4, sT3, TSH, Anti Tg, Anti TPO, idrarda iyot düzeyleri rutin alınan tetkiklerinden çalışıldı. Her olgunun antropometrik ölçümleri, tiroid muayeneleri yapıldı. WHO verilerine göre idrarda iyot değeri ≥10 ug/ml yeterli iyot düzeyi, <10 ug/ml iyot eksikliği, 5- 9,99 ug/ml hafif iyot eksikliği, 2-4,99 ug/ml orta iyot eksikliği, <2 ug/ml ağır iyot eksikliği olarak tanımlandı. BULGULAR: Çalışmaya yaş ortalaması 10±4,12 yıl olan 134 sağlıklı olgu alındı. Olguların tamamının tiroid muayeneleri evre sıfır saptandı. Olguların %57,5 'unun (n: 77) iyot değerleri normal, %42,5 'unun (n: 57) iyot eksikliği saptandı. İyot eksikliği olan vakaların %63,2 'si (n: 36) hafif iyot eksikliği, %21,1 'i (n: 12) orta iyot eksikliği, %6,7 'si (n:9) ağır iyot eksikliğiydi. Ailelerden alınan bilgiler doğrultusunda ailelerin ve çocukların iyot alımı değerlendirildi. Yüz otuz dört olgunun %86,5 'u (n: 116) iyotlu tuz kullanıyordu. İyot eksikliği olan ve olmayan gruplar iyotlu tuz kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p >0,05). İyot düzeyi normal olan 77 olgunun %85,7 si (n: 66) iyotlu tuz kullanırken, iyot eksikliği olan 57 olgunun %87 si (n: 50) iyotlu tuz kullanıyordu. İyot eksikliği olan ve olmayan grupların sT4, sT3, TSH düzeylerine bakıldığında iyot eksikliği olmayan grubun sT4, sT3, TSH düzey ortalamaları sırasıyla 0,99±0,17 ng/dl, 4,51±0,55 pg/ml, 2,62±1,35 uIU/ml; iyot eksikliği olan grubun sT4, sT3, TSH düzey ortalamaları sırasıyla 0,97±0,14 ng/dl, 4,37±0,6 pg/ml, 2,5±1,41uIU/ml saptandı. İyot eksikliği olan ve olmayan grupların sT4, sT3, TSH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0,05). İyot eksikliği derecesine göre sT4, sT3, TSH düzey ortalamaları sırasıyla hafif iyot eksikliği olan grupta 0,98±0,18 ng/dl, 4,06±0,76 pg/ml, 2,68±1,43 uIU/ml; orta iyot eksikliği olan grupta 1,02±0,17 ng/dl, 4,61±0,36 pg/ml, 2,32±1,63 uIU/ml; ağır iyot eksikliği olan grupta 1,02±0,15 ng/dl, 4,59±0,52 pg/ml, 2,06±0,93 uIU/ml saptandı. İyot eksikliği derecesine göre hafif-orta-ağır olan üç grubun sT4, sT3, TSH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0,05). SONUÇ: İntrauterin hayattan itibaren özellikle çocuklar ve doğurganlık çağındaki kadınlar için önemli bir eser element olan iyodun hala tüm dünyada ve ülkemizde eksikliği söz konusudur. Diğer vitamin ve mineraller gibi iyodun çocuklarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda klinik bulgusu olmayan sağlıklı çocuklarda iyot düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri ve iyot kullanımı değerlendirilmiştir. Ağır iyot eksikliğinde dahi tiroid fonksiyon testlerinin bozulmadığı görülmüştür. İyot kullanımı irdelendiğinde hala alım eksikliği ve/veya yanlış kullanımı olduğu görülmüştür. Erken dönemde iyot eksikliği saptanması, idrarda iyot düzeyinin değerlendirilmesi çocuklarda önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İyot eksikliği, Tiroid fonksiyon testleri, İdrarda iyot, İyot düzeyi

P1-062 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Tiroid Neoplazili Çocuk ve Adolesanların İzleminde Tek Merkez Deneyimi

Semine Özdemir Dilek[1], Fatih Gürbüz[1], Mehmet Taştan[2], İhsan Turan[1], İsa Burak Güney[3], Selçuk Kılıç[4], Leman Damla Kotan[1], Bilgin Yüksel[1]
[1]Çukurova Üniversitesi,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,Adana
[2]Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Mersin
[3]Çukurova Üniversitesi,Nükleer Tıp Anabilim Dalı,Adana
[4]Çukurova Üniversitesi,Çocuk Cerahisi Anabilim Dalı,Adana

Giriş-Amaç
Çocuklarda görülen tiroid kanserileri,erişkinlere göre daha fazla lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve daha yüksek nüks oranlarına sahip olmalarına rağmen, genellikle daha iyi prognoza sahiptirler. Son dönemdeki medikal ve teknolojik ilerlemenin yanı sıra, çocuklarda tiroid neoplazilerinin saptanmasındaki artışa bağlı insidans yüksekliği mevcuttur.

Yöntem
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji kliniğinde tiroid neoplazi tanısı alan ve izlenen 18 yaş altı olguların dosyaları incelenerek klinik özellikleri, radyolojik-patolojik-laboratuvar verileri, tedavi yaklaşımları ve progreslerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bulgular
Çalışmamızda yirmi bir (%65,6) kız, 11(%34,4) erkek, toplam 32 olgu incelendi. Tanı sırasında ortalama yaş 11,95±3,7 yıl olup, en sık başvuru şikayetleri sırasıyla boyunda şişlik %53,1(n:17) ve lenfadenopati %12,5(n:4) olmasıydı. Hiçbir olgunun ailesinde bilinen tiroid kanseri öyküsü yoktu. Üç hastada baş-boyun bölgesine radyasyon maruziyeti mevcuttu. Hastaların %50'si (n:16) hipotiroidi, %12,5'i (n:4) hipertroidi bulgularına sahipti. Radyolojik olarak, tiroid bezinin ultrasonografik(USG) değerlendirilmesinde; hastaların %84,4'ünde (n:27) tiroid nodül büyüklüğü >1 cm, iken %15,6'sında (n:5) nodül <1cm. (min. 0,7cm, max. 3,4cm) olarak saptandı. Solid nodül görünümü hastaların %84,4'ünde (n:27),semisolid nodül ise %15,6'sında (n:5) mevcuttu. Olguların %81,3'sinde(n:26) nodül soliter, %18,7'sinde (n:6) ise multinodüler idi. Ayrıca USG'de kalsifikasyon bulgusu hastaların %37,5'sinde (n:12) mevcut olup,bu olguların tamamı papiller tiroid neoplazi tanısına sahipti. İki hastaya iki kere, diğer vakalara ise bir kere olmak üzere tüm hastalara ince iğne aspirasyonu(İİA) yapılmıştı.İİA'nın ve tiroidektomi sonrası patolojik materyalin değerlendirmesinde; tiroidektomi sonrası papiller tiroid karsinom tanısını 21 hastanın(%65,6) aldığı,ancak bu olguların İİA'da bir hastanın foliküler neoplazi, iki hastanın nodüler hiperplazi olarak değerlendirildiği görüldü. İİA'da foliküler tiroid neoplazi tanısı alan 10 hastanın (%31,2) tiroidektomi sonrası dördünün (%40) foliküler neoplazi, altısının ise (%60) foliküler adenom olduğu anlaşıldı. İİA ve tiroidektomi sonrası medüler tiroid karsinom tanısı bir (%3,1) olguda mevcuttu (Tablo 2). Patolojik olarak olguların %25'inde (n:8) lokal invazyon,%9,3'ünde (n=3) ekstakapsüler invazyon mevcuttu. Ekstrakapsüler invazyonu gösteren bir hastada trakea iki hastada ise akciğer metastazı saptandı. Hem ekstakapsüler hem de lokal invazyon görülen olguların tamamı papiller tiroid karsinomu tanısına sahipti. Tümör invazyonuna sahip hastaların USG'de kalsifikasyon varlığı ve nodül boyutu arasında pozitif kolerasyon olduğu görüldü (sırasıyla, p=0,035, p=0,04). Lenf nodu invazyonu hastaların %53,1'ünde (n:17) saptanırken, bu olguların tamamı tiroid papiller karsinom tanısına sahipti. Cerahi olarak papiller karsinomlu 21 hastanın tümüne total tiroidektomi, foliküler neoplazi saptanan10 hastanın, beş olguya subtotal tiroidektomi, diğer beş olguya total tiroidektomi yapıldı. Hastaların izleminde nüks saptanan üç hastanın ikisi papiller karsinom tall cell varyant, diğeri ise papiller karsinom klasik variant tanısına sahipti. Ayrıca bu nüks görülen üç olguda kapsül invazyonu ve kalsifikasyon saptandı.

Sonuç
Çalışmamızda en sık papiller neoplazi saptanmış olup, USG'de büyük nodül varlığı ve kalsifikasyon varlığında özellikle papiller karsinom ekarte edilmelidir.Ayrıca papiller karsinomlu hastalarımızın yaklaşık yarısında tümörün lenf nodu invazyonu saptanmış ve tümör invazyonu ile USG'de nodül boyutu ve nodül kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle özellikle papiller neoplazi varlığında lenf nodu invazyonu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı, tiroid neoplazi,lenf nodu invazyonu

P1-044 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

Obez Çocuklarda Solunum Fonksiyonlarının Ve Ekshale Nitrik Oksit Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Nermin Hatamlı[1], Rukiye Uyanık[2], Merih Berberoğlu[2], Zeynep Şıklar[2], Fatma Nazan Çobanoğlu[3]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ:
Obeziteye eşlik eden inflamasyon ve insülin direnci metabolik sorunların temelini oluşturmakta, pek çok sistemi etkileyen komplikasyonlara yol açabilmektedir. Son yıllarda çocuklarda obezite ile alt solunum yolu hastalıkları arasında da epidemiyolojik birliktelik olduğunun farkına varılmıştır. Bu durumdan sorumlu tutulan mekanizmalardan biri obezitenin solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olmasıdır. Obez çocuklarda solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm/zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) oranlarının, rezidüel volümlerinin (RV), ekspiratuvar rezerv volümlerinin (ERV) ve fonksiyonel rezidüel kapasitelerinin (FRC) düşük olduğu gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO), gaz fazında bir moleküldür ve biyolojik dokularda vazodilatasyon, nöronal transmisyon ve immun savunma gibi pek çok hücresel ve dokusal işlevlerde düzenleyici bir rol oynar. Enflamasyonun NO sentezini artırdığının öğrenilmesi, NO'nun bir belirteç olarak kullanılabilmesini sağlamış, solunum yollarının enflamasyonunu göstermede nazal veya ekshale NO (eNO) düzeyi ölçümü invaziv olmayan bir yöntem olarak araştırılmaya başlanmıştır. Obez erişkin veya çocuk hastalarla yapılan az sayıdaki çalışmada da eNO düzeyleri obez olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Metabolik sendrom varlığı bazı çalışmalara göre eNO düzeyini arttırmakta bazılarına göre ise azaltmaktadır. Araştırmamızın birincil amacı adölesanlarda obezitenin akciğer fonksiyonları ile eNO düzeyleri üzerine etkilerini araştırmak, ikincil amacı ise metabolik sendrom varlığının akciğer fonksiyonları ile eNO düzeyleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

YÖNTEM:
Adolesan Polikliniğine başvuran 10-18 yaş arasındaki 49 obez olgu çalışma grubunu, 37 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Obez hastaların öyküleri; boy, VA, VKİ, %VKİ, bel çevresi, boyun çevresi, tansiyon, puberte ve sistemik bulguları değerlendirilerek kaydedildi. Obezite ile birlikte insülin direnci, glukoz metabolizma bozukluğu, hipertansiyon ve dislipidemi varlığına bakıldı. Metabolik sendrom IDF kriterlerine göre belirlendi. Hastaların tüm vücut pletismografisi ile solunum fonksiyon testleri ve eNO ölçümü yapıldı. SONUÇLAR: Çalışmamızda obez çocukların FEV1/FVC oranlarının ve FRC düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük ve eNO düzeylerinin yüksek olduğu bulundu (Tablo 1). Her iki gruba ait FVC, FEV1, FEF25-75, RV, total akciğer kapasitesi (TLC) ve ERV değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Kontrol grubunda metabolik sendromu olan yoktu. Obez grupta metabolik sendrom olanlar ve olmayanlar arasında tüm vücut pletismografisi değerleri ve eNO düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

YORUM:
Obez adölesanlarda eNO düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuş olması obezitede enflamasyon oluştuğunun bir kanıtı olarak kabul edilebilir. Obezlerde FEV1/FVC oranlarının ve FRC düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuş olması özellikle trunkal olarak biriken yağ dokusunun ortaya çıkardığı mekanik yükün solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı görüşünü desteklemektedir. FEV1 ve FEF25-75 değerleri açısından fark olmaması ise eNO yüksekliğinin astıma bağlı olmadığını göstermektedir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, metabolik sendromu olan ve olmayan obez olgularda eNO düzeyleri açısından birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada metabolik sendrom varlığına göre solunum fonksiyon testleri arasında fark bulunmaması, adolesan yaş grubunda metabolik sendrom olmasa da obezitede solunum fonksiyonlarının etkilenebildiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: obez, çocuk, ekshale nitrik oksit

Obez Olan ve Olmayanların Ekshale Nitrik Oksit ve Pletismografi Değerlerinin Karşılaştırılması

	Obez (ort±SD)	Kontrol (ort±SD)	P
eNO	12,2±8,17	8,13±4,7	0,004
FVC	102,36±13,22	98,21±14,08	0,08
FEV1	104,51±13,22	104,08±13,45	0,439
FEV1/FVC	102,78±21,35	106,37±17,92	0,013
FEF 25-75	79,04±7,63	76,59±6,7	0,28
FRC	81,8±21,04	94,29±18,79	0,001
RV	101,55±29,71	107,67±28,37	0,16
TLC	103,22±12,98	100,56±13,3	0,177
ERV	0,64±0,45	0,78±0,52	0,084

P2-001 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Primer Hipoaldosteronizmli Yenidoğan Olgusu

Merve Şakar[1], Semra Çetinkaya[1], İlter Arifoğlu Barış[2], Ahmet Öktem[3], Rüveyde Bundak[4], Ayşegül Zenciroğlu[3], Şenay Savaş Erdeve[1]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Lefkoşa
[3]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara
[4]Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Lefkoşa

GİRİŞ: Primer hipoaldosteronizm CYP11B2 geninde inaktive edici mutasyona bağlı aldosteron sentaz enzim aktivitesinde defekte yol açan otozomol resesif geçişli bir hastalıktır. Primer hipoaldosteronizmli olgular kusma, dehidratasyon, beslenme problemi, gelişme geriliği gibi semptomlarla başvururlar. Hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, yüksek renin ve düşük aldosteron düzeyleri ile karakterize bu hastalık yenidoğan döneminde tuz kaybı sendromuna neden olur. Primer hipoaldosteronizm çok nadir bir hastalık olup literatürde şimdiye kadar bildirilmiş 45 olgu bulunmaktadır. Bu hastalıkta klinik seyir zaman içinde hafifler, bu durum olgu sayısının az olmasının nedeni olabilir. Burada solunum sıkıntısı ve kilo alamama yakınması olan ve primer hipoaldosteronizm tanısı alan bir yenidoğan olgunun tanısal süreci sunulacaktır. OLGU: 32 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden, 2230 gr doğan kız olgunun, solunum sıkıntısı olması ve SGA olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakımda doğum sonrası izleme alındığı, bu süreçte indirek bilirubinemi nedeniyle fototerapi aldığı, postnatal 7. Gününde beslenememe ve kilo kaybı nedeniyle değerlendirildiğinde hiponatremi ve hiperpotasemisinin saptandığı, bu nedenle kliniğimize sevk edildiği öğrenildi. Olgunun kliniğimize 27 günlükken olan başvurusunda vücut ağırlığı 2600 gram, boy 51 cm, kalp tepe atımı 165/dk, kan basıncı 104/49 mmHg, göz küreleri çökük, diğer sistem bulguları doğal, haricen kız görünümde idi. Laboratuvar tetkiklerinde glukoz 92 mg/dl, BUN 19 mg/dl, kreatinin 0,9 mg/dl, serum sodyum 123 mEq/L, serum potasyum 8,8 mEq/L, kortizol 9,7 μg/dl, 17-OHP 0,37 ng/ml, ACTH 8,2 pg/ml, plasma renin aktivitesi >100 ng/ml/saat(2,4-37), aldosteron 11,6 ng/dl (19-141) saptandı ve primer hipoaldosteronizm tanısı konuldu. Hiperpotasemi ve hiponatremiye yönelik tedaviler verilen olguya, fludrokortizon tedavisi ve oral tuz desteği başlandı ve elektrolit değerleri normale döndü. Tanıyı teyit etmek amacıyla yapılan genetik analizde CYP11B2 geninde c.788T>A (p.Ile263Asn) varyantı homozigot olarak tespit edildi. SONUÇ: Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hiponatremi ve hiperpotasemi acil müdahale gerektiren, hayati tehdit edebilecek elektrolit bozukluklarıdır. Bu klinik tabloda öncelikle tuz kaybettiren konjenital adrenal hiperplazi dışlanan olgularda artmış renin düzeyi, göreceli düşük aldosteron düzeyi saptandığında primer hipoaldosteronizm düşünülmelidir. Primer hipoaldosteronizm tanısı konulan olgularda mineralokortikoid tedavi ve tuz replasman tedavisi ile klinik ve laboratuvar düzelme sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: CYP11B2, Primer hipoaldosteronizm, tuz kaybı

P2-002 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

CYP11B2 Geninde İki Yeni Mutasyona Bağlı Aldosteron Sentaz Eksikliği Tanısı Alan Bir Olgu

Elvan Bayramoğlu[1], Büşra Gürpınar Tosun[2], Tülay Güran[2]
[1]S.B.Ü Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji; İstanbul

GİRİŞ: Aldosteron sentaz eksikliği (ASE), yenidoğan ve erken infant dönemde yaşamı tehdit eden elektrolit bozukluklarına neden olan nadir bir otozomal resesif bozukluktur. Olgular kusma, dehidratasyon, beslenme problemi, gelişme geriliği gibi semptomlarla başvururlar. ASE sekizinci kromozom (8q24.3) üzerinde bulunan CYP11B2 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu nadir hastalık literatürde şimdiye kadar 45 olguda bildirilmiş olup CYP11B2 geninde 41 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Olguların genellikle yenidoğan döneminde tuz kaybı ile tanı aldığı bilinmekle birlikte konjenital adrenal hiperpaziden farklı olarak dış genital yapıda bozukluk görülmemesi ve klinik bulguların zaman içerisinde hafiflemesi tanıda gecikmelere neden olabilir. Bu yazıda büyüme gelişme geriliği ile başvuran ve iki yeni birleşik heterozigot mutasyona bağlı aldosterone sentaz eksikliği tanısı alan bir olgu sunulacak ve literatür eşliğinde tartışılacaktır.

OLGU: Miadında 2580 gr olarak doğan 3,5 aylık kız olgu büyüme gelişme geriliği, kilo alamama nedeni ile başvurdu. Annenin dördüncü gebeliğinden dördüncü yaşayan olarak spontan vajinal yol ile doğmuştu. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Öyküsünde bir aylıktan itibaren kusma kilo alamama nedeni ile gastroenterolojiden ve tekrarlayan (2 kez) üriner enfeksiyon nedeni ile nefrolojiden takipli olduğu öğrenildi. Gastroözefageal reflü, pilor stenozu nedeni ile tetkik edilmiş, farklı formulalar ile beslenme denmenmiş ancak kilo alımı sağlanamamıştı. Nefrolojik tetkiklerinde özellik yoktu. Başvuru fizik muayenesinde; VA: 3,2 kg (-4,27SDS), boy: 51 cm (-4,07SDS) idi. Genital muayene haricen kız olup, sistemik muayenesi doğaldı. Laboratuvarında; glukoz: 87 mg/dl, BUN: 39 md/dl kreatinin: 0,29 mg/dl, serum sodyum: 128 mEq/L (132-147), serum potasyum: 5,7 mEq/L (3,5-5,5). Hiponatremi, hafif hiperpotasemi saptanan olguda bazal kortizol: 12,8 μg/dl ile yeterli idi Adrenal steroidler, renin ve aldosterone düzeyleri gönderildi. Tekrarlayan üriner enfeksiyon öyküsü olması nedeni ile psödohipoaldosteronism olabileceği düşünülerek oral tuz tedavisi başlandı. Adrenal steroidleri normal (17-OHP: 0,44 ng/ml, ACTH: 18,6 pg/ml (<46)). Plasma renin yüksek (>5500 ng/ml/saat (2,4-37)), aldosterone düzeyi düşük (>3,7ng/dl (19-141)) saptanarak aldosterone sentaz eksikliği tanısı konuldu ve fludrokortizon tedavisi başlandı. Plazma steroid paneli de ASE ile uyumlu idi (Kortikosterone: 50,4μg/l (0,18-19,7), 11-deoksikortikosterone: 1,53μg/l (0,00-0,35)). Tanıyı teyit etmek amacıyla yapılan genetik analizde CYP11B2 geninde c.390C>G (p.Phe130Leu)/ c.593_595del(p.Glu198del) birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Literatür incelemelerinde bu mutasyonların daha önce tanımlanmadığı görüldü. Tedavi altında 9 aylık iken vücut ağırlığı 6,3 kg (-2,46SDS), boy: 62 cm (-3,37SDS) olan olgunun serum sodyum düzeyi: 138 mEq/L serum potasyum düzeyi:4,9 mEq/L idi.

SONUÇ: CYP11B2 geninin iki yeni birleşik heterozigot mutasyonuna bağlı ASE tanısıanal olgumuz, kusma ve kilo alamama şikayetleri ile başvurmuştu, hionatremi ve hiperkaleminin ılımlı olması nedni ile hastanın şikayetleri benzer klinik tablolara yol açan GÖR, üriner sistem enfeksiyonlarına bağlanmıştı. ASE genellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hayat tehdit edebilecek ciddi hiponatremi ve hiperpotasemiye neden olmakla birlikte olgumuzda olduğu gibi daha ılımlı elektrolit bozuklukları görülebilir ve bu durum tanıda gecilmelere neden olabilir. Bu nedenle açıklanamayan hafif hiponatremi ve hiperkalemi tablosunda da ASE akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu nadir hastalıkta yeni mutasyonların tanımlanmasının, genotip fenotip korelasyonunun aydınlatılmasında önemli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Aldosteron Sentaz Eksikliği, CYP11B2 geni, Hiponatremi, Hiperkalemi

P2-003 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Nadir Görülen Bir Kanser Türü Olarak Adrenokortikal Karsinom Olgusu

Muhammed Talha Karadoğan[1], İlker Tolga Özgen[2], Fatma Betül Çakır[3], Salih Somuncu[4], Yaşar Cesur[5]
[1]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, İSTANBUL
[2]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI, İSTANBUL
[3]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇOCUK ONKOLOJİSİ BİLİM DALI İSTANBUL
[4]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI, İSTANBUL
[5]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE METABOLİZMASI BİLİM DALI, İSTANBUL

GİRİŞ:
Adrenokortikal karsinom (ACC); Cushing sendromu, virilizasyon, hiperaldosteronizm, karında kitle gibi semptomlara neden olabilen nadir fakat agresif bir malignitedir. Primer tedavi cerrahi olup, cerrahi sonrası nüksler sık olabilmektedir. İki ay içerisinde hızla artan hirsuitizm bulguları ile polikliniğimize başvuran ve ACC tanısı alan olgu sunulmuştur.
OLGU:
On yedi yaşındaki kız hasta hızlı kilo alma, kıllanmada artış, sivilcelenme, ciltte incelme ve morarma, karın, kalçalar, göğüsler ve kollarda pembe ve mor renkte çatlak oluşumu şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde semptomların son iki ay içerisinde başladığı ve hızla ilerlediği öğrenildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde; boy: 153,8 cm (SDS: -1.4), ağırlık: 56,55 kg (SDS: 0.2), BMİ: 23,9 (SDS: 0.79), kan basıncı (sistolik/diyastolik): 130/95 mmHg, kalp tepe atımı: 95/dk olarak ölçüldü. Yüzde yuvarlak görünüm (resim 1) tüm vücutta hipertrikoz mevcuttu (resim2), telarş ve pubik kıllanması Tanner evre 4 ile uyumluydu. Diğer sistemik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde hemogramı normal, kortizol ve DHEA-S düzeyleri çok yüksek ve ACTH düzeyi baskılıydı. Gecelik dekzametazon süpresyon testine hiç yanıt alınmaması ve idrar kortizol değerinin çok yüksek olması üzerine Cushing sendromu tanısı kesinleşti. Etyolojisine yönelik uygulanan batın ultrasonografisinde sağ sürrenal lojda 88x55 mm boyutunda kitle görüldü. Kitle magnetik rezonans ile de incelendi (Resim 3) ve malign bir tümör olasılığının yüksek olduğu söylendi. Hasta klinik durumu, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ile birlikte çocuk cerrahisi ve çocuk onkolojisi ile konsülte edildi. Çocuk cerrahisi tarafından operasyon ile kitlenin eksize edilmesi kararı alındı. Yapılan cerrahi işlem sonucunda sağ surrenal gland lojundan 11x9x6 cm boyutlarında lobüle kontürlü kapsül ile çevirili kitle (resim 4) çıkarılarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Gönderilen materyal; calretinin pozitif, inhibin pozitif, kromogranin negatif, yüksek dereceli patolojik evre pT3 Adrenal Kortikal Karsinom olarak raporlandı. Hastaya operasyon gününden itibaren hidrokortizon replasmanı başlandı. Hipofiz –adrenal aks normal düzeyde çalışmaya başladığı görülene kadar steroid replasmanının fizyolojik dozlarda devam edilmesi planlandı. Onkoloji tarafından kemoterapi ve radyoterapi başlandı.
SONUÇ:
Adrenokortikal karsinomlarda obezite, menstrüasyon düzensizliği, aydede yüzü, kıllanma, bufalo hörgücü, hipertansiyon, deri çatlakları, karın ağrısı, karında kitle, halsizlik, akne, ödem, ruhsal bozukluklar, adale erimesi, ekimoz gibi Cushing Sendromu bulguları ortaya çıkabilir. Olgumuzda olduğu gibi hirşuitizm bulguları çok hızlı gelişen vakalarda da malign bir etiyolojik neden olarak Adrenokortikal karsinomlar mutlaka akılda tutulmalıdır.

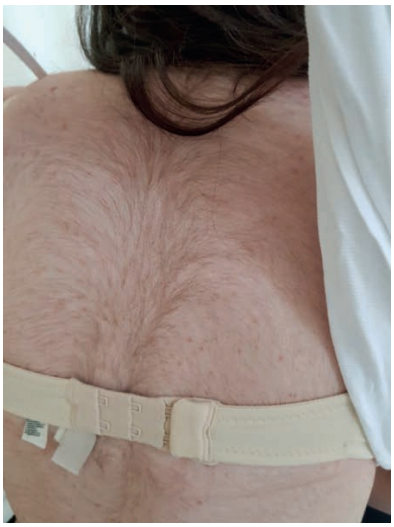
Anahtar Kelimeler: Adrenokortikal karsinom, Cushing Sendromu, Hirsuitizm

Laboratuar sonuçları

Kortizol (ug/dl)	26,5 (2,46-23,33)	Sodyum (mmol/l)	139 (138-145)
Adrenokortikotropin (pg/ml)	5 (<46)	Potasyum (mmol/l)	4,55 (3,4-4,7)
DHEA-S (ug/dl)	948,4 (61,2-493,6)	Klor (mmol/l)	100 (98-107)
Idrar kortizol (µg/24 saat)	1051 (5-55)	FSH (mlu/ml)	2,17 (3,53-12,58)
Renin (ng/ml/sa)	3,15 (0,20-3,40)	LH (mlu/ml)	2,21 (1,68-15)
Aldosteron (ng/dl)	<3,7 (3.8-31.3)	Total testesteron (ng/ml)	0,6 (0,39-1,36)
Nöron spesifik enolaz (ng/ml)	25,7 (<16,3)	Vanilmandelik asit (mg/l)	2,53 (1.4 – 6.5)

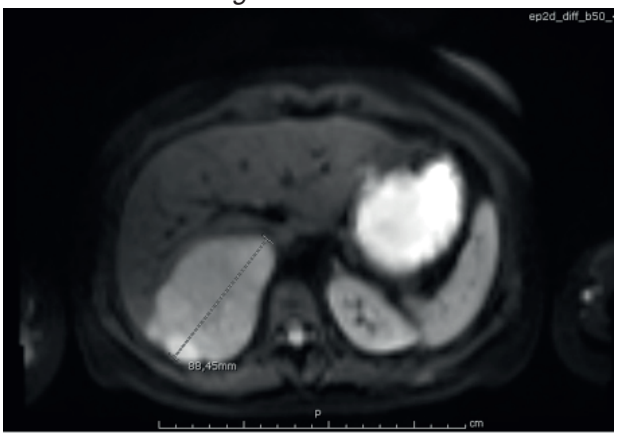
Cushing fenotipi

Cushing fenotipi



Üst Batın MR

Üst Batın MR'da sağ sürrenal kitle



Adrenokortikal Karsinom

P2-004 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Aldosteron sentaz (P450c11AS) eksikliği tanılı iki kardeş olgu

Muammer Büyükinan[1], Ebru Marzioğlu Özdemir[2]
[1]Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi
[2]Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik

Aldosteron sentaz eksikliği (P450C11AS) erken infant döneminde hayatı tehdit eden ciddi tuz kaybı ve hiperpotasemi ile giden, otozomal resesif geçişli, CYP11B2 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Burada klinik ve hormonal olarak aldosteron sentaz eksikliği tanısı konan iki kardeş sunulmuştur.
I. hasta: İlk kez 80 günlükken kusma, kilo alamama yakınmaları ile getirilen kız hasta. Öz-soy geçmişinde 2800 gr miad doğum, akraba evliliği öyküsü olan hastanın fizik bakısında ağırlık 3400 gr (-3.1 SDS), ağır dehidrate, dış genitalya normal, pigmentasyon artışı ve hipertansiyon yok. Laboratuar incelemesinde Na 119-120 meq/L, K 7.93-7.13 meq/L, KŞ 81 mg/dl, üre 51 mg/dl (17-43), kan gazı normal, kortizol 17.4 mcg/dl, ACTH 50.1 pg/ml, 17 OH progesteron 3.37 ng/ml, DHEAS <15mg/dl, testosteron 31.3 ng/dl, aldosteron 12.02 ng/dl (5-90), renin 23.9 ng/ml/saat (2.4-37), IV ACTH testinde pik kortizol 53 mcg/dl, pik 17OH progesteron 1.12 ng/ml ile normal; tüm batın USG normal saptandı. Hastada izole mineralokortikoid eksikliği (aldosteron sentez defekti) düşünüldü; fludrokortizon 0.05 mg/G başlandı, Na ve K kontrollerine göre tedrici doz artışı yapılarak 2x0.1 mg dozuna çıkıldı; beslenmesine 2x1 gr NaCl ilave edildi. Fludrokortizon 2x0.1mg tedavisi ile hiponatremi ve hiperpotasemi izlenmedi, büyümesi normal olan hastada ilaç temininde güçlükler, tedavi uyumsuzlukları izlendi ve 28 aydan sonra fludrokortizon kullanılamadı. İlaçsız takiplerinde Na, K, renin düzeyleri ve büyümesi normal izlendi.
II. hasta: 2 aylık kusma, beslenememe, sürekli huzursuzluk nedeniyle getirilen erkek hasta. Öyküsünde 34 hf C/S ile 2460 gr doğan hastanın YD yoğun bakım servisinde 10 gün solunum sıkıntısı nedeniyle yatırıldığı, ardından kusma nedeniyle 15. günlükken tekrar başka bir hastanede ağır dehidratasyon, hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz nedeniyle KAH, RTA ön tanılarıyla 10 gün yatırıldığı, 5x1 gr NaCl tedavisi ile taburcu edildiği öğrenildi. Fizik bakısında ağırlık 3540 gr (-2.3 SDS), dehidrate, testis-penis normal, pigmentasyon artışı-hipotansiyon-hipertansiyon yok. Laboratuar incelemesinde Na 130 meq/L, K 7.18 meq/L, KŞ 70 mg/dl, kan gazı PH 7.42, HCO3 14.9, aldosteron 4.2 ng/dl (5-90), renin 6.95-6.5 ng/ml/sa (2.4- 37) (eş zamanlı Na 126-134 meq/L, K 5.86-6.49 meq/L), kortizol 13.4 mcg/dl, ACTH 6.41 pg/ml, 17 OH progesteron 4.97-2.05 ng/ml, DHEAS < 5mg/dl. Hastada mineralokortikoid eksikliği (aldosteron sentez defekti) düşünüldü. Hastanın CYP11B2 geni tüm gen dizi analizinde IVS6 +1 G>A (c.1121 +1 G>A) homozigot, daha önce tanımlanmamış, yüksek olasılıkla patojenik değişiklik kaydedildi. İn slico değerlendirme araçlarından elde edilen verilere göre bu varyant yüksek olasılıkla hastalık nedeni olarak değerlendirilen hastaya aldosteran sentaz eksikliği tanısı kondu. Fludrokortizon 2x0.1 mg tedavisi başlandı, beslenmesine 2x1gr NaCl ilave edildi. İzlemde Na, K, renin ve büyümesi normal izlendi. Aynı mutasyonun araştırılması için ablanında hedef bölge mutasyon analizinin yapılması planlandı.
SONUÇ:
Aldosteron sentaz eksikliğinin klinik bulguları mineralokortikoid eksikliğine bağlı ortaya çıkan sık kusma, değişken derecede hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz ile birlikte yetersiz ağırlık artışıdır. Aldosteron sentaz eksikliği yenidoğan döneminde hiponatremi ve hipopotasemiye sebep olan tuz kaybı ile giden konjenital adrenal hiperplazi ve psödohipoaldosteronizm ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Büyüme, serum Na, K ve renin düzeyleri ile takip edilen hastaların yeterli fludrokortizon replasmanı ile sodyum dengesi ve büyümeleri normal seyreder, hastaların ilerleyen yaşla birlikte mineralokortikoid ihtiyacı azalır.

Anahtar Kelimeler: Aldosteron sentaz eksikliği, tuz kaybı, CYP11B2

P2-005 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Adrenolökodistrofi Tanılı Olgularımıza Ait Uzun Dönem İzlem Tecrübelerimiz

Şervan Özalkak[1], Şenay Savaş Erdeve[1], Ali Fettah[2], Çiğdem Kasapkara[3], Deniz Yüksel[4], Zehra Aycan[1], Semra Çetinkaya[1]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Ankara
[2]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Kliniği, Ankara
[3]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, Ankara
[4]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara

Giriş-AMAÇ: X'e Bağlı Adrenolökodistrofi(X-ALD); Xq28 ABCD1 geninde mutasyon ile karakterize 1/17.000 sıklıkta görülen kalıtsal nörometabolik hastalıktır.ABCD1 gen ürünü ALD proteini üretilemediğinde, çok uzun zincirli yağ asitleri(ÇUZYA); vücut sıvıları-dokularda artar, oksidatif stres oluşturur.Klinikte adrenal yetmezlik, nörolojik sorunlar ön plandadır.Hastalığın serebral form-adrenomyelonöropati(AMN)-sadece Addison-asemptomatik taşıyıcı formları mevcuttur.Tedavisiz olguların %90'ı 2-5yıl içinde kaybedilir. Tedavide ÇUZYA kısıtlı diyet, Gliserol trioleat(pişirme yağı), Lorenzo'nun yağı(%70 Oleik-%20erusik asit), hidrokortizon kullanılır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)&lentivirus aracılı HKHN gen tedavisi serebral form X-ALD'de nörolojik progresyonu yavaşlatabilmekte/durdurabilmektedir.Burada kliniğimizde uzun dönem izlemi olan X-ALD tanılı olgularımızın uzun dönem izlem tecrübelerimizi paylaşmayı amaçladık. OLGU: Olguların klinik, laboratuar ve görüntüme verileri Tablo1'de sunulmuştur. Olgu 1:13 yaş 2 ay erkek olgunun öyküsünden; bir yıldır baş ağrısı,&halsizlik,&karın ağrısı yakınması olduğu, dört ay önce apandisit ameliyatı sonrası yakınmalarının arttığı, iki aydır cilt renginde koyulaşma&kilo kaybı&baygınlık yakınmalarının eklenmesi üzerine kliniğimize getirildiği öğrenildi.Olguya Tablo1'de sunulan verilerle tanı konuldu, tedavileri başlandı.Tanıda nörolojik muayenesi normal olan olgunun, sorunca öğrenilen son zamanlarda agresif davranışları olduğu öğrenildi. Kraniyal MR'ında; Loes skoru 2 idi. Olguya 14 yaşında HLA tam uyumlu ağabeyinden HKHN yapıldı. HKHN'nin birinci yılında hidrokortizon tedavisi devam eden, ÇUZYA düzeyleri azalan, nörolojik muayenesi normal olan olgunun kontrol MR'ında Loes skorunun 1 olarak devam etti. Olgu 2:6 yaş 5 aylık erkek olgunun, üç hafta önce enterit, 10 gün önce farenjit nedeni ile ilaç kullandığı, bir aydır halsizlik, solgunluk, cilt renginde koyulaşma şikayeti olması nedeni ile getirildiği öğrenildi.Olguya Tablo1'de sunulan verilerle tanı ve tedavileri başlandı.Etyolojide; kongenital adrenal hiperplazi, oroimmün&enfeksiyöz nedenler, adrenal patolojiler, ALD, Triple A sendromu dışlandı. İzleminin birinci yılında tekrarlanan ÇUZYA değerleri yüksek bulundu, başka laboratuarda tekrarlandı, yine yüksek bulundu.Anamnez derinleştirildiğinde olgunun; anlamsız gülme, elleriyle sayı sayma hareketleri başladığı ögrenildi.Kraniyal MR'da, Loes skoru 1 idi.Nörolojik muayene, işitme testi, VEP, BAEP, spinal MR, EMG, MR spektroskopi değerlendirmeleri normal bulundu.Serebral form X-ALD tanısı ile olguya 8 yaş 4 aylık iken, akraba dışı tam uyumlu donörden HKHN yapıldı. HKHN'nin birinci yılında hidrokortizon tedavisi devam eden olgunun ÇUZYA düzeylerinde gerileme oldu. Olgunun son nörolojik muayenesi ve kontrol MR bulguları stabil idi. Olgu 3:8yaş 2 aylık erkek olgu; saç dökülmesi, cilt renginde koyulaşma nedeniyle getirildi. Olguya Tablo1'de sunulan verilerle tanısı konuldu, tedavileri başlandı. Ayrıca hiponatremi ve idrar sodyum yüksekliği nedeni ile fludrokortizon tedavisi başlandı. Olguya 10 yaşında,akraba dışı donörden yapılan dış merkezde HKHN yapıldı, sonrasında HKHN'ye sekonder komplikasyonlarla olgu eksitus oldu. Olgu 4, 5:Kardeşinde(olgu3) X-ALD tanısı olması nedeni ile tarama amacı ile değerlendirilen 10 yaş 10 ay ve 3 yaş 10 aylık erkek olgularda, Tablo1'de de sunulan verilerle tanıları konuldu, tedavileri başlandı.Olguların ailesi diğer çocuklarındaki tecrübeleri nedeniyle HKHN tedavisini onaylamadı. Son kontrollerinde her iki olgunun da okul başarıları düşük idi ve belirgin nörolojik defisitleri yoktu, antropometrileri, puberteleri yaşları ile uyumlu idi. TARTIŞMA-SONUÇ: X-ALD; primer adrenal yetmezlikli erkek olgularda akla gelmeli ve ilk ÇUZYA düzeyleri normal saptansa bile, etiyolojisi belirlenmemiş olgularda izlemde tekrarlanmalıdır.Geç başlangıçlı ve yavaş seyirli olması nedeni ile AMN'de HKHN kullanılmamaktadır.Loes skoru düşük serbral form olgularda, nörolojik bulgular ilerlemeden HKHN planlanmalı, lentivirus aracılı gen tedavisi ile otolog HKHN ile ilgili gelişmeler yakın takip edilmelidir. Klinik form genetik çalışma ile öngörülememektedir.

Anahtar Kelimeler: adrenölökodistrofi, adrenal yetmezlik, ÇUZYA, ABCD1 geni, hematopoetik kök hücre nakli

Tablo 1: Olguların klinik, laboratuar verileri

	1.olgu	2.olgu	*3.olgu	*4.olgu	*5.olgu
Tanı yaşı (yıl)	13,2	6,5	8,2	10,9	3,9
Doğum ağırlığı (gram)	3000	3300	3000	3700	3000
Ebeveyn akrabalığı	yok	kuzen	yok	yok	yok
Ailede benzer hastalık öyküsü	var	yok	var	var	var
Tanı Boy (cm) Boy sds	151 -1	125 1,3	121,1 -1,2	132,4 -1,9	102,7 0,1
Tanı VA (kg) VA sds	38,7 -1,3	24 0,6	22,6 -0,6	26,5 -1,9	17,8 0,63
Tanı VKİ VKİ SDS	16,9 -1,1	15,3 -0,12	15,4 -0,45	15,1 -1,4	16,8 1
F.Muayene TA (mmHg) Hiperpigmentasyon SPL Testis volümleri Pubik kıllanma	90/60 + 10 cm 2/2ml, Evre I	85/60 + 6 cm 2/2ml, Evre I	90/60 + 6,5 cm 2/2ml, Evre I	100/60 + 8 cm 3/3 ml Evre 2	85/50 + 5 cm 2/2 ml Evre 1
Tanı ACTH (pg/ml)	>1250	>1250	>1250	665	>1250
Tanı Kortizol (µg/dL)	2,1	3,7	3,2	7	6
Tanı glukoz (mg/dl)	81	90	85	90	87
Tanı sodyum (mEq/L)	129	139	130	136	137
Tanı potasyum (mEq/L)	4,9	4,2	4,5	4,3	4,4
ÇUZYA(µmol/L) C22 (ND: 41-90) C24 (ND: 37-79) C26 (ND: 0,6-1,3)	30 29 2	35 121,56 5,54	36 92 3,5	48 88 2,8	40 82 3,1
Genetik çalışma (Gen/Mutasyon)	ABCD1 c 851C>A (p.S284) (p.ser 284)	ABCD1 c 796G>A (p.G266R) (p.Gly266Arg)	ABCD1 p.L211F (c.631C>T)	ABCD1 p.L211F (c.631C>T)	ABCD1 p.L211F (c.631C>T)
Nörolojik semptom	+	+	+	+	+
Beyin MR da bulgu	+	+	+	+	+
Tanı	Tanı primer adrenal yetmezlik X-ALD	Tanı primer adrenal yetmezlik X-ALD	Tanı primer adrenal yetmezlik X-ALD Alopesi	Tanı primer adrenal yetmezlik X-ALD	Tanı primer adrenal yetmezlik X-ALD
Tedavi Hidrokortizon Pişirme yağı Lorenzonun yağı	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
HKHN	+	+	+	-	-
Son kontrol yaş	14,9	9,7	10 yaşında ex	19,5	12,6
Son kontrol boy(cm) Boy sds	156 -1,86	136,7 0,2		168 -1,2	148,3 -0,86
Son kontrol va(kg) Va sds	49,5 -1,23	31,6 0,12		54,4 -1,7	39,1 -0,93
Son kontrol vki(kg/m2) Sds	20,3 -0,26	16,9 0		19,2 -1,45	17,7 -0,65
Kontrol ÇUZYA (µmol/L) C22 (ND: 41-90) C24 (ND: 37-79) C26 (ND: 0,6-1,3)	42 58 0,6	59,6 75,1 1,53		45 89 2,9	41,8 78 3

**kardeş olgular*

P2-006 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Hipogliseminin nadir bir nedeni: TBX19 gen mutasyonu

Edip Unal, Meliha Demiral, Mehmet Nuri Özbek
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır

GİRİŞ: Konjenital izole adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği; düşük serum ACTH ve kortizol düzeyleri ile karakterize ve diğer hipofiz hormonlarının normal olduğu, nadir görülen bir durumdur. Bu hastalığın esas nedeni TBX19 gen mutasyonlarıdır. Bu hastalarda yenidoğan döneminde hipoglisemi, neonatal kolestaz ve tanısı atlandığında açıklanamayan ölümler sık görülmektedir. Ayrıca glukokortikoid eksikliği sonucu IGF-bağlayıcı protein 5'in inhibisyonunun ortadan kalktığı ve nadiren de olsa aşırı büyümeye yol açabileceği rapor edilmiştir. Burada tekrarlayan hipoglisemi ve konvülziyon nedeniyle başvuran, ağırlık ile boy persentili > 97 olan ve TBX19 gen mutasyonu saptanan bir olgu sunulmuştur. OLGU: iki yaş üç aylık kız hasta hipoglisemik konvülziyon nedeniyle hastanemiz çocuk endokrinolojisi polikliniğine getirildi. Hastanın öyküsünden miyadında, sağlıklı anneden, C/S ile 3600 gr olarak doğduğu, doğumda hipoksi öyküsünün olmadığı, postnatal 3. günde morarma şikayeti ile başka merkezde tetkik edilip hipoglisemi saptandığı, 22 aylık iken gastroenterit geçirdiği dönemde de hipoglisemi saptandığı ancak hipoglisemi etyolojisi açısından araştırılmadığı öğrenildi. Ayrıca yenidoğan döneminde uzamış sarılık öyküsü olduğu ifade edildi. Fizik muayenede; ağırlık 19 kg (+ 3.38 SDS), boy 101 cm (+3.26 SDS), vucut kitle indeksi:18.6 (+1.76 SDS) hafif hipertelorizm dışında diğer sistem muayeneleri doğal idi. Hasta Hipoglisemi provakasyon testi için hastaneye yatırıldı. Kan şekeri 32 mg/dl iken alınan örneklerde; insülin düzeyi: 0,4 uU/ml, kortizol: 0.5 mcg/dl saptandı. Hipoglisemi esnasında serum kortizol düzeyinin düşük olması nedeniyle adrenal yetmezlik düşünüldü. Hastaya yapılan düşük doz ACTH testinde; bazal ACTH 1,6 pg/ml kortizol piki ise 0.3 mcg/dl saptandı. Bu nedenle santral adrenal yetmezlik düşünüldü ve yapılan genetik analiz sonucu TBX19 geninde c.302G>A (p.W101) homozigot mutasyon saptandı. Saptanan mutasyonun daha önce veritabanlarında tanımlanmadığı, ancak Mutation Taster verilerine göre hastalık yapıcı olabileceğini göstermiştir. Hastanın diğer ön hipofiz hormon ve kraniyal MR'ı normal idi. Sonuç olarak; yenidoğan döneminde başlayan hipoglisemi ve neonatal kolestaz öyküsü olan hastalarda adrenal yetmezliğin mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir. Hipoglisemi esnasında düşük kortizol ve ACTH düzeyi saptandıysa santral adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Santral adrenal yetmezlik tanısı konulan ve diğer hipofiz hormonları normal olan hastalarda kalıtsal nedenler düşünülerek TBX19 gen mutasyonu araştırılmalıdır. Ayrıca bu olgularda boy ve ağırlık persentilin > 97 olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: adrenal yetmezlik, hipoglisemi, TBX19 geni

P2-007 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Primer Adrenal Yetmezlik, Konjenital Nefrotik Sendrom ve Hipergonadotropik hipogonadizm birlikteliği: Nadir bir olgu

Elvan Bayramoğlu[1], Bağdagül Aksu[2], Tülay Güran[3]
[1]S.B.Ü Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, İstanbul
[2]S:B.Ü Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Nefroloj, İstanbul
[3]Marmara Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji; İstanbul

GİRİŞ: Primer adrenal yetmezlik (PAY) acil tanı ve tedavi gerektiren potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir durumdur ve 30'dan fazla farklı nedeni bildirilmiştir. Yakın zamanda sfingozin-1- fosfat liyaz (SGPL1) geninde mutasyonlara bağlı olarak adrenal yetmezlik ve steroide dirençli nefrotik sendrom birlikteliği tanımlanmıştır. SGPL1, Sfingolipid yıkım yolağının son basamağını katalizleyen endoplazmik retikulum enzimi olup eksikliğinde sfingolipit birikimi ile sitozolde apopitozisi indüklediği gösterilmiştir. Bu hastalarda iktiyoz, nörolojik fonksiyon bozukluğu, dislipidemi, lenfopeni ve primer hipotiroidizm ve kriptorşidizm gibi bir çok sistemin tutulumu görülmektedir.

OLGU: Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı anne babanın birinci çocuğu olarak miadında 3450 gr olarak doğan 5,5 aylık erkek olgu hiponatremi ve hiperpotasemi saptanması üzerine endokrine yönlendirildi. Öyküsünde 3 aylık iken skrotal ödem şikayeti ile başvurduğu, hipoalbüminemi(<1,5 g/l), proteinüri (3+protein) ve dislipidemi (TG:475, LDL:108, HDL:23, T.kolesterol:135 mg/dl) saptanmasıyla konjenital nefrotik sendrom tanısı aldığı, 1 kez albümin desteği verildiği sonrasında tedavsiz izlendiği öğrenildi. Başvuru fizik muayenesinde, hiperpigmentasyon ve ek cilt bulgusu yoktu, mikropenis (2 cm) mevcuttu, gonadlar skrotumda palpe edilemedi. Laboratuvarında: Hg:%10,1 hct: 31,1, BK:12500 plt:46000mm3, Na:123 mEQ/L (136-146) K:7,9 mEQ/L (3,5-5,1) ACTH: >1250 pg/ ml (<46), Kortizol: 6,4, Renin: 613 μIU/ml, Aldosteron: <3,7 ng/dl, DHEAS: 4μg/dl, 17OHP: 0,047 ng/ml, 1,4 delta AS:0,11 ng/ml (0,06-0,68). Primer adrenal yetmezlik düşünülen hastada hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri başlandı. Bilteral inmemiş testisi olan hastanın LH düzeyi 52,6 μIU/ml FSH düzeyi 71,5 μIU/ml ile çok yüksek, AMH:11,6 ng/ml (14-466), T.testosteron: 0,1 ng/ml ile düşüktü. Karyotip 46XY olarak sonuçlandı. USG'de testisler inguinal kanalın proksimalinde görüldü, müller yapı saptanmadı, surrenal bezler normal olarak değerlendirildi. Hidrokortizon tedavisinin ve fludrokortizon 4. Gününde böbrek fonksiyonları normal iken Albümin:2.7 g/l Ca:6,4 mg/dl (8,4-10,5) P:9,5 (4-7) PTH:484pg/ml (12-88),ALP:267 U/L (82-383) 25 oh d vt:18,3 ng/ml (14-49,8) olarak ölçüldü. Psödohipoparatiroidi tablosu gelişen olguya kalsitriol, calsiyum karbonat tedavileri başlandı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi (TSH:9,2 mIU/L (0,38-5,33) st4:0,98 mg/dl (0,61-1,12)) ile uyumlu idi. İzleminin 10. gününde skrotal ödemi gelişen olguda nefroloji tarafından günlük albümin desteği verilmesine rağmen hipoalbüminemisi derinleşmesi, plevral efüzyona bağlı solunum sıkıntısı gelişmesi nedeni ile yoğun bakım ünitesine nakledildi, periton diyalizine başlandı. Nefrotik sendrom, primer adrenal yetmezlik, kriptoorşitizm, hipergonadotropik hipogonadizm ve subklinik hipotiroidi olan olgumuzda SGPL1 eksikliği düşünüldü. Genetik analiz devam ediyor. SONUÇ: Tanımlanmış az sayıda olguda SGPL1 eksikliğinin, bir çok sistemi tutan ilerleyici bir hastalık olduğu ve farklı klinik seyirler gösterebildiği belirtilmiştir. Olgumuzda literatürde daha önce bildirilmemiş olan psödohipoparatiroidi tablosu gelişti. Bu nadir olguların klinik, laboratuvar ve uzun dönem izlem verilerinin tam olarak aydınlatılması hastalığın klinik seyrinin tanımlanarak izlem protokollerinin oluşturulması ile doğru yönetimin yapılması, riskli aile bireylerinin belirlenmesi ve genetik danışmanlık için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Primer adrenal yetmezlik, nefrotik sendrom, hipergonadotropik hipogonadizm

P2-008 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

İki olgu nedeniyle adrenal yetmezlik ilişkili geri dönüşümlü kardiyomiyopati

Yavuz Özer[1], Hande Turan[1], Aydilek Dağdeviren Çakır[1], Selman Gökalp[2], Oya Ercan[1], Olcay Evliyaoğlu[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

GİRİŞ-AMAÇ:
Akut adrenal yetmezliğin kardiyovasküler komplikasyonları genellikle hipovolemik hipotansiyon ve şok olarak bildirilmiştir. Primer adrenal yetmezlik ile ilişkili akut geri dönüşümlü kardiyomiyopati nadiren çocuklarda bildirilmiştir. Adrenal yetmezliğe ikincil geri gönüşümlü dilate kardiyomiyopati geliştiren otoimmün poliglandüler sendrom 1(OPS1) ve konjenital adrenal hiperplazi (KAH) tanılı iki olgu sunulmuştur.

OLGU:
Olgu 1; 7 yaşında bir kız çocuğu, havale geçirme yakınması ile başvurdu. Fizik incelemesinde postiktal olan hastanın kalp hızı 92/dk, solunum hızı 24/dk ve kan basıncı 84/62 mmHg idi. Antropometrik ölçümleri normaldi. Eklemlerinin ektansör yüzleri koyu pigmente idi Diş incelemesinde enamel displazisi görüldü. Laboratuvar değerlendirmesindehipoglisemi (14 mg/dl), hipokalsemi (7,1 mg/dl), hiperfosfatemi (7,4 mg/dl) ve hiponatremi (128 mmol/L) belirlendi. Serum potasyum seviyeleri (4,4 mmol/L) normal aralıkta idi. Endokrin incelemelerinde, kortizol 0,054 mcg/dl, ACTH 1049 pg/ml ve PTH 1,2 pg/mL saptandı. Plazma renin aktivitesi ve aldosteron normaldi. Ekokardiyografide orta-şiddetli mitral yetersizliği ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma saptandı. Kardiyak biyobelirteçlerden pro-BNP 2348 pg/ml (normal <300 pg/ml) idi. Adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm ve enamel displazisi ile OPS 1 tanısı konuldu. Kalp yetmezliği tedavisi için kalsiyum, kalsitriol ve hidrokortizon tedavileri verildi. İzleminde pro-BNP seviyesi normale geriledi, Ekokardiyografi bulguları düzeldi. AIRE geninin analizi, p.Cys322Arg (c.964T> C) homozigot mutasyonu saptandı.

Olgu; 2, 2 yaşında Suriyeli erkek çocuk dilate kardiyomiyopati ve orta derecede mitral yetersizliği tanısı ile izlenirken genital tüylenme ve penis büyüklüğü nedenleri ile konsülte edildi. Antropometrik değerlendirmesinde boyu 101 cm (+2,35 SDS) ve vücut ağırlığı 19 kg (+2,5 SDS) idi. Tanner evrelemesi A1, P3, sağ testis hacmi 2 ml, sol testis hacmi 3 ml ve penis germe boyu 8 cm(>2SD) idi. Serum kortizol 6.75 mcg/dL, ACTH 890 pg/ml ve 17-hidroksiprogesteron 14.52 ng/ml idi. Standart ACTH uyarı testinde, serum doruk kortizol ve 17-hidroksiprogesteron düzeyleri sırasıyla 4.16 mcg/dl ve 43,7 ng/ml olarak belirlendi ve konjenital adrenal hiperplazi (21α hidroksilaz eksikliği) tanısı düşünülerek kalp yetmezliğine yönelik verilenlere ek olarak hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri başlandı. Olgu Suriye'ye döndüğü için izlemi yapılamadı.

SONUÇ:
Akut geri dönüşümlü kardiyomiyopati, kortizol eksikliğine ikincil, KAH ve OPS1'de nadiren tanımlanmıştır. Birinci olgumuz literatürde OPS1'e ikincil kardiyomiyopati tanımlanan ikinci, AIRE geninde varyasyonu da gösterilen ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Adrenal yetmezlik, otoimmun poliglandüler sendrom, konjenital adrenal yetmezlik, kardiyomiyopati

P2-009 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Triple A Sendromu: Yeni Mutasyon

Emine Demet Akbaş, Gülümay Vural, Orkun Tolunay
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

Triple A sendromu(Allgrove sendromu) otozomal resesif geçişli, akalazya, alakrimi ve adrenal yetmezlikle karakterize bir hastalıktır. ALADIN proteinini kodlayan kromozom 12q13 bölgesindeki Akalazya- Adisonizm- Alakrimi sendrom (AAAS) genindeki mutasyona bağlı gelişmektedir.

Vaka
14 yaş 8 ay erkek hasta 4 aydır olan tüm vücutta esmerleşme ve halsizlik şikayetinin olması nedeni başvurdu. Hastanın öz geçmişinde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Vücut ağırlığı: 54,8 kg (25-50p) Boy:176,7 cm (75-90p), TA: 110/75 mmHg, nabız: 85/dk, pubertesi Tanner evre 5 ile uyumlu, tüm ciltte ve diş etlerinde belirgin hiperpigmentasyon mevcuttu. Başvurusunda glukoz: 84 mg/dl, Na:141mmol/L, K:5,03 mmol/L, sabah kortizol: 1,8 ug/dl, ACTH: >1250 ng/L olarak gelen hastaya standard doz acth uyarı testi yapıldı pik kortizol yanıtı: 1,9 ug/dl olarak geldi. Hastaya 12 mg/m2/gün dozunda hidrokortizon başlandı. Batın MRG' de sol sürrenal gland 9 x 1,8 mm olup boyutunda azalma görülmüş sağ sürrenal gland görülmemiştir(atrofik gland?). Nörolojik muayenesi normal olan hastanın Adrenolökodistrofi açısından çekilen beyin MR ve gönderilen ÇUZYA normal bulundu. OPS açısından bakılan diğer otoimmun parametreler normal bulundu. Alakrimi açısından göz muayenesi normal olan hastanın çekilen orbita MRG' de patoloji saptanmadı. Schirmer testi alakrimi ile uyumlu geldi. Yutma zorluğu olan hastaya yapılan ÖMD normal bulundu. Çocuk cerrahisi tarafından yapılan özefagoskopide özefagusun 25-30 cm arasında mukozal solukluk ve kardiada darlık görüldü. Akalazya balonu ile yapılan dilatasyon sonrası hastanın yutma güçlüğü düzeldi. Hastanın gönderilen AAAS genine ait sekans analizinde homozigot c.1368_1372delGCTCA (p.Gln456HisfsTer38) genetik değişimi sağptandı. Literatürde daha önce belirtilmeyen bu mutasyon protein yapısını değiştiren bir çerçeve kaymasına neden olduğundan muhtemel patojenik olarak değerlendirilmektedir. Anne babasının mutasyon çaışması devam etmektedir.

Tartışma
Triple A sendromu Akalazya, alakrimi ve adrenal yetmezlik kliniği ile karakterize nadir görülen genetik bir sendromdur. İleri yaşlarda bu hastalarda eşlik eden nörolojik bulgular da gelişebilmektedir.Bu vaka literatürde tanımlanmamış yeni bir mutasyon olması nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Triple A sendromu, Adrenal yetmezlik, yeni mutasyon

P2-010 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Sistemik Form Psödohipoaldosteronizmde Tanısal Süreç ve Tedavi Yönetimi

Gülin Karacan Küçükali[1], Semra Çetinkaya[1], Gaffari Tunç[2], M. Melek Oğuz[3], Nurullah Çelik[4], Kardelen Yağmur Akkaş[3], Saliha Şenel[3], Naz Güleray Lafcı[5], Şenay Savaş Erdeve[1]
[1]SBÜ Ankara, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği
[2]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı
[3]SBÜ Ankara, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği
[4]Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[5]SBÜ Ankara, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

GİRİŞ: Psödohipoaldosteronizm (PHA), mineralokortikoid reseptöründe ya da böbrek tübüllerindeki iyon kanallarında mutasyonlara bağlı gelişen tuz kaybı sendromudur. Sistemik ve renal form olarak ikiye ayrılır. Sistemik form PHA'da böbrek dışında akciğer, kolon, ter ve tükürük bezinden ciddi tuz kaybı olmakta ve bu forma epitelyal Na kanalının (eNac) 3 subünitini kodlayan genlerdeki (SCNN1A,SCNN1B,SCNN1G) mutasyonlar neden olmaktadır. Otozomal resesif kalıtılan sistemik PHA çok nadir görülen ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Burada sistemik PHA tanısı alan olguda tanısal süreç ve tedavi yönetimi paylaşılacaktır. OLGU: Vaktinde NSVY ile 3600 gram doğan, solunum sıkıntısı nedeniyle dış merkezde yenidoğan yoğun bakım servisinde izleme alınan erkek olgunun; yatışının 24. saatinde hiponatremi ve hiperpotasemi saptandığı (Na 118mEq/L, K 8mEq/L) ve tedavilere yanıt alınamadığı için kliniğimize danışıldığı öğrenildi. Fizik incelemesinde ağırlığı 3200gram (-0,8sds), boyu50 cm (-0,34sds) idi, cildinde hiperpigmentasyonu ve kuşkulu genital yapısı yoktu. Tansiyonları 100/80mmHg ile yüksekti. Anne baba arasında 3.dereceden akrabalık ve yedi günlükken hiponatremi ve hiperkalemi ile kaybedilmiş erkek kardeş öyküsü mevcuttu. Başvuruda Na 123 meq/L, K 7,1 meq/L, kan PH 7,12, HCO3 10,8 mmol/L idi. Ekokardiyografi değerlendirmesi normal idi. Konjenital adrenal hiperplazi ön tanısı ile hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri, hiponatremi ve hiperpotasemiye yönelik kalsiyum glukonat, glukoz-insülin infüzyonu, NaHCO3 infüzyonu, salbutamol inhalasyonu, Na polistren sulfonat tedavileri başlanan olguda bu tedavilere rağmen hiponatremi devam etti. Hipertansiyon için anti hipertansif tedavi başlandı (0,1 mg/kg/gün amlodipin). Oral 2x0,5 gram tuz da tedavisine eklendi ve doz tedrici olarak arttırıldı. 17OHprogesteron 1,22 ug/L, DHEASO4 241,8 μg/dL, total testosteron 215,6 ng/dl, ACTH 255 pg/ml, kortizol 43,8 μg/dL, renin 16,3 ng/ml/sa(2,4-37), aldosteron 6,4 ug/L(0,065-0,86), idrar Na 134 mmol/L, idrar K 2 mmol/L (kan Na 123 meq/L, K 7,1 iken) saptanması üzerine hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri kesildi. İdrar tetkiki normal idi ve idrar kültüründe üreme yoktu, renal ultrasonografisi normal bulundu. Bu süreçte de hipertansiyonları devam etti. Hastada PHA tanısı düşünüldü, ancak hipertansiyon nedeni açıklanamadı. Hiperpotasemisi konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyince periton diyalizi açıldı. Üç gün boyunca periton diyalizi sonrası K 4,18 meq/L'ye kadar geriledi. Hastanın elektrolit değerleri 6x1gr oral tuz ve 4x3gr antipotasyum tedaviyle normal aralıkta tutuldu. İzlemde ekokardiyografi bulguları miyokardit ile uyumlu bulundu. Myokardit bulguları 10. günde geriledi ve amlodipin ve propronalol tedavileri 14.günde kesildi. Genetik incelemede PHA Tip1B'de en sık görülen SCNN1A gen mutasyonu negatif, 16p12. kromozomda SCNN1G geninde c. 978C>A(p.Y326*)(p.Tyr326Ter) homozigot mutasyonu saptandı. Oral tuz (6x1gr) ve antipotasyum tedavi (4x3gr) ile elektrolit değerleri normal seyreden hasta taburcu edildi. Taburculuktan bir ay sonra enfeksiyon döneminde oral alımında bozulma ile tuz kaybı krizi yaşadı ve hospitalize edilmesi gerekti. Son kontrolünde 6 aylık olan olguda, mevcut tedaviler ile gelişimi yaşına uygun olup klinik izlemine devam edilmektedir.
TARTIŞMA:
Sistemik tip PHA yenidoğan döneminde başlayan ciddi tuz kaybı ile seyreden, yönetimi zor bir hastalıktır. Bu hastalıkta tekrarlayan tuz kayıpları ve ciddi hiperkalemi nedeni ile hayatı tehdit edici aritmiler görülebilir. Yüksek doz oral tuz ve antipotasyum tedavi gereksinimi nedeni ile tedavi uyumu zordur. Tedavi uyumsuzluğu ve özellikle enfeksiyon dönemlerinde hızlı dekompanzasyon görülen bu hastaların uzun dönem izlemleri ve tedavileri titizlikle yapılmalıdır. Bu hastalıkta araya giren myokardit gibi sorunların hipertansiyon gibi tanı sürecini karıştıran durumlara neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: psödohipoaldosteronizm, sistemik form, hiponatremi, hiperkalemi

P2-011 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Nadir görülen bir adrenal yetmezlik olgusu

Merve Nur Hepokur[1], Ayberk Özkavaklı[1], Tuğba Seven Menevşe[2], Aşan Önder[1], Tülay Güran[2]
[1]İstanbul Medeniyet Ünversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji BD, İstanbul
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji BD, İstanbul

GİRİŞ:
Familyal glukokortikoid eksikliği (FGE) nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır ve ACTH uyarısına uç organ yanıtsızlığı sonucunda kortizol sentezlenmesinde defekt bulunmaktadır. Burada, yenidoğan döneminde tekrarlayan sepsis ataklarıyla adrenal yetmezlik tanısı alan ve yapılan genetik incelemede MRAP gen mutasyonu saptanan bir olgu sunulacaktır.

OLGU:
Gestasyonel diabetes mellitus ve hipotiroidi tanılı anneden miad 3900 gr doğan erkek bebek solunum sıkıntısı olması üzerine yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Anne baba arasında ikinci dereceden akrabalık bulunan hastanın soygeçmişinde başka bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde yaygın hiperpigmentasyonu olan hastanın testisler 2 ml /2 ml, aksiller ve pubik kıllanması Tanner evre 1 ile uyumluydu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı esnasında üç kez septik şok geçiren ve o dönemlerde dirençli hipotansiyonu bulunan olgu 1 aylıkken tarafımıza danışıldı. Bakılan tetkiklerinde kortizol <1 mcg/dl, ACTH > 1250 pg/ml bulundu ve yapılan ACTH uyarı testinde pik kortizol <1 mcg/dl, pik 17 OH progesteron 3,7 ng/ml saptandı. Ayırıcı tanı açısından gerekli örnekler alınarak hastaya hidrokortizon tedavisi başlandı. Hastanın izleminde hiç hiponatremisi ve hipoglisemisi olmadı. Tedavisi öncesi LCMS ile bakılan steroid profilinde 17-OH-progesteron 0,37 mcg/L (0,3 -3,07), DHEA < 0,2 mcg/L (0-13), DHEAS < 25 mcg/L (890-4570), kortizol <1 mcg/L (50-250), 11-deoksikortizol 0,07 mcg/l (0,10-0,79), testosteron 2,59 mcg/L (2,4- 9,5) geldi. Çok uzun zincirleri yağ asitleri normaldi. Surrenal MR'da özellik saptanmadı. Hastadan gönderilen genetik analizde MRAP geninde c.106+1del homozigot mutasyon saptandı. Kliniğimizde familyal glukokortikoid eksikliği tip 2 tanısı ile hastanın izlemine devam edilmektedir.

SONUÇ:
MRAP gen mutasyonu ailesel glukokortikoid eksikliğine sebep olan ve tekrarlayan enfeksiyonlar, dirençli hipotansiyon, dirençli hipoglisemi, hiperpigmentasyon ve büyüme geriliği ile seyretmektedir. Erken başlangıçlı primer adrenal yetmezlik tanısı alan olgularda
ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: adrenal yetmezlik, familyal glukokortikoid eksikliği, MRAP gen mutasyonu

P2-012 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Glukortikoid Kullanımına İkincil Hipertrofik Kardiyomyopati Geliştiren Bir 21 Hidroksilaz Eksikliği Olgusu

Ümit Sedat Kiliççioğlu[1], Murat Karaoğlan[2], Mehmet Keskin[2]
[1]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,Gaziantep
[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Gaziantep

Giriş
Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal korteksteki kortikosteroid sentezinin oluşmasını engelleyen, bu nedenle de adrenal bezlerde hiperplaziye yol açan bir grup kalıtsal enzim eksikliğidir. KAH yeni doğan bebeklerde 1/10.000-16.000 arasındaki sıklıkta görülür. En sık görülen enzim defekti 21-hidroksilaz eksikliğidir. 21-hidroksilaz eksikliği KAH olgularının %95'inden sorumludur. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler KAH tedavisinde kullanılan ana farmokolojik ajanlardır. Hipertrofik kardiyomyopati(HKMP): Ekokardiyografi, kalbin manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesiyle en az bir miyokart segmentinde saptanan, sadece sol ventrikül yüklenme durumuyla açıklanamayan, 15 mm ve üzerinde olan sol ventrikül duvar kalınlaşması olarak tanımlanıyor. Hipertrofik kardiyomiyopatili olguların büyük kısmında otozomal dominant geçişli sarkomerik protein gen mutasyonları sorumlu bulunsada yapılan çalışmalar da steroid kullanımı ile ilişkili vakalar bildirilmiştir. Steroid kullanımı ile ilişkili nadir görülen HKMP vakasına dikkat çekmek istiyoruz.
Olgu
Yenidoğan döneminde 21 Hidokrsilaz eksikliğne bağlı konjenital adrenal hiperplazi tuz kaybettiren tip tanısıyla izlenen hasta 3,5 aylık iken acil servisimize takipne- taşikardi şikayetleri ile başvurdu. Elektrokardiyografi çekilen hastada sol ventrikül hipertrofisi mevcut olarak değerlendirildi. Yapılan ekokardiyografi görüntülemesi; sol ventrikül belirgin hipertrofik ve geniş olarak tespit edilmiş olunup hipertofik kardiyomiyopati düşünüldü. Hastaya hipertrofik kardiyomiyopati etiyolojiye yönelik yapılan metabolik tarama testleri normal değerlendirildi, pompe ekarte edildi. Bir ay sonra acil servise morarma, takipne, solum sıkıntısı, taşikardi bulguları ile başvuran hasta akciğer enfeksiyonu ve ağır kardiyak yetmezlik tanıları ile entübe edilerek pediatrik yoğunbakım ünitesine yatırıldı. Hastanın sorgulamasında yenidoğan döneminden itiabaren hidrokortizon 20mg/m2/gün ve fludrokortizon 2 tablet/gün tedavilerini aldığı öğrenildi. Pediatrik kardiyoloji konsültasyonunda kardiyak bulgunun konjenital değil edinsel olduğu, kullanılan steroide sekonder gelişmiş olabileceği rapor edildi. Hasta yatışının 6. gününde kontrol edilemeyen taşikardi ve solunum yetmezliği sonucu kaybedildi. Hastanın yapılan öz ve soy geçmiş sorgulamasında 35W sezaryen ile 2700gr doğum öyküsü olup ilk olarak 24 günlük iken elektrolit imbalansı nedeniyle 6 gün yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yatışı mevcuttu. Anne baba akrabalık yok. Yapılan fizik muayenesinde boy: 64,5CM (25-50P) kilo: 8 KG (25-50P) tansiyon 95-67 mm/Hg. Penis boyunu 3cm, bilateral testis volümü 1, hiperpigmetasyon saptanmadı. Laboratuar bakılarında 46 XY karyotip, IN2G homozigot mutasyon saptandı. Yenidoğan döneminde başvuru anında yapılan tetkiklerinde sodyum 104,2mmol/l, potasyum 7,7mmol/l, klor 79.7mmol/l idi. Son yatışındaki Na133,5mmol/l ve potasyum 4,9mmol/l, dihidrotestosteron 49.32pg/ml, renin 17.54ng/ml/sa, aldosteron 100.5ng/dl, 17-alfa-oh-progesteron 141.6ng/ml, 11-deoksikortizol 1.17ng/ml, testosteron 1561.77ng/dl, kortizol 33.78ug/dl, acth >1250ng/l olarak saptandı.
Tartışma
KAH hastaları ile sağlıklı bireyler arasında yapılan çalışmalar glukortikoidlerin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilerini ortaya koymaktadır. Sol ventrikül kitlesinin KAH'lı bireylerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı tuz kaybettiren tip olgularda temel tedavi seçeneği olan glukokortikoidlerin yaşam boyu kullanımı göz önünde bulundurulduğunda bu hastaların hipertrofik karidiomyopati açısından izlenmesi önem taşımaktadır. Olgumuz, bu olumsuz kardiyak etkilenmenin yaşamın birinci yılında dahi görülebileceğini göstermedir.
Sonuç
21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH olgularında hidrokortizon ve mineralokortikoid tedavinin vazgeçilmez araçları olmakla birlikte steroide ikincil yan etkiler sıklıkla baş edilmesi can sıkıcı güçlükler yaratabilmektedir. Bu etkilerden kaçınmak için olguların doz rejimlerinin iyi kontrolü yanında düzenli kardiyak izlem kaçınılmaz görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: konjenital adrenal hiperplazi, hipertrofik kardiyomiyopati, glikokortikoid kullanımı

P2-013 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Bez Dermatiti Tedavisinde Topikal Streoid Kullanımına Bağlı Gelişen İyatrojenik Cushing Olgusu

Ahmet Sefa Gümüşsoy[1], Fatih Kilci[2], Filiz Mine Çizmecioğlu[2]
[1]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kocaeli
[2]Kocaeli Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, Kocaeli

GİRİŞ

Bez dermatiti infantların en sık rastlanan deri lezyonlarından biridir. Tedavisinde derinin nemlendirilmesi, irritan maddelerin ortamdan uzaklaştırılması önemli olup,gerekli durumlarda topikal antifungal ve steroid preparatlar kullanılmaktadır. Süt çocukluğu döneminde, cildin ince olması ve derinin yüzey/ hacim oranının fazla olması sonucu, topikal steroidlerin emilimi artmaktadır. Bu artış hipotalamo-hipofizer adrenal aksın baskılanmasını kolaylaştırmakta ve Cushing Sendromu gibi istenmeyen sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Burada 10 gün süreyle kortikosteroidli krem kullanımı sonrasında iyatrojenik Cushing Sendromu gelişen üç aylık kız olgunun sunumu yapılarak son yıllarda kullanımı oldukça artan topikal steroidlerin kullanımında dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır.

OLGU SUNUMU

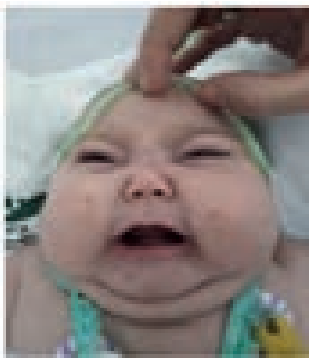
Üç aylık kız olgu hızlı kilo alma, iştah azalması ve huzursuzluk şikayeti ile kliniğimize yönlendirildi. Öyküsünden bez dermatiti nedeni ile başvurduğu merkez tarafından reçete edilen topikal Klobetazol Propiyonat (Dermovate®) isimli kremi kullandığı öğrenildi. 10 gün süreyle Dermovate kremi gluteal bölgeye yoğun olmak üzere tüm vücuda düzenli olarak kullanan, özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde ağırlığı 6,500 g (83 p), boy 55 cm (5 p), baş çevresi 39 cm (21. p), yanakları çok belirgin olup ay dede yüz görünümü mevcuttu.(Resim1). Laboratuar incelemesinde, lökositoz ve akut faz reaktanlarında yükselik saptandı. Böbrek, karaciğer fonksiyon testleri, kan şekeri düzeyleri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı.Takiplerinde 38,5 °C ateşi, taşikardisi, huzursuzluğu ve solunum sıkıntısı gelişen olgunun bakılan serum Kortizol değeri 3,9 mcg/dl (8-25 mcg/dl), ACTH: 21 pg/ml (10-50 pg/ml) şeklinde sonuçlandı. Bu durum enfeksiyona sekonder gelişen strese rağmen hipofizer-adrenal aksın yeterince aktive olamadığını gösterdi. Çalışılan solunum panelinde Rhinovirus(+) saptanan olguya stres dozunda hidrokortizon tedavisi başlandı. Kliniğinin düzelmesi üzerine hidrokortizon dozu kademeli olarak azaltılıp fizyolojik doza düşürülen olgunun ayaktan takibine devam edildi. Olgumuz takibinin 2. ayında olup fizyolojik dozda hidrokortizon tedavisine devam etmektedir. Olgunun takibinin 2.ayındaki görüntüsü Resim 2'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

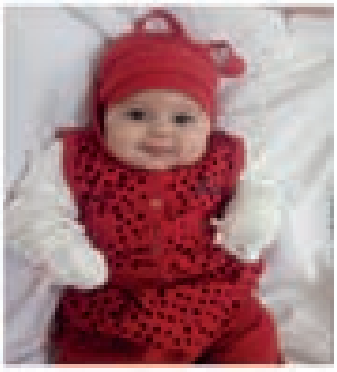
Pediatrik yaş grubunda nadir görülen Cushing Sendromu, endojen veya ekzojen sebeplere bağlı olarak ortaya çıkan glukokortikoid fazlalığıdır. Çocuklarda Cushing Sendromu'nun en sık nedeni olan iyatrojenik Cushing Sendromu ise farmakolojik dozda glukokortikoid verilmesi ile primer olarak veya aşırı ve uzun süreli ACTH uygulanımı sonucu sekonder olarak gelişir. Çocuklarda iyatrojenik Cushing Sendromunun en erken fark edilen bulguları hızlı kilo alımı, yanaklarda şişme ve büyüme geriliğidir. Olgumuz klobetazon propiyonat (Dermovate®) içeren kremi yoğun kullanım öyküsü olması, yanaklarında belirgin şişlik (ay dede yüzü) ve hızlı kilo alma şikayetleri olması üzerine iyatrojenik Cushing Sendromu ön tanısı ile takibe alındı. Pnömoniye sekonder streste olan olguda kortizol ve ACTH değerlerinde yükselme görülmemesi üzerine göreceli adrenal yetmezlik geliştiği düşünüldü ve stres dozunda hidrokortizon tedavisi başlandı. Doz kademeli olarak azaltılarak fizyolojik doza geçildi, enfeksiyon tablosu gerileyince taburculuğu yapılan hastaya 3 ay süreyle fizyolojik dozda hidrokortizon verilmesi ve akabinde hidrokortizon kesilerek ACTH uyarı testi yapılması planlandı. Sonuç olarak antiinflamatuar etkililerinden dolayı bez dermatiti vakalarında oldukça sık kullanılan topikal steroidlerin, sistemik dolaşıma karışarak Cushing Sendromu, büyüme gelişme geriliği, immunsupresyon benzeri sorunlar çıkarabileceği, hipotalamo-hipofizer aksı baskılayarak sekonder adrenal yetmezlik de geliştirebileceği unutulmamalıdır. Bez dermatitinde mümkün olduğunca steroidli preparatların kullanımından kaçınılması, eğer kullanılacaksa düşük potensli preparatların tercih edilmesi, kullanımının aileye detaylı biçimde anlatılması ve bu ciddi yan etkilere sahip topikal ilaçların reçetesiz temininin önüne geçilmesi çocukları iyatrojenik Cushing Sendromundan korumada etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bez dermatiti, Cushing Sendromu, topikal steroid

Resim 1
Olgunun başvurudaki aydede yüzü görünümü



Resim 2
Olgunun takibinin 2. ayındaki görünümü



P2-016 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Adrenal korteks hastalıkları]

Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazide Kortizol Yanıtı Her Zaman Yeterli Midir?

Meliha Esra Bilici, Zeynep Şıklar, Elif Özsu, Zehra Aycan, Rukiye Uyanık, Ayşegül Ceran, Merih Berberoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ:
Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi (NKKAH)'li olgularda glukokortikoid replasmanı,asemptomatik olanlarda gerekmemekle birlikte,özellikle kemik yaşı ileri olan ve prematüre pubarşla başvuran olgularda önerilmektedir.NKKAH olgularında kortizol sekresyonu normal veya normale yakın olsa da, son uzlaşıda ACTH uyarı testi pik kortizol yanıtının <14-18 mcg/dl olan olgulara,major stres durumlarında hidrokortizon replasmanında doz arttırımı gerekebileceği vurgulanmış olup;bazı NKKAH olgularında,ACTH uyarı testi ile yetersiz kortizol yanıtı alınabileceği de belirtilmiştir. Çalışmamızda NKKAH tanısı ile izlenen olguların,standart doz ACTH uyarı testi ile kortizol yanıtlarının değerlendirilmesi; yetersiz kortizol yanıtı olan olguların fenotipik ve genotipik özelliklerinin belirlenmesi ve ACTH uyarı testi gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Olgular ve YÖNTEM:
Kliniğimizde 2000-2019 yılları arasında klinik ve laboratuar bulguları (genetik mutasyonun gösterilmesi ve/veya ACTH uyarı testinde pik 17 OHP düzeyi >10 ng/ml olması) ile NKKAH tanısı alan olgular alındı.Olguların özellikleri değerlendirilerek,standart doz ACTH uyarı testine pik kortizol yanıtları incelendi.Olgular CYP21A1 mutasyon tipine göre 2 gruba ayrıldı. Genetik olarak homozigot ve birleşik heterozigot mutasyon taşıyanlar Grup 1,heterozigot mutasyon saptanan ancak klinik ve laboratuar bulguları ile tanı alanlar Grup 2'yi oluşturdu. Tüm hastalarda ACTH uyarı testi pik kortizol yanıtı >22 mcg/dl yeterli yanıt,<18 mcg/dl yetersiz yanıt,18-22 mcg/dl arasındaki yanıtlar ise suboptimal yanıt olarak değerlendirildi.

BULGULAR:
Çalışmaya toplam 34 NKKAH tanılı olgu alındı.Genetik test ile tanı alan ve ACTH uyarı testi yapılmayan 9 olgu değerlendirme dışı bırakıldı.Çalışmaya dahil edilen toplam 25 olgunun yaş ortalaması 9,8±3,8 yıl olup,5'i (%20) erkek,20'si (%80) kızdı.Başvuru yakınması % 72 olguda prematür adrenarş olup, üç kız olgu hirşutizm nedeniyle başvurmuştu.Dört olgu ise kardeşinde NKKAH tanısı olması nedeniyle yapılan tarama sonucunda tanı almıştı. Tarama ile tanı alan 4 olgu hariç tüm olguların tedavi gereksinimi olmuştu. Grup 1'de on altı,Grup 2'de dokuz olgu mevcuttu.Tüm olguların %32'sinde (8 olgu) kortizol salınımda yetersizlik olup,Grup 1'de 6 olguda(%37,5), grup 2'de ise 2 olguda(%22,2) yetersiz kortizol yanıtı saptandı(p=1).Bazal kortizol düzeyleri Grup 1'de 13,74 mcg/dl,Grup 2'de 14,72 mcg/dl idi.ACTH uyarı testinde pik kortizol yanıtı 18-22 mcg/dl arasında olan 7 olgu,>22 mcg/dl üzerinde olan ise 10 olgu vardı.Üç olguda kortizol yanıtı 14 mcg/dl'nin dahi altında bulundu. Tüm olgularda en sık saptanan mutasyon %84,6 ile V281L nokta mutasyonuydu.V281L homozigot mutant olan olguların %40'ında(4/10) yetersiz yanıt,birleşik heterozigot olanların %40'ında(2/5),tek alelde mutasyon saptananların %14'ünde (1/7) yetersiz kortizol yanıtı olduğu görüldü.Kortizol yanıtı <14 mcg/dl ile ciddi eksikliği olan olgulardan ikisinde V281L mutasyonu homozigot,diğerinde ise MLPA ile ekzon 8'de heterozigot bir delesyon saptanmıştı.ACTH uyarı testi pik 17 OHP yanıtı,7 olguda 40 ng/dl üzerinde,3 olguda ise 100 ng/dl üzerindeydi.Uyarılmış kortizol yanıtı düşük olan NKKAH olguları ile normal olanların pik 17 OHP yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,42).

SONUÇ:
ACTH uyarı testine yetersiz kortizol yanıtı,NKKAH olgularında stres durumlarında ek kortizol desteği ihtiyacının olduğunu göstermekte ve bu testin yapılması görüşünü desteklemektedir.Uyarı testine 18 mcg/dl altında kortizol yanıtı alınanlarda,major stres durumlarında doz artırımı gündeme getirilmeli;çok düşük kortizol yanıtı alınanlarda ise minör stres durumlarında dahi kortizol desteği düşünülmelidir. NKKAH kliniği ile gelen olgularımızın pik 17OHP yanıtları, basit virilizan KAH'da elde edilen düzeylerle üst üste çakışsa da, ayrımı sağlayacak yeterli kanıta ulaşılamamıştır. ACTH uyarı testindeki pik 17 OHP düzeyi konjenital adrenal hiperplazi tanısında önemlidir ancak kortizol eksikliği derecesini öngörememektedir.

Anahtar Kelimeler: nonklasik konjenital adrenal hiperplazi, ACTH uyarı testi, pik kortizol yanıtı

P2-017 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Piknodizostozda erişkin boy ve büyüme hormonu tedavisine yanıtın değerlendirilmesi

Zehra Yavas Abali[1], Esra Deniz Papatya Çakır[2], Ahmet Arman[3], Ceren Alavanda[3], Tarık Kırkgoz[1], Didem Helvacıoğlu[1], Mehmet Eltan[1], Sare Betul Kaygusuz[1], Tulay Guran[1], Abdullah Bereket[1], Serap Turan[1]
[1]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet BD, İstanbul
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, İstanbul
[3]Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, İstanbul

GİRİŞ: Piknodizostoz (MIM#265800), bir lizozomal sistein proteaz olan katepsin K'yı kodlayan *CTSK* geninde inaktive edici mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif nadir bir hastalıktır. Tipik yüz görünümü, fontanel kapanmasında gecikme, ağır boy kısalığı, akroosteoliz, osteoskleroz ve kemik frajilitesinde artış hastalığın belirgin özellikleridir. Piknodizostozda büyüme hormonu (BH) tedavisine yanıt az sayıda olguda çalışılmış olup, kısmi yarar sağladığı gösterilmiştir. Tedavisiz kontrol grubunun yer aldığı bir çalışma ise literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada, piknodizostoz olgularının büyüme özellikleri; BH tedavisi alan olgularda tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve final boylarının tedavi almamış hastalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastalar ve YÖNTEM: Klinik özellikleri ile piknodizostoz tanısı alan ve *CTSK* gen analizinde biallelik mutasyon saptanmış 11 aileden 17 hasta (12 K) çalışmaya dahil edildi. Bir ailede bileşik heterozigot, diğerlerinde homozigot olmak üzere 11 farklı mutasyon saptanmıştı. Hastaların başvuru klinik ve laboratuvar özellikleri ile antropometrik izlem özellikleri, final boy ve BH uyarı testi (BHUT), IGF jenerasyon testi sonuçları kaydedildi. BULGULAR: On yedi hastanın dördü başvuru sırasında erişkin yaşta olup başvuru yaş ortalaması 11.5±1.0 yıl (ortanca:8.8) ve yaş aralığı 0.9 - 31.4 yıl idi. Başvuruda boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS ortalaması sırasıyla -3.4±1.5 ve -0.1±1.7; hedef boy (HB) SDS ortalaması ise -1.3±0.9 saptandı. BHUT yapılan on bir hastadan altı hastanın zirve BH yanıtı >10 ng/ml iken sadece bir hastada zirve yanıt <3 ng/ml saptandı. Sekiz hastaya BH tedavisi (endikasyon dışı kullanım onayı alınarak) 34.1±2.0 μg/kg/gün dozunda; ortalama 8.9±3.3 yaşında başlanmıştı. Bu hastaların tedavi başlangıcında boy ve VKİ SDS ortalama değerleri sırasıyla -3.8±1.0 ve -0.1±1.3 idi. Hastaların %75.0'ı prepubertal idi. Tedavi altında 1.yıl (n=6) ve 2.yıl (n=6) büyüme hızı ortalamaları sırasıyla 5.9±1.3 ve 5.8±0.9 cm/yıl saptandı. En az iki yıl tedavi almış olan 6 hastanın tedavi başlangıcı, birinci ve ikinci yıl boy SDS ortalamaları sırasıyla -3.9±1.1, -4.0±1.2 ve -4.0±1.3 saptandı. Ortalama 3.9±2.5 yıl BH tedavisi alan ve final boya ulaşan 6 hastanın final boy SDS ortalaması -4.3±0.7 ve BH tedavisi almayan 7 hastanın final boy SDS ortalaması ise -4.1±0.9 idi (p=0.731). Tedavi alan ve almayan hastalarda final boy – hedef boy farkının sırasıyla -16.3±6.2 ve -16.5±7.6 cm (p=0.836) olduğu görüldü. BH tedavisi sırasında kırık sayısında değişiklik, uyku apne ve solunum yolu sorunlarında artış ile ilgili bulgu saptanmamıştır. TARTIŞMA: Bu çalışmada, piknodizostozlu bireylerde erişkin boyun yaklaşık -4.0 SDS olduğu ve olağan dozlarda büyüme hormonu tedavisi ile belirgin bir boy kazancı olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu, final boy, katepsin K, piknodizostoz,

P2-018 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Çocuk ve Adolesanlarda Malnütrisyonun Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Sevinç Odabaşı Güneş[1], Onur Akın[1], Hesna Gül[2], Emine Nüket Ünsal[3], Sinem Gökçe[2], Koray Kara[2]
[1]SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı
[3]SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beslenme ve Diyet Birimi

AMAÇ: Büyüme, çocukluk çağını simgeleyen temel fizyolojik süreç olup çocuk sağlığını gösteren en önemli ölçütlerden birisidir. Günümüzde halen en yaygın ve önemli büyüme geriliği sebebi malnütrisyondur. Bu çalışmada malnütrisyonun, çocuk ve adolesanların kognitif fonksiyon testleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya 7-16 yaş arası, kronik hastalığı olmayan 11 kız ve 10 erkek malnütrisyonlu hasta dahil edildi. Hastaların antropometrik değerlendirmesi ve pubertal evrelemesi yapıldı, tam kan, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, eser element ve vitamin düzeyleri (ferritin, vitamin B12, folik asit, çinko, vitamin D) alındı. Her hastanın 3 günlük besin tüketim kaydı diyetisyen tarafından incelenerek günlük alması gereken kalori miktarı ve kalori açığı hesaplandı. Olgular çocuk psikiyatri bölümünce değerlendirildi. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu - ÇDŞG-ŞY (K-SADS-PL) uygulanarak psikiyatrik hastalıklar açısından tarama yapıldı. Sonrasında olgulara Görsel-İşitsel-Sayı Dizileri Testi A Formu (GISD-A) uygulandı.

BULGULAR: Uygulama sonucunda olguların %34.7'sinin İşitsel-Sözel, %26.1'inin Görsel-Sözel, %30.4'ünün İşitsel-Yazılı ve %4.3'ünün de Görsel-Yazılı alanlarda yaşıtlarından geride olduğu belirlendi. Çocukların bu testlerde elde ettikleri puanlar, yaş normlarına uygun ortalamalarla kıyaslandı. Puan eksikleri ile yaş, kalori açığı, eser element, vitamin düzeyleri ve BMI düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizleri ile incelendi. Bu parametrelerden hiç birinin puanlardaki düşüşle anlamlı bir korelasyonu olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Çocuklar cinsiyetlerine göre ayrılarak alt-test puanları incelendi ve gruplar arasında fark olup olmadığı T testi ile araştırıldı. Kızlar ve erkekler grubunda alt-test puan ortalamalarının benzer olduğu, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (İşitsel-Sözel için $p=0.53$, Görsel-Sözel için $p=0.98$, İşitsel-Yazılı için $p=0.30$, ve Görsel-Yazılı için $p=0.39$).

SONUÇLAR ve TARTIŞMA: Kognitif fonksiyonların sürdürülmesi sırasında günlük kalori alımımızın yaklaşık %20'sini kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar açlık sonrası glukoz alımının kognitif fonksiyonları ve dikkat süresini arttırdığını, kısa süreli hafıza üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Malnütrisyonlu çocukların motor hız, dikkat, yürütme fonksiyonlarının ve öğrenme becerilerinin sağlıklı çocuklara göre düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da malnütrisyonlu çocukların büyük bir kısmının İşitsel-Sözel, Görsel-Sözel, İşitsel-Yazılı ve Görsel-Yazılı alanlarda yaşıtlarına göre geride olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, malnütrisyonun çocuklarda sadece büyüme ve gelişme üzerinde değil aynı zamanda çeşitli bellek fonksiyonları üzerinde de olumsuz etkileri olduğunu vurgulamak ve malnütrisyonun önlenmesinin hem fizyolojik hem de kognitif fonksiyonların normal sürdülebilmesi için önemli olduğunu belirtmek istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, kognitif fonksiyonlar, çocuk, adolesan

P2-020 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Biyoinaktif büyüme hormonu (büyüme hormonu bağımlılığı) olan çocuklarda biyoinaktif büyüme hormonu moleküler çalışması

Olcay Evliyaoğlu[1], Yavuz Özer[1], Hatice Ilgın Ruhi[2], Hande Turan[1], Melikşah Keskin[3], Sezgin Şahin[1], Veysel Nijat Baş[3], Zeynep Şıklar[4], Firdevs Baş[5], Zehra Aycan[4], Merih Berberoğlu[4], Feyza Darendeliler[5], Oya Ercan[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
[3]SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[4]Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

'Biyoinaktif büyüme hormonu' normal büyüme hormonu (BH) düzeylerine rağmen patolojik boy kısalığı, düşük IGF-1 değerleri, dışarıdan verilen BH'na yeterli IGF-1 ve büyüme yanıtı ile tanımlanır. Bu olguların bazılarında BH gen varyasyonları sonucunda, BH biyoaktivitesinde azalma görülebilir. Çalışmamızda, BH biyoinaktivitesi tanısı alan olguların başvuru antropometrik ölçümlerinin ve BH-IGF-1 eksenlerinin değerlendirilmesi; GH-1 gen varyasyonlarının değerlendirilerek klinik ve genetik tanı arasındaki uyumun araştırılması amaçlanmıştır.

OLGULAR-YÖNTEM

Bu çalışmada, kronik hastalıklar, hormonal bozukluklar, malnütrisyon ve iskelet displazisi dışlanmış, normal BH düzeylerine rağmen 'biyoinaktif büyüme hormonu' nedenli patolojik boy kısalığı tanılı 67 olgu incelenmiştir.
Çalışmaya alınma belirteçleri:
-Boy SDS <-3 veya boy SDS 'i-2 ile -3 arasında ise yıllık büyüme hızı SDS<–1 veya 2 yılda boy SDS'sinde 0,5'den fazla düşme veya boy kısalığı olmasa bile 1 yıllık büyüme hızı <-2SDS, iki yılda <-1,5 SDS olmalı.
-Serum IGF-1 düzeyi < 0 SDS.
-BH uyarı testine yeterli (doruk BH>10ng/ml) yanıt.
-IGF-1 generasyon testi sonrasında bazal değerine göre IGF-1 düzeyinin %20'den fazla artması.
Olguların, antropometrik verileri, pubertal evreleri, büyüme hormonu uyarı (BHU) testine doruk büyüme hormonu yanıtları, bazal IGF-1 ve BH'na doruk IGF-1 yanıtları kaydedildi. Olgular bazal IGF-1 SDS'na göre grup 1 (IGF-1SDS<-1) ve grup 2(IGF-1SDS: -1– 0 arasında) olarak ayrıldı. Klinik olarak biyoinaktif büyüme hormon tanısı almış olguların GH-1 gen varyasyonları çalışıldı.

IGF-1 generasyon testi: 100µg/kg/gün dozunda 4 gün boyunca deri altına verilip öncesinde ve 4.dozdan 8- 16 saat sonra IGF-1 ve IGFBP-3 ölçülerek aradaki artış saptandı.
GH-1 gen moleküler çalışma yöntemi:
67 olgudan 5 ml periferik venöz kan EDTA'lı tüplere alındı. Laboratuavara kanlar 1 hafta içinde ulaştırılabilme durumunda +4 °C'de saklandı. Daha uzun sürede laboratuvara ulaştırma durumunda ise kanlar -20 °C'de saklandı. Kandan DNA spin kolon yöntemini kullanan ticari kitler ile izole edildi. Elde edilen total DNA'dan polimeraz zincir reaksiyonu ile GH gen bölgesi çoğaltıldı. 20-25 oligonukleotidden oluşan PCR primer çiftleri gen bankasındaki referans gen dizisine göre 5' ve 3' ucundan tasarlandı (GenBank accession no. J03071). PCR, gradyent başlıklı termal cycler (Techne) cihazında gerçekleştirildi. PCR ürünleri jel elektroforezinde yürütüldü, DNA'a bağlanan etidyum bromüd kullanılarak görüntülendi.

BULGULAR

Çalışmaya dört merkezden klinik olarak biyoinaktif büyüme hormonu tanısı alan 67 olgu alındı. Olguların 43'ü (%64,2) erkek, %80,5'i (n=54) prepubertal idi. Ebeveyn akraba evliliği oranı %20,8 idi. Olguların ortalama takvim ve kemik yaşları 10,59±2,87 ve 8,24±2,27 idi. Ortalama boy SDS, VKİ SDS ve HB SDS-boy SDS sırasıyla -3,04±0,83, -1,1±1,05 ve 1,59±0,91 idi. L-dopa, klonidin ve İTT testleri ile doruk BH yanıtı >10ng/ml olan olgu sayıları sırası ile 35(35/64), 25 (25/25) ve 5(5/5) idi. Ortalama doruk BH 15,04±4,69 ng/ml ölçüldü. Ortalama bazal IGF-1, doruk IGF-1 düzeyleri ve bazal IGF-1 SDS'u sırasıyla 148,4±84,77 ng/ml, 295,97±139,51 ng/ml ve -0,7±1,36 iken, IGF-1 artışı ortalaması %121,87±130,86 olarak bulundu. Olguların gruplara göre klinik ve laboratuvar değerleri tablo 1'de verilmiştir. Grup 1'deki olguların test sonrası IGF1% artış oranı grup 2'deki olgulara göre daha fazla belirlendi. Klonidine doruk BH yanıtı grup 2'deki olgularda daha yüksek bulundu. Hiçbir olguda GH-1 gen varyasyonu belirlenmedi.

SONUÇ

Klinik olarak tanımlanan tanı, genetik varyasyon olarak gösterilemedi. Bu konudaki yorumlar tedavi başlanan olguların izleminde tedaviye verdikleri cevabın değerlendirilmesi ile güçlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Biyoinaktif büyüme hormonu, GH-1 gen varyasyonu, IGF-1

Tablo 1: Hastaların demografik, antropometrik ve laboratuvar özellikleri

	IGF-1 SDS<-1 (grup 1,n=39)	IGF-1SDS: -1 - 0 (grup 2, n=28)	p değeri
Cinsiyet, K/E (n)	12/27	12/16	
Prepubertal/Puberte (n)	5/34	8/20	
Akraba evliliği (%)	20,5	21,4	
TY	10,2±3,06	11,25±2,55	AD
KY	7,72±2,87	9,04±3,27	AD
TY-KY	2,64 ±1,27	2,27±1,47	AD
VA SDS	-2,78±0,93	-2,44±0,86	AD
BOY SDS	-3,16±0,93	-2,85±0,68	AD
VKİ SDS	-1,19±1,03	-1,13±0,93	AD
HB	163,48±7,5	164,05±9,18	AD
HB SDS	-1,5±1,3	-1,19±0,84	AD
BOY SDS-HB SDS	-1,73±0,84	-1,39±0,78	AD
TSH (mIU/L)	2,69±1,17	2,22±0,85	AD
sT4 (ng/dl)	1,28±0,24	1,15±0,18	AD
L dopa -doruk BH (ng/ml)	11,04±5,61	11,71±7,24	AD
Klonidin -doruk BH (ng/ml)	13,81±2,41	16,08±4,73	0,019
İTT -doruk BH (ng/ml)	12,68±5,2	11,40	
DORUK IGF-1 (ng/ml)	238,15±131,29	331,31±132 724	AD
IGF-1 artış oranı (%)	165,41±165,13	98,31±88,35	0,009

TY: Takvim yaşı, KY: Kemik yaşı, VA: Vücut ağırlığı, VKİ: Vücut kitle indeksi, HB: Hedef boy, AD:p>0,05 Grup 1 de IGF1 % artış oranı grup 2 'ye göre daha fazla idi. Klonidine doruk BH yanıtı grup 2'de daha yüksek idi.

P2-021 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Novel EHZ2 Gen Mutasyonu Saptanan Weaver Sendromlu Bir Olgu

Doğa Türkkahraman[1], Nil Atiye Palancı Sakarya[2], Cemre Nadide Randa[3]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Kliniği, Antalya
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Antalya
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Antalya

Aşırı büyüme sendromlarından biri olan Weaver sendromu (OMIM #277590) 7. kromozomdaki EZH2 (Enhancer of Zeste homologue 2) genindeki inaktive edici mutasyonlar sonucu gelişmekte ve otozomal dominant kalıtım özelliği göstermektedir. Sendromun karakteristik bulguları; gigantism, hızlı kemik maturasyonu, karakteristik kraniofasiyal bulgular, çeşitli kas-iskelet anomalileri ve mental geriliktir. Sotos sendromu ile klinik bulguları oldukça benzerdir. Aşırı uzun boy nedeni ile başvuran 13,5 yaşındaki erkek hastanın 4500 gr, C/S ile doğduğu, prenatal dönemden beri hızlı boy uzaması olduğu öğrenildi. Anne ve baba 1. derece kuzen, anne ve baba boyu 170 cm, hedef boyu 176.5 cm idi. Fizik muayenede boy 185 cm (+3,1 sds), kilo 85,3 kg (+ 1,8 sds), baş çevresi 60,5 cm (> +2 sds), kemik yaşı 14 yaş, BTV 15 ml, PSL 6 cm, pubarş evre 4 idi. Hastada, artmış bifrontal çap, düz oksiput, büyük ve düşük kulaklar, düşük palpebral fissür, akromegalik yüz görünümü, skolyoz, displastik tırnaklar, geniş başparmak, kutanöz sindaktili, ayak parmaklarında polidaktili, hafif mental retardasyon mevcttu. Hepatosplenomegali ve eklem laksisitesi yoktu. EKO' da hafif mitral yetmezlik mevcut olup, batın ultrasonu normaldi. Göz muayenesinde -6 miyopi mevcuttu. Laboratuvarda; bazal GH 0,88 μg/L, IGF-1 108,3 μg/L, ST4 0,87 ng/dl, TSH 2,17 uIU/ml, prolaktin 5,9 μg/L, kortizol 16,72 ug/dl olarak saptandı. Hipofiz MR normaldi. Hastanın 18,6 yaşında yapılan son muayenesinde, boy 208 cm (+4,28 SDS), kilo 142,5 kg, VKI 33 idi, el bilek epifizleri kapanmıştı. Kontrol hormonal tetkikleri normaldi. Hastada NGS (Illumina NovaSeq 6000) kullanılarak overgrowth targeted gen paneli yapıldı. Genetik analizler sonucunda EZH2 geninde novel heterozigot c.719A>G (p.H240R) mutasyonu ve X kromozomunda Aarskog-Scott sendromu ilişkili FGD1 (faciogenital dysplasia 1 protein) geninde hemizigot c.527dupC (p.P176fs) mutasyonları saptandı. Aile taramasında mutasyonların de novo olduğu gösterildi. Hastanın klinik fenotipi Weaver sendromu ile uyumluydu. Literatüre göre hastamız Türkiye'de genetik tanısı konmuş ve EZH2 gen mutasyonu saptanmış ilk Weaver sendromlu olgudur.

Anahtar Kelimeler: EHZ2 geni, Weaver Sendromu, Gigantizm

P2-022 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Boy kısalığının nadir bir nedeni: Myhre Sendromu

Fatih Kilci, Filiz Mine Çizmecioğlu
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kocaeli

GİRİŞ

Boy kısalığı pediatri kliniklerine yapılan en sık başvuru sebeplerinden biridir.Tüm hastalıklarda olduğu gibi boy kısalığı olgularında da alınacak iyi bir öykü ve yapılacak kapsamlı fizik muayene etyolojinin belirlenmesi adına önemlidir. Myhre Sendromu birden fazla sistemi etkileyen kısa boy, belirgin yüz dismorfizmi, iskelet anormallikleri, azalmış eklem motilitesi, entellektüel gecikme, sağırlık ve kalp kusurları ile karakterize ilerleyici fibrozisin görüldüğü nadir bir bağ dokusu hastalığıdır. Kliniğimize boy kısalığı ve sekonder amenore nedeni ile başvurup Myhre Sendromu tanısı alan olgu, sendromik boy kısalıklarının ayırıcı tanısında Myhre Sendromu'nun akılda bulundurulması amacıyla takdim edilmiştir.

OLGU SUNUMU

13 yaşındaki kız hasta boy kısalığı ve sekonder amenore nedeni ile başvurdu. Sağlıklı annenin ilk gebeliğinden 36 haftalık, 1980 gram doğan bebeğin antenatal 6.ayından itibaren intrauterin gelişme geriliği saptandığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik olmayan olgunun 52 günlükken PDA, 7.5 aylıkken aort koarktasyonu nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. 21 aylıkken iki taraflı vezikoüreteral reflü saptanan ve 10 yaşında vezikoüreteral reflü onarımı yapılan hastaya 12 yaşındayken tek taraflı işitme cihazı takıldığı öğrenildi. 11 yaşında menstruasyon kanaması olan olgu 13 yaşında boy kısalığı ve sekonder amenore nedeni ile tarafımıza yönlendirildi. Tartısı: 42.5 kg (-1.07 SD), boyu: 135 cm (-3.80 SD) idi. Dismorfik muayene bulguları olan hastada prognatizm, yüksek damak, kalkan göğüs, eklem hareket kısıtlılığı, cilt kuruluğu, belde artmış lordoz, 5. parmakta klinodaktili, hipotenar atrofi saptandı. Puberte muayenesi Tanner evre 4, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, IGF-1: 133,5 ng/ml (-2.30 SD), IGFBP-3: 4686 ng/mL (-1.01 SD), FSH:8.29 U/L, LH: 5.87 U/L E2: 64.1 pg/ml, açlık kan şekeri 88.1 mg/dl, insülin: 20.7 Uıu/ml şeklinde sonuçlanan olgunun kemik yaşı yaşıyla uyumluydu. Büyüme hormonu uyarı testinde yeterli Growth hormon yanıtı sağlandı. Glukoz tolerans testinde hiperinsülinizm saptandı. Sekonder amenoresi ön planda hiperinsülinizme bağlanan olguya metformin başlandı.Ders başarısı normal olan olguda entelektüel gerilik düşünülmedi.Sendromik boy kısalığı açısından çalışılan SMAD4 geninde heterozigot mutasyon saptanan olguya Myhre Sendromu tanısı konuldu.

SONUÇLAR

Myhre Sendromu ilk olarak 1981'de tanımlanmıştır.Moleküler olarak doğrulanmış 60' dan fazla olgu bulunmaktadır.Tanı SMAD4 genindeki heterozigot mutasyonun saptanmasıyla konur. Raporlanan tüm mutasyonlar de novo mutasyondur. Büyüme gelişme geriliği temel bulgudur ve sıklıkla prenatal dönemde başlar.Olgumuzda intrauterin gelişme geriliği tespit edilmiş olup, boyu yaşıtlarından geride seyretmiştir. Puberte erken ya da gecikmiş olabilir. Etkilenen kızlarda olgumuzda olduğu gibi amenore ya da oligomenore gözlenebilirken erkeklerde kriptorşidizm sıklığı artmıştır. Literatürde Myhre Sendromu olgularının büyüme hormonu tedavisinden fayda görmediği bildirilmiştir. Sık gözlenen fasiyal anomaliler maksiler hipoplazi, ince dudak, küçük kulaktır. Laringotrakeal stenoz hırıltılı solunum ve solunum yetmezliği ile kendini gösteren hayatı tehtit edici komplikasyonlardur.Olgumuzda solunum sistemine ait bir yakınma bulunmuyordu. Çoğu vakada işitme kaybı gözlenir, entelektüel kapasite etkilenebilir. Olgumuzda entelektüel gelişim etkilenmemiş olup, işitme kaybı mevcuttur. Kardiyak problemler gözlenebilir. En sık görülen kardiyak anomaliler olgumuzda görüldüğü gibi PDA ve aort koarktasyonudur. Daha az sıklıkla yarım damak- dudak, pitozis, konstipasyon, böbrek agenezisi ve koanal atrezi eşlik edebilir. Hipermetropi, miyopi, astigmatizm ve konjenital katarakt gözlenebilir. Erken çocukluk döneminde müsküler psödohipertrofi ortaya çıkabilir. Sendromik boy kısalığı düşündüren ve mevcut klinik bulguların doğrultusunda yapılan genetik inceleme ile Myhre Sendromu tanısı alan olgumuz nadir görülen bir sendrom olduğu için ayırıcı tanıda akılda bulundurulması amacıyla sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı,Myhre Sendromu, SMAD4 geni

P2-023 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

NPR2 Heterozigot Mutasyonuna Bağlı Boy Kısalığı

Zekiye Küpçü[1], Esra Döğer[1], Aysun Bideci[1], E. Ferda Perçin[2], Gülsüm Kayhan[2], Mahmut Orhun Çamurdan[1], Peyami Cinaz[1]
[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş
NPR2 geni, C tipi natriüretik peptit bağlayan üç membran reseptöründen en yüksek afiniteye sahip olan reseptör NPR B'yi kodlar. Homozigot mutasyonları ciddi boy kısalığı ve vücut orantısızlığı olan Maroteaux Tip Akromesomelik Displaziye (AMDM) neden olur. Heterozigot NPR2 mutasyonu ise iskelet displazisi veya vücut orantısızlığı olmamasına rağmen lineer büyüme azalması ve idiyopatik kısa boy fenotipi ile sonuçlanmaktadır. Burada patolojik boy kısalığı olan heterozigot NPR2 mutasyonu bulunan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu
Boy kısalığı nedeniyle başvuran hastanın özgeçmişinde term, 2500 gr doğduğu, okul başarısının düşük ve sosyal ilişkilerinin kötü olduğu; soygeçmişinde anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olduğu ve dayısının büyüme hormonu tedavisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde TY: 14 y 6 ay, BY: 10 y 6 ay, KY: 12 y 9 ay, VA:34,7 kg (<3p), VA SDS:-2,99, boy:140,5 cm (<3p), boy SDS: -2,95, RA:%96, mikrosefali, pectus excavatum, aksilla (+), pubis evre 2, testis hacmi 4/4 ml, penis boyu 4,5cm (<10p) idi. Hastanın oturma yüksekliği 72 cm, üst segment/alt segment: 1.05, kulaç-boy farkı: 4,5 cm, sağ-sol kol:31 cm (10-25p), sağ-sol ön kol:22 cm (<5p) ve baş çevresi:51.5 cm (sds:-3.1) idi. Kemik grafilerinde açıklığı sağa bakan skolyoz saptandı. Anne boyu:140.5 cm, baba boyu:166.6 cm, hedef boy:162,3 cm ve predicted boy:162,8 cm. İzlemde uzama hızı yılda 3,6 cm, IGF1:157 ng/ml (-2,-3SD), IGFBP3: 4215 ng/ml (0,-1SD) olan hastada büyüme hormonu uyarı testleri ile büyüme hormonu eksikliği saptandı. Beyin-hipofiz MR normal olan hastaya büyüme hormonu tedavisi başlandı. Hastanın mental geriliği ve boy kısalığı olması nedeniyle istenen genetik testler sonucunda NPR2 geninde c.793G>A(pArg819Cys) varyantı (Nonspesifik iskelet anomalileri ile birlikte kısa boy) olduğu raporlandı.

Sonuç
AMDM'li hastalar doğumda normal iken büyüme anormallikleri postnatal olarak belirginleşir. NPR2'deki heterozigot mutasyonlar, farklı fenotip olmaksızın hafif ve değişken büyüme bozukluğu ile ilişkilidir. NPR2 mutasyonları için heterozigot olan AMDM'li hastaların ebeveynlerinin beklenenden daha kısa olduğu saptanmıştır. AMDM'Lİ hastaların yakınlarının kısa boyuna dayanarak, NPR2'deki heterozigot mutasyonların idiopatik boy kısalığı olarak sınıflandırılan bazı çocuklarda görülen kısa boydan sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Sonuç olarak, olguda genetik boy kısalığı olmasına rağmen büyüme hormonu eksikliği ve NPR2 heterozigot mutasyonu saptanmış olup literatüre katkı sağlama niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: NPR2 mutasyonu, boy kısalığı, nonspesifik iskelet anomalileri

P2-026 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Nadir Görülen Boy Kısalığı Nedeni: 3M Sendromu

Emre Sarıkaya[1], Gül Direk[1], Zeynep Uzan Tatlı[1], Dilek Çiçek[1], Muhammet Ensar Doğan[2], Nihal Hatipoğlu[1], Mustafa Kendirci[1], Selim Kurtoğlu[3]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı
[3]Memorial Kayseri Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Birimi

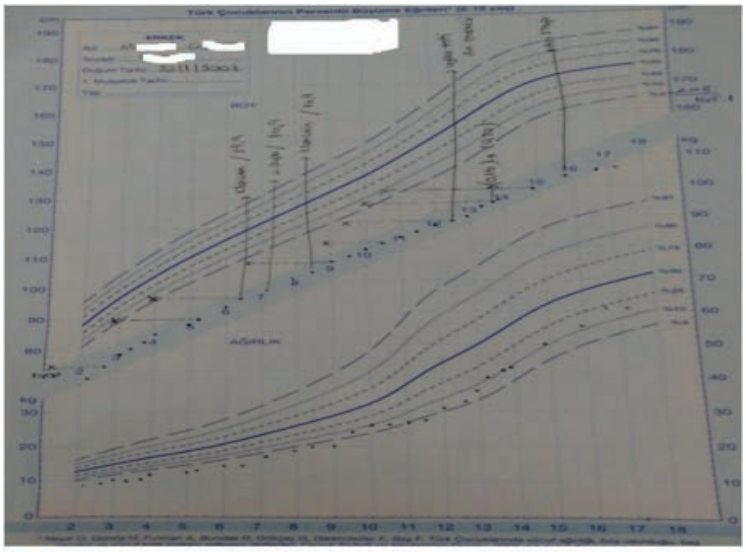
GİRİŞ:
Boy kısalığı şikâyeti yaygın olup çok nadiren patolojiktir ve patolojik nedenler arasında genetik nedenler daha da nadir görülür. Genetik nedenlerden 3M sendromu prenatal ve postnatal büyüme geriliği, tipik yüz görünümü, mahmuz topuk ve tipik iskelet bulguları ile seyreden nadir bir boy kısalığı sebebidir. Burada boy kısalığı nedeni olarak 3M sendromu tanısı düşünülen ve genetik tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU:
18 yaşındaki erkek hasta bize ilk olarak 20 aylıkken boy kısalığı şikâyeti ile getirildi. Hikâyesinden intrauterin büyüme geriliği olduğu 37 haftalıkken 2500 g (-1,3 SDS) ağırlığında 40 cm (-3,65 SDS) boyunda ve 37 cm baş çevresi ile doğduğu, 15 aylıkken hidrosefali nedeniyle şant takıldığı öğrenildi. Anne babası ikinci derece kuzen olup anne boyu: 157,1 cm, baba boyu 160 cm, ailesel hedef boy: 165 cm (-1,8 SDS) idi. Takiplerde boyu hep patolojik kısa olan ve kemik yaşı geriliği de olan hastaya 12 yaşında yapılan testler sonucu nörosekretuvar disfonksiyon tanısı konularak büyüme hormonu tedavisi başlandı. Büyüme hormonu tedavisi aldığı 3 yıllık sürede toplam 15 cm uzama gözlendi ve cevap yetersizliği olan hastanın tedavisi 15 yaşında kesildi. Hastanın son kontrolde yaşı 17 3/12, tartı: 63,4 kg (-0,74 SDS), boy: 141.6 cm (-5.23 SDS), baş çevresi: 58,3 cm (0,49 SDS), kemik yaşı: 14 idi. İlerleyen dönemlerde büyüme hormonu tedavisine istenilen yeterli cevap alınamayan hasta tekrar değerlendirildiğinde frontal bossing, orta yüz hipoplazisi, iri dudaklar, küçük çene, kısa boyun, klinodaktili, mahmuz topuk bulgularının olduğu fark edildi. Kemik survey radyografik değerlendirmede, torasik kifoz, kısa boyun, klinodaktili, uzun kemiklerinde ince-dar (silendir) görünüm mevcuttu. Bilişsel geriliği olmayan, kemik yaşı geriliğinin eşlik ettiği patolojik orantılı boy kısalığı olan hastanın fizik muayene ve radyolojik bulguları ile 3M sendromu olabileceği düşünülerek istenilen genetik analizinde OBSL1 geninde homozigot muhtemel patojenik varyant mutasyon tespit edildi.

SONUÇ:
Prenatal başlangıçlı boy kısalığı ile başvuran hastaların eşlik eden klinik bulguları dikkatlice değerlendirmeli, dismorfik bulguları olan olgularda ayrıntılı radyografik değerlendirme yapılmalıdır. Olgumuzun sunulmasının nedeni nadir bir boy kısalığı nedeni olan 3M sendromunu klinik ve radyografik bulgularını hatırlatmaktır.

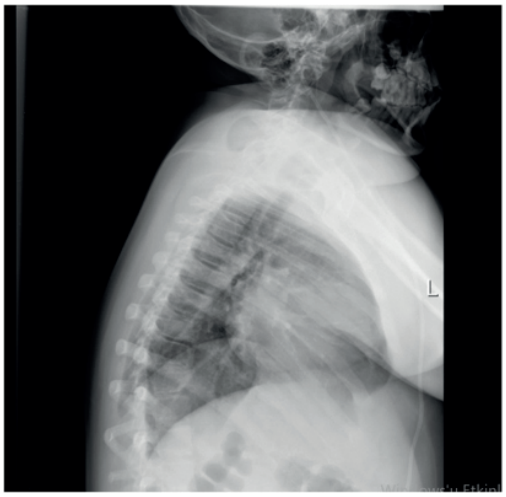
Anahtar Kelimeler: 3M Sendromu, Boy Kısalığı, Genetik, Silendir Kemik

Olgu Oksoloji 2-18 yaş



Persentil Eğrisi

olgu_grafi

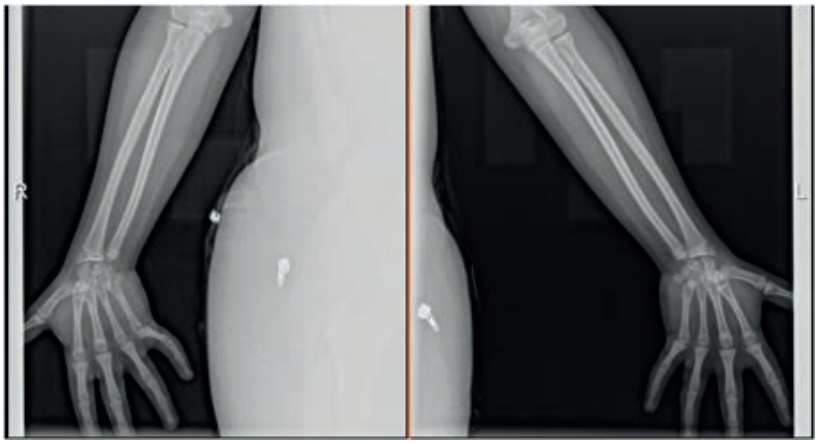


kifoz kısa boyun

Olgu_Grafi

Kemik Grafisi

Olgu_Grafi2

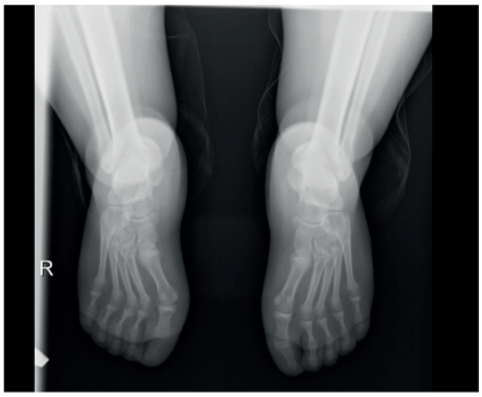


Kemik Grafi

olgu_Grafi3

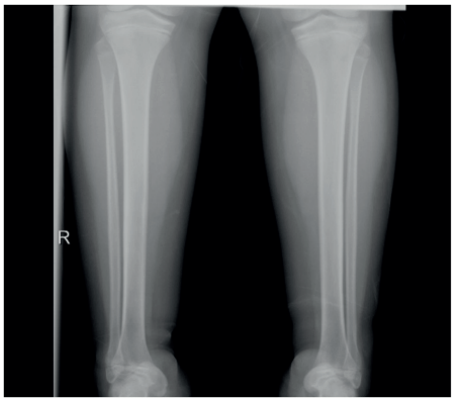
Kemik Grafisi

Olgu_Grafi4



Kemik Grafi

Olgu_grafi5



uzun kemik

P2-027 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

SHOX gen enhancer heterozigot delesyonuna bağlı Leri Weill Sendromu

Esra Döğer[1], Zekiye Küpçü[1], Mahmut Orhun Çamurdan[1], Aysun Bideci[1], Gülsüm Kayhan[2], E. Ferda Perçin[2], Peyami Cinaz[1]
[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş
X ve Y kromozomlarının kısa kolunun psödootozomal bölgesinde yer alan kısa boy homeobox geni (SHOX), insanlarda önemli büyüme genlerinden biridir. SHOX gen haplo yetmezliğinde idiyopatik boy kısalığından, Leri-Weill Sendromuna değişen klinik gözlenebilmektedir. Leri-Weill Sendromu; SHOX eksikliği, Madelung deformitesi ve mezomelik boy kısalığı ile karakterizedir. Leri-Weill Sendromunda, SHOX eksikliği %80 oranında saptanırken, idiyopatik boy kısalıklarının %2-16'sında SHOX eksikliği saptanmaktadır.
Olgu
10 yaşında kız hasta boy kısalığı şikayeti ile başvuran hastanın öz geçmişinde ve soy geçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde TV: 10 yaş, BY: 9y 3ay, KY:10 yaş 9 ay, VA:30.5 kg (25-50p), boy:134.7 cm (25-50p), tiroid evre O, aksilla (-), pubis Tanner evre 1, meme evre 1 idi. Orantısız boy kısalığı görünümü olan hastanın baş-pubis:74 cm, pubis-topuk:60 cm, üst kol 24,5 cm ölçüldü. Hastanın fenotipi annesi ile benzerdi, anne boyu:151 cm, baba boyu 166,3 cm idi. Sol el bilek grafisinde; radius kısa ve düzensiz, Madelung deformitesi mevcuttu. Hastanın hedef boyu 152,1 cm ve predicted boyu 155 idi. Yapılan büyüme hormon uyarı testlerinde klonidinde pik büyüme hormonu:18,4 mg/dl bulundu. Karyotip 46, XX, FGFR3 geni mutasyon analizi ve SHOX geni için FİSH analizi normal olarak saptandı. Yapılan array CGH analizinde Xp.22.33 bölgesinde (SHOX geninin 130 kb distalinde) CRLF2 genini içeren 591 kb'lık heterozigot delesyon tespit edildi. Delesyon bölgesi SHOX geni enhancer'larının yer aldığı CNE4, CNE5, ECR1, CNE9/ECS4 (yüksek korunmuş non-coding DNA elementleri) bölgelerini de içermektedir.
Sonuç
Hastamızda boy kısalığı olmamasına rağmen Leri-Weill Sendromu bulguları olan disproporsiyone görünüm ve Madelung deformitesi mevcuttu. SHOX gen mutasyon veya delesyonu saptanmamıştı. Ancak literatürde SHOX enhancer bölgesini içeren delesyon bulunan olgularda SHOX geninde yetmezlik olduğu, hatta bu bölgede yer alan CNE'lerin mikrodelesyonlarında Leri Weill sendromu bulguları gözlendiği bildirilmiştir. Bizim olgumuzda da benzer olarak SHOX gen enhancer bölgesindeki delesyon nedeni ile Leri Weill Sendromu gelişmiştir. SHOX eksikliği bulguları taşıyan olgularda SHOX gen defekti bulunamadığında enhancer bölgesindeki bozukluklar da denetlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: shox gen, shox enhancer, madelung deformitesi

P2-028 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Nadir RASopati Tipi; Costello Sendromlu Olgu: 5 Yıllık Büyüme Hormonu Tedavisi İzlemi

Sirmen Kızılcan Çetin, Zeynep Şıklar, Elif Özsu, Zehra Aycan, Rukiye Uyanık, Meliha Esra Bilici, Ayşegül Ceran, Merih Berberoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Giriş-AMAÇ:

Costello Sendromu (CS); karakteristik dismorfik kraniyofasiyal özellikleri, kardiyak defektleri ve artmış kanser yatkınlığı olan, HRAS geninde heterozigot aktive edici germline mutasyonlar sonucu oluşan nadir rasopatilerden olan bir sendromdur. Perinatal dönemde beslenme bozukluğu önemli bir özelliğidir.

Sendromun en belirgin özelliklerinden biri hipertrofik kardiyomiyopatinin (HKM) ön planda olduğu kardiyak tutulumdur. Diğer RASopatilerin çoğunda olduğu gibi, CS'li bireyler kanser geliştirme riski altındadır. En sık bildirilen malignite embriyonal rabdomiyosarkomdur. Çok sık bildirilmemesine rağmen; hipoglisemi, ACTH eksikliği, hiperprolaktinemi, büyüme hormonu eksikliği, gecikmiş puberte, hipotiroidizm, inmemiş testis gibi birçok endokrinolojik problem eşlik edebilmektedir. Burada rekombinant büyüme hormonu (BH) tedavisi altında, komplet büyüme hormonu eksikliği olan Costello Sendromlu olgumuzun beş yıllık izlemi ve BH tedavisine alınan iyi yanıtın sunulması amaçlanmıştır.

OLGU:

Olgu, 38 hafta C/S ile 3390 gr doğmuş, yenidoğan döneminde hipotonik oluş, kilo alımında yetersizlik, tipik fenotipik özellikleri nedeniyle 10 aylık iken yapılan tüm ekzom dizi analizinde HRAS geninde ekzon 2'de c.34G>A (p.Gly12Ser) heterozigot mutasyonu saptanarak Costello Sendromu tanısı almıştır.

Boy kısalığı nedeniyle 4,42 desimal yaşında yapılan değerlendirmede; fizik muayenesinde ağırlığı 12,38 kg (-2,29 SDS), boyu 88,7 cm (-3,49 SDS), hedef boyu 164 cm'dir. Kaba yüz, kıvırcık saç, belirgin alın, epikantal kıvrımları, basık burun köprüsü ve geniş tabana sahip kısa burnu, kalın heliksleri ve aşağı yerleşimli, arkaya dönük kulakları, geniş ağız ve dolgun dudakları, kısa boyun, kısa-düz-künt parmakları, derin plantar ve palmar deri kırışıklıkları fenotipik özellikleridir.

Laboratuvar incelemesinde kemik yaşı 2 yaş 6 ay, IGF-1: 11,3 ng/ml (-2,39SDS), IGFBP3 2090 ng/ml (-2,98 sds) olan olguda; BH eksikliği açısından yapılan iki uyarı testine sırasıyla 1,51 ng/ml ve 0,95 ng/ml düşük yanıt alınarak komplet BH eksikliği saptanmıştır. Somatropin tedavisine 0,2 mg/kg/hafta dozunda başlanan olgu, kardiyopati ve eşlik etme ihtimali olabilecek malignite açısından sık kontroller ile izlenmiştir. İzlemde EKO'sunda birinci derece mitral ve trikuspit yetmezliği dışında patoloji gözlenmemiştir.

Beş yıllık BH tedavisi ile total boy kazancı 62,4 cm'dir. Büyüme hızları sırasıyla 9,5cm/yıl, 6,8 cm/yıl 6 cm/yıl, 7 cm/yıl, 5,52 cm/yıl bulunmuş olup; ΔBSD:+1,69'dur. Son muayenesinde 9,83 desimal yaşında, boyu 127 cm (-1,8 SDS), kemik yaşı 8 yaş 10 ay ile uyumlu olgunun ön görülen son boyu 151,1 cm (-1,84 SDS)'dir. Tedavi süresince IGF-1 düzeyleri +2 SDS'nin altındadır.

SONUÇ:

Costello Sendromlu olguda standart doz BH ile iyi yanıt alınmış olup, beş yıllık izlemde yan etki gelişmemiştir. Büyüme hormonu eksikliği saptanan CS'lu olgularda yakın kardiyak ve onkolojik izlem altında büyüme hormonu tedavisinin yararlı olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Costello Sendromu, büyüme hormonu eksikliği, HRAS geni

P2-029 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Çocukluk çağında nadir bir vaka: Hipofizer jigantizm

Arife Ufacık Yöndem, Ayşe Pınar Öztürk, Esin Karakılıç Özturhan, Aslı Derya Kardelen, Melek Yıldız, Şükran Poyrazoğlu, Firdevs Baş, Feyza Darendeliler
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Hipofizer jigantizm (HJ), epifiz büyüme plaklarının füzyonundan önce ortaya çıkan büyüme hormonu (BH) fazlalığı nedeniyle hızlı ve aşırı büyüme ile karakterize tablodur. Yüksek serum BH ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyeleri ile diğer uzun boy nedenlerinden ayırt edilebilir. Burada, kliniğimizde takip edilen ve tedavide zorluklar yaşanan bir HJ olgusu sunulacaktır. OLGU: On beş yaşında hızlı uzama şikâyeti ile başvuran erkek hasta, miadında 3900 gr, NSD ile doğmuştu. Anne baba arasında akrabalık olmayan hastanın nöromotor gelişimi yaşına uygun seyretmişti. Son 2 yılda hızlı uzama, el ve ayaklarda aşırı büyüme fark edilmişti. Hedef boyu 179 cm (0,34 SDS) saptanan hastanın ailesinde uzun boy öyküsü yoktu. Hastanın başvuru fizik muayenesinde ağırlık 70 kg (0,5 SDS), boy 191 cm (2,8 SDS), VKİ 19,4 (-0,8 SDS) idi. Çene uzun, elleri ve ayakları büyük görünümde (ayakkabı numarası: 45) ve pektus karinatus mevcuttu. Kan basıncı normal sınırlarda olup, sistem muayenelerinde özellik yoktu. Puberte evresi Tanner evre 4, kemik yaşı 14 yaş ile uyumluydu. Tetkiklerinde bazal BH:19,5 ng/mL (0,077-10,8), IGF-1:538 ng/mL (177-507), IGF-BP3:8.27 ng/mL (3.5-10) idi. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile BH baskılanması yoktu (en düşük BH: 11.8 ng/mL (< 0,4 ng/mL)). Açlık kan şekeri, insülin, HbA1C normal bulundu. Tiroid hormon düzeyleri, ACTH, kortizol, LH, FSH, testosteron, homosistein normal sınırlarda olup, prolaktin (PRL): 62.9 ng/mL (4,04-15,2), makroprolaktin:48,1 ng/mL saptandı. Ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), adenohipofizde 11x14x12mm boyutlarında makroadenom tespit edildi. Göz muayenesinde görme alanı defekti saptanmadı. Transsfenoidal cerrahi ile çıkarılan makroadenomun patolojisi immunohistokimyasal olarak BH ve PRL pozitifti. Operasyon sonrası 3. ay değerlendirmesinde BH ve IGF-1 düzeyleri hala yüksek saptanan ve kontrol hipofiz MRG'de 6x4 mm boyutunda nüks/rezidü adenom izlenen hasta tekrar opere edildi. Operasyondan 3 ay sonra hormonal değerlendirmeleri normal saptanan hastanın 6. ayda BH ve IGF-1 düzeyleri yüksek, hipofiz MRG incelemesinde 7x4x5,5 mm nüks rezidü görüldü. Hastaya somatostatin analoğu olan lanreotid ve dopamin agonisti kabergolin başlandı. İzleminde medikal tedavi ile BH, IGF-1, IGFBP3 ve PRL düzeyleri normal sınırlardaydı ve MRG'de adenom boyutu stabildi. Hipofiz adenom oluşumundan sorumlu olabilecek AIP geni ve X-LAG (X-linked acrogigantizm) açısından genetik tetkikleri planlandı. SONUÇ: HJ'in en sık sebebi BH salgılayan hipofiz adenomlarıdır. Hipofiz adenomları optik kiazmaya bası yaparak görme alanı kaybına yol açabilir. Tanıda serum IGF-I seviyesi ölçümü ve OGTT ile BH supresyon testi kullanılır. Transsfenoidal cerrahi makroadenomların tedavisinde ilk seçenek olup nüks oranları yüksektir. Cerrahi tedaviye uygun olmayan ya da cerrahiyle hastalığı kontrol altına alınamayan olgularda medikal tedavi uygulanabilmektedir. HJ, her vakada bireysel ve multidisipliner yaklaşım gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu, hipofizer jigantizm, İGF-1, makroadenom

P2-030 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Büyüme Hormonu Tedavisi Sırasında Serum Kreatin Kinaz Yüksekliği ile Tanı Alan McArdle Hastalığı Olgusu

Merve Şakar[1], Fatma Çolak[2], Gülin Karacan Küçükali[1], Gülseren Şahin[3], Erhan Aksoy[4], Çiğdem Seher Kasapkara[5], Şenay Savaş Erdeve[1], Semra Çetinkaya[1]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Kliniği, Ankara
[3]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
[4]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara
[5]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Büyüme hormonu tedavisine bağlı yan etkiler; enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, ağrı, aralıklı ateş, prepubertal jinekomasti, artralji, ödem, benign intrakraniyal hipertansiyon, insülin direnci, skolyozda ilerleme, femur başı epifiz kayması, pankreatit, karpal tünel sendromu olarak sayılabilir. Büyüme hormonu tedavisinin kas dokusu ve serum kreatin kinaz (KK) üzerine etkisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalardaki KK artışının daha çok büyüme hormonu preparatlarında koruyucu olarak kullanılan m-kresole, kazara kas içi enjeksiyonlara veya ağır fiziksel aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Burada büyüme hormonu tedavisi sırasında kreatin kinaz değerleri yükselen ve glikojen depo hastalığı Tip V tanısı alan bir olgu sunulması amaçlandı. OLGU: 12 yaş 4 aylık erkek olgu; boy kısalığı nedeniyle getirildi. Özgeçmişinde; vaktinde, 4000 gram olarak doğduğu, gelişim basamaklarının yaşı ile uyumlu olduğu, ancak beş yaşına kadar sürekli kucakta olmak istediği, çabuk yorulduğu, soygeçmişinde; anne babası arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu, dayısının oğlunun bir kas hastalığı olduğu, yürüyemediği ve konuşamadığı, halasının kızında ateşli nöbet sonrası gelişen bir mental motor gerilik öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik incelemesinde; boy 137,8 cm (-2,06 SDS), VA 33,6 kg (-1,52 SDS), VKİ 17,69 kg/m2 (-0,63 SDS), puberte Tanner Evre I idi. Hedef boy 171,5 cm (-0,69 SDS) olan olgunun kemik yaşı 11 yaş 6 ay ile uyumlu bulundu. Laboratuvar incelemesinde; rutinleri, tiroid fonksiyon testleri, Çölyak tetkikleri normal, SGOT (AST): 110 U/L, SGPT (ALT) 58 U/L, GGT 16 U/L, ALP 197 IU/L, total bilirubin 1,2 mg/dl, direkt bilirubin 0,2 mg/dl idi. Abdomen ultrasonografisinde hepatomegali saptandı. Hasta AST ve ALT yüksekliği açısından gastroenteroloji ile konsulte edildi, ileri tetkiklerinde karaciğer patolojisi saptanmadığı, büyüme hormone tedavisi almasında sakınca olmadığı belirtildi. Olgunun büyüme hormonu uyarı testlerinde doruk büyme hormon yanıtları 1,84 ng/ml ve 2,55 ng/ml ile yetersiz bulundu. İzleminde pubertal büyüme hızı yıllık 1,3 cm olan ve boy sds -2,4'e gerileyen olguya büyüme hormonu tedavisi başlandı. Tedavinin 16. ayında; SGOT (AST) 167 U/L, SGPT (ALT) 99 U/L, KK 17264 IU/L saptandı. Servise yatırılarak alkali hidrasyon başlanan olgunun ekokardiyografisi ve abdomen ultrasonografisi normal olarak raporlandı. Akraba evliliği olması ve ailede öykü olması nedeniyle ön planda metabolik miyopati ya da nöromuskuler hastalık olabileceği düşünülen olgunun genetik analizinde c.1A>G homozigot mutasyonu saptandı ve McArdle Hastalığı (Glikojen Depo Tip V Hastalığı) tanısı konuldu. SONUÇ: Büyüme hormone tedavisi sırasında saptanan çok yüksek serum KK düzeyleri her zaman büyüme hormonuna bağlı olmayabilir. Eşlik edebilecek nörometabolik hastalıklar daima akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu, kreatin kinaz, Mcardle hastalığı

P2-031 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

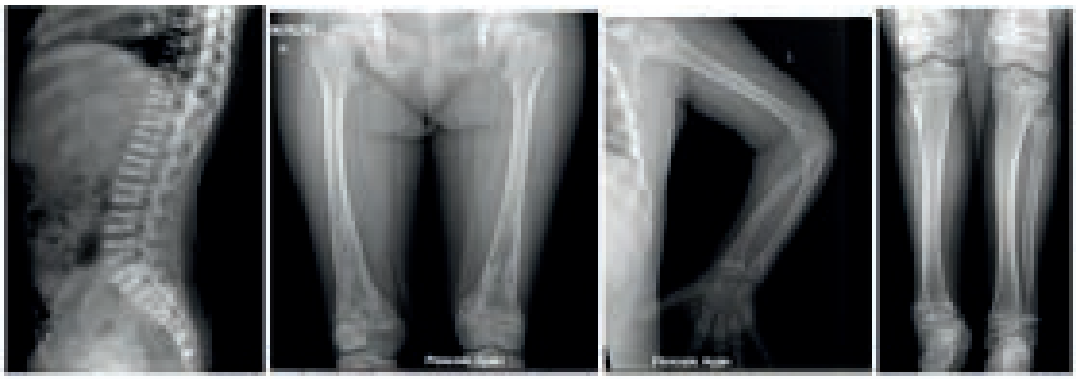
12 yıllık izlem verisi ışığında patolojik boy kısalığı olan spondiloenkondrodisplazi-immündisregülasyon olgusu

Nursel Muratoğlu Şahin, Şenay Savaş Erdeve, Semra Çetinkaya
TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrin Kliniği

AMAÇ: Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD, OMIM #607944) uzun kemiklerde enkondrom benzeri metafizer lezyonlar ve vertebra displazisi ile karakterize nadir görülen otozomal resesif iskelet displazisidir. Ağır boy kısalığına ek olarak; intrakraniyal kalsifikasyon, gelişim geriliği, spastisite gibi nörolojik bulgular, SLE gibi otoimmün hastalıklar ve hipotiroidi görülebilen bu kemik displazisinde; tartarata dirençli asit fosfataz 5'i (TRAP) kodlayan ACP5 geninde fonksiyon kaybına yol açan yapan homozigot 36 farklı mutasyon ve 2 delesyonun hastalık fenotipine sebep olduğu raporlanmıştır. Burada 12 yıllık uzun dönem izlemi olan spondiloenkondrodisplazi-immündisregulasyon tanılı olgumuzda daha önce bildirilmemiş olan hipogonadizm ve yönetiminin tartışılması amaçlandı. OLGU: 4 yaşında iken hepatosplenomegali, lenfadenopati ve pansitopenisi, 5 yaşında iken perikardiyal efüzyon ve hemolitik anemi, ürtikeryal vaskülit, C3 ve C4 düşüklüğü, ANA ve anti dsDNA pozitifliği saptanan ve SLE tanısıyla steroid tedavisi başlanan olgu 6 yaşında ağır boy kısalığı nedeni ile kliniğimize danışıldı (Şekil 1). Olgunun ağır boy kısalığı, motor-mental gelişim geriliği mevcuttu. Kemik surveyinde vertebra korpus yüksekliğinde azalma, kontur düzensizliği, tüm uzun kemiklerin epifizometafizer bölgelerinde apofizlerde korteks düzensizlikleri, heterojen radyolusent ve sklerotik görünümler ve yaygın osteoporoz olduğu rapor edildi (Şekil 2). Kraniyal BT'de bilateral bazal ganglionlarda simetrik olarak multipl milimetrik boyutlu kalsifikasyonlar izlendi. Hastanın genetik analizinde ACP5 geninde homozigot delesyon (c.772_790delA) saptandı 12,5 yaşında boyu -6,7 SDS, büyüme hızı 2,3 cm/yıl, kemik yaşı 7 y 10 ay ve parsiyel empty sella saptanan olguya büyüme hormonu tedavisi başlandı (Tablo 1), ancak ilk yıl büyüme hızının 3,5cm/yıl olması nedeniyle büyüme hormonu tedavisi kesildi. 13,5 yaşındayken halen prepubertal olan ve osteopenisi olan (kemik mineral dansitesi z skoru -1) hastanın LHRH testinde pik FSH: 21,19 mIU/mL, pik LH: 1,65mIU/mL saptandı ve östradiol başlandı. Östradiol ile SLE kliniğinde alevlenme gözlenmedi. SONUÇ: Nadir görülen bir iskelet displazisi olan spondiloenkondrodisplazi-immündisregulasyonda endokrinolojik olarak ağır boy kısalığı ve otoimmün tiroidite bağlı hipotiroidi raporlanmıştır. Literatürde bildirilen olgular az sayıda olup, aralarında adolesan ve erişkin olgular da olmasına rağmen hipogonadizm bildirilmemiştir. Kronik hastalığa sekonder hipogonadizm; kemik displazisine, kronik hastalığa, uzun süreli steroid kullanımına ve hipogonadizme sekonder ağır boy kısalığı mevcut olan olgumuzda büyüme hormonu tedavisine yanıt alınamadı ve seks steroid replasmanı altında SLE alevlenmesi gözlenmedi. Nadir hastalıkların uzun dönem izlem tecrübelerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Boy kısalığı, hipogonadizm, immün disregülasyon, spondiloenkondrodisplazi

Olgunun fenotipik görünümü



Olgunun kemik survey grafileri (platispondili, vertebral 'endplate' düzensizliği, posterior vertebral radiolusens, kifoskolyoz, artmış lordoz, uzun kemik metafizlerinde simetrik radyolusens, distal radius-ulna-femur ve proksimal fibulada sklerotik dü

P2-032 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Neonatal Hipoglisemi ile Panhipopituitarizm Tanısı Alan ve Büyüme Hormonu Tedavisi Altında Otoimmün Diyabet Mellitus Geliştiren Bir Olgu: 13 Yıllık İzlem

Gülin Karacan Küçükali, Şervan Özalkak, Şenay Savaş Erdeve, Zehra Aycan, Semra Çetinkaya
TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Büyüme hormonunun hücresel ve humoral immünite üzerine etkileri bilinmektedir. Büyüme hormonu tedavisi alan olgularda, tedavi altında otoimmün hastalık gelişimi nadir de olsa literatürde bildirilmiştir. Burada tedavi altında otoimmün diyabet gelişen bir konjenital panhipopituitarizmli olgu, literatürde ilk olarak sunulacaktır.

OLGU: Vaktinde 2600 gr doğan, kız bebek sarılık nedeni ile 3 günlükken acil servise getirildi. Anne ve baba arasında kuzen evliliği bulunduğu öğrenildi. Başvuru fizik incelemesinde boy 48 cm (-0,82 sds), ağırlık 2460 gr (-2,16 sds), baş çevresi: 34 cm (-0,55 sds), genel durumu iyi, skleraları ve göbeğe kadar cildi ikterik, yenidoğan refleksleri normal, sistem muayeneleri doğal idi. Laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyon lehine bulgusu yoktu. Glukoz 68 mg/dl, sodyum 138 mEq/L, potasyum 4,5 mEq/L, AST 343 U/L, ALT 69 U/L, indirek bilirubin 18 mg/dl idi. Abdomen ultrasonografisi normal idi. Fototerapi tedavisi için yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan hastanın anne sütü ile beslenirken hipoglisemileri saptandı. Hipoglisemi anında alınan tetkiklerde (glukoz 17 mg/dl iken) kan ketonu +, büyüme hormonu (BH) <0,05 ng/ml, kortizol 20 μg/dL, insülin: 1 μIU/ml bulundu. Hipoglisemi anında, 30 ve 60 dakika sonra tekrarlanan BH <0,05 ng/ml saptandı. TSH 0,1 μIU/ml, sT4 0,11 ng/dl (2,2-5,3) ölçülen olguda santral hipotiroidizm tanısı ile Na l-tiroksin tedavisi başlandı. Bakılan PRL <0,3 ng/ml idi. Hipofiz MR incelemesinde hipofiz bez yüksekliği 3,5 mm olarak raporlandı. Olguya neonatal BH eksikliği tanısı ile özel izinle büyüme hormonu tedavisi başlandı. BH tedavisinin 11. yılında rutin kontrol sırasında bakılan tokluk kan şekeri 139 mg/dl olması üzerine olgu diyabet açısından ayrıntılı değerlendirildi. Bir kuzenin Tip 1 diyabet tanılı olduğu, ailede diyabetli başka birey olmadığı öğrenildi. Açlık glukoz 128 mg/dl, C-peptid 0,6 ng/ml, HbA1c % 7,8, adacık antikor 5,92 U/ml (<1) ve anti-GAD 41,1 IU/ml (<1) pozitif saptandı. Olgunun kan şekeri değerleri yakın izlendi ve üç ay sonra yoğun insülin tedavisi başlanması gerekti. Olgunun son insülin dozu 1,1 ü/kg/gün idi. Olgunun izlemi boyunca, IGF-1 değerleri >+2 SDS değerine hiç çıkmadı.

SONUÇ: Büyüme hormonunun invivo ve invitro koşullarda immün regülasyonda rol oynadığı bilinmektedir. BH reseptörü pek çok lökosit subpopulasyonunda eksprese olmaktadır. BH immün hücre proliferasyonunu ve aktivitesini düzenlemekte, insan timusunda otokrin ve parakrin etkiler göstermektedir. BH tedavisinin SLE alevlenmesine sebep olduğu, BH tedavisi alan olgularda Hashimoto tiroiditi prevalansının arttığı bilinmektedir. Burada BH tedavisi sırasında Tip 1 diyabet tanısı alan olgumuzu, literatürde ilk olarak sunmak istedik. BH tedavisi sırasında gelişen otoimmün hastalıklarla ilgili gözlemlerimizin artmasının bilgi verici olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: büyüme hormonu, diyabet mellitus, otoimmunite, panhipopituitarizm

P2-033 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Prop1 Gen Mutasyona Bağlı Kombine Hipofizer Hormon Eksikliği: Olgu Sunumu

Semih Bolu[1], Abdulvahit Aşık[2]
[1]Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

GİRİŞ: PROP1'e bağlı kombine hipofizer yetmezlik büyüme hormonu (GH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), gonadotropinler, prolaktin ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Burada, PROP-1 geninde homozigot delesyon mutasyonuna bağlı kombine hipofizer hormon eksikliği gelişen bir olguyu sunmayı amaçladık. OLGU: 4 yaş 7 aylık kız olgu boy kısalığı yakınması ile başvurdu. Zamanında, 3000 g ağırlığında doğduğu ve doğum sonrasında sorun yaşamadığı öğrenildi. İlk 12 aya kadar gelişimi normal seyreden olgunun sonraki dönemlerde gelişme geriliğinin başladığı bildirildi. Anne ve baba arasında birinci derecen kuzen evliliği mevcuttu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde boy: 88 cm (-4.14 SDS), kilo: 11,1 kg (-3.34 SDS), BMI: 14,5 (-0.70 SDS), hedef boy:160 cm idi, infantil yüz görünümü ve frontal bombeliği mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde TSH 2,99 uIU/mL, sT4 0.58 (0.65-1.06) ng/dL, IGF-1: 15 (49-289) ng/ml, IGFBP3: 535 (800-3900) ng/ml, ACTH 26.04 pg/ml, kortizol: 10,9 μg/dl ve prolaktin: 6,89 mIU/L (3-24) bulundu. Tiroid hormonu tedavisi başlandıktan sonra yapılan büyüme hormonu uyarı testlerine yanıt yetersizdi (l-dopa max. BH 0.33 ng/ml, klonidin ise max. BH: 0.56 ng/ml). Hipofiz MR normaldi ve kemik yaşı takvim yaşından üç yıl geri idi. Genetik analizinde PROP1 geninde homozigot delesyon saptanan olgunun altı aylık takibinde boy uzaması yetersizdi (1.5 cm) ve bu nedenle BH tedavisi eklendi. Tedavi ile bir yılda 9,5 cm boy uzaması gerçekleşti. SONUÇ: Prop-1 mutasyonları genetik olarak belirlenen kombine hipofizer yetmezliğin en sık nedenidir. Bu olgularda zamanla diğer hipofizer hormonlarda da eksiklik gelişebileceğinden hastaların yakın takibi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Boy Kısalığı, Kombine Hipofizer Hormon Eksikliği, Prop-1 Gen Mutasyonu

P2-034 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Büyüme hormonu tedavisine cevapta kemik yaşının etkisi

Leyla Kara[1], Dilek Çiçek[1], Emre Sarıkaya[1], Ebru Gök[1], Nihal Hatipoğlu[1], Mustafa Kendirci[1], Selim Kurtoğlu[2]
[1]Erciyes Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri
[2]Memorial Hastanesi, Kayseri

GİRİŞ: Büyüme hormonu tedavisine uzama yanıtı ve başlangıç kemik yaşı arasındaki ilişki çelişkilidir. Başlangıçta kemik yaşı ne kadar geri ise o kadar iyi uzama potansiyelini gösterir gibi bir bilgi olsa da tam tersine böyle bir ilişkinin olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur. AMAÇ: Bu çalışmada büyüme hormonu eksikliği, Turner ve Noonan sendromu ve büyüme hormonu nörosekretuar disfonksiyonu tanıları ile büyüme hormonu tedavisi alan hastaların 2 yıllık takipleri değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların başlangıç takvim yaşı ve kemik yaşı arasındaki fark ile takiplerdeki fark ve uzama hızları arasındaki ilişki ve bunları etkileyen faktörler incelenmiştir. SONUÇ: Kliniğimizde büyüme hormonu eksikliği nedeniyle takip edilen 64 hasta çalışmaya alındı. Hastaların % 59.4'ü büyüme hormonu eksikliği, % 18.8'i Turner ve Noonan sendromu ve % 14'ü nörosekretuar disfonksiyon tanısı ile büyüme hormonu tedavisi alan olgulardı. Olguların % 51.6'sı erkek % 48.4'ü kız idi. Tedavi başlandığında olguların % 62.5'i prepubertal iken % 22.4'ü evre 2, % 7.8'i evre 3 pubertede idi. Kalan % 3.2'lik kısım ise evre 4 ve 5 pubertede idiler. Tedavi başlangıcında bu üç grup arasında yaş, kemik yaşı, kilo ve boy SD değerleri, vücut kitle indeksi ve pubertal evre, IGF-1 ve IGFBP3 değerleri açısından fark yoktu. Yine başlangıçta gruplar arasında takvim yaşı ve kemik yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Tedavinin birinci ve ikinci yıllarında ne kemik yaşı-takvim yaşı farkı ne de birinci ve ikinci yıl uzama hızı açısından fark görülmedi. Tedavi başlangıcında takvim yaşı kemik yaşı arasındaki fark ile tedavinin birinci ve ikinci yılları arasında bakılan takvim yaşı kemik yaşı farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı. Başlangıç takvim yaşı kemik yaşı farkı ile tedavinin ilk ve ikinci yılları arasındaki boy kazanımı açısından anlamlı ilişki yoktu. YORUM: Kemik yaşı özellikle prepubertal çocuklarda uzama potansiyelini en iyi gösteren parametrelerden biri olarak önerilmekte ve ne kadar geri ise o kadar boy uzaması gerçekleşeceği ileri sürülmektedir. Ancak çalışmamızda üç farklı nedenle büyüme hormonu tedavisi alan olgularımızda başlangıç kemik yaşı geriliği ile iki yıllık takipleri boyunca uzama hızları arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu sonuca göre uzama öngörüsünde kemik yaşı geriliğinin çok fikir vermeyeceği söylenebilse de daha çok vaka ile daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: büyüme hormonu, kemik yaşı, uzama hızı

P2-035 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Büyüme hormonu kullanan hastalarda tedaviye başlangıç yaşı ve tedavi süresinin tedaviye uyum açısından değerlendirilmesi: tek merkezli pilot çalışma

Aslı Derya Kardelen Al, Mine Şükür, Ayşe Pınar Öztürk, Esin Karakılıç Özturan, Melek Yıldız, Şükran Poyrazoğlu, Firdevs Baş, Feyza Darendeliler
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Büyüme hormonu (BH) tedavisi alan hastalarda, uyum tedavi başarısı açısından çok önemlidir. Uzun süreli tedavilerde zaman ile birlikte hastaların motivasyonu ve tedaviye uyumu azalmaktadır. AMAÇ: BH kullanan hastalarda tedaviye uyumun; yaş ve BH tedavisi altındaki süre ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. MATERYAL-METOD: İzole BH Eksikliği (BHE) (%57,4), çoğul hipofiz hormon eksikliği (%20,4), bioinaktif BH (%5,6), iskelet displazisi (%3,7) ve Turner sendromu (%1,9) tanılı 54 hastada (kız, n=23) BH uygulama ve uyumu değerlendirebilmek için toplam 14 sorudan oluşan bir anket formu hazırlandı. Hastalar yaş (≥10 yaş ve <10 yaş) ve BH tedavi sürelerine (≥3 yıl ve <3 yıl) göre gruplara ayrıldı. Uyum kategorisi olarak son 1 ayda doz atlama oranı %0-5 arası uyumu tam, >%5 ise uyumu eksik olarak kabul edilip gruplandı. İstatistik analizleri için SPSS 21 paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p <0,05 olarak alındı. BULGULAR: Hastaların anket sırasındaki ortalama±SD yaşı 10,8±3,1 yıl idi ve hastalar 3,6±3,3 yıldır BH tedavisi almaktaydı. Hastaların %64,8'inde BH enjeksiyonunu anne, %7,4'ünde baba, %20,4'ünde her ikisi ve %7,4'ünde hastanın kendisi uygulamaktaydı. Hastaların %73,6'sının uyumu tam, %26,4'ünün uyumu eksik saptandı. Kız hastaların %29,4'ünde ve erkek hastaların da %29'unda uyum eksik bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,755). Uygulama süresine göre değerlendirildiğinde ≥3 yıl BH tedavisi kullanan hastalarda %42,8; 3 yıl altındaki hastalarda ise %57,1 uyum eksik idi (p=1.00). 10 yaş üstü hastaların %32,1; 10 yaş altı hastaların ise %20'sinin uyumu eksik bulundu (p=0,365). Hastaların yaş, BH tedavi süresi ile BH tedavisine uyumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. SONUÇ: Hastaların %26,4'ünün uyumu eksikti. Uyum oranlarının tedaviye başlangıç yaş, cinsiyet ve BH tedavisi süresi ile ilişkisi bulunmadı. Tedaviye uyumsuzluk oldukça yüksek olup tedaviye yanıtı etkileri açısından mutlka hastaların denetlenmesi ve eğitimi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: büyüme hormonu, tedavi, uyum, yaş

P2-037 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Atipik Bulgularla Gelen Bir DiGeorge Sendromu Olgusu

Zekiye Küpçü[1], Esra Döğer[1], E. Ferda Perçin[2], Gülsüm Kayhan[2], Aysun Bideci[1], Mahmut Orhun Çamurdan[1], Peyami Cinaz[1]
[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş
DiGeorge sendromu veya Velocardiofasial sendrom olarak da bilinen 22q11 delesyon sendromu (22q11DS), 1/4000 ila 1/6000 canlı doğum insidansı olan en yaygın kromozomal mikrodelesyon hastalığıdır. Vakalar genellikle sporadiktir. 22q11DS'li hastalar büyük genetik ve klinik heterojenite sergilemektedir. Velofaringeal yetmezlik, yüz anomalileri, kardiyak defektler, immün yetmezlik, mental retardasyon, hipokalsemi ile paratiroid disfonksiyonu ve genitoüriner anomaliler gibi çeşitli bozukluklar tanımlanmıştır. Burada aksiller ve genital kıllanma yakınması ile getirilen bir olgu sunulmuştur.
Olgu
4.5 yaş kız hasta aksiller ve genital bölgede kıllanma şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Term 3250 gr doğum öyküsü olan hastanın 3 aylıkken ASD ve VSD nedeni ile opere olduğu ve sık enfeksiyon geçirme öyküsü olduğu öğrenildi. Öğrenme güçlüğü nedeni ile özel eğitim alıyordu. Fizik muayenesinde TY: 4 y 6 ay, BY: 3 y 8 ay, KY: 4 y 2 ay, VA:14.9 kg (10-25p), VA SDS: -1.12 SD, boy:100.4 cm (10-25p), boy SDS:-1.29 SD, atipik yüz görünümü, mikrognati ve hipertrikoz mevcuttu, tiroid evre 0, axilla (-), Tanner evre T1P1 idi. Kardiak bulgular, atipik yüz görünümü, mikrognati ve mental retardasyon nedeni ile yapılan FISH analizinde 22q11 delesyonu saptanarak DiGeorge sendromu tanısı aldı.
Sonuç
DiGeorge Sendromu'nda hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi; olguların %65'inde bildirilmiştir. Yenidoğan döneminde geçici hipokalsemi atağı olabilmekte veya olgular hayatın ileriki dönemlerinde hastalık, perioperatif, gebelik veya adölesan dönemde tetkikler sırasında yeni tanı alabilmektedir. Diğer endokrinolojik bulgular; hipotiroidi, hipertiroidi, intrauterin büyüme geriliği, büyüme hormonu eksikliği ve boy kısalığıdır. Hastamızda yenidoğan döneminde hipokalsemi öyküsü yoktu, endokrinolojik değerlendirmesinde hipoparatiroidi, hipo-hipertiroidi, boy kısalığı olmadığı görüldü. Di George Sendromu'unda yer alan bulguların tümü aynı anda görülmemekte ve klinik heterojenite gösterebilmektedir. Bu nedenle şüphelenilen olgularda genetik analiz yapılmalı ve eklenebilecek diğer bulgular açısından olgular yakın izleme alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: 22q11 delesyonu, atipik yüz görünümü, ASD-VSD, mental retardasyon

P2-038 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Ayme-Gripp Sendromu Olan Bir Olguda Büyüme Hormonu Tedavisi

Ayşe Pınar Öztürk[1], Esin Karakılıç Özturan[1], Necmiye Akkuş[2], Aslı Derya Kardelen Al[1], Melek Yıldız[1], Şükran Poyrazoğlu[1], Firdevs Baş[1], Feyza Darendeliler[1]
[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı
[2]Sağlik Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim Ve Araştirma Hastanesi, Tibbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: Ayme-Gripp sendromu(AGS), konjenital katarakt, sensörinöral işitme kaybı, mental retardasyon, konvülziyon, dismorfik yüz görünümü, brakisefali ve büyüme geriliği ile karakterize bir sendromdur. Otozomal dominant kalıtılmakta olup, 16. kromozomun uzun kolunda yer alan *MAF* genindeki heterozigot mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. Burada büyüme hormonu(BH) tedavisi alan AGS tanılı bir olgu sunulacaktır. OLGU: On bir yaş dört aylıkken boy kısalığı nedeniyle ile başvuran erkek hasta, miadında normal vaginal yolla 3100 gr ağırlığında doğmuş. Onuncu aydan itibaren büyümede duraklama farkedilmişti. İki buçuk yaşında epilepsi tanısı almıştı ve öğrenme güçlüğü mevcuttu. Hastanın başvuru fizik muayenesinde boy: 130 cm (-2,9 SDS), ağırlık: 23 kg (-3,2 SDS), baş çevresi: 53 cm (-1,1 SDS), oturma yüksekliği boy oranı: 0,52 idi. Belirgin frontal kemik, hipertelorizm, kalın kaş, aşağı yerleşimli palpebral fissur, bülböz burun, küçük-düşük yerleşimli kulaklar, midfasiyal hipoplazi, kraniofasiyal asimetri, araknodaktili, diş anomalisi ve skolyozu mevcuttu. Puberte evresi Tanner evre 2(T 4/4 ml, Pk1) idi. Kemik yaşı 9 yaştı. Göz muayenesinde bilateral katarakt mevcuttu, işitme testi normaldi. Kronik hastalık tetkiklerinde özellik yoktu. Ekokardiyografisinde mitral kapak prolapsusu saptandı. Karyotip analizi 46, XY bulundu. Dismorfik özellikleri olan hastanın mikroarray analizinde 16q23.1q23.3 bölgesini kapsayan heterozigot 4,350 kbp'lik delesyon saptandı. Bu bölgede *MAF* geni yer almaktadır. Klinik bulgular ve yeni *MAF* geni delesyonu AGS ile uyumluydu. Boy kısalığı nedeni ile yapılan değerlendirmede tiroid fonksiyon testleri ve kortizol düzeyi normal sınırlarda olup, IGF-1: 50,7 ng/ml (- 3 SDS), IGFBP3: 2310 ng/L (-1,5 SDS) saptandı. L-dopa ve klonidin ile yapılan BH uyarı testlerinde, BH piki sırasıyla 8,5 ng/ml ve 5,8 ng/ml olup, parsiyel BH eksikliği ile uyumluydu. Hipofiz ve kranial MR görüntülemesi normaldi. İzleminde yıllık büyüme hızı düşük bulunan hastaya BH tedavisi (0,035 mg/kg/gün) başlandı. BH tedavisine yanıt çok iyiydi, IGF-1 düzeylerinde belirgin artış oldu. Hastanın son muayenesinde yaşı 198/12, boyu 171 cm (-0,84 SDS), ağırlığı 46,6 kg (-3,4 SDS), baş çevresi 54,2 cm (-2,3 SDS), oturma yüksekliği boy oranı ise 0,53 idi. Puberte muayenesi Tanner evre 5(T 25/25 ml, Pk4) idi. BH tedavisi ile hastada 2.1 SD boy kazancı sağlandı. SONUÇ: AGS boy kısalığının da eşlik ettiği nadir bir sendrom olup, bugüne kadar yaklaşık 19 olgu bildirilmiştir. Olgumuz *MAF* geni delesyonuna bağlı AGS'nin ortaya çıktığı ilk hastadır. Aynı zamanda, literatürde BH eksikliği saptanan ve BH tedavisi başlanan ilk olgu olup, boy prognozunda belirgin düzelme olmuştur. Burada, AGS'de yeni delesyona bağlı hastalık ortaya çıkabileceğine ve BH tedavisine iyi yanıt alınabileceğine dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ayme-Gripp Sendromu, Boy Kısalığı, Büyüme Hormonu Tedavisi

P2-039 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

COL10AI Gen Varyantına Bağlı Nadir Görülen Boy Kısalığı Nedeni: Schmid Tipi Metafizyel Kondrodisplazi

Ahu Paketçi[1], Ferda Evin[2], İbrahim Mert Erbaş[1], Korcan Demir[1], Şükran Darcan[2], Ayhan Abacı[1], Samim Özen[2]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim dalı, İzmir

GİRİŞ: Schmid tipi metafizyel kondrodisplazi (SMCD), iki yaştan itibaren aşikar halen gelen ilerleyici boy kaybı ile karakterize tip 1 kollajen sentez kusuru (COL10A1) sonucu görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Klinik ve radyolojik bulgular sıklıkla doğumda yoktur. Erken çocukluk döneminde, kısa ekstremiteler, genu varum ve geniş açılı yürüme bozukluğu ile başvurmaktadır. Klinik ve radyolojik bulgular (uzun kemiklerinde metafizlerde hafif veya orta derecede genişleme, düzensizlik ve çanaklaşma) raşitizm ile karışabilir. Ancak biyokimyasal bulguların raşitizmle uyumlu olmaması en önemli ayırt edici özelliğidir. Bu raporda, boy kısalığı, geniş açı ile yürüme bozukluğu ve "O-byne" deformitesi ile başvuran ve yapılan genetik analizi sonucunda SMCD tanısı alan bir kız olgu sunulmuştur. OLGU: Beş yaş altı aylık kız olgu boy kısalığı ve bacaklarda eğrilik nedeni ile başvurdu. Öyküsünden 1,5 yaşındayken başka bir merkeze aynı şikayetlerle başvurduğu, raşitizm ön tanısı ile tetkik edilirken iki yaşında metafizyel displazi tanısı aldığı öğrenildi. Özgeçmişinden, sezeryan ile 37. gebelik haftasında, 2300 gram doğduğu; soygeçmişinden, ebeveynleri arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde, ağırlık 15.1 kg (SDS: -1.92), boy 96.0 cm (SDS: -3.39), VKİ: 16.38 kg/m2 (SDS: 0.77), puberte muayenesi Tanner evre 1 ile uyumlu bulundu. Lomber lordoz ve genu varum deformitesi saptandı. Nörolojik muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; TSH: 1,01 m[IU]/L (N, 0.38-5.33), sT4: 0,92 ng/dL (N, 0,5-1,51), 25-OH D Vitamin: 21.70 ng/mL (N, 20-100), Ca: 10,1 mg/dL (N, 8.8-10.8), P: 5,2 mg/dL(N, 4.5-5.5), ALP: 272 U/L (N, 51-332), PTH:21.4 pg/mL (N, 14-72), IGF-1: 147 ng/mL (N, 35,4-232), diğer biyokimyasal parametreler normal aralıkta saptandı. Ekstremite grafilerinde metafizlerde genişleme, düzensizlik ve lomber lordozda artış mevcuttu. SMCD ön tanısı ile yapılan moleküler genetik analizinde COL10A1 geninde heterozigot c.1841dupT (p.Tyr615ValfsTer2) varyant saptandı.

SONUÇ: SMCD en sık görülen metafizyel kondrodisplazi tipidir. Klinik ve radyolojik bulguları raşitizmi düşündüren hastalarda, özellikle süt çocuğu döneminde laboratuvar bulguları normal olduğunda ayırıcı tanıda akla gelmelidir. OD geçişli bir hastalık olduğundan ailelere genetik danışma verilmesi ve semptomlara yönelik fizyoterapi ile destek tedavi verilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, iskelet displazisi, kollajen, raşitizm

P2-040 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Kowarski sendromu (Biyoinaktif büyüme hormonu) tanısı alan olguların klinik, laboratuar ve prognostik bulguları ile retrospektif değerlendirilmesi

Emine Gökçehan Zevker[1], Mehmet Keskin[2], Murat Karaoğlan[2], Emel H Aytaç Kaplan[2]
[1]Gaziantep Üniversitesi, Çocuk Anabilim Dalı, Gaziantep
[2]Gaziantep Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Gaziantep

AMAÇ: Bu çalışma; Şubat 2009-Şubat 2019 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Kowarski Sendromu (Biyoinaktif Büyüme Hormonu) tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve prognostik bulguları ile retrospektrif değerlendirilerek literature katkıda bulunmak amacı ile yapıldı. GEREÇ-YÖNTEM: Kowarski sendromu tanısı alan 97 olgu, geriye dönük değerlendirildi. Olguların 92'si en az bir, 62'si en az iki, 30'u en az üç, 9'u en az dört ve 5'i en az beş yıl süreyle büyüme hormonu (BH) tedavisi almıştı. Tanı yaşı, boy, kilo, boy SDS, kilo SDS, vücut yüzey alanı, cinsiyet, VKİ, VKİ SDS, kemik yaşı, boy yaşı, ergenlik durumu, hipofiz MRG, anne boyu, baba boyu, ailesel hedef boy (AHB), AHB SDS'si, tedavi öncesi yıllık uzama, tiroid fonksiyon testleri, BH uyarı testlerine alınan yanıtları, IGF-1 jenerasyon testine yanıtları, BH tedavi dozları, BH tedavisi ile boy, boy SDS'nin belirli periyodlardaki kazançları ve BH tedavisi sonrası gelişen yan etkiler kaydedildi. Kliniğimizde rhBH dozu 0,2-0,25 mg/kg/hafta olarak uygulanmaktadır. BULGULAR: Çalışma sonucunda, yaş ortalaması 9,44 ± 3,34 yıl (E/K: 47/50) bulundu. Tedavi öncesi; boy SDS -3,21 ± 1,03, AHB 162,51 ± 8,92, AHB SDS'si, -1,04 ± 0,74, kemik yaşı 7,04 ± 3,26 yıl, boy yaşı 6,78 ±3 yıl, VKİ 15,55 ± 2,42 kg/m², boy uzama hızı 3,37 ± 0,92 cm/yıl bulundu. Tedavi sonrası; boy kazancı (cm/yıl); birinci yıl sonu 9,04 ± 2,58, ikinci yıl sonu 7,3 ± 1,66, üçüncü yıl sonu 6,48 ± 1,58, dördüncü yıl sonu 6,96 ± 0,97 ve beşinci yıl sonu da 5,34 ± 2,58 idi. Tedavinin birinci yıl sonu Δboy SDS 0,54 ± 0,48, ikinci yıl sonu Δboy SDS 0,31 ± 0,31, üçüncü yıl sonu Δboy SDS 0,28 ± 0,31 olarak bulundu. BH tedavisi alan olguların takibi sırasında 4 olguda hipotiroidi, 4 olguda da skolyoz saptandı. Δboy SDS ve yıllık boy kazanımının ergen, hafif-boy kısalığı olan olgularda daha iyi olduğu saptandı. Hastaların boy SDS'lerinin, yıllar içerisinde istatistiksel olarak önemli ölçüde artış gösterdiği; Δ-boy SDS değerlerinin en yüksek tedavinin birinci yılında olduğu ve sonraki yıllarda kademeli olarak düştüğü saptandı. SONUÇ: Kowarski sendromu tanısı alan olguların, BH tedavisine en yüksek cevabının tedavinin ilk yılında olduğu, sonraki yıllarda büyüme hızı ve Δboy SDS'lerinin kademeli olarak düştüğü saptandı. Bu çalışma; Kowarski sendromu olgularının BH tedavisine iyi yanıt verdiği ve bu olgularda BH tedavisinin mutlaka başlanması gerektiğini göstermiştir. Şu ana kadar, Türkiye'de ve tüm dünyada en fazla (n=97) Kowarski sendromu tanısı alan olgular ile yapılmış tek çalışma olup tedavi edilen olgular geniş periyodda ve çoklu parametrelerle ilişkisi araştırılarak literatüre katkı sağlayacak veriler kazanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Büyüme hormonu tedavisi, IGF-1 jenerasyon testi, Kowarski sendromu

P2-041 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Stria ve Uzun Boy ile başvuran Marfan Sendromu Olgu Sunumu

Hüseyin Anıl Korkmaz
Manisa Şehir Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Bölümü, Manisa, Türkiye.

GİRİŞ: Marfan sendromu fibrilin geni mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. Bağ doku ile ilişkili kalp, göz, iskelet, akciğer ve merkez sinir sistemini tutar. Ayırıcı tanısında Homosistinüri, Sotos sendromu, Beckwith-Wiedeman, Nörofibromatozis, Weaver, Proteus ve Frajil X sendromu gibi uzun boy ile giden hastalıklar gözönünde tutulmalıdır. OLGU: Anne ve babası arasında akrabalık olmayan erkek olgu boy uzunluğu ve sırtında uzun süredir mevcut olan mor erguvani renkte olan çizgilenmeler olması nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine yönlendirildi. Sağlıklı annenin ilk gebeliğinden sezeryan ile otuzsekizinci gestasyon haftasında 3400 gram doğan 15 yaş 6 aylık erkek olgunun fizik muayenesinde; Boy: 191 cm (>97p), Boy SDS: 2.78, Ağırlık: 64 kg (25-50p), Ağırlık SDS:-0.03, vücut kitle indeksi: 17.54, vücut kitle indeksi SDS:-1.71, kulaç uzunluğu: 190 cm (>97p) saptandı. Uzun yüz görünümü olan olgunun fizik incelemesinde, uzun kol ve bacaklar, dorsal bölgede mor-erguvani renkte enine sitrialar, araknodaktili, genu rekurvatum, eklem laksitesi, hipermobilite ve pektus ekskavatum saptandı. Olgunun hipermobilite açısından bakılan Beighton skoru: 6/9 ve puberte Tanner evresi 3 saptandı. Boy uzunluğuna yönelik yapılan incelemelerinde, tam kan sayımı, biyokimyasal analizi, tiroid fonksiyon testleri ve pubertal hormon testleri normal saptandı. Serum IGF-1 -0.85 SDS ve IGFBP-3 0.64 SDS saptandı. Homosistinüri açısından bakılan biyokimyasal analizi normal saptandı. Pediatri kardiyoloji bölümü tarafından yapılan ekokardiyografisinde mitral kapak prolapsusu saptandı. Göz muayenesi normal saptandı. SONUÇ: Bu çalışmada enine sitriaları, uzun boyu, kardiyak bulgusu ve hipermobilite bulguları olan marfan sendromu tanısı konan erkek olgu sunulmuştur. Uzun boy ayırıcı tanısında, büyüme hormonu fazlalığı ve puberte prekoks gibi sekonder endokrin bozuklukları ekarte ettikten sonra Marfan sendromu akılda tutulmalıdır. Bu olgulara erken tanı konu konulması kardiyovasküler komplikasyonların mortalitesini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: marfan sendromu, uzun boy, hipermobilite

P2-042 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Panhipopituitarizm ve Moya Moya Hastalığı Birlikteliği Olan Bir Olgu

Gülin Karacan Küçükali[1], Mehmet Akif Fatih Özdemir[2], Deniz Yüksel[2], Şenay Savaş Erdeve[1], Semra Çetinkaya[1]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Moya Moya hastalığı; internal karotid arterlerin supraklinoid kısımlarının bilateral stenozu ile karakterize kronik okluziv serebrovasküler hastalıktır. Hastalık, geçici veya tekrarlayıcı hemiparezi atakları, baş ağrısı, konvülsiyonlar, afazi, ataksi ve subaraknoid kanama gibi bulgularla ortaya çıkar. Burada literatürde daha önce panhipopituitarizm ile birlikteliği erişkin olgularda bildirilmiş olan bir olgu sunulacaktır.

OLGU: Vaktinde, 3600 gram, C/S ile doğan erkek olgu, 10 yaş 9 aylık iken boy kısalığı nedeni ile getirildi. Öyküsünden beş yaşından itibaren 'santral hipotiroidizm' tanısı ile Na-L tiroksin tedavisi almakta olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde özellik bulunmuyordu. Fizik incelemesinde boy 120,6 cm (-3,47 SDS), ağırlık 29,4 kg (-1,37 SDS), VKİ 20,2 kg/m2 (0,97 SDS), hipertelorizmi, burun kökü basıklığı mevcuttu. Penil boyu 4 cm, testis volumleri 1/1 ml, pubik kıllanması Evre I, diğer sistem muayaneleri doğal idi. Anne boyu 150 cm, baba boyu 167,8 cm, hedef boy 165,4 cm (-1,53 SDS) idi. Kemik yaşı 7 yaş ile uyumlu bulundu. Kronik hastalığı olmayan olgunun yıllık büyüme hızı 4,3 cm bulundu. Bazal ACTH 20,2 pg/mL, kortizol 8,67 mcg/dL, TSH 0,95 mIU/mL, sT4:1,14 ng/dL (tedavi alırken), prolaktin 1,61 ng/mL, IGF1 <25 ng/ml ve gonadotropinleri prepubertal olarak saptandı. Düşük doz ACTH ile uyarı testinde pik kortizol yanıtı 16,6 mcg/dL ile yetersiz saptandı ve 5 mg/m2/gün hidrokortizon tedavisi başlandı. L dopa ve klonidin ile yapılan büyüme hormonu uyarı testine pik büyüme hormonu yanıtı sırasıyla 0,1 ve 0,2 ng/mL ile yetersiz bulundu. Hipofiz magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) 'sella boyutları azalmış, adeno ve nörohipofiz ileri derecede ince görünümde ve infindibulum normalden kalın iken; beyin MRG'de 'sentrum semiovale düzleminde çoklu milimetrik gliotik iskemik değişikliklerle uyumlu, bilateral internal karotid arterlerin supraklinoid segmentleri daralmış, perimezensefalik sistemde kollateral vasküler yapılar mevcut' olup görünüm Moya Moya hastalığı ile uyumlu bulundu. MR anjiografisinde; bilateral supraklinoid segmentler, orta serebral arterlerin M1 ve M2 segmentleri ile trifikasyoları ve anterior serebral arterlerin A1 ve A2 segmentlerinde kalibrasyon belirgin ince, bazal sisternler-bazal ganglionlar-oksipital ve süperior parietal loblar lokalizasyonlarında ince kalibrasyonda yoğun kollateraller saptandı. Beyin cerrahisi danışımı ile olguya büyüme hormonu tedavisi (0,2 mg/kg/hafta) başlandı.Aileden de aydınlatılmış onam alındı. Birinci yıl tedavi altında büyüme hızı 10 cm idi. Birinci yıl sonunda nörogörüntülemede yeni bir bulgu saptanmadı. Nöroloji, beyin cerrahi, hematoloji, radyoloji kliniklerinin katılımı ile konsey yapıldı ve büyüme hormonu tedavisinin devamına karar verildi.

SONUÇ: Moya Moya hastalığı çocuklarda iskemik bulgularla karakterizedir. Burada ön hipofiz gelişimi ileri derecede etkilenmiş olan olgumuzda; panhipopituitarizmin Moya Moya hastalığına sekonder olup olmadığını aydınlatmak için ön hipofiz transkripsiyon genlerinin ve genetik Moya Moya hastalığına yönelik ACTA2 mutasyon analizi planlandı. Olgumuzda hipofizer gelişimsel kusur olması ve büyüme hormonu eksikliğinin replasman dozu ile giderilmesinin, mevcut patolojiyi olumsuz yönde ilerletmediği kısa süreli tedavi deneyimimizde gözlenmiştir. Uzun izleme devam edilmesi planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: panhipopituitarizm, Moya Moya hastalığı, büyüme hormonu

P2-043 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Turner Sendromu Benzeri Klinik Bulgularla Prezente Olan 18p Delesyon Sendromu: Bir Olgu Sunumu

Ayşe Özden[1], Atilla Çayır[1], Ayberk Türkyılmaz[2]
[1]Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği Erzurum
[2]Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Erzurum

18p delesyon sendromu, mental retardasyon, boy kısalığı, kraniofasiyal dismorfizm ile karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren bir bitişik gen delesyon sendromudur. Santral sinir sistemi anomalileri, panhipopitüarizm, kardiyak, göz ve genitoüriner anomaliler sendroma eşlik edebilir. Bu bildiride, boy kısalığı ve Turner sendromu klinik bulgularıyla başvuran ve 18p delesyon sendromu tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Olgu
Sekiz yaş 10 aylık kız hasta, mental retardasyon tanısıyla takip edildiği çocuk psikiyatri polikliniğinden, boy kısalığı nedeniyle yönlendirildi. Fizik muayenesinde boyu: 117 cm ile 3.persentilin altında (-2,5SD), kilosu 21 kg ile 3-10 persentil arasında (-1,9SD) idi. Kaba yüz görünümü, kısa ve yele boynu mevcuttu. Arka saç çizgisi düşüktü. Yuvarlak yüz, geniş displastik kulaklar, geniş burun kökü, hipertelorizm, geniş balık ağız, mikrognati, yüksek damak ve düzensiz diş yapısı mevcuttu. Umblikal herni ve sakral dimple mevcuttu. Her iki ayak dördüncü parmakta klinodaktili saptandı. Özgeçmişinde 3 yaşında yürüdüğü ve konuşmaya başladığı öğrenildi. Soygeçmişinde, anne-baba arasında akrabalık yoktu. Laboratuvarda tam kan ve tam idrar incelemeleri normaldi. Kan biyokimyasında glukoz 79 mg/dl, BUN 9,4 mg/dl, kreatinin 0,4 mg/dl, Na 139 mmol/l, K 4,5 mmol/l, AST 22 U/l, ALT 11 U/l, Ca 10,2 mg/dl, P 4,6 mg/dl, ALP 185 U/l, ft4 1,31 ng/dl, TSH 1,97 mIU/ml, kortizol 7,4 μg/dl, IGF1 103 ng/ml, prolaktin 5,2 ng/ml, Ig A 107 mg/dl, çölyak antikorları negatif idi. KY: 7 yaş 10 ay ile uyumlu olan hastaya yapılan büyüme hormonu uyarı testleri normal saptandı. Batın ultrasonografi ve ekokardiyografi normaldi. Beyin MR'da bilateral frontoparietal subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde milimetrik multipl sayıda plaklar izlendi. Hipofiz MR normaldi. Servikotorakalomber MR'da alt servikal, üst torakal bölgelerde siringomyeli ile uyumlu bulgular izlendi. Karyotip analizinde 18p delesyonu saptanan hastanın anne ve babasından yapılan karyotip analizi normal bulundu.

Sonuç
Turner sendromuna benzer klinik bulgular ve boy kısalığı ile başvuran kızlarda, özellikle mental retardasyon, fasiyal dismorfizm bulguları eşlik ediyorsa, 18p delesyon sendromu da düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: 18 p delesyon sendromu, boy kısalığı, Turner Sendromu

P2-044 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

20q13.2-q13.33 Delesyon Sendromu

Esra Döğer[1], Zekiye Küpçü[1], Aysun Bideci[1], Gülsüm Kayhan[2], Mahmut Orhun Çamurdan[1], Peyami Cinaz[1]
[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş
20q13.2-q13.33 bölgesindeki delesyonlar nadir görülmekte olup, benzer delesyona sahip olgularda; mikrosefali, hipertelorizm, nistagmus, strabismus, mikrognati, kulak malformasyonu, yüksek alın, orantılı boy kısalığı, SGA, doğum boyunun 3p altında olması, GH eksikliği, muskuler hipotoni, entelektüel gerilik, gecikmiş kemik maturasyonu bildirilmiştir.

Olgu
Boy kısalığı ve büyüme hormonu eksikliği tanısı ile dış merkezde TY:2 y 4 ay iken büyüme hormonu tedavisi başlanan hasta takip amacı ile bölümümüze başvurdu. Term, 2400 gr doğan hastanın özgeçmişinde doğumsal kalça çıkığı olduğu, soy geçmişinde babasında büyüme hormonu kullanımı öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde TY: 6 yaş, BY:3 yaş 7 ay, KY: 5 yaş, VA:14.5 kg (<3p), VA SDS: -2.48, boy:97.6 cm (<3p), boy SDS:-3.68, Tanner evre P1,T1, doğuştan olan sırt bölgesi ve umblicus orta hat inferiorda hiperpigmente lezyonlar mevcut idi. Hedef boy:148.4 cm. Kranial MRI'da pineal gland lokalizasyonunda 4x5 mm boyutlarında pineal kist ve hipofiz MRI'da hipofiz anterior lob yüksekliği santralde 3.5 mm olarak raporlandı. Yapılan genetik analizde 20q13.2-q13.31 bölgesinde 3.2 Mb büyüklüğünde delesyon saptandı.

Sonuç
20q13.2-q13.33 Delesyon Sendromunda GNAS, MC3R, CDH4,TFAP2C gibi yaklaşık 30 gen kaybı olmaktadır. Bu bölgede yer alan genler nörogelişim ve kraniofasiyal gelişimde rol alan genler olduğu için klinikte mikrosefali, mikrognati ve hipotoni, gelişim geriliği gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda GNAS gen delesyonu olmasına rağmen Albright herediter osteodistrofi özellikleri gözlenmediği bildirilmiştir. Mikrodelesyon sendromlarında bulgular; delesyon bölgesinin büyüklüğüne, kırık bölgelerine ve kişisel farklılıklara göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bizim olgumuzda MC3R,TFAP2C gibi 22 gen delesyonu mevcut ancak delesyon GNAS genini içermemektedir. Delesyon büyüklüğü daha az olduğu için klinik bulgular daha hafif gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, SGA, büyüme hormunu eksikliği, mental retardasyon

P2-045 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Büyüme bozuklukları]

Boy kısalığı ve cilt bulguları: Serebrookulofasiyoskeletal Sendrom Tip 2

Esra Döğer[1], Zekiye Küpçü[1], Aysun Bideci[1], Gülsüm Kayhan[2]
[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Trichothiodystrophy (TTD), cilt, saç ve tırnak anomalileri ile karakterize nadir otozomal resesif bir sendromdur. Cilt ve eklerinde kükürt eksikliği, kırılgan, kuru ve seyrek vücut tüylerine neden olur. Yenidoğanlar sıklıkla bir kolodion membranı ile doğar, bunu cildin iktiyozu ve tırnak deformiteleri izler. Burada iktiyozis vulgarisi olan ve boy kısalığı ile başvuran bir olgu sunuldu.

Olgu

İktiyosiz vulgaris tanısı olan hasta boy kısalığı nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinde term, 2550 gr doğduğu, okul başarısının düşük, özel eğitim aldığı ve sol inmemiş testis nedeni ile opere olduğu; soy geçmişinde anne baba arasında 1. derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde TY: 14 y 4 ay, BY: 9 y 11 ay, KY: 12 y 7 ay, VA:25,5 kg (<3p), VA SDS:-4,49, boy:137 cm (<3p), boy SDS: -3,95, RA: %75, hafif mental retarde, aksilla (-), testis hacmi 4/4 ml, pubis evre 2, ayak parmaklarında mikotik cilt enfeksiyonu mevcuttu. Anne boyu:154,5 cm, baba boyu:174,4 cm, hedef boy:171 cm ve predicted boy:160,6 cm. Takipte uzama hızı yılda 3 cm, IGF1: 310 ng/ml (SD), IGFBP3: 3525 ng/ml (SD) olan hastanın büyüme hormonu uyarı testlerinde büyüme hormonu eksikliği saptanmadı. Kemik grafileri, kardiyolojik değerlendirmesi ve kranial MR'ı normal saptandı. Yapılan genetik analizde ERCC2 exon 22'de c.2164C>T (rs121913026) p.Arg722Trp homozigot mutasyon saptanmış olup, Serebro-okulo-facio-skeletal Sendrom Tip 2 olduğu raporlandı.

Sonuç

ERCC2 genindeki farklı mutasyonlar, Xeroderma Pigmentosum, Cockayne Sendromu benzeri fenotipler, Serebro-okülo-facio-skeletal Sendromu gibi karmaşık fenotiplere yol açabilir. Bu olguların önemli özellikleri arasında gebelik ve doğum komplikasyonları, büyüme gelişme geriliği, nörolojik bozukluk, gonadal disgenezi, hematolojik ve oftalmolojik anormallikler ve tekrarlayan yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar sayılabilir. Olguların bir kısmının 2 yaş altında fatal seyrettiği bildirilmiştir. Boy kısalığına eşlik eden cilt bulguları varlığında sendromlar akla gelmeli ve genetik tanı testlerine erken yönlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, iktiyozis, trikotiyodistrofi

P2-046 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

5-Alfa Redüktaz Enzim Eksikliği Tanısında Nadir Görülen p.Leu89Val Homozigot Polimorfizmi

Yasemin Ataman[1], Beray Selver Eklioğlu[1], Mehmet Emre Atabek[1], Mahmut Selman Yıldırım[2]
[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya

GİRİŞ: 5-alfa redüktaz enzimi, periferik dokuda testosterondan dihidrotestosteron (DHT) oluşumunda etkilidir. DHT erkek dış genital yapısının gelişiminde önemli role sahiptir. 5-alfa redüktaz enzim eksikliği 46, XY cinsiyet gelişim bozukluklarının nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan bir formudur ve en sık 5-alfa redüktaz tip 2 enzimini kodlayan SRD5A2 genindeki delesyon ve mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Literatürde daha nadir görülen polimorfizmler ile tanı alan vakalar bildirilmiştir. Burada p.Leu89Val homozigot polimorfizmi ile 5-alfa redüktaz enzim eksikliği tanısı alan dört vaka sunulmaktadır.

VAKA 1: 4 aylık bebek, kuşkulu genital yapı nedeniyle başvurdu. Dış genital muayenesinde hiperpigmentasyon yoktu, fallus 1.7 cm ölçüldü, ürogenital sinüsün perineye açıldığı görüldü, skrotum gelişmemişti, bilateral gonad palpe edilemedi. Pelvik ultasonografide müllerian yapılar izlenmedi, pelvik MR da her iki gonad inguinal kanal proksimalinde tespit edildi. Karyotip analizi 46, XY geldi. HCG stimulasyon testi yapıldı, T/DHT oranı 5-alfa redüktaz enzim eksikliği ile uyumlu gelen hastadan bu enzime yönelik genetik mutasyon analizi gönderildi, SRD5A2 geninde mutasyon saptanmadı, p.Leu89Val homozigot polimorfizmi saptandı. Hasta 5-alfa redüktaz enzim eksikliği tanısı ile takip ve tedavi edilmeye başlandı.

VAKA 2: 3 ay 8 günlük bebek, kuşkulu genital yapı nedeniyle başvurdu. Dış genital muayenesinde hiperpigmentasyon yoktu, fallus 2 cm ölçüldü, ürogenital sinüsün midpenil bölgeye açıldığı görüldü, bifid skrotum mevcuttu, sağ inguinal kanalda 1 cc boyutunda gonad palpe edildi, sol tarafta gonad palpe edilemedi. Skrotal ultrasonografide her iki inguinal kanalda testis dokusu düşündüren yapı izlendi. Pelvik ultasonografide müllerian yapılar izlenmedi, Karyotip analizi 46, XY geldi. HCG stimulasyon testi yapıldı, T/DHT oranı 5-alfa redüktaz enzim eksikliği ile uyumlu gelen hastadan bu enzime yönelik genetik mutasyon analizi gönderildi, SRD5A2 geninde mutasyon saptanmadı, p.Leu89Val homozigot polimorfizmi saptandı. Hasta 5-alfa redüktaz enzim eksikliği tanısı ile takip ve tedavi edilmeye başlandı.

VAKA 3: 22 günlük bebek, kuşkulu genital yapı nedeniyle başvurdu. Dış genital muayenesinde hiperpigmentasyon yoktu, fallus 1 cm ölçüldü, ürogenital sinüsün penoskrotal bölgeye açıldığı görüldü, bifid skrotum mevcuttu, sağ inguinal kanalda 1 cc boyutunda gonad palpe edildi, sol tarafta gonad palpe edilemedi. Skrotal ultrasonografide her iki inguinal kanalda testis dokusu düşündüren yapı izlendi. Pelvik ultasonografide müllerian yapılar izlenmedi. Karyotip analizi 46, XY geldi. HCG stimulasyon testi yapıldı, T/DHT oranı normal geldi. Klinik olarak 5-alfa redüktaz enzim eksikliği düşünülen hastadan bu enzime yönelik genetik mutasyon analizi gönderildi, SRD5A2 geninde mutasyon saptanmadı, p.Leu89Val homozigot polimorfizmi saptandı. Hasta 5-alfa redüktaz enzim eksikliği tanısı ile takip ve tedavi edilmeye başlandı.

VAKA 4: 5 ay 25 günlük bebek, küşkulu genital yapı nedeniyle başvurdu. Dış genital muayenesinde hiperpigmentasyon yoktu, fallus 2 cm ölçüldü, ürogenital sinüsün penoskrotal bölgeye açıldığı görüldü, gonadlar bilateral 1 cc boyutunda skrotumda palpe edildi. Pelvik ultasonografide müllerian yapılar izlenmedi. Karyotip analizi 46, XY geldi. HCG stimulasyon testi yapıldı, T/DHT oranı 5-alfa redüktaz enzim eksikliği ile uyumlu gelen hastadan bu enzime yönelik genetik mutasyon analizi gönderildi, SRD5A2 geninde mutasyon saptanmadı, p.Leu89Val homozigot polimorfizmi saptandı. Hasta 5-alfa redüktaz enzim eksikliği tanısı ile takip ve tedavi edilmeye başlandı.

SONUÇ: Klinik veya laboratuar olarak 5-alfa redüktaz enzim eksikliği düşünülen hastalarda, SRD5A2 geninde mutasyon saptanmaması tanıyı dışlamamaktadır, daha nadir görülen polimorfizmlerle de hastalığın fenotipik bulgularının ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kuşkulu genital yapı, 5-alfa redüktaz enzim eksikliği, SRD5A2 geni, p.Leu89Val polimorfizmi

P2-047 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

PROK2 gen mutasyonu tespit edilen Kallmann sendromlu kız olgu

Leman Kayaş[1], Ayşehan Akıncı[1], Emine Çamtosun[1], Nurdan Çiftci[1], İsmail Dündar[2]
[1]İnönü Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Malatya
[2]Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji, Malatya

Giriş
Kallmann sendromu gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) eksikliğine bağlı konjenital hipogonadotropik hipogonadizm (HH) ve anosmi/hiposmi ile karakterize gelişimsel bir genetik bozukluktur. Kallmann sendromu izole HH'nin en sık formudur. Prevalansın 1/8.000 erkek ve 1/40.000 kadın olduğu tahmin edilmektedir. Kallmann sendromundaki anosmi kusurlu olfaktör bulbus oluşumundan, hipogonadizm GnRH fonksiyonunun kaybından kaynaklanır. GnRH nöronları ve genellikle koku alma nöronları doğru şekilde göç etmez ve apopitoz geçirir. Kallman sendromundan sorumlu genlerden (KAL1, FGFR1, FGF8, CHD7, SOX10, PROKR2) biri de PROK2'dir. PROK2 sinyal yolağı olfaktör lob morfogenezinde ve cinsel matürasyonda kritik rol oynamaktadır. Burada pubertet ardatanısı ile tetkik edilen ve PROK2 geninde mutasyon tespit edilen Kallmann sendromlu kız olgu sunulmuştur.

Olgu
14 yaş 9 aylık iken meme gelişiminin olmaması şikayeti ile başvuran kız olgunun özgeçmişinde koku almada azlık dışında bir özellik yoktu. Ailede puberte gecikmesi, infertilite öyküsü yoktu. Yapılan muayenede boyu:150.9 cm (-1.85 SD) ağırlığı:42.3 kg (-2.27 SD) boy yaşı:11 yaş 6 ay, kemik yaşı: 10 yaş 6 ay ile uyumlu tespit edildi. Meme:Tanner evre 2, pubarş:Tanner evre 2 ve aksiller kıllanması mevcuttu. Bakılan kan tetkiklerinde ötiroid tespit edilen hastanın FSH:0.44 mIU/ml LH:0.1 mIU/ml E2:5 pg/ml Testosteron:2.5 ng/dl Prolaktin:8.9 ng/ml tespit edildi. Pelvik US'de uterus 14x9x15 mm boyutlarında, endometrium çizgi şeklinde olup overler değerlendirilemedi. Hastaya LH-RH uyarı testi yapıldı; pik LH:1.28 mIU/ml ve pik FSH:3.56 mIU/ml olup yetersiz tespit edildi. Hastaya HH tanısı ile Estradiol düşük dozda başlanarak kademeli olarak arttırıldı. Estradiol kullanımının yaklaşık 1.5 yılında meme Tanner evre 4 olarak tespit edilen hastaya siklik oral östrojen-progestrin preparatı kullanımına geçildi. Bu tedavi ile menarşı ve düzenli menstrüel kanamaları olan hastanın HH etyolojisi açısından yapılan genetik çalışmasında PROK2 geninde p.Met1Leu (c.1A>C) heterozigot ve p.Arg73Cys (c.217C>T) heterozigot iki adet daha önce Clinvar ve Varsome veri tabanlarında patolojik olarak tanımlanan mutasyon tespit edildi.

Sonuç
Kallmann sendromundan sorumlu tutulan pekçok genden biri de PROK2 genidir. Prokinetisinler (PROK1 ve PROK2) özellikle PROK2 sinyal yolağı olfaktör lobun gelişimi ve GnRH nöronlarının migrasyonunda önemli rol oynamaktadır. PROK1 anjiogenik mitojen iken PROK2'deki fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlarda Kallmann sendromu ve normosmik hipogonadotropik hipogonadizm gelişebilmektedir. Olgumuzda PROK2 geninde daha önceden patojenitesi saptanmış mutasyonlar tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Hipogonadotropik hipogonadizm, anosmi, PROK2 geni

P2-048 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Farklı Bir Sendromik Cinsel Farklılaşma Bozukluğu Olgusu; 7q21 Delesyonu

Merve Cantürk[1], Merve Mutlu[2], Ayça Emine Cimbek[1], Sevim Şahin[3], Gülay Karagüzel[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Trabzon
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri A.D., Trabzon
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji A.D., Trabzon

GİRİŞ: 46,XY CFB (Cinsel Farklılaşma Bozukluğu) genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Testosteron biyosentezi, 5-alfa redüktaz enzim aktivitesi, androjen duyarsızlığı ve anti-müllerian hormon ile ilgili bozukluklar 46,XY CFB'den sorumlu olabilir. Burada CFB yanında farklı sistemik tutulumları olan 7q21 delesyonlu bir olgu sunulmuştur. OLGU: Beş buçuk yaşında inmemiş testis ve mikropenis nedeni ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran hasta 30 yaşındaki annenin İVF gebeliğinden C/S ile 32 hafta prematüre, üçüz eşi olarak 1500 gr ağırlığında doğmuş, dört aylıkken bilateral inguinal herni nedeni ile opere edilmişti. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Vücut ağırlığı 21.5 kg (50-75p SDS: 0.61), boyu 106 cm (3-10p SDS: -1.63), VKİ: 19.13 kg/m² (97p) idi. Dismorfik yüz görümü (dar alın, küçük çene, düz burun köprüsü) ellerinde klinodaktili mevcuttu. Testisler inguinal kanal ağzında 1-2 m palpabl, PSL: 2.5 cm (<3p), skrotum hipoplazikti. Nöromotor gelişimi yaşıtlarına göre geriydi, sol tarafı spastik hemiplejikti. HCG uyarı testi öncesi T/DHT oranı 2.30, test sonrası T/DHT oranı 10.8 saptandı. Karyotip analizinde 46,XY,del(7)(q21q21) saptandı. AR geninde mutasyon tespit edilmedi. Anne ve babasında kromozomal patoloji saptanmadı. Çocuk Nöroloji izleminde olan hastanın beyin MR'ında serebral serebellar hipoplazi, sağ bazal ganglionlarda fokal gliozis saptandı. Olguya 7 yaşındayken hCG tedavisi sonrasında bilateral testis volümü 3 ml, sağ testis skrotumda, sol testis yüksek yerleşimli ve PSL: 4 (<3p) cm olarak değerlendirildi. dikkat eksikliği olan olgunun WİSC-R zeka testi hafif MR ile uyumluydu. Hastanın multidisipliner izlemine devam edilmektedir. TARTIŞMA: 46,XY CFB tanısında klinik ve hormonal değerlendirmeler sonrası moleküler genetik yöntemler de yol gösterici dir. Nadir görülen 7q21 delesyonunda gelişim gecikmesi, öğrenme güçlüğü ve konuşma bozukluğu olabilmektedir. Literatürde 46,XY 7q21 delesyonu olan olgularda peri benzeri yüz, küçük çene, kulak anomalisi, yukarı eğimli küçük gözler, büyüme geriliği, mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, gelişim gecikmesi, serebroserebellar hipoplazi bildirilmiştir. Erkeklerde; inmemiş testis, mikropenis, hipospadias, hidrosel, kızlarda klitoremegali, her iki cinsiyet için inguinal herni bildirilmiştir. Sendromik 46,XY CFB'li olgulara özellikle olgumuza benzer dismorfik özellikler eşlik ettiğinde, ayırıcı tanıda 7q21 delesyonu da akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: sendromik cinsel faklılaşma bozukluğu, 7q21 delesyonu, serebral hipoplazi

P2-049 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Daha Önce Tanımlanmamış ROR2 Geni Mutasyonuna Bağlı Robinow Sendromu

Fatih Gürbüz[1], Semine Özdemir[1], Atıl Bişgin[2], Bilgin Yüksel[1]
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Adana

Robinow sendromu baş-yüz-eksternal genital ve iskelet anomalileriyle karakterize otozomal resesif ve dominant geçiş gösterebilen çok nadir bir genetik hastalıktır. Kraniyofasiyal özellikler arasında makrosefali, geniş belirgin alın, düşük kulaklar, hipertelorizm, orta yüz hipoplazisi, depresif burun köprüsü ve kısa kalkık burun, diş eti hipertrofisi, yüksek damak ve mikrognati, iskelet anormallikleri arasında ise kısa boy, mezomelik veya akromesomelik kısalık, hemivertebra ve brakidaktili bulunur. Erkeklerde mikropenis, kızlarda klitoral hipoplazi gibi genital anomaliler de eşlik edebilir. Burada mikropenis şikayeti ile başvuran ve Robinow sendromu tanısı almış olan bir 46,XY erkek hastadan bahsedilecektir. Beş aylık erkek hasta, mikropenis şikayeti nedeniyle kliniğimize başvurdu. Ebeveynler birinci derece akraba evliliğiydi. Hastanın ağırlığı 5,9 kg (-1,59 SD), boyu 56 cm (-3,40 SD), baş çevresi 43 cm (0,1 SD) olup, fizik muayenede geniş belirgin alın, düşük kulaklar, hipertelorizm, orta yüz hipoplazisi, depresif burun köprüsü ve burun delikleri öne dönük olan kısa burun, yüksek damak şeklinde fasial anomalilere pectus excavatum, akromezomelik kısalık eşlik ediyordu. Ayrıca hasta mikropenis görüntüsüne sahipti. Kromozom analizi 46,XY olan hastanın klinik bulguları nedeniyle Robinow sendromu olabileceği düşünüldü. Bu açıdan bakılan molekiler genetik analizinde, ROR2'de (NM_004560.4) daha önce tanımlanmamış homozigot c.1933delT (p.Tyr645ThrfsTer60) mutasyonu saptandı ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik 2015 kriterlerine göre "Patojenik (PVS1, PM1, PM2, PP3)" olarak sınıflandırıldı. Sonuç olarak, Robinow sendromu ister boy kısalığı, isterse hipogenitalya şikayetiyle başvursun; her iki cinsiyette de görülebilen tipik yüz görünümleri, iskelet anomalileri, boy kısalığı ve hipogenitalya ile akla gelmesi gereken nadir hastalıklardan biridir.

Anahtar Kelimeler: Robinow sendromu, Hipogenitalya, Mikropenis, Boy Kısalığı

hastanın eksternal genital görünümü

hastanın tipik yüz görünümü ve akromezomelik kısalık

P2-050 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

8p 11.2 delesyonu: FGFR1 ve ANK1 komşu gen sendromu

Aysun Bideci[1], Esra Döğer[1], Zekiye Küpçü[1], Deniz Aslan[2], Ebru Arhan[3], E. Ferda Perçin[4], Mahmut Orhun Çamurdan[1], Peyami Cinaz[1]
[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Gazi Üniversitesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara
[4]Gazi Üniversitesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş
8p11.2 bölgesinde; Fibroblast büyüme faktörü reseptör 1 (FGFR1) ve ankyrin 1 geni (ANK1) bulunmaktadır. FGFR1'de fonksiyon kaybı mutasyonları otozomal dominant Kallman Sendromu ve ANK1'in haploid yetersizliği herediter sferositoza neden olmaktadır. Burada konjenital adrenal hiperplazi nedeniyle izlenirken hipogonadotropik hipogonadizm ve herediter sferositoz tanısı alan genetik analizinde 8p11.2 delesyonu saptanan bir olgu sunulmuştur.

Olgu
Genital bölgede kıllanma şikayeti ile dış merkezde konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan ve genetik analizinde V281L mutasyonu homozigot olan hasta izlem için başvurdu. Özgeçmişinde 8 aylık, 2100 gr doğduğu, öğrenme güçlüğü ve disleksisi olduğu, hidrokortizon tedavisini düzensiz kullandığı; soy geçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde TY: 12 y 1 ay, BY: 11 y 3 ay, KY: 13 y 3 ay, VA:49,7 kg (50-75p), boy:146,2 cm (10-25p), Tanner evre T2P1 ve kliteromegali yoktu. Anne boyu:163 cm, baba boyu:175 cm, hedef boy:162,5 cm. Hastaya 10 mg/m²/gün dozunda hidrokortizon başlandı. İzlemde sklerada ikteri olan hastanın indirekt hiperbilirubinemisi saptanması üzerine herediter sferositoz tanısı aldı. Yapılan abdomen USG'de kolelitiazis saptandı. Hasta 148/12 iken Tanner evre T3P3 ancak meme gland yapısının yumuşak olması nedeni ile hastaya LHRH testi yapıldı, hastada hipogonadotropik hipogonadizm saptandı, anosmi yoktu. Hipofiz MRI da hipofiz bezi boyutları yaşa göre küçüktü, Kranial MRI da bilateral globus pallidus ve dentate nukleusta T1 de patolojik sinyal değişikliği saptandı. Öğrenme güçlüğü, disleksi, strabismus, herediter sferositoz, hepatosteatoz, kolelitiazis, hipogonadotropik hipogonadizmi olan hastanın genetik analizinde 8p11.23-p11.21 bölgesinde 4.6 MB'lik delesyon olduğu görüldü.

Sonuç
Olgumuzdaki delesyon FGFR1 ve ANK1 genini içermekte olup bu genlerin delesyonları hipogonadotropik hipogonadizm ve herediter sferositoza neden olmaktadır. 8p11.2 delesyonlarında görülebilen diğer BULGULAR: psikomotor gelişme geriliği, büyüme geriliği, mikrosefali ve dismorfik yüz bulgularıdır.FGFR1 ve ANK1 genleri, 8p11.2'de 3.2 MB'lik dar bir mesafe içinde bulunduğundan, bu bölgenin delesyonu genellikle bitişik gen sendromu olarak görülür, delesyon boyutuna göre klinik değişebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: hipogonatropik hipogonadizm, herediter sferositoz, gelişim geriliği

P2-051 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Orta hat defektinde hipogonadizm her zaman hipogonadotropik tip midir? Şaşırtıcı bir Klinefelter sendromu tanılı olgu

Bahar Özcabı[1], Meriç Vatansever[2], Ayla Güven[3]
[1]Özel Yeni Yüzyıl Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul
[2]SBÜ, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul
[3]SBÜ, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, İstanbul

GİRİŞ: Orta hat defekti olan çocuklarda hipofiz hormon eksiklikleri gözlenebilir; bu olgularda gelişen hipogonadizm genellikle hipogonadotropik tiptir. Burada ikincil adrenal yetmezliğe bağlı hipoglisemi saptadığımız, yarık damak nedeniyle operasyon öyküsü olan, izleminde testis boyutlarında küçülme ve folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyinde artış (hipergonadotropik hipogonadizm) nedeniyle yapılan karyotip incelemesi sonucu Klinefelter sendromu (KS) tanısı koyduğumuz olgumuzu sunmaktayız. OLGU: El ve ayaklarda uyuşma yakınması ile başvurduğu merkezde venöz kan şekeri 52 mg/dl saptanması üzerine 13,8 yaşındaki erkek olgu polikliniğimize yönlendirilmişti. Öz ve soygeçmişinde yarık damak nedeniyle operasyon öyküsü vardı ve okul başarısında düşüklük nedeniyle yapılan Stanford Binet testinde hafif derecede zeka geriliği saptanmış, özel eğitim hizmetlerinden yararlanması önerilmişti. Olgunun fizik bakısında geniş opere olmuş yarık damak ve yüzde hafif asimetri mevcut idi. Vücut ağırlığı 41,9 kg (-1,31), boy:157,1 cm (-0,73), vücut kitle indeksi 16,96 (-1,26) saptandı. Kardiovasküler sistem muayenesinde 1/6 sistolik üfürüm olup, genital muayenesinde testis hacmi iki taraflı 15 ml skrotumda, penis germe boyu 11 cm, çapı yeterli idi. Uzamış açlık testi yapılan hastanın, testin 2. Saatinde kan şekeri 47 mg/dl'e düştü; eş zamanlı idrarda keton (+++), insülin 6,5 uU/ml(1.9-23), c-peptit:0,67 ng/ml(0.9-7.1), büyüme hormonu (BH):2,46 ng/ml(<3), kortizol:11,3 μg/dl(3.7-19.4) saptandı. Glukagon uygulama sonrası kan şekeri 64 mg/dl'e kadar yükseldi; kortizol: 5,7 μg/dl, BH ise 3,25 ng/ml(<3) idi. Yapılan düşük doz adrenokortikotropin (ACTH) uyarı testinde bazal ACTH: 12,8 pg/ml, kortizol 3,1 μg/dl, 30. Dakika kortizol ise 12,2 μg/dl saptandı. Hidrokortizon tedavisi başlandı, tedavi ile hipoglisemi tekrarı yaşanmadı. Üfürüm nedeniyle yapılan kardiyak incelemede hafif triküspit yetmezlik gözlendi. Yapılan sella MRI görüntülemesinde hipofiz boyutu 5 mm saptandı, beyin MRI görüntülemesinde ek patoloji saptanmadı. Diğer hormon tetkiklerinde prolaktin:5,45 ng/ml, lüteinize edici hormon (LH): 3,53 mIU/ml, FSH: 18,8 mIU/ml, total testosteron: 4,57 ng/ml idi. Hipoglisemi anı şüpheli insülin değerinde yükseklik nedeniyle yapılan ABCC8 ve KJNJ11 genlerinde mutasyon saptanmadı. Bu bulgular ışığında hipoglisemi nedeninin ikincil adrenal yetmezlik olduğu düşünüldü. Hastanın 6 ay sonra yapılan kontrol muayenesinde testis hacminin iki taraflı 12 ml olması üzerine tekrar edilen tetkiklerinde LH: 7,86 mIU/ml, FSH: 18,4 mIU/ml, total testosteron: 4,38 ng/ml, estradiol 27 pg/ml saptandı; yıllık boy uzaması 5,8 cm/yıl IGF-1 değeri ise normal sınırlarda idi. Hafif zeka geriliği ve FSH yüksekliği ile seyreden testiküler volüm kaybı olan hastanın karyotip analizi yapıldı ve 47,XXY olarak sonuçlandı: hasta KS tanısı aldı. SONUÇ: Çocukluk çağında KS nadir tanı almakta ve olgular geniş bir spektrum içinde gözlenmektedir. Her ne kadar X kromozumunun bazı bölgesel düplikasyonlarında da zeka geriliği, hipopituitarizm (ağırlıklı BH eksikliği) ve spina bifida-nöral tüp defetleri gibi orta hat defektleri görülüyor olsa da, olgumuzdaki orta hat defekti/ izole ikincil adrenal yetmezlik ile KS birlikteliği tesadüfi de olabilir; ancak olgumuz bu birlikteliği taşıyan dizindeki ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: Hipoglisemi, İkincil adrenal yetmezlik, Klinefelter sendromu, Orta hat defekti

P2-052 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Primer Amenore İle Başvuran Bir Kız Olgu: Leydig Hücre Hipoplazi

Merve Şakar[1], Şenay Savaş Erdeve[1], Fatma Çolak[2], Semra Çetinkaya[1]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Leydig hücre hipoplazisi (LHH, OMIM#238320), luteinizan hormon/koryonik gonadotropin reseptör (LHCGR) geninin inaktive edici mutasyonlarından kaynaklanan ve 46XY cinsiyet gelişim bozukluğuna yol açan, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Klinik dişi görünümünden, yetersiz virilize erkek görünümüne kadar değişkenlik gösterebilir. Ağır klinik form Tip 1, kısmi form Tip 2 LHH olarak tanımlanmaktadır. Tip 1 LHH'de tamamen dişi fenotip, kör vajen mevcuttur, meme gelişimi olmaması ve primer amenore ile başvuru söz konusudur. Tip 2 LHH'de daha hafif androjen eksikliği belirtileri; mikropenis, hipospadias, kriptorşidizm gibi değişen derecede hipogonadal fenotip görülür. Olguların testiküler testosteron biyosentezi kusurları ile benzer bir klinik ve laboratuvara sahip olmaları nedeniyle, tanıları genetik olarak veya doku patolojisi ile konulabilmektedir. Burada primer amenore ile başvuruda LHH tanısı alan bir olgu sunulacaktır. OLGU: 15 yaş 8 aylık kız olgu; meme gelişiminin olmaması ve adet görmeme nedeniyle getirildi. Öz ve soygeçmişinde vaktinde, 2850 gram doğduğu, anne babası arasında 1.derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Fizik incelemesinde; normotansif, boy 164,7 cm (0,43SDS), vücut ağırlığı 89,2 kg (3,75SDS), vücut kitle indeksi 32,9 kg/m2 (3,05SDS), Evre III-IV büyüklüğünde glanduler dokunun ele gelmediği, yağ dokusunun hakim olduğu meme gelişimi, Evre III pubik kıllanması saptandı. Dış genitalyası female görünümünde, çift açıklığı mevcut, kliteromegalisi yok, bilateral inguinal palpabl gonadları mevcuttu. Kromozom analizi 46XY olarak raporlandı. Laboratuvar incelemesinde; FSH 19,6 mIU/ml, LH 33,86 mIU/ml, Total Testosteron 14,99 ng/dl, E2 25,19 pg/ml, Progesteron 0,4 ng/ml, 1,4-ΔAndrostenedion 0,2 ug/l, 17-OH Progesteron 0,47 μg/l, DHEA-SO4 241,29 μg/dl, 11-Deoksikortizol 0,17 μg/l, AMH 48,7 ng/ml (0,86-10,45) ölçüldü. Ultrasonografide sağ inguinalde 24x9x20 mm, sol inguinalde 29x10x13 mm testis dokusu ile uyumlu gonadal yapılar izlendi. Pelvik MR görüntülemesinde uterus ve fallop tüpleri saptanmadı. hCG ile uyarı testinde, uyarılmış Total Testosteron 19,1 ng/dl, 1,4ΔAndrostenedion 0,33 ug/l, DHEA-SO4 231,4 μg/dl, 17-Hidroksiprogesteron 0,36 μg/l bulundu. Bu bulgularla LHH tanısı ile genetik inceleme yapıldı ve LHCGR geninde c.1765G>C (p.Ala589Pro) varyantı homozigot yeni bir mutasyon saptandı. Gonadektomi ve seks steroid hormon replasmanı planlandı. SONUÇ: 46XY cinsiyet gelişim bozukluğu ile başvuran olgularda testosteron sentezi yetersiz ve testosteron öncüllerinde artış yoksa, Muller yapılar saptanmıyorsa; LHH tanısı akla gelmeli ve genetik inceleme planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozuklukları, Leygig hücre hipoplazisi, LHCGR geni

P2-053 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

46 XY Komplet Gonadal Disgenezili Bir Olguda Gonadoblastoma ve Disgerminom Birlikteliği

Demet Aygün Arı[1], İbrahim Karaman[2], Şenay Savaş Erdeve[3], Nebiyye Genel[4], Gürses Şahin[5], Nilüfer Arda[4], Semra Çetinkaya[3]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adolesan Kliniği, Ankara
[2]Çocuk Cerrahisi Kliniği
[3]Çocuk Endokrinoloji Kliniği
[4]Patoloji Kliniği
[5]Çocuk Onkoloji Kliniği

GİRİŞ-AMAÇ: Komplet 46,XY gonodal disgenezi (Swyer sendomu) nadir görülen bir gonadal disgenezi formudur. Prevalansı 100 000 canlı kız doğumda 6,4 olarak bildirilmiştir. Olgularda; uzun boy, dişi görünümde dış genitalya, bant ('streak') gonadlar, hipergonadotropik hipogonadizm, sperm üretimi olmayışı, normal Mullerian yapılar görülür ve genellikle ergenlik döneminde primer amenore ile başvuruda tanı konulabilir. Olguların %25'inde gonadoblastom veya disgerminom geliştiği bilinmektedir. Burada adet görmeme nedeniyle getirilen, 46 XY komplet gonadal disgenezisli, gonadoblastom gelişen bir olguyu; ayırıcı tanı, klinik ve izlem verileri ile sunmayı amaçladık. OLGU: 15 yaş 7 aylık kız olgu, dört yıldır meme büyümesi ve pubik kıllanması olmasına rağmen adet görmemesi nedeniyle getirildi. Fizik incelemesinde normotansif, Turner stigması taşımıyor, boy 164 cm, vücut ağırlığı 61 kg, meme gelişimi Evre IV, pubik kıllanma Evre IV ile uyumlu idi. Dış genitalyası dişi görünümde, çift açıklığı mevcut, kliteromegalisi yok idi. Laboratuvar incelemesinde; FSH 138,07 mIU/ml, LH 48,35 mIU/ml, estradiol <12,1 pg/ml, progesteron 0,3 ng/mL, total testosteron 27,52 ng/dl, 1,4ΔAndrostenedion 29,57 ng/l, 17 OH Progesteron 19,07 ng/l, DHEA-S 369,84 μg/dl, kortizol 13,5 μg/dl, AMH 0,02 ng/ml, TSH 2,35 μIU/ml, Serbest T4 1,24 ng/dl olarak ölçüldü. Ultrasonografik incelemede; 'uterus 42x14x9 mm, fundus serviks ayrımı oluşmamış, endometriyal diferansiyasyon yok, her iki over ayırt edilemiyor, sol adneksde 8 mm çaplı amorf kalsifikasyon' saptandı. AFP 2,7 ng/mL (N: 0,6-4,24), β-HCG 4,3 mIU/ml (N: 0,1-5,8) ölçüldü, izlemde AFP 5,6 ng/ml'ye, β-HCG 6,6 mIU/ml'ye yükseldi. Manyetik rezonans incelemede; mesane posteriorunda 17x14x40mm boyutlarında uterus izlendi, her iki inguinal bölgede ve parailiak alanlarda testis dokusu ile uyumlu görünüm saptanmadı. Pelvik bölgede veya adneksiyal alanlarda belirgin follikül yapısına sahip over dokusu izlenmedi. Sol adneksiyal 20x15 mm boyutlarında T1 ve T2'de hipointens sinyal özelliğinde ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrastlanma göstermeyen noduler lezyon (kalsifiye dermoid?) izlendi. Periferik kan kromozom analizi 46XY, SRY (+) olarak raporlandı. Tümör belirteçlerinde yükselme olması nedeniyle gonadal tümör ön tanısı ile laparoskopik eksplorasyon, sağ çizgi gonad eksizyonu ve sol gonadal tümör eksizyonu uygulandı. Her iki gonadal kalsifiye tümörün patolojik incelemesi (doku kesitleri dokunun aşırı sert olması nedeniyle güçlükle alınabildi); gonadoblastom olarak raporlandı, sol gonad tümör dokusu içinde yer yer disgerminom özellikleri taşıyan hücre yapıları görüldü, ileri incelemeye alındı. Postoperatif izlemde β-HCG ve AFP değerleri normal aralığa geriledi. Postoperatif estrojen replasmanı başlandı. SONUÇ: Primer amenore ile başvuran hipergonadotropik hipogonadizmli olgularda, karyotip 46,XY geldiğinde, 46,XY komplet gonadal disgenezi de akla gelmelidir. SRY delesyonu %10-20 olguda bildirildiğinden, SRY de bakılmalıdır. Bu olgularda en sık tümör gonadoblastomadır, gonadoblastomaların %50'si benign, %50'si disgerminom ile birliktelik göstermektedir. Nadiren koryokarsinom gelişimi de bildirilmiştir. Gonadal tümörlerin Swyer sendromu tanısından bile önce, çocukluk çağında her yaşta gelişebildiği bilinmektedir. Gonadların tümör riski taşıması nedeniyle en kısa zamanda çıkartılması gerekmektedir. Olgumuzda tanı sırasında gonadal tümör saptanmıştır. Bu olgularda siklik tedavi ile adet görme beklenmektedir. Taşıyıcı annelik yoluyla çocuk sahibi olma da literatürde bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: primer amenore, gonadal disgenezi, gonadoblastom, disgerminom

P2-054 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Süt Çocukluğu Döneminde Hipergonadotropik Hipogonadizmi Saptanan Glukoz 6 Fosfataz Enzim Eksikliği

Merve Şakar[1], Semra Çetinkaya[1], Nilgün Eroğlu[2], Fatma Çolak[3], Tuğba Çetin[1], Şenay Savaş Erdeve[1]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Ankara
[3]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Glukoz 6 fosfataz enzimi (G6PC) endoplazmik retikulumda glikojenolizin son basamağını katalizleyen, vücutta yaygın bir şekilde eksprese edilen bir enzimdir. Eksikliğinde ciddi konjenital nötropeni, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, aralıklı trombositopeni ile birlikte yüzeyel venlerde belirginleşme, konjenital kardiyak defektler ve ürogenital anomaliler gelişebildiği, endokrin açıdan ise; büyüme hormonu eksikliği, gecikmiş puberte, hipogonadotropik hipogonadizm ve hipotiroidizm görüldüğü bilinmektedir. Burada süt çocukluğu döneminde hipergonadotropik hipogonadizmi saptanmış G6PC3 eksikliği olan bir olgu sunulacaktır. OLGU: İki aylık kız olgu hafif kliteromegali ve labial ödem varlığı nedeniyle kuşkulu genital yapı ön tanısı ile kliniğimize danışıldı. Özgeçmişinde 37 haftalık, 2570 gram doğduğu, 45 gün konjenital nötropeni, sendromik bebek ön tanısı ile yatırılarak izlenildiği öğrenildi. Soygeçmişinde anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Fizik incelemesinde; boy 52 cm, VA 2,9 kg, baş çevresi 36 cm, ön fontanel 2x2 cm, düşük kulak, rektal prolapsus, 0,5 cm klitoris ve labial ödemi mevcuttu. İnguinalde ele gelen gonadı yoktu. Kromozom analizi 46XX olarak raporlandı. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 11,6 g/dl, lökosit 2,82 x10^3/µl, nötrofil 0,47 x10^3/µl, trombosit 908 x10^3/µl, MCV 85,1 fL, FSH 113 mIU/ml, LH 1,91 mIU/ml, total testosteron 14,78 ng/dl, E2<12 pg/ml, kortizol 5,6 µg/dl, 1-4-ΔAndrostenedion 0,25 µg/l, 17OHP 0,35 µg/l, DHEA-SO4 586 µg/dl ölçüldü. Ekosunda sekundum ASD, üriner ultrasonografisinde her iki böbrekte multipl milimetrik kistler, bilateral multipl kristaloidler, solda grade II pelvikaliektazi saptandı. Pelvik ultrasonografisinde uterus infantil boyutlarda idi, normal folikül yapısı içeren over dokusu saptanmadı. Konjenital nötropeni ve gonadal yetmeliği olan olguda G6PC3 geninde homozigot mutasyon tespit edildi. SONUÇ: G6PC3 eksikliğine bağlı ciddi konjenital nötropenide yenidoğan döneminde hipergonadotropik hipogonadizm daha önce bildirilmemiştir. G6PC3 eksikliği olan olgularda nötrofil ve cilt fibroblastlarında endoplazmik retikulum stresinin arttığı ve apopitoz gözlendiği bildirilmiştir. Bu olgularda çok erken döenmde başlayan ve gonadal yetmezlik ile sonuçlanan bir gonadal stres de olabilir. Bu konu ile ilgili ileri gözlemlere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: G6PC3 eksikliği, hipergonadotropik hipogonadizm, konjenital nötropeni

P2-055 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Tek doz ve çoklu doz hCG uyarı testlerinin karşılaştırılması

Aslı Derya Kardelen Al[1], Esin Karakılıç Özturan[1], Leyla Asgarova[2], Ayşe Pınar Öztürk[1], Melek Yıldız[1], Şükran Poyrazoğlu[1], Firdevs Baş[1], Feyza Darendeliler[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İstanbul

GİRİŞ: Testiküler steroidogenezi değerlendirmek için hCG uyarı testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu test Leydig hücre fonksiyonunu değerlendirir ve testiküler enzim defektlerinde, hipogonadizm, 46,XY cinsel gelişim bozuklukları (CGB), mikropenis gibi durumlarda testosteron sentezini değerlendirmede yardımcıdır. AMAÇ: Literatürde hCG testleri ile ilgili çok az sayıda çalışma olması nedeniyle bu çalışma planlanmış ve tek doz 5000 IU/m2 ve 3 gün 1500 IU/m2 hCG rejimlerine testosteron yanıtlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. METOD: Çalışmamıza 46,XY CGB düşünülen mikropenis, hipospadyas veya inmemiş testis ile başvuran 17 hasta, kontrol grubunda da androjen reseptör kusuru veya 5α redüktaz eksikliği moleküler tanısı olan 18 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı median (min-maks) 0,8 (0,02-10,4) yıl idi. Tüm hastalar Tanner evre 1 idi. Hastaların test öncesi serum testosteron düzeylerine bakıldı, ardından hCG uygulandı. İlk gruba tek doz 5000 IU/m2 intramuskuler enjeksiyon yapıldıktan sonra serum testosteron düzeyi 1. gün ve 4. gün bakıldı (Grup 1, n=17). Kontrol grubunda ise 3 gün hCG 1500 IU/m2 yapıldıktan sonra serum testosteron düzeyine 4. gün bakıldı (Grup 2, n=18). İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 programı (IBM Inc., Chicago, Ill. USA) kullanıldı. p <0,05 anlamlı kabul edildi. BULGULAR: Tüm hastaların test sırasında boy, kilo, VKI SDS'leri, bazal testosteron düzeyleri arasında fark yoktu. Grup 2 hastalarının (n=18) %44'ünde moleküler olarak kanıtlanmış 5α redüktaz eksikliği tanısı, %56'sında androjen reseptör kusuru tanısı mevcuttu. Bazal testosteron seviyeleri Grup 1'de median (min-maks) 0,03 (0,02-0,12) ng/mL, Grup 2'de 0,03 (0,02-1,5) ng/mL idi. Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında testosteron yanıtları arasında anlamlı fark yoktu. Grup 1'de testosteron uyarısı sonrası bazale göre 89 kat Grup 2'de ise 53,4 kat artış saptandı. Grup 1'de 1. ve 4. gün testosteron yanıtları arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0,003; p<0,001). Birinci güne göre 4. gün testosteron yanıtı daha iyi olmakla beraber aradaki fark anlamlıydı (p=0,004). SONUÇ: Tek doz 5000 IU/m2 ve 3 gün 1500 IU/m2 uygulanarak yapılan hCG testlerinde 4. gün testosteron yanıtları arasında fark olmaması bu iki testinde uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Daha az enjeksiyon gerektirmesi, kolay olması nedeni ile 5000 IU/m2 uygulanan hCG testi Leydig hücre fonksiyonunu değerlendirmek için tercih edilebilir, yeterli testosteron yanıtı için de 1. güne göre, 4. gün kan örneklerinde hormon ölçümlerinin yapılması daha uygun görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: hCG, testiküler steroidogenez, testosteron

hCG uyarı testlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=17) 5000 IU/m2, tek doz median (alt-üst)	Grup 2 (n=18) 1500 IU/m2, 3 gün median (alt-üst)	p
Test yaşı (yıl)	1,5 (0,4-10,4)	0,7 (0,02-3,4)	0,001
Testosteron (ng/mL) Bazal 1.gün 4.gün	 0,03 (0,02-0,1) 0,4 (0,04-2,8) 2,9 (0,8-12,9)	 0,03 (0,02-1,5) - 4,9 (1,6-9)	 0,195 - 0,126
Kat artışı Bazal/4.gün Bazal/1.gün	89 (20,6-516) 15,3 (1,3-121)	53,4 (2,6-398) -	0,217

P2-056 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Pubertal Virilizasyon ve Primer Amenore İle Başvuran Bir Olguda 17β-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 3 Eksikliği

Hayrullah Manyas[1], Berna Eroğlu Filibeli[1], İlkay Ayrancı[1], Murat Kadri Erdoğan[2], Bumin Nuri Dündar[3], Gönül Çatlı[3]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir
[3]İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

17β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 (17βHSD3) eksikliği steroidogenezin son basamağında androstenedionun (A) testosterona (T) dönüşüm sorununa bağlı olarak ortaya çıkan nadir bir cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) nedenidir. HSD17B3 geninde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlardan kaynaklanır. Fenotipik spektrum normal görünen dişi dış genitalyadan, hipospadias ve mikrofallusu olan erkek düzeyine kadar değişmektedir. İnfant dönemde hastalar dişi cinsiyette inguinal herni veya kliteromegali varlığıyla, puberteden sonra ise amenore, hirsutizm, erkek tipi vücut yapısının gelişimi gibi virilizasyon bulguları ile başvururlar. Bu raporda kliniğimize primer amenore ve pubertede virilizasyon artışı nedeniyle başvurup 17HSD3 eksikliği tanısı alarak, konsey değerlendirmesi sonucunda kız cinsiyette yetiştirilmesine karar verilen, 17 yaşındaki olgunun klinik ve genetik özelliklerini sunmayı amaçladık. 15 yaşındaki olgu, primer amenore ve şiddetli virilizasyon nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde özellik belirtilmedi. Anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği mevcut olup 27 yaşındaki ablasının 46 XY CGB tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlığı 76,7 kg (2,47 SDS), boy: 165,8 cm (0,57 SDS), VKİ: 27,9 (2,1 SDS), meme gelişimi Tanner evre 3 ve pubik kıllanma Tanner evre 5 ile uyumlu idi. Hastada ağır hirsutizm (Ferriman – Gallway skoru 25), erkek tipi kas gelişimi, seste kalınlaşma mevcuttu. Dış genital yapısı Quigley-Sinnecker evre 5 ile uyumlu idi. Olgunun laboratuvarında FSH: 26,9 mIU/L (N:2,53-7,04), LH: 14,6 mIU/L (N:0,10-12), E2: 3,3 ng/dl (N:1,5-4,3) Total Testosteron: 84,1 ng/dl (N:15-35) DHEAS: 97,1 µg/dl (N:32-226) 17-OH progesteron: 2,4 ng/ml (N:0,11-1,55) Kortizol: 10,7 µg/dl saptandı. Pelvik ultrasonografide bilateral testislerin inguinal bölgede olduğu görüldü. Uterus veya overlere rastlanmadı. Hastanın karyotip analizi sonucu 46 XY olarak saptandı. 46 XY CGB genetik panel sonucu HSD17B3 geninde daha önce yenidoğan döneminde tanı alan bir Türk hastada tanımlanan homozigot varyant c.761_762delAG (p.Glu254ValfsTer10) saptandı. Kendini hep bir kız olarak tarifleyen olgu toplumsal yaşamını kadın cinsiyette daha mutlu ve başarılı bir şekilde yöneteceğini ve hayallerinin bu yönde olduğunu belirtti. Çocuk endokrinolog, çocuk cerrahı, çocuk psikiyatristi, genetik uzmanınından oluşan cinsiyet konseyinde tartışılan hasta için kadın cinsiyette yaşamına devam etme kararı kabul edildi. 17 yaşında gonadektomi yapılan olguda germ hücreli tümör saptanmadı, östrojen replasman tedavisi başlandı ve dış genital organları düzeltici operasyonlar için plastik cerrahiye yönlendirildi. 17HSD3 eksikliği 46 XY CGB'lerin içinde az rastlanan ve diğer formlardan klinik olarak ayırt edilmesi zor genetik bir bozukluktur. İnguinal herni ve kliteromegali ile başvuran infantlarda ve pubertede virilize olan kadın hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. İnfant dönemde erken tanı alan ve karyotipine uygun erkek cinsiyette yetiştirilen vakalar bildirilmektedir. Cinsel kimlik kargaşasının ve pubertede virilizasyonun getireceği istenmeyen etkilerin de engellemesi yönünden erken tanı önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ambigus genitalya, 17 hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3, inguinal kitle.

P2-057 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Yeni Tanımlanan Mutasyonlarla İki 46 XY Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olgusu

Sevinç Odabaşı Güneş[1], Onur Akın[1], Deniz Torun[2]
[1]SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

GİRİŞ: Cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) olguları, çok geniş bir spektruma yayılan, tanı aşamasında olduğu kadar olguların cinsiyet seçimi, tedavi ve izleminde de çeşitli zorluklar içeren bir hastalık grubudur. Bu sunumda eşlik eden renal anomali veya proteinürisi olmayan bir WT1 olgusu ile puberte döneminde virilizasyonla gelen ve adrenal yetmezliği olmayan bir SF1 olgusu sunulmuştur.

Olgu 1: 2.5 aylık hasta, şüpheli genital yapı nedeniyle başvurdu. Anne ve baba arasında 1. derece kuzen evliliği olan hastanın prenatal ve postnatal öyküsünde özellik yoktu. Antropometrik gelişimi ayına uygun, fizik muayenede fallus 2.75x1 cm, penoskrotal hipospadias, kordisi mevcuttu. Gonadlar palpe edilemedi. Sistemik muayenesi normaldi. Hormon profilinde LH ve FSH'nın mini puberte dönemine göre yüksek testosteron ve AMH'nın düşük olduğu izlendi (Tablo 1). FISH analizinde karyotipi 46 XY saptanan olgunun ultrasonografisinde 'uterus 23x9x8 mm, sağ over 7x3x2.3 ml, sol over 5x3x3 mm, böbrekler normal yapıda' olarak değerlendirildi. Laporoskopi ile alınan gonad biyopsi sonucu 'testis dokusu' ile uyumlu olarak rapor edildi. Olgunun SRY, SF1, SOX9, NROB1, DMRT delesyon ve mutasyon analizinin negatif olması üzerinde yapılan tüm ekzon dizi analizi sonucunda WT1 geninde yeni tanımlanan 'c.1384delC frameshift mutasyonu' saptandı. Cinsiyet gelişim konseyinde yapılan değerlendirme sonucunda olgunun erkek cinsiyette yetiştirilmesine karar verildi.

Olgu 2: 12 yaş kız hasta, son 6 ay içinde gelişen dış genitalyasında değişim şikayeti ile başvurdu. 3 yaşında sol inguinal herni operasyonu geçiren olgunun prenatal- postnatal öyküsünde ve aile öyküsünde özellik yoktu. Antropometrik gelişimi yaşına uygun, fizik muayenede meme Tanner Evre 1, pubarş Tanner Evre 2, sistemik muayene normaldi. Genital muayenede kliteromegali 3.75x1.25 cm, posterior forşette füzyon ve ürogenital açıklık mevcuttu. Gonadlar palpe edilemedi. Hormon profilinde LH ve FSH' nın yüksek, estradiolün düşük, kortizol düzeyinin >19 ug/dl olduğu izlendi (Tablo 1). FISH analizinde karyotipi 46 XY saptanan olgunun ultrasonografisinde 'mesane ve rektum arasında uzanan yaklaşık 4 cm mülleryan kanal artığı, inguinal kanalların pelvik açılımında sağda 17x10 mm solda 13x8mm gonadal yapı (testis?)' olarak değerlendirildi. Laporoskopi ile alınan gonad biyopsi sonucu 'sol gonad bant yapıda, sağ gonad testis dokusu ile uyumlu' olarak rapor edildi. Olgunun SRY, SF1, SOX9, NROB1, DMRT delesyon ve mutasyon analizinin negatif olması üzerinde yapılan tüm ekzon dizi analizi sonucunda NR5A1 geninde yeni tanımlanan 'c.870+1G>A splicing mutasyon' saptandı. Cinsiyet gelişim konseyinde yapılan değerlendirme sonucunda olgunun dişi cinsiyette yetiştirilmesine karar verildi.

SONUÇ: 46 XY CBG olgularda yapısal böbrek anomalisi/proteinüri olmadan da WT1 mutasyonu olabileceğini, bu olguların ilerleyen dönemde Wilms tümörü ve nefropati açısından takip edilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz. Ayrıca pubertede virilizasyonla gelen 46 XY CGB olgularında SF1 mutasyonu akla getirilmesi gerektiğini ve bu olgularda beklenenin aksine adrenal yetmezliğin oldukça nadir olduğunu hatırlatmak istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet gelişim bozukluğu, 46 XY, WT1 mutasyonu, SF1mutasyonu

Tablo 1. Olguların Hormonal Değerlendirmesi

	Olgu 1	Olgu 2
FSH	11.87 (0.16-4.1 mIU/ml)	59
LH	10.6 (0.02-7 mIU/ml)	15
Estradiol	<20 (<15 ng/dl)	<20 (>20 pg/ml)
T.Testosteron	178 (60-400 ng/dl)	130 (<3 ng/dl)
ACTH	30.7 (10-60 pg/ml)	25 (10-60 pg/ml)
17-OHP	1.79 (0.04-2 ng/ml)	0.75 (10-60 pg/ml)
11-DOC	11 (10-156 ng/dl)	7.07 (0.03-0.82 ng/ml)
DHEAS	8.8 (5-111 ug/dl)	58 (20-155ng/dl)
Androstenedion	18 (8-50 ng/dl)	90 (34-129 ug/dl)
Dihidrotestosteron	432 (120-850 pg/ml)	104 (42-100 ng/dl)
Kortizol	14.21 (1.7- 23 ug/dl)	19 (<30 pg/ml)
AMH	15.7 (14-218 ng/ml)	0.331 (3- 21 ug/dl)

P2-058 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Müllerian yapılan korunduğu nadir bir 46, XY cinsiyet gelişim bozukluğu olgusu: Persistan Müller Kanalı Sendromu

Dilek Çiçek[1], Gül Direk[1], Aslıhan Kiraz[2], Zeynep Uzan Tatlı[1], Nihal Hatipoğlu[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kayseri

GİRİŞ: Cinsiyet gelişim bozuklukları kromozom, gonad, transkripsiyon faktörleri, hormon sentezi veya hormonların fonksiyon gösterme basamaklarından herhangi birinde defekt olması sonucu ortaya çıkabilmektedir. Bazı olgular doğumla birlikte tanı alabilse de, tanı alması ergenlik dönemine kadar uzayan olgular olabilmektedir. Persistan Müller Kanalı Sendromu nadir görülen bir genetik hastalık olup, 46, XY vakalarda testislerin varlığı ile birlikte müllerian yapıların (uterus, fallop tüpleri ve vajen üst kısmı) gerilememesi ile karakterizedir. AMAÇ: 46, XY cinsiyet gelişim bozukluğu ile takip edilen ve AMH geninde homozigot mutasyon saptanan bir olgunun klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri sunulmuştur. OLGU: İlk olarak 18 aylıkken bilateral nonpalpable testis nedeniyle çocuk cerrahisi tarafından değerlendirilen hastanın yapılan laparoskopisinde bilateral intrabdominal gonada ek olarak rudimenter uterus ve sağda fallopian tüp tespit edildi. Müllerian yapılar eksize edilen olgunun bilateral gonad biopsisi inmatür testis dokusu ile uyumlu idi. Karyotip analizi 46,XY olarak gelen hastaya bilateral orşiopeksi yapıldı. Kontrole düzenli gelmeyen hasta 12 yaşında pubertal gelişim geriliği nedeniyle tekrar başvurdu. Fizik muayenesinde sağ testis palpe edilemedi, sol testis 3 ml, gerdirilmiş penis boyu 5.5 cm olarak ölçüldü. Skrotal ultrasonografide sol testis skrotumda izlenmiş olup 1,3 ml hacminde ölçüldü, sağ testis skrotumda ve inguinal kanalda izlenmedi. Tetkiklerinde FSH:1,25 mIU/mL, LH<0.3 mIU/mL, Total Testosteron:14.2 ng/dL, AMH düzeyi <0.01 ng/mL olarak ölçüldü. Tümör belirteçleri normal aralıktaydı. Genetik inceleme sonucu hastada AMH geninde ekzon 1'de c.301G>A p.G101R mutasyonu homozigot olarak saptandı ve bu mutasyon 'Persistan Müller Kanalı Sendromu' ile ilişkili olası patojen yeni bir mutasyon olarak raporlandı. Hastamızın klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde saptanan mutasyonun patojenik etkiye neden olduğu düşünüldü. SONUÇ: 46 XY cinsiyet gelişim bozukluğunda testise ait gonadal yapı ile birlikte mullerian yapıların bulunması durumunda 'persistan müller kanalı sendromu' ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Klinik olarak şüphelenilen olgularda AMH eksikliği veya direncini ayırt etmek için serum AMH düzeyinin ölçümü yol göstericidir. Tespit edilen mutasyon halen mevcut veri tabanlarında 'önemi bilinmeyen varyant' olarak sınıflandırılmakta olup, vakamızın literatüre bu açıdan katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Anti-Müllerian Hormon, Cinsiyet gelişim bozukluğu, İnmemiş testis, Persisten Müller Kanalı Sendromu

P2-059 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Nadir Görülen Bir Cins Kromozom Anomalisine Bağlı Ortaya Çıkan {46,XY} Cinsiyet Gelişim Bozukluğu: {45,X/47,XYY} mozaizmi

Özge Köprülü[1], Özlem Nalbantoğlu[1], Sezer Acar[1], Kadri Murat Erdoğan[2], Gülçin Arslan[1], Beyhan Özkaya[1], Merve Saka Güvenç[2], Behzat Özkan[1]
[1]S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]S.B.Ü. Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir

GİRİŞ: {45,X /47,XYY} mozaizmi, miks gonadal disgenezinin çok nadir görülen bir nedenidir. {45,X /47,XYY} karyotipinde fenotip oldukça değişkendir, olguların çoğunda belirsiz dış genital yapı mevcuttur. Prevalansı halen tam olarak bilinmemektedir. Boy kısalığı, tanımlanan tüm olgularda görülmüş olup ek olarak yele boyun, atnalı böbrek ve cubitis valgus gibi Turner bulguları da eşlik edebilir. Biz de bu çalışmamızda {45,X /47,XYY} mozaik karyotipe sahip, erkek olarak yetiştirilen belirsiz dış genital yapıya sahip bir olguyu sunmayı amaçladık. OLGU: 14 yaş 4 aylık erkek olgu hipospadias nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde miadında normal spontan vajinal doğum ile sorunsuz doğum öyküsü olan olgunun bir yaşında ve beş yaşında iken penoskrotal hipospadias ve inmemiş testis nedeniyle dış merkezde opere olduğu, sağ testisin gelişmediğinin söylendiği öğrenildi. Sonrasında düzenli takibi yoktu. Olgunun soygeçmişinde anne-baba sağ sağlıklı idi, ailede perinatal/neonatal/infantil ölüm veya infertilite öyküsü yoktu. Hastanın fizik bakısında ağırlık: 41 kg (-1,49 SDS), boy: 150,3 cm (-1,93 SDS), kan basıncı: 108/62 mmHg ve sistemik bakıları olağandı. Genital muayenesinde pubik kıllanma Tanner evre 3 ve sağ testis 12-15 ml ile uyumlu olup sol testis palpe edilemedi. Gergin penis boyu 6,5 cm ölçüldü ve penil şaft hipospadiası mevcuttu. Bilateral aksiller kıllanma mevcuttu. Hastanın laboratuar incelemesinde kan sayımı, iyonlar, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hormon profilinde FSH 9,37 mIU/ml, LH 1,16 mIU/ml, total testosteron 162,25 ng/dl, AMH 2,16 ng/ml (N:2-30,7 ng/ml), ACTH 85 pg/dL, kortizol 24,6 mcg/dL, AFP: 10,17 ng/ml, beta-hCG: <1,2 ml/uml saptandı. İzlemde yıllık büyüme hızı düşük seyreden (3,4 cm/yıl) olgunun tetkiklerinde; takvim yaşı 16 iken boy: 155,4 cm (-2,64 SDS) hedef boy: 168,2 cm (-1,1 SDS) kemik yaşı 16 yıl ile uyumluydu. IGF1, IGFBP3 ve L-dopa'ya GH yanıtı normal sınırlarda idi. Skrotal ultrasonografisinde (USG), sol testis 35x22x18 mm boyutlarında ölçüldü ve ekojenitesi olağandı, sağ testis atrofik olarak rapor edildi. Pelvik USG'sinde müller kanalına ait olabilecek kalıntılar saptanmadı. Karyotip {45,X(46)/47,XYY(44)} ile uyumlu bulundu. Olgu Cinsel Gelişim Bozuklukları konseyinde tartışılarak, hipospadias onarımı yapıldı. Halen kliniğimizde izlenmekte olan olgunun son kontrolündeki muayenesinde (17 yaş 10 ay) sağ testis 20 ml ve pubik kıllanma Tanner evre 5 ile uyumlu bulundu. Son kontroldeki FSH: 15,04 U/L LH: 5,58 U/L Total testosteron: 638,35 ng/dl. Hasta ayrıca ereksiyon ve ejakülasyon tarifliyor. Spermiogram analizinde 1,2 milyon/ml sperm elde edildi; ancak sayı yetersiz olduğu için Kruger değerlendirmesi yapılamadı. Tümör gelişimine yatkınlık olması nedeni ile aralıklı izlem planlandı. SONUÇ: Kromozom analizi, belirsiz dış genital yapı ile başvuran olgularda önemli ve yol gösterici tanı testlerinden biridir. {45,X/47,XYY} kromozomal mozaizmi oldukça nadir görülen bir durumdur. Çoğunlukla mikst gonadal disgeneziye neden olmakla birlikte eşlik eden Turner sendromu bulguları açısından dikkatli olunmalıdır Erkek olarak yetiştirilen olgularda disgenetik testisin malignite gelişimi açısından takibi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: {45,X/47,XYY}, Cinsiyet gelişim bozukluğu, Mozaizm

P2-061 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Cinsiyet gelişim ve gonad bozuklukları]

Daha Önce Tanımlanmamış AMHR2 Geni Mutasyonuna Bağlı Persistan Müllerian Kanal Sendromu

Fatih Gürbüz[1], Semine Özdemir[1], Selçuk Kılıç[2], Leman Damla Kotan[1], Atıl Bişgin[3], Bilgin Yüksel[1]
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Adana
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Adana

Persistan müllerian kanal sendromu (PMDS) nadir görülen, AMH veya AMHR2 gen mutasyonlarına bağlı gelişen otozomal resesif 46, XY cinsiyet gelişimi bozukluğudur. Tek taraflı veya bilateral inmemiş testis ile ilişkili Müllerian yapılarının kalıcılığı ile karakterizedir. Burada bilateral inmemiş testis ile başvuran ve PMDS tanısı almış olan bir 46, XY erkek hastadan bahsedilecektir. On aylık erkek hasta, 6 aylıkken inmemiş testis için yapılan operasyon sırasında uterus tespit edilmesi nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Ebeveynler birinci derece akraba evliliği ve hastamız ilk çocuklarıydı. Hastanın ağırlığı 8,6 kg (-0,39 SD), boyu 75 cm (0,64 SD) olup, genital muayenede gerilmiş penil uzunluğu 5 cm, ancak gonad ele gelmiyordu. Laboratuvar bulgularında FSH: 0,19 mIU/mL, LH: 0,12 mIU/mL ve total testosteron: <0,1 ng/mL saptanırken, human koryonik gonadotropin stimülasyon (HCG) testinde normal testosteron yanıtı (4,03 ng/mL) elde edildi. Anti müllerian hormon (AMH) konsantrasyonu 124,7 ng mL olan hastanın bu klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak PMDS tanısı konuldu. AMH seviyesi normal olduğundan, AMHR2 gen mutasyonundan şüphelenildi. Genetik analiz, AMHR2'de (NM_020547.3) yeni bir homozigot c.73delG (p.Val25CysfsTer19) mutasyonu ortaya çıkardı ve Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik 2015 kriterlerine göre "Muhtemelen Patojenik (PVS1, PM2)" olarak sınıflandırıldı. GnomAD'da varyant bildirilmemiştir. Sonuç olarak, PMDS genellikle kriptorşidizm ve/veya kasık fıtığı ile başvuran erkeklerde görülen nadir bir durumdur. 46, XY kromozomu ve Müllerian yapılarının kalıcılığı olan hastalarda şüphelenilmelidir. PMDS hastalarında serum AMH seviyeleri normal olduğunda özncelikle AMHR2 gen mutasyonları açısından analiz edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Persistan müllerian kanal sendromu, Anti müllerian hormon, AMHR2 gen mutasyonu

P2-062 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Konjenital nötropeni-Hipoparatiroidi-İşitme Kaybı Ardışık Gen Sendromu?

Eren Er[1], Aysun Ata[1], Ferda Evin[1], Arzu Jalilova[1], Esra Işık[2], Nihal Özdemir Karadaş[3], Ferda Özkınay[2], Samim Özen[1], Neslihan Edeer Karaca[4], Damla Gökşen[1], Şükran Darcan[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmunolojisi Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Konjenital hipoparatiroidi sıklıkla 22q11.21-q11.23 konjenital kalp hastalığı ve immun yetmezliği eşlik ettiği DiGeorge sendromunda görülür. Ayrıca 10'uncu kromozom kısa kolunda bulunan GATA3 geninin mutasyonlarından kaynaklanan sensorinöral işitme kaybı ve renal hastalığın hipoparatiroidi eşlik ettiği HDR sendromu sendromik nedenler içinde yer alır. Burada sensörinöral işitme kaybı, renal hastalık ve hipoparatiroidi ile birlikte konjenital nötropeni görülen bir olgu sunuldu.

Yakınma-Öykü: 6.5 aylık erkek olgu 1 aydır ara ara olan sık dışkılama, iştahsızlık yakınması ile başvurduğu merkezde hipoparatiroidi saptanarak yönlendirildi. Öz ve Soy geçmiş: zamanında 2500 gr.(-1.96 SDS) doğduğu, mental-motor gelişiminin yaşına göre geri kaldığı, anne sütü almadığı, ek gıdalara 5. ayında geçildiği,4 aylıkken sensörinöral işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı takıldığı öğrenildi. Anne ve baba arasında 1. dereceden kuzen evliliği mevcut, sağlıklı 2 kız kardeşinin olduğu, benzer öykü taşıyan bir erkek kardeşin 2 yaşında kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayene: ağırlık: 5.8 kg(-2.47SDS); boy: 66 cm (+0.94 SDS) hedef boy 170.2(-0.87 SDS), dismorfik görünüm (alın belirgin, burun kökü basık, çene küçük, kulaklar büyük), hafif aksiyal hipotonisite saptandı. Laboratuvar incelemeleri: lökosit: 6480-4200/ mm³, ANS: 1230-260/mm3, Hb: 10.1 g/dL, MCV: 71.2 fL, trombosit: 521.000/mm3, retikülosit: %16.9, Ca: 6.8 mg/dl, P: 7.1 mg/dl, Mg: 1.95 mg/dl, PTH: 3.25 ng/dl, Demir: 21 µg/dl, DBK: 225 µg/dL,nötropeni nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda miyeloid seride baskılanma ve matürasyonunda duraklama saptandı. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve eşlik edebilecek immun yetmezlik açısından bakılan CD3 düşüklüğü, tam idrar analizinde ılımlı proteinüri saptandı. Annenin hamileliği nedeni ile hızla moleküler sonuca ulaşma amaçlı WES gönderildi. Hipoparatiroidi, immun yetmezlik, sensorinöral işitme kaybı, renal hastalık, nötropeni saptanan olguda ön planda HDR-DiGeorge ardışık gen sendromu düşünüldü. SONUÇ: HDR sendromu (OD)(GATA3) paratiroid bezde aplazisi veya fibrozis, buna bağlı hipokalsemi, sensorinöral işitme kaybı, renal hastalık ile giden bir sendromdur. DiGeorge sendromu daha çok timüs hipoplazi/aplazisine bağlı immün yetmezlik, kardiyovasküler anomaliler, damak defektleri, öğrenme güçlüğü, hipoparatiroidizm ve karakteristik yüz görünümü ile prezente olmakla beraber, klinik özellikleri oldukça değişkendir. Hastamızda her iki sendromun özelliklerini taşıyan bulguların olması nedeniyle de ön planda HDR-DiGeorge ardışık gen sendromu düşündük. Sonuç hipoparatiroidi tanısıyla baş vuran hastalarda eşlik edebilecek diğer bulgular açısından araştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: hipoparatiroidi, nötropeni, işitme kaybı, immun yetmezlik, ardışık gen sendromu

P2-063 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Kenny Caffey sendromu

Can Aydın, Enver Şimşek, Sümeyye Emel Yel
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ

Kenny Caffey sendromu(KCS) oldukça nadir görülen, otozomal dominat(OD) ve otozomal resesif(OR) kalıtılan bir hastalıktır. KCS tip 1 tubulin spesifik şaperon E genindeki mutasyona bağlı olarak oluşan OR formdur. KCS tip 2 ise FAM111A genindeki mutasyona bağlı olarak oluşan OD formdur. Prenatal ve postnatal büyüme geriliği, kısa boy, tipik dismorfik bulgular, hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi atakları, nöbet geçirme, uzun kemiklerde kalınlaşma ve medullar stenoz ile karakterizedir. Fenotipik olarak mikrosefali, derin yerleşimli gözler, gaga burun, burun kökü basıklığı, uzun filtrum, ince dudaklar, mikrognati, küçük el ve ayaklar vardır. İki kuzen KCS tip 1 ve bir KCS tip 2 olgusu sunuldu.

TARTIŞMA

KCS hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi nedeniyle erken yaşlarda prezente olur. Fenotipik özellikleri dikkat çekicidir. Literatürde bildirilen vakaların %90 ından fazlası Ortadoğu orijinlidir. Bizim olgularımızdan ikisi kuzen olup Güneydoğu Anadolu bölgesi kökenli idi. Her iki olgu da konjenital hipoparatiroidi tanısı aldı. 3. olgumuz ise başka bir merkezde tanı aldığı ve bölgemize taşınmaları nedeniyle takibimize girdi. Burada hastaların fenotipik özellikleri ile birlikte konjenital hipoparatirodinin bir arada olması durumunda Kenny Caffey sendromunun ayırıcı tanıda mutlaka dikkate alınması gerektiğine dikkat çekilmiştir.

Anahtar Kelimeler: boy kısalığı, hipoparatiroidi, Kenny Caffey sendromu

Kenny Caffey tanılı 3 olgu

	Olgu-1	Olgu-2	Olgu-3
İlk başvuru yaşı	4 aylık	30 günlük	15 günlük
Takvim yaşı	2 yaş 9 ay	5 yaş 11 ay	1 yaş 9 ay
Cinsiyet	Kız	Kız	Erkek
Boy	65 cm(-7,24 SDS)	73 cm(-8.82 SDS)	67 cm(-4.96 SDS)
Vücut ağırlığı	6600 gr(-5.39 SDS)	8000 gr(-7.42 SDS)	7000 gr(-4.69 SDS)
Genetik	TBCE geni; Homozigot c.155_166del12bp(p.S52_G55del) (p.Ser52_Gly55del)	TBCE geni; Homozigot c.155_166del12bp(p.S52_G55del) (p.Ser52_Gly55del)	FAM111A geni; Heterozigot c.1706 g>A p.R569H(rs587777011)
Kullandığı ilaçlar	Kalsitriol, kalsiyum laktat, somatotropin	Kalsitriol, kalsiyum laktat	Kalsitriol, magnezyum
Derin yerleşimli gözle	Var	Var	Var
Burun kökü basıklığı	Var	Var	Var
Uzun filtrum	Var	Var	Var
Mikrognati	Var	Var	Var
Kalsiyum	7,58 mg/dl	6,8 mg/dl	7.11 mg/dl
Fosfor	7,5 mg/dl	7.1 mg/dl	6.1 mg/dl
Alkalen fosfotaz	169 U/L	151 U/L	118 U/L
Parathormon	<1,2 pg/ml	2.4 pg/dl	<1,2 pg/ml

P2-064 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Kearns-Sayre Sendromu Olgusu

İlker Tolga Özgen[1], Muhammed Talha Karadoğan[2], Hanife Büşra Küçük[2], Ayça Dilruba Aslanger[3], Yaşar Cesur[4]
[1]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ BİLİM DALI, İSTANBUL
[2]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, İSTANBUL
[3]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALI, İSTANBUL
[4]BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ VE METABOLİZMASI BİLİM DALI, İSTANBUL

GİRİŞ:
Kearns-Sayre Sendromu mitokondriyal DNA'daki bozukluklar nedeniyle oluşan nadir mitokondriyal ensefalomiyopatilerdendir. Bu yazıda nadir bir sendrom olan Kearns-Sayre sendromlu bir olgu sunulmuştur.

OLGU:
Çok su içme sık idrara çıkma şikayeti ile aile hekimine başvuran 7 yaş 11 aylık erkek hasta kan şekerinin yüksek çıkması üzerine araştırılmak üzere hastaneye yönlendirilmiş. Diyabetes mellitus tanısı almış. İlk başvurduğu merkezde kalsiyum, magnezyum, potasyum, sodyum düşüklüğü gelmesi üzerine elektrolit replasman tedavisi yapılmasının ardından diyabet, hipoparatiroidizm, tübülopati ve mitokondrial hastalık ön tanıları ile ileri tetkik ve tedavisinin planlanması amacıyla çocuk endokrinoloji servisimize sevk edilmiş. Özgeçmişinde 38. gestasyonel haftada 2400 gram olarak doğmuş. Beş yaşında 2 sene boyunca büyüme gelişme geriliği açısından takip edilmiş. Göz hastalıkları polikliniğinde ileri derecede göz kırma kusuru nedeniyle gözlük kullanımına başlanmış. Kulak burun boğaz hastalıkları bölümü tarafından nörosensorial işitme kaybı tanısı konulmuş. Soygeçmişinde anne/baba sağ sağlıklı, babasında anjio işlemi geçirme öyküsü vardı. 11 yaşında kardeş sağ/sağlıklı. Ailede metabolik hastalık, diyabetes mellitus hikayesi yoktu. Fizik muayenesinde genel durum orta, bilinç açık, etrafla ilgili idi. Kaşektik görünümde idi, solunum kardiyovasküler gastrointestinal ve ürogenital sistem muayeneleri doğaldı, kas gücü kaybı olmamakla beraber bilateral pitozis mevcuttu, serebellar testleri normaldi. Boy:110 cm (z-skoru: -3,10), Ağırlık:13 kg (z-skoru: -3,71) olarak ölçüldü. Laboratuvar tetkikleri insülin bağımlı diabetes mellitus, hipoparatiroidizm ile uyumlu idi (Tablo1). Ancak diyabet otoantikorları negatifti. Tubulopati açısından gönderilen idrar aminoasitlerinde ve idrar elektolit atılımlarında patolojik bulgu saptanmadı. Beyin omurilik sıvısında hücre saptanmaz iken protein değeri yüksek ölçüldü (Tablo1). Serum laktat düzeyleri yüksekti. Elektrokardiyografisinde inkomplet sağ dal bloğu mevcuttu. Transtorasik ekokardiografi sonucu minimal mitral yetersizlik olarak raporlandı. Kontrastlı kranial MR Spektroskopisi sonucu laktat zirvesi görülmesi mitekondrial hastalık tanısını desteklemekteydi. Göz hastalıkları bölümünce makulasının bilateral inceldiği saptandı. Hastanın organik asit kan aminoasit düzeyleri tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, çölyak tarama testleri normaldi. Mitokondriyal DNA kusurları açısından genetik incelemeleri devam etmektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları sonucu Kearne Sayre sendromu tanısı alan hasta kalsitriol, insülin, riboflavin, koenzim-Q, E vitamini, karnitin tedavileri ile taburcu edildi.

TARTIŞMA:
Kearne Sayre sendromunun klinik tanısı yirmi yaşından erken başlangıçlı eksternal oftalmopati, retinitis pigmentoza ve bunlara eşlik eden BOS protein artışı, kalp ileti kusurları ya da serebellar tutulumdan birinin olması ile konulur. Sunulan olguda retinitis pigmentoza henüz saptanamamış olmakla beraber progresif oftalmopatisi, BOS protein artışı, kalp blokları, ve diabetes mellitus, hipoparatiroidizm, büyüme geriliği ve işitme kaybı gibi bulguların bir arada bulunması hastalığın klinik tanısının konmasını sağlamıştır.

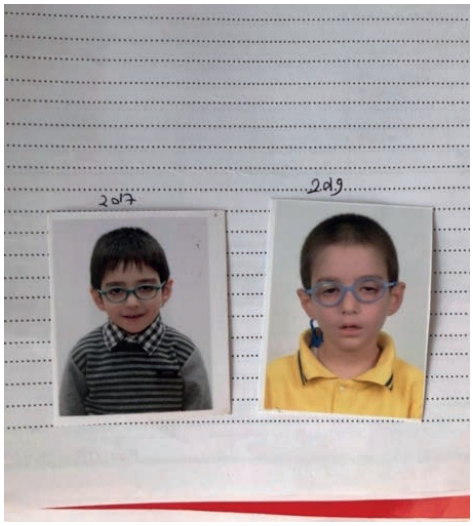
SONUÇ:
Sunulan hasta birçok farklı poliklinikte farklı nedenlerle uzun süre takip edilmiş ancak esas tanısına çok geç ulaşılmıştır. Bu hastalarda tanıya erken ulaşılması hastalığın kesin tedavisi olmasa da ileride gelişebilecek ve hayatı tehdit edebilecek tam atrioventriküler blok oluşumu gibi durumlara karşı önlem alınabilmesini ve ortaya çıkabilecek endokrinopatilerin taramalarının yapılabilmesine olanak sağlayacaktır. Boy kısalığı ile gelen hastalarda eksternal oftalmopati saptanması durumunda ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Olgu çok nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kearns-Sayre Sendromu, mitokondriyal hastalık, hipoparatiroidi, diabetes mellitus

Laboratuar sonuçları

Parametre (birim)	Sonuç (referans aralığı)	Parametre (birim)	Sonuç (referans aralığı)
Kalsiyum (mg/dL)	7.5 (8,8-10,8)	Glukoz (mg/dL)	116 (60-100)
Fosfor (mg/dL)	5.8 (3,7-6,1)	HbA1c (%)	11 (4 - 6.2)
Alkalen fosfataz (U/L)	120 (135-350)	C-peptit (ng/mL)	0.54 (0.9 - 7.1)
Parathormon (pg/mL)	9.6 (15-65)	Anti insülin Ab (%)	3,8 (4 – 10)
25 OH vit D (ng/ mL)	13 (>20)	Adacık hücre Ab	Negatif (<1:10)
Magnezyum (mg/dL)	1,88 (1,7-2,1)	Anti GAD Ab	Negatif (<10)
Laktat (IU/L)	25,4 (4,5-19,8)	BOS proteini	117,4 (15-40)
		BOS hücre	Lökosit ve Eritrosit görülmedi.

Kearns-Sayre Sendromu fenotip



Kearns-Sayre Sendromu fenotip

P2-065 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

TBX19 Mutasyonlu İzole ACTH Eksikliği Olgusu

Gülin Karacan Küçükali, Şervan Özalkak, Şenay Savaş Erdeve, Nursel Muratoğlu Şahin, Semra Çetinkaya
TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ: TBX19 geni, T box genlerindendir ve embryonik gelişimde kritik rol oynamaktadır. TBX19 geni ve proteini, ön hipofizde kortikotrop ve melanotrop hücrelerin farklılaşmasından ve proopiomelanokortin derive ACTH üretiminden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür. Gen defektinde; otozomal resesif izole ACTH yetersizliği görülmektedir. Burada hipoglisemik nöbet ile başvuran izole ACTH eksikliği tanısı alan ve TBX19 geninde yeni mutasyon saptanan bir olgumuzu sunmayı amaçladık.

OLGU: Öyküsünden; vaktinde 3200 gr NSVY ile doğan kız bebek, 8 aylık iken kusma nedeni ile acil servise getirildi. Olgunun yenidoğan döneminde sepsis nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yattığı, bu dönemde hipoglisemileri olduğu, oksipital bölgede bulunan 5 cm'lik hemanjiomu için onkoloji bölümü izlemine girdiği ve propranolol tedavisi başlandığı öğrenildi. Anne babası kuzen olan olgunun başvuru fizik incelemesinde boy 74 cm (1,61 sds), ağırlık 8900 gr (0,66 sds), baş çevresi 44,5 cm (0,32 sds), genel durumu orta, halsiz görünümde, turgor tonusu azalmış, ağız içi kuru, TA 80/40 mmHg idi. İkinci dereceden dehidratasyonu olan olgu intravenöz sıvı replasmanı başlanarak hastaneye yatırıldı. Bu süreçte nöbet geçiren olgunun kan şekeri 26 mg/dl ölçüldü. Hipoglisemi anında alınan tetkiklerde (biyokimyada glukoz 12 mg/dl iken); kortizol <0,5 μg/dL, insülin 0,2 μIU/ml, büyüme hormonu 3,18 ng/ml ve metabolik tetkikleri normal bulundu. Bazal ACTH <5 pg/ml olan olguda diğer ön hipofiz hormonları normal bulundu. Santral adrenal yetmezlik tanısı ile hidrokortizon tedavisi başlandı. İzlemde almakta olduğu propranolol tedavisi kesildi. Hipofiz MR incelemesinde ön hipofiz yüksekliği 2,8 mm idi. Olguda TBX19 geninde c.584C>A (p.T195N) homozigot yeni mutasyon (yüksek olasılıkla patojen) saptandı. Anne baba aynı mutasyon için heterozigot taşıyıcı bulundu. Son kontrolde 2 yaş 6 aylık olan olgunun, 10 mg/m2/ gün dozundan hidrokortizon tedavisi almakta iken, antropometrik değerlendirmesi ve gelişim basamakları yaşına uygun bulundu. Kardeşinde benzer patoloji saptanmadı.

SONUÇ: İzole ACTH eksikliğinde ciddi ve tekrarlayan hipoglisemiler görülmektedir.TBX19 mutasyonu olan vakalarda hipoglisemik nöbet nedeni ile literatürde gelişimsel gecikme, geri dönüşümsüz beyin hasarı bildirilmiştir. Neonatal olguların %25'inde ise ölüm raporlanmıştır. Tanının erken konulması ve tedavinin başlanması prognozu etkileyen en önemli faktördür. Aile taraması ve genetik danışma akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ACTH eksikliği, TBX19 geni, hipoglisemi, nöbet

P2-066 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Uygunsuz ADH Sendromunda Tolvaptan Deneyimi

Emine Demet Akbaş, Emre Bilgin, Can Celiloğlu, Orkun Tolunay
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş
Uygunsuz ADH sendromu intakranyal patolojilere (malinite, cerrahi, kanama vb), akciğer malinitelerine ve ilaçlara bağlı gelişebilen, ADH'nın anormal salınımına bağlı övolomik hiponatremi nedeni olarak tanımlanmaktadır. Tedavi altta yatan nedene yönelik olmakla birlikte, ilk basamakta sıvı kısıtlaması yapılmakta, semptomatik vakalarda sodyum desteği verilebilmektedir. Son dönemde erişkinlerde kullanılmaya başlanan Tolvaptan V2 reseptör antagonisti olup çocuklarda kullanımı hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.

Vaka
Kariofaringiom tanısı ile beyin cerrahisi tarafından opere olan 11 yaş 8 ay kız hasta yatışının postoperatif 24. saatinde elektrolit dengesizliği olması nedeni ile danısıldı. Vücut ağırlığı: 28,6 kg (< 3 P, -2,15 SDS) boy:140 cm (3-10p, -1,59 SDS) pubertesi Tanner evre 1 ile uyumlu idi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Postoperatif 1. günde poliürisi (7,5 cc/kg/saat) olan hastanın idrar dansitesi 1005, plazma sodyum 150 mmol/L olması nedeni ile Diyabetes insipitus tanısı ile desmopressin asetat tedavisi verildi. Takipte bakılan sT4: 0,47 ng/dL (0,61-1,38), TSH: 0,917 mUI/L (0,34-5,6), ACTH <5 ng/L, kortizol <0,4 ug/dL (6,7-22,6) olan hastaya santral hipotiroidi ve adrenal yetmezlik tanısı ile Na L- tiroksin ve hidrokortizon tedavileri başlandı. Postoperatif 4. gününde hiponatremisi (sodyum 127 mmol/L) olan hastanın oligürisi (0,5 cc/kg/gün) gelişti. Desmopressin tedavisi kesilerek, sıvı kısıtlaması (800 cc/m2/gün) yapılan hastanın kontrol sodyumu 116 mmol/L geldi. Sıvı kısıtlaması ve sodyum defisit tedavisine rağmen 4 gün boyunca sodyum düzeyi 112-116 mg/dl olan ve eşlik eden başağrısı, bulantı şikayeti olan hastaya ailesinden onam alınarak tolvaptan 10 mg oral tek doz verildi. Tolvaptan sonrası 1. saatte poliürisi başlayan hastanın 7. saatte bakılan kontrol sodyumu 128 mmol/L, 15. saatte 139 mmol/l geldi. Tolvaptan sonrası ilk 24 saatte 6,4 cc/kg/saat idrar çıkışı oldu. Hastada ilaca bağlı klinik şikayet görülmedi. Tekrar tedavi ihtiyacı olmadı, sodyum düzeyi postoperatif 11. güne kadar stabil seyreden hastanın diyabetes insipitus kliniği gelişmesi üzerine desmopressin asetat tedavisi tekrar başlandı.

Tartışma
İntrakranial kitle operasyonu sonrası görülebilen trifazik reaksiyonun bir parçası olan uygunsuz ADH sendromuna bağlı uzun süren ciddi hiponatremiler karşımıza çıkmaktadır. Bu vakalarda çoğu zaman sıvı kısıtlaması ile klinik bulgular düzelmekte, bir kısım hastada ise sodyum desteğine rağmen düzelmeyen semptomatik hiponatremi olabilmektedir. Klinik deneyim yetersiz olmakla birlikte çocuklarda tek doz tolvaptan sonrası dramatik yanıt alındığını gösterilen vakalar vardır. Bizim hastamızda da tek doz 10 mg tolvaptan sonrası hiponatremide hızlı bir düzelme olmuş ve hiç bir yan etki görülmemiştir. Sonuç olarak seçilmiş vakalarda dirençli ve semptomatik hiponatremi ile seyreden uygunsuz ADH sendromunda tolvaptan tedavisi bir seçenek olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Uygunsuz ADH sendromu, Tolvaptan, Hiponatremi

P2-067 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Subkutan yağ dokusu nekrozuna sekonder ciddi hiperkalsemi ve akut böbrek hasarı birlikteliği

Ayça Selda Altincik[1], Tülay Becerir[2], Bayram Özhan[1], Selçuk Yüksel[2]
[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,Denizli
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Denizli

Subkutan yağ dokusu nekrozu (SYDN), cilt altı plak ve nodüllerle karakterize, nedeni tam bilinmeyen bir pannikülit olup, genellikle doğum travması, intrauterin asfiksi gibi iskemik hasarlanması olan, hipotermi tedavisi alan yenidoğanlarda görülür. Sıklıkla kendiliğinden gerilese de, hipoglisemi, anemi, trombositopeni, hipertrigliseridemi ve hiperkalsemi gibi metabolik komplikasyonlara neden olabilir. Bu sunumda asfiktik doğum öyküsü olan, hipotermi tedavisi ardından ciddi ve tedaviye dirençli hiperkalsemi ve akut böbrek hasarı gelişen SYDN'lu bir olgu sunulmuştur. Kırkbeş günlük kız hasta, kilo alamama ve doğum ağırlığına ulaşamama nedenli hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde, otuzyedi yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 38 hafta 5 günlük olarak, C/S ile, 4200 gr ağırlığında doğduğu, hipoksik doğum öyküsü nedeniyle dış merkezde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılıp hipotermi tedavisi uygulandığı, bu dönemde iki kez konvulziyon geçirdiği ve levatirasetam başlandığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde ağrılığı 4300 gr (10p), boy:58 cm(10p), baş çevresi:35cm (<3p) olup, genel durumu iyi, sistem bakıları olağandı. Sırtında, sağ kalçada ve sol diz medialinde ciltte ele gelen sert nodüller mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde serum kalsiyum 20 mg/dl, fosfor 4.75 mg/dl, alkalen fosfataz 140 IU/l, albumin 3.4 mg/dl (N:3,5-5,2), 25-hidroksi vitamin D (N:10-80) ng/ml, PTH 2.18 ng/L, 1,25 (OH)2 vitamin D 26 ng/L (normal), aspartat aminotransferaz 52 U/L, alanin aminotransferaz 11 U/L, BUN 14mg/dL, kreatinin 1.15 mg/dL, Mg 2.34 mg/dL, spot idrar kalsiyum/kreatinin 0.42 mg/mg olarak saptandı. Deri lezyonlarından yapılan biyopsi sonucu pannikülit ve subkutan yağ nekrozu ile uyumluydu. Renal ultrasonografisi bilateral böbrek parankim ekojeniteleri grade II artmış, nefrokalsinoz açısından şüpheli olarak yorumlandı. Bu bulgular ile subkutan yağ nekrozuna ikincil hiperkalsemi düşünülerek hiperhidrasyon (150 cc/kg/g) ve furasemid tedavisi başlandı, ardından kalsiyum değerlerinin kritik düzeyde olması nedenli 0.25 mg/kg/gün pamidronat, 3 gün uygulandı. İzlemde kalsiyum değerleri tedrici azalarak, yatışının 7. Gününde 9.37 mg/dL'e, kreatinin:0.73 mg/dl'e geriledi. Bu esnada eş zamanlı serum magnezyum 1.3 mg/dL ve fosfor 2.8 mg/dL'e kadar düştü. Oral magnezyum ve fosfor replasmanı yapıldı. Mikrosefalisi nedenli TORCH serolojisi tarandı, CMV IgM pozitifliği saptandı. Koryoretiniti yoktu, kranial görüntülemesi normaldi. Oral beslenme ile tartı alımı yeterli, diürezi normal olan olgu, böbrek fonksiyon testleri ve kalsiyum kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi. SYDN'e ikincil hiperkalsemi deri lezyonlarının çıkmasından sonra altı aya kadar görülebilir ve böbrekler, perikard ve beyinde metastatik kalsifikasyonlara, yaşamı tehdit eden aritmiye neden olabilir. Etiyolojisinde nekrotik yağ hücrelerinden kalsiyum salınması, makrofajlarda yapımı artan 1,25-(OH)2 vitamin D3'ü suçlanmıştır. Olgumuzda bu açıdan istenen 1,25-(OH)2 vitamin D3 normal, PTH baskılı saptanmış olup, bilateral nefrokalsinoz şüphesi mevcuttu. Hiperkalsemiye sekonder olduğu düşündüğümüz akut böbrek hasarı olması, literatürde bildirilen vakalardan farklı yönünü oluşturmaktaydı. Pamidronat tedavisine yanıt veren olguda, tedaviye bağlı olduğunu düşündüğümüz hipomagnezemi ve hipofosfatemi gelişmişti. Olgu nadir görülmesi ve tedavi tecrübelerinin paylaşılması amaçlı sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: bifosfanat, hiperkalsemi, subkutan yağ nekrozu

P2-069 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Hipomagnezeminin Nadir Bir Nedeni: Familyal Hipomagnezemi, Hiperkalsiüri ve Nefrokalsinozis

Ayşegül Ceran, Zeynep Şıklar, Elif Özsu, Zehra Aycan, Rukiye Uyanık, Meliha Esra Bilici, Sirmen Kızılcan Çetin, Merih Berberoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Giriş

Hipomagnezemi; hafif nöromuskuler hipereksitabilite durumlarından acil tıbbi müdahale gerektiren konvülsiyon, delirium, koma gibi durumlara veya hayatı tehdit eden aritmilere sebep olabilir. Bu komplikasyonlar izole hipomagnezemi nedeniyle veya sebep olduğu hipokalsemi, hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları nedeniyle gelişebilir. Hipomagnezemi, hipokalseminin nadir ancak önemli nedenlerinden biridir.
"Familyal Hipomagnezemi, Hiperkalsiüri ve Nefrokalsinozis (FHHNK)"; kalsiyum ve magnezyumun renal geri emiliminden sorumlu Claudin 16 ve 19 proteinlerini kodlayan genlerin mutasyonu ile meydana gelen, otozomal resesif, çok nadir bir hastalıktır. Hipomagnezemi, hipermagneziüri, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ile karakterize olup genellikle erken çocuklukta bulgu verir ve ilerleyen dekatlarda son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır.
Burada hipokalsemik konvülsiyon ile başvuran, aile öyküsü, klinik ve laboratuvar verileri ile FHHNK tanısı düşünülen bir olgu sunulmuştur.

Olgu
İki aylık erkek hasta, konvülsiyon geçirme şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde; 34+4 hafta, 2370 g olarak doğduğu, anne ve babasının birinci derece kuzen olduğu; annenin böbrek taşı düşürme; babanın ise hipertansiyon ve hiperkalsiürisinin olduğu belirlendi. Hastanın fizik muayenesinde; boy: 51 cm, VA: 3750 gr, %VKİ: 96, BÇ: 40 cm, ön fontanel: 3x3 cm idi. Laboratuvar incelemesinde hipokalsemi (Ca: 6,75 mg/dl), hipomagnezemi (Mg: 0,34 mg/dl) ve hiperkalsiüri (spot idrar Ca/kre: 1,85) saptandı. PTH: 14,3 pg/ml (N:12-88), albümin: 3,2 gr/dl, P: 6,5 mg/dl, ALP: 418 U/L olup 25OHD3 düzeyi (27 mikrogr/L) ve diğer laboratuvar değerleri normaldi. Hastaya iv kalsiyum ve magnezyum replasmanı başlandı. Mevcut bulgularla öncelikle FHHNK düşünülen hastada, 24 saatlik idrarda fraksiyone Mg atılımı %13,3 ile yüksek ölçüldü. Glomerüler filtrasyon hızı 76,5 ml/dk/1,73 m² idi. Renal ultrasonografide bilateral grade 2 pelvikalisiyel dilatasyon dışında bulguya rastlanmadı. CLDN16 ve CLDN19 gen dizi analizi gönderildi. Eşlik edebilecek göz bulguları açısından yaptırılan göz muayenesi normaldi. Annesinde de hiperkalsiüri ve sınırda hipomagnezemi saptandı. İntravenöz kalsiyum ve magnezyum replasmanı ile elektrolitleri normal düzeye (Ca: 9,54 mg/dl, P: 5,5 mg/dl, PTH: 67 pg/ml, Mg: 1,02 mg/dl) getirildikten sonra oral 35 mg/kg/gün elementer kalsiyum, 75 mg/kg/gün elementer magnezyum ve 400 IU/gün D vitamini ile taburcu edildi. İzleminde fizik incelemesi, nöromotor gelişimi ve laboratuvar verileri normal seyreden hastanın kalsiyum tedavisi kesilerek oral Mg sitrat ile tedavisi sürdürüldü.

Sonuç
FHHNK hipomagnezeminin nadir, ancak nefrokalsinozis ve ilerleyici böbrek yetmezliğine sebep olması nedeniyle, önemli bir nedenidir. Özellikle akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde hipokalsemi, hiperkalsiüri ve ilişkili komplikasyonlarla başvuran hastalarda; akla getirilmelidir. Erken tanı komplikasyonların erken belirlenmesi ile tedavinin optimal düzeyde sürdürülmesini mümkün kılabilecek ve uygun genetik danışmanlık verilmesi sağlıyabilecektir.

Anahtar Kelimeler: ailesel hiperkalsiüri, hipokalsemi, hipomagnezemi

P2-070 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Hiperinsülinemik hipogliseminin nadir bir nedeni: Kabuki Sendromu

Onur Akın[1], Mina Mısırlıgil[2], Yılmaz Yıldız[3], Sevinç Odabaşı Güneş[1], Mutluay Arslan[4], Bülent Ünay[4]
[1]Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Ankara
[2]Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara
[3]Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizması Kliniği, Ankara
[4]Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara

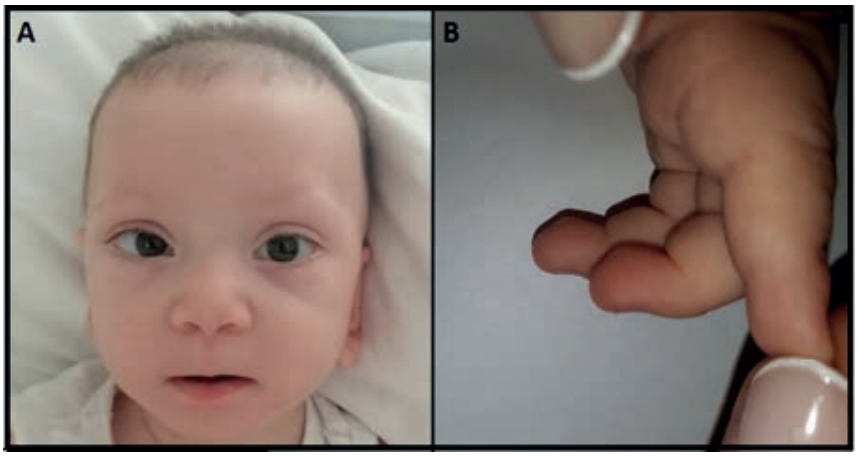
Kabuki sendromu nöromotor gelişim geriliği, yüz ve iskelet anomalileri ile karakterize bir hastalıktır. KMT2D genindeki otozomal dominant mutasyonlar Kabuki Sendromu 2'ye (KS2), KDM6A genindeki X'e bağlı dominant mutasyonlar ise Kabuki Sendromu 1'e (KS1) neden olur. Bu hastalarda konjenital hipotiroidizm, epilepsi ve nadiren hipoglisemi de görülebilmektedir. Hipoglisemi görülen hastalar ise genellikle KMD6A mutasyonunu taşımaktadır.

9 aylık kız hasta evde geçirdiği nöbet sonrası postiktal dönemde uykuya meyil ile acil servisimize başvurdu. Özgeçmişinde 32. gebelik haftasında 2450 g olarak doğduğu, prematürite nedeniyle dış merkezde hospitalize edildiği, bu dönemde hiperinsülinizme bağlı hipoglisemi saptandığı, bir dönem diazoksit kullandığı, daha sonra geçici hiperinsülinizm olduğu düşünülerek tedavinin kesildiği öğrenildi. Hastanın postiktal dönemi sonrası yapılan fizik muayenesinde hipotoni, hafif fasiyal dismorfi, 5. parmaklarda brakidaktili, belirgin parmak boğumları ve sistolik üfürüm saptandı. Biyokimyasal tetkikleri ve EEG sonuçları normal olarak değerlendirildi. Hastanın özgeçmişinde hipoglisemi öyküsü olması nedeniyle açlık testi uygulandı. Test sırasında konvülziyon gelişti, bu sırada yapılan tetkiklerde kan şekeri 24 mg/dl, insulin 1.94 mIU/l, C-peptid 0.94 ng/ml, büyüme hormonu 11 ng/mL, anti-insülin antikoru 4.2 IU/ ml, kortizol 19.8 μg/dl, ACTH 9.3 pg/ml olarak saptandı. Karnitin-açil karnitin ile organik asit analizleri normaldi. Hastada hiperinsülinemik hipoglisemi olduğu düşünüldü. Dismorfik bulguları da göz önüne alınarak Kabuki Sendromuna yönelik genetik analiz yapıldı. Heterozigot KMT2D geninde frameshift mutasyon (c.2579del, p.Leu860Argfs*70) saptandı.

Kabuki sendromlu hastalarda epilepsi ve diğer nörolojik bulgular görülebilmektedir. Nadir de olsa nörolojik bulguların nedeni hipoglisemi olabilir. Nörolojik bulgularla başvuran KS'li hastalarda hipogliseminin saptanması ve önlem alınması bu bulguların ilerlemesinin önüne geçebilir. Ayrıca hipoglisemi saptanmış hastalarda belirgin olmasa bile dismorfik bulgular mevcutsa KS düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: hiperinsülinizm, hipoglisemi, kabuki, konvülziyon

yüz ve belirgin parmak boğumları



P2-071 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

9p Delesyon Sendromu ve Hiperinsülinemik Hipogliseminin Nadir Bir Nedeni

Ayşegül Ceran[1], Zeynep Şıklar[1], Kash Patel[2], Andrew Hattersley[2], Elif Özsu[1], Zehra Aycan[1], Rukiye Uyanık[1], Meliha Esra Bilici[1], Sirmen Kızılcan Çetin[1], Merih Berberoğlu[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara
[2]Institute of Clinical and Biomedical Sciences, University of Exeter, United Kingdom

Giriş
9p delesyon sendromu; otozomal dominant geçişli, çok nadir görülen bir sendromdur. Başlıca fenotipik özellikleri; kraniyofasiyal dismorfik bulgular (trigonosefali, orta yüz hipoplazisi, hipertelorizm, epikantus, küçük palpebral fissürler, düz burun köprüsü, düşük-malforme ve arkaya dönük kulaklar, uzun filtrum, kısa boyun vb.), hipotoni, gelişme geriliği ve mental retardasyondur. Bunların yanısıra çoklu sistemik anomaliler de gözlenebilir. Sendromun klinik bulguları oldukça geniş olup, genotip-fenotip ilişkisi henüz netleştirilememiştir. Çok yeni olarak bazı olgularda hiperinsülinemik hipoglisemi görülebileceği bildirilmiştir. Burada hiperinsülinemik hipoglisemi tanısıyla izlenen, bilinen hiperinsülinizm genlerinde mutasyon saptanmamış olan, izleminde 9p delesyonu tanısı alan bir olgu sunulmuştur.
Olgu
On üç aylık erkek hasta, hipoglisemi etyolojisi araştırılmak üzere kliniğimize başvurdu. Öyküsünde; ebeveynler arasında akrabalık olmadığı, 37 hafta, 3000 gram doğduğu; postnatal 1. gününde hipoglisemik konvülsiyon geçirdiği ve steroid tedavisi verildiği; 1 yaşında kusma, ishal ve konvülsiyon geçirme şikayetleri sırasında kan glukozunun 31 mg/dl saptandığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde boy: 76,5 cm, boy SDS: 0,61, VA: 10,6 kg, %VKİ: 101, BÇ: 45,9 cm (-1,04 SDS), silik dismorfizm bulguları (epikantus, uzun filtrum, ince üst dudak, kısa boyun, geniş aralıklı meme uçları), hipopadias, hipotonisite ve hafif derecede nöromotor geriliği mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; açlık kan şekeri: 47 mg/dl, insülin: 5,1 mikroU/mL, büyüme hormonu: 9,4 ng/ml, kortizol: 11,85 mikrogr/dl olarak saptandı. Glukagona abartılı kan glukozu yanıtı olan olguya hiperinsülinemik hipoglisemi tanısıyla diazoksid tedavisi (4,38 mg/kg/gün) verildi. Genetik incelemede hiperinsülinizme yol açan 16 gende patojenik değişiklik saptanmadı. İzleminde düşük doz diazoksid tedavi (1,5 mg/kg/gün) ihtiyacı devam eden hastanın, tüm gen analizinde 9p delesyonu saptandı. Ayrıca 9p delesyonu ile ilişkili olarak; kranial MR görüntülemesinde lateral ventriküllerde genişleme ve paryetooksipital kortikal-subkortikal beyaz cevherde gliozis ve atrofi bulguları mevcuttu. Göz muayenesinde miyopi, WISCR testinde hafif derecede mental yetersizlik belirlendi. Eşlik edebilecek anomaliler açısından yapılan kardiyak değerlendirmesi normaldi.
Sonuç
9p delesyon sendromunun klinik spektrumu oldukça geniş olup, her olguda delesyona eşlik eden kromozomal bölgelerin değişken olması nedeniyle farklı klinik bulgular ile karşımıza gelebilir ve hiperinsülinemik hipoglisemi nadir de olsa görülebilir. Bu birliktelikteki nedensel ilişki henüz net olmamakla birlikte, olgumuzda olduğu gibi, fenotip silik olsa da özellikle ek bulguları olan hiperinsülinemik hipoglisemi olgularında 9p delesyonu gibi nadir nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: 9p delesyon sendromu, dismorfizm, hiperinsülinemik hipoglisemi, mental retardasyon

P2-072 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

GNRH1 Geninde Delesyon ile ilişkili Ailesel Hipogonadotropik Hipogonadizm

Berna Eroğlu Filibeli[1], Gönül Çatlı[2], İlkay Ayrancı[1], Hayrullah Manyas[1], Seyran Bulut[1], Bumin Dündar[2]
[1]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH), gonadotropinlerin, seks hormon seviyelerinin düşüklüğü ve pubertenin başlayamaması ile karakterize bir durum olup başlıca Kallmann sendromu ve normosmik İHH olarak ikiye ayrılır. Kızlarda tipik olarak puberte başlangıcına kadar belirti vermez. Erkek infantlarda ise yetersiz virilizasyon sonucu doğumda mikropenis ve inmemiş testis görülebilir ve infantlar cinsiyet gelişim bozuklukları açısından detaylı tetkik edilebilmektedir. İHH'li vakaların yarısında genetik defektlerin yer aldığı ve *GHRH1* gibi bazı mutasyonları tedavi ile geri dönüşümlü olabildiği bilinmektedir. AMAÇ: Normosmik idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH) ön tanısıyla izlenen ve genetik analiz sonucunda Gonadotropin Releasing Hormone 1 geninde (GNRH1) homozigot varyant saptanan iki kardeş olgunun klinik özellikleri sunulmuştur. Olgu 1: Yirmi altı aylık erkek hasta mikropenis nedeniyle başvurdu. Özgeçmişinden, zamanında 3500 gram ağırlığında doğduğu ve iki aylıkken inmemiş testis nedeniyle opere edildiği öğrenildi. Soygeçmişinden, anne ve baba arasında ikinci derece akrabalık olduğu saptandı. Fizik muayenesinde, ağırlık 0,46 SDS, boy -0,13 SDS, gergin penis boyu 2 cm (-2,5 SDS: 2,9 cm), testisler bilateral skrotumda 0,5ml olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde, FSH <0,1 IU/L (N, 0,1-4,3), LH <0,1 mIU/mL (N<0,1), total testosteron <20 ng/dL (N<20), 17 OH progesteron 1,4 ng/mL (N<2ng/mL), kortizol (08:00) 8 μg/dL (N, 7-20), sT4: 0,88 (N, 0,54-1,24), TSH: 2,1mIU/L (N, 0,34-5,6) olarak saptandı. Karyotip 46 XY bulundu. Hastanın son muayenesinde; 11,5 yaş, ağırlık 1,59 SDS, boy 1,23 SDS, gergin penis boyu 4 cm (-2,5 SDS: 3,7 cm), her iki testis 1 ml skrotumda, pubik kıllanma Tanner evre 1 ve laboratuvar incelemesinde, FSH <0,2 IU/L (N, 0,1-4,3), LH 0,1 mIU/mL (N<0,1), total testosteron 17,7 ng/dL (N<20), idi. Olgu 2: Birinci olgunun ablası olan 15 yaşında kız hasta adet görememe şikayetiyle başvurdu. Özgeçmişinden, zamanında 3500 gram olarak doğduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde, ağırlık 0,1 SDS, boy 0,39 SDS, VKİ -0,08 SDS, puberte Tanner evre III ile uyumlu ve diğer sistemler normaldi. Laboratuvar incelemesinde; FSH 0,23 IU/L (N, 3,5-12,5), LH <0,1 mIU/mL (N, 2,4-12,4), estradiol 18,42 pg/mL (N, 12,5-166), prolaktin 19,5 ng/mL (N, 4,79-23,3), sT4: 0,71 (N, 0,54-1,24), TSH: 2,8 mIU/L (N, 0,34-5,6), kortizol (08:00) 8,3 μg/dL (N, 7-20) olarak saptandı. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 13,5 yaş ile uyumluydu. Pelvik USG'de uterus 44x9x15 mm, sağ over 1,4 mL ve sol over 1,1 mL olarak değerlendirildi. LHRH testine prepubertal yanıt alındı. Hipofiz MR görüntülemesi ve DEXA z skoru normal olarak raporlandı. Hastaya transdermal düşük dozda östrojen tedavisi başlanarak kademeli olarak artırıldı, tedavinin 2. yılında progesteron eklendi. Olfaktometre Testleri: Her iki olgunun objektif ve subjektif koku testleri normosmik olarak değerlendirildi. Moleküler genetik analiz: Her iki olguda *GHRH1* geninde, daha önce tanımlanmış, çerçeve kayması ve erken stop kodona yol açan c.99delA homozigot varyant saptandı. Anne ve baba aynı varyant için heterozigot idi. SONUÇ: *GHRH1* mutasyonları normosmik İHH'nin çok nadir bir nedenidir. Günümüze kadar *GHRH1* geninde çok az sayıda mutasyon bildirilmesine rağmen homozigot c.99delA delesyonu daha önce farklı etnik kökenlere sahip IHH'li dört aileden beş olguda raporlanmıştır. c.99delA delesyonu bu beş olgunun tamamında ağır ve komplet HH kliniğine yol açmıştır. Bu rapor ile ilk defa *GHRH1* homozigot mutasyonlarının inkomplet HH ile de ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: hipogonadotropik hipogonadizm, normosmi, {GHRH1} geni

P2-075 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Çoklu hipofiz hormon eksikliğinin nadir bir nedeni: Germinom

Can Aydın, Enver Şimşek
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

GİRİŞ
Çoklu hipofiz hormon eksikliği(ÇHHE); 2 veya daha daha fazla hipofiz hormonunun eksik olması durumudur. ÇHHE edinsel veya konjenital olarak oluşabilir. Edinsel nedenler arasında beyin tümörleri vardır ve bu tümörlerden biri de nadir görülen germinomlardır. Bu olguda çoklu hipofiz hormon eksikliğine neden olan germinom sunulmuştur.

OLGU
On yaş 9 aylık kız hasta halsizlik, iştahsızlık, büyüme geriliği, bacak ağrısı, çok idrara çıkma ve çok su içme şikayeti ile getirildi. Öyküsünden 1 ay kadar önce büyüme geriliği, bacak ağrısı ve halsizlik şikayeti ile dış merkeze başvurduğu, santral hipotiroidi saptanarak levotiroksin tedavisi başlandığı ve tedavi sonrası poliüri ve polidipsi şikayetlerinin de başladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; ağırlık: 30 kg(-1,03 SDS), boy: 139,5 cm(-0,6 SDS), boya göre vücut ağırlığı: %94, nörolojik sistem ve diğer sistem muayenesinde özellik yoktu. Laboratuar tetkiklerinde; glukoz 78 mg/dl, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, sT4 1,33 ng/dl, TSH 0,106 μIU/ml, kortizol 1,3 mcg/dl, ACTH 12,81 pg/ml, FSH 3,85 mIU/ml, LH 1,41 mIU/ml, estradiol <5 pg/ml, idrar dansitesi 1000, serum osmolaritesi 286 mmol/kg, idrar osmolaritesi 81 mmol/kg, spot idrar kalsiyum/kreatinin 0,1 mg/gr, spot idrar sodyumu 12 mEq/L idi.
Tablo 1: Su kısıtlama testi
Test Öncesi Test Sonrası
Serum sodyum 141 mEq/L 150 mEq/L
Serum osmolaritesi 269 mmol/kg 304 mmol/kg
İdrar osmolaritesi 79 mEq/L 212 mEq/L

Tablo 2: Desmopressin testi
Desmopressin sonrası idrar dansitesi
0. saat 1004
4. saat 1018

Tablo 3: Düşük doz ACTH testi
ACTH Kortizol
0. dakika 12,81 pg/ml 1,13 mcg/dl
30. dakika 7,78 mcg/dl
60. dakika 9.59 mcg/dl

Hastaya bu sonuçlarla santral hipotiroidi, santral adrenal yetmezlik ve santral diabetes insipidus tanıları konuldu. Etyolojiye yönelik hipofiz MR görüntülemesi yapıldı. MR görüntülemede hipofiz sapında 3,7 mm lik kist ve nörohipofiz intensitesinde kayıp dışında özellik saptanmadı. 1 yıl sonra yapılan hipofiz MR görüntülemede 3,5x3 cm lik supresellar yerleşimli kitle saptandı saptandı. Kitle cerrahi olarak çıkarıldı. Kitlenin histopatolojik incelemesinde germinom olduğu gösterildi, radroterapi ve kemoterapi verildi.
TARTIŞMA
Germinomlar sıklıkla pineal ve suprasellar bölgede yerleşirler. Suprasellar bölgeye yerleşen germinomlar hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek endokrin sorunlara yol açabilir. Germinom gibi intrakranial tümörler görüntüleme yöntemleri ile saptanmadan yıllar önce hipofiz hormon eksiklikleri ile karşımıza çıkabilir. ÇHHE etyolojisine yönelik yapılan görüntüleme yöntemleri tanı anında normal olsa bile belli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: çoklu hipofiz hormon eksikliği, germinom, santral diabetes insipidus

hipofiz MR

olgunun 1 yıl sonraki hipofiz MR görüntülemesi

su kısıtlama testi

	test öncesi	test sonrası
Serum sodyum	141 mEq/L	150 mEq/L
Serum osmolaritesi	269 mmol/kg	304 mmol/kg
İdrar osmolaritesi	79 mEq/L	212 mEq/L

desmopressin testi

0. saat	1004
4. saat	1018

idrar dansitesi

düşük doz ACTH testi

	ACTH	kortizol
0. dakika	12,81 pg/ml	1,13 mcg/dl
30. dakika		7,78 mcg/dl
60. dakika		9.59 mcg/dl

P2-076 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diğer hastalıklar]

Santral Diyabetes İnsipidus ve Hiponatremi Birlikteliği

Murat Karaoğlan, Emel Hatun Aytaç, Ahmet Yıldırım, Mehmet Keskin
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Diyabetes insipidus artmış kan azalmış idrar osmolaritesini yoğunlaştırma yeteneğine ikincil poliüri, polidipsi ve hipernatremi ile giden çocukluk çağının nadir görülen bir hastalığıdır. Biz özgün klinik yakınmalar yanında eşlik eden hiponatremi ile tanı ve ayırıcı tanı güçlüğü yaratan bir diyabetes insipidus olgusunu sunuyoruz. Giriş Sıvı elektrolit dengesi çok sayıda bileşeni olan oldukça karmaşık ardışık ve eşgüdümlü bir süreç ile sağlanır.. ADH'nın sentez/sekresyonunda azalma, etkisinin inhibisyonu ya da reseptör düzeylerinde işlevsellikteki kayıplar idrarın yoğunlaştırma yeteneğindeki kayba ikincil gelişen poliüri ve polidipsi ile birlikte hipernatremi ile sonuçlanır. OLGU: 20 aylık erkek hasta, çok su içme çok idrara çıkma şikâyeti ile başvurdu. Öyküden 4 ay önceden başlayan 4lt'ye varan sürekli su içme isteği çok idrar yapma, ateş, kilo kaybı, huzursuzluk olduğu öğrenildi. Özgeçmişinden 38 haftalık gebeliğin ardından sectio ile 3000 gr olarak sorunsuz bir doğum öyküsü alındı. Olgunun 14. aydan sonra gelişiminin durduğu, bulguların başlamasının birkaç ay öncesinden bir düşme öyküsü alındı. 13 aylık iken destekli yürümeye başlayan hasta halen yardımsız yürüyemiyor imiş. Soy geçmişinde ilişkili bir hastalık açısından özellik saptanmadı. Fizik bakıda genel görünüm halsiz, huzursuz ve dehidrate görünümde idi. Boy 84cm (25-50p/-0.33 SDS), kilo 10.2kg (<3p/-2.1 SDS), baş çevresi 49 (50-75p/0.48SDS) ölçüldü. Kalp tepe atımı 148/dk TA: 80/50 mm/Hg idi. Fizik bakıda gelişme basamaklarındaki gerilik dışında başka patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuar bakısında: Na 128mEq/l, K 4.5mEq/L BUN 9 mg/dl, ürik asit 2.6 mg/dl, glukoz 86mg/dl idrar Na 12mEq//l. Kan osmalaritesi 267mOsm/kgH2O idrar osmalaritesi 35 mOsm/kgH2O, idrar dansitesi 1005. Hormonal değerlendirme: renin ve aldosteron normal serum ADH 3.8pmol/L (normal>13 pmol/l) TFT normal, kortizol 4.77 ug/dl, ACTH 34 ng/L kortizol/ACTH 4.1 (nmol/L cinsinden çevrilmiş). Su kısıtlama testi yapılan hastanın 5. Saatteki sonuçları aşağıdaki gibi saptandı: Na: 130 mEq/l, İdrar osmalaritesi 220 mOsm/kgH2O, idrar dansitesi 1010, kan osmolaritesi 272 mOsm/kgH2O. İzlem: Hastaya hiponatremiden kaynaklanacak su toksisitesinden sakınıldığı için desmopressin uygulanmadı. Çekilen hipofiz ve kraniyal MRI'da hipofiz yüksekliği 3mm, nörohipofiz sinyali bulunmakla birlikte normalden küçük izlendi. Lateral ventriküllerde atrofiye ikincil değişiklikler izlendi. Hiponatreminin eşlik eden hastalıklara ikinicil olabileceği düşünüldü. Bu bulgularla hastada santral DI düşünüldü. Su kısıtlama testinden 3 gün sonra desmopressin başlandı. Tedavinin 24 saat sonra alınan değerle aşağıdaki gibi saptandı: Na 134 İdrar osmolaritesi 440 idrar dansitesi 1021, kan osmolaritesi 286. İzlemlerde kan Na, idrar ve kan osmalaritesi normal aralıklarda seyretti. Uyarı testleri uygulamadı ancak Basal kortisol/ACTH >3 değeri ile Hiponatreminin santral adrenal yetmezliğe bağlı olabileceği düşünüldü. Hastaya kontrolde hidrokortizon başlandı. 15 gün sonra ve tekrarlayan kontrollerde Na 137-140 değerlerine ulaştı. Olgu poliendokrinopati açısından değerlendirildi. Ancak diğer endokrin organ tutulumu açısından kanıt bulunamadı. Tartışma ve SONUÇ: Sıvı elektrolit dengesinin karmaşık doğası nedeni ile diyabetes insipidus olguları olağan klinik belirtilerin dışında farklı bulgularla başvurabilir. Olağandışı bulguların varlığında her olgu eşlik edebilecek diğer bozukluklar açısından taranmalıdır. Sonuç olarak; Dİ'e eşlik eden hiponatreminin olası nedenlerinden birisi olarak adrenal yetmezliğin taranması gerektiğini önermekteyiz

Anahtar Kelimeler: Diyabetes insipidus, adrenal yetmezlik, hiponatremi

P2-077 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Myastenia Gravis ve Tip 1 Diyabetus Mellitus

Elif İzci Güllü, Jamala Mammadova, Leyla Akın, Hasan Murat Aydın
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ: Tip 1 diyabet pankreatik beta hücrelerin yıkımı ile karakterize organ spesifik bir otoimmün hastalıktır. Otoimmün tiroid hastalıkları, adrenal hastalıklar, çölyak hastalığı ve bağ dokusu hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıklar Tip 1 diyabet ile birlikte görülebilirken myastenia gravis ve Tip1 DM birlikteliği oldukça nadir görülmektedir. Cathepsin L2 geni de erken dönem MG ve Tip1 DM ile ilişkili bulunmuştur. Burada oldukça nadir görülen myastenia gravis tanısı ile takip edilen ve Tip1 diyabet tanısı koyulan bir vaka sunulacaktır.

OLGU: Çocuk Nöroloji bölümünde 3 yaşından bu yana oküler myastenia gravis tanısı ile takipli 16 yaşında kız hasta; Prednizolon kullanırken kan şekeri yüksekliği olması üzerine kliniğimize danışıldı. Ağustos 2019'dan beri göz kapağında düşüklük olduğu için 2,5 aydır prednizolon 10 mg/gün kullanan hastanın kontrolde bakılan glukoz değeri 386 mg/dl saptandı. Geriye dönük anamnezi sorgulandığında son bir aydır çok su içme ve sık idrara çıkma şikayeti ile birlikte 3 kilo kaybı olduğu görüldü. Hastanın başvuru esnasında bakılan kan gazında pH: 7,38, HCO3: 20,7mmol/L, Baz Açığı: -4,2 olup idrarda keton pozitif olup serum insülin < 2 μIU/ml, C-peptid: 0,724 ng/ml, HbA1C: %11,2'dir. Anti-GAD 377,25 IU/ml (0-10) bulundu. Hastada bu bulgularla tip 1 diyabet tanısı koyularak insülin tedavisi başlandı.

SONUÇ: Bu olguda oldukça nadir görülen myastenia gravis ve Tip 1 diyabet birlikteliğine dikkat çekmek istedik. MG tanılı hastalarda hastalığı kontrol altında tutmak için kullanılan steroid çoğu zaman kan şekeri yüksekliğine sebep olabilmektedir fakat bu hastalarda diğer bir otoimmün hastalık olan Tip 1 diyabet de gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Myastenia Gravis, diyabetus mellitus, Hiperglisemi

P2-079 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 diyabetli hastalarda çölyak sıklığı ve çölyak ile ilişkili antikor durumu

Edip Unal[1], Meliha Demiral[1], Hüseyin Demirbilek[2], Mehmet Nuri Özbek[1]
[1]Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Genel popülasyonda çölyak hastalık (ÇH) prevalansı % 0,3 ile % 1 arasında olduğu tahmin edilirken, Tip 1 DM'li hastalarda ÇH prevalansının çocuk ve ergenlerde % 1 ile % 10 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Bu nedenle tip 1 DM tanısı esnasında, normal serum Ig A ile birlikte doku transglutaminaz Ig A(DTG IgA) düzeyi bakılması ve asemptomatik olgularda 2 yıl içinde ve 5 yıl sonra, semptom varsa veya birinci derece akrabasında çölyak varsa daha sık aralıklarla tarama yapılması önerilmektedir. Tip 1 DM'li hastalarda asemptomatik çölyak hastalığının taranması diyabet metabolik kontrolünün daha iyi olmasına ve çölyak ile ilişkili uzun dönem komplikasyonlarınının önlenmesine olanak sağlayabilir. Bu çalışmadaki amacımız tip 1 DM'li hastalarda biyopsi ile kanıtlanmış ÇH sıklığı ile anti- DTG IgA düzeyinin kendiliğinden düzelme sıklığını belirlemektir. Ayrıca hem çölyak serolojisinin spontan normalizasyonu hem de biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığını öngören faktörlerin varlığını araştırmaktır. Metodlar: Kliniğimizde son 10 yıldır tip 1 DM tanısıyla izlenen toplam 779 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, anti-DTG IgA düzeyleri ve endoskopi yapılan hastaların biyopsi sonuçları kaydedildi. Anti-DTG IgA düzeyi >18 IU/mL olanlar çölyak serolojisi pozitif olarak kabul edildi. Anti-DTG IgA düzeyi pozitif iken zaman içinde negatif olması çölyak serolojisinin spontan normalizasyonu olarak değerlendirildi. Serolojik otoantikor titreleri, normalin üst sınırının katları olarak kaydedildi. Hastanın endoskopik biyopsi sonuçları Marsh skorlamasına göre değerlendirildi. Marsh skoru 2 ve 3 olanlar biyopsi ile kanıtlanmış ÇH, Anti-DTG IgA pozitif ancak Marsh skoru 0 ve 1 olanlar potansiyel ÇH olarak değerlendirildi. SONUÇLAR: Çalışmaya 412'si (% 52.9) kız olmak üzere toplam 779 hastanın dosyası incelendi. Toplamda 668 hastanın anti-DTG-IgA düzeyi bakılmıştı ve 103 hastada (% 15.4) pozitiflik saptandı. Bu hastaların 24'ünde (% 23.3) spontan normalizasyon, 11'inde (% 10.7) fluktasyon ve 68'inde (% 66) kalıcı pozitiflik gösteren çölyak serolojisi saptandı. Kalıcı serolojik pozitiflik gösteren 68 hastanın 53'üne (%77.9) endoskopi ile biyopsi yapıldı ve bunların 46'sında (% 86.8) biyopsi ile kanıtlanmış ÇH tanısı konuldu. Kanıtlanmış ÇH sıklığı % 6.9 (46/668) olarak tespit edildi. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olanlarda tanı esnasındaki ağırlık, boy ve BMI SDS, çölyak negatif saptanan gruba göre daha düşük idi. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olan olguların % 76.1'inde diyabet tanı esnasında serolojik pozitiflik vardı. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH tanısında, normalin üst sınırının katları olarak kaydedilen anti-DTG IgA düzeyi için ROC analizi yapıldı. Anti DTG-IgA düzeyi normalin üst sınırının 11.8 kat kadar yüksek olması biyopsi ile kanıtlanmış ÇH için en iyi duyarlılık (% 93) ve özgünlük (% 90) değerini vermektedir (AUC: 0.95, p= 0.000). Sonuç olarak; Çalışmamızda ÇH için serolojik pozitiflik oranı % 15.4, biyopsi ile kanıtlanmış ÇH sıklığı % 6.9 olarak saptanmıştır. Anti DTG-IgA pozitifliği tespit edilen olguların % 23.3'ünde gluten tüketimine rağmen kendiliğinden düzeldiği tespit edilmiştir. Bu nedenle her serolojik pozitifliğin ÇH olarak değerlendirilip glutensiz diyet verilmesi, DM tanısını kabul etmekte zorlanan çocuk ve aileler için ek bir psikolojik yük getirmektedir. Özellikle Anti DTG-IgA düzeyinin normalin üst sınırının 11 katından daha yüksek olması biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığını tahmin etmede yüksek duyarlılığa sahiptir.

Anahtar Kelimeler: çölyak hastalığı, kendiliğinden düzelme, tip 1 diyabet

P2-080 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Çocuk ve Adölesanlarda prediyabet için en önemli risk faktörleri

Ebru Gök[1], Emre Sarıkaya[1], Dilek Çiçek[1], Leyla Kara[1], Nihal Hatipoğlu[1], Mustafa Kendirci[1], Selim Kurtoğlu[2]
[1]Erciyes Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Memorial Kayseri hastanesi, Kayseri

Obezitenin erken yaşlara kayması obezite ile ilişkili komplikasyonları da erken yaşlara kaydırmıştır. En önemli komplikasyon olan tip 2 diyabete geçiş süreci ve bunu etkileyen risk faktörleri erişkinde belirlenmiş olsa da farklı oranlarda fizyolojik insulin direncinin görüldüğü çocukluk ve ergenlik dönemleri için net değildir. Bu çalışmada çocuk ve adolesanlarda tip 2 diyabet için ön önemli belirleyici olan prediyabet durumunu etkileyen risk faktörleri ve pubertal evreler ile ilişkileri incelenmiştir. Çalışmaya son 2 yılda kliniğimize fazla kilo ve obezite ile başvuran ve oral glukoz tolerans testi yapılan 10-18 yaş arası (ortalama:13.83±1.99 yaş) toplam 233 çocuk (%55.4 kız) alınmıştır. Olguların ailelerinde diyabet öyküsü, doğum kiloları, başvuru anındaki antropometrik ölçümleri, vucut kitle indeksleri ve standart sapmaları (VKI, VIK-SD) açlık kan şekeri (AKŞ), insulin, HbA1C düzeyleri, lipid düzeyleri ve OGTT'de bakılan glukoz ve insulin düzeyleri değerlendirmeye alınmıştır. SONUÇLAR: Olguların %82.9'u obez diğerleri ise fazla kilolu idi. Pubertal evrelere göre dağılımları; %7 Tanner ever 1, %11.7 evre 2, % %10.4 evre 3, %18,3 evre 4 ve %52.6 evre 5 idi. Olguların %64.5'inde hafif-orta derece akantozis nigrikans vardı. HOMA-IR değerine göre insulin direnci oranı %79.7 idi. OGTT'ye göre %3.9'unda bozulmuş açlık glukozu (BAG), %17.8'inde bozulmuş glukoz toleransı ve %1.3'ünde diyabetes mellitus vardı. BAG ve BGT olan olgular prediyabet olarak kabul edildiğinde olguların %20.6'sı bu gruptaydı. OGTT'ye göre prediyabet olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında VKI, VKI-SD, AKŞ, insulin, HOMA-IR, HbA1c, lipid profilleri açısından fark yokken insulin toplamları açsısından anlamlı fark vardı. Prediyabettlilerde insulin düzeyi daha yüksekti. Pubertal evrelere göre prediyabet olma açısından fark yoktu. Pubertal evrelere göre risk faktörleri karşılaştırıldığında; VKI, VKI-SD değerleri, OGTT'de 60 ve 90. dakika insulin değerleri ve toplam insulin dışında gerek lipid profilleri gerek tüm dakikalardaki glukoz değerleri ve 0, 30,120. dakika insulin değerleri arasında fark yoktu. Prediyabet için en önemli risk faktörünü belirlemek için yapılan lojistik regresyon analizinde yaş ve VKI için düzeltme yapıldığında, lipid düzeyleri, pubertal evre, akantoz varlığı, HOMA-IR değerleri ve OGTT'de toplam insulin düzeyleri arasında sadece insulin toplamları riski belirleyen faktör olarak bulundu. SONUÇ: Tip 2 diyabet için en önemli risk faktörü olan prediyabet durumunun çocuk ve adolesan dönemde hangi durumlardan etkilendiği net değildir. Bu çalışmada prediyabet durumunda en erken görülen değişimin OGTT sırasında insulin düzeylerindeki artış olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar pubertal evrelere göre insulin düzeyleri farklılık gösterse de prediyabet durumu için pubertal evreler riski etkilememektedir. Dolayısıyla hangi yaş ve pubertal evrede olunursa olunsun perdiyabet için ilk ve en belirgin risk faktörü OGTT sırasındaki insulin artışıdır.

Anahtar Kelimeler: prediyabet, obezite, tip2 diyabet, adölesan, çocuk

P2-081 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Wolfram Sendromu Tanılı Üç Olgu ve WFS1 geninde novel mutasyon

Hayrullah Manyas[1], İlkay Ayrancı[1], Berna Eroğlu Filibeli[1], Özgür Kırbıyık[2], Gönül Çatlı[3], Bumin Nuri Dündar[3]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir
[3]İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Wolfram sendromu (WS), juvenil başlangıçlı diyabetes mellitus (DM), diyabetes insipitus, optik atrofi, işitme kaybı ve nörodejenerasyon ile karakterize nadir görülen otozomal resesif geçişli bir genetik bozukluktur. Hastalığın en önemli tanı kriterleri erken başlangıçlı non-otoimmun DM ve bilateral optik atrofi birlikteliğidir. DM WS'nin ilk bulgusu olup, patogenezinde endoplasmik retikulum stres ve disfonksiyonu önemli rol oynamaktadır. 4. kromozomdaki WFS1 ve daha az sıklıkta da WFS2 genindeki mutasyonlar hastalıktan sorumlu tutulmaktadır. Bu mutasyonlar değişken ve heterojen kliniklere neden olabilir. Bu raporda DM nedeniyle izlenirken optik atrofi saptanması üzerine tanı alan üç olgu sunulmuştur. Olguların ikisi kardeş olup WFS 1 geninde daha önce tanımlanmış varyant ile ilişkili iken, üçüncü olguda WFS 1 geninde literatürde ilk kez tanımlanan bir varyant saptanmıştır. Altı yaşından beri DM tanısı ile takip edilmekte olan 17 yaşında erkek olgunun, 11 yaşında görme azlığının farkedildiği ve optik atrofi saptandığı öğrenildi. WS ön tanısıyla yapılan WFS1 geni moleküler analizinde ekzon 8'de c.2416G>C(p. Ala806Pro) daha önce tanımlanmış homozigot varyant saptandı. İlk hastanın erkek kardeşi olup beş yaşından beri tip 1 DM tanısıyla kliniğimizde takip edilmekte olan 12 yaşındaki hastanın görme ile ilgili herhangi bir şikayeti olmamasına karşın ağabeyinin WS tanısı alması üzerine yapılan oftalmolojik bakısında optik atrofi saptandı. WFS1 gen analizinde aynı varyant için homozigot olduğu gösterildi. Üçüncü olgu 5 yaşından beri tip 1 DM, 7 yaşından itibaren de sensörinöral işitme kaybı nedeniyle kliniğimizde takip edilmekte olan erkek olgu idi. 12 yaşında iken görme keskinliğinde azalma nedeniyle yapılan göz muayenesinde optik atrofi saptanması üzerine WS düşünülerek WFS1 gen analizi yapıldı. WFS 1 geninde daha önce bildirilmeyen p.R177S(c.528_529delinsTA) homozigot mutasyon saptanarak WS tanısı aldı. DM tanılı hastalarda göz bulguları varlığında WS ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortaliteyi azaltarak hastaların yaşam kalitelerini arttırabilir. Genetik danışmanlık da hastalıktan korunma ve tedavinin sürdürülebilirliği açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Wolfram sendromu, diyabetes mellitus, optik atrofi, diyabetes insipidus.

P2-082 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

MODY Tanı ve Tedavisindeki İncelikler

Meltem Buhur Pirimoğlu, Kadriye Cansu Şahin, Özgecan Demirbaş, Yasemin Denkboy Öngen, Erdal Eren, Halil Sağlam, Ömer Tarım
Uludağ Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa

Giriş
MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), pankreasın beta hücrelerinin embriyonel gelişimi veya fonksiyonundan sorumlu genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal dominant kalıtılan, monogenik diyabetin en sık nedenidir. Pediatrik diyabet vakalarının %1-6'sını oluşturur. En sık görülen mutasyonlar; glukokinaz ve HNF1a genlerindedir.

Olgu
On bir yaş 6 ay kız hastanın birkaç aydır devam eden çok su içme, çok idrara çıkma, idrar kaçırma şikayetleri ile dış merkeze başvurusunda bakılan laboratuvar tetkiklerinde açlık glukozu 125 mg/dl, HbA1c %6,8, insülin 5,3 mİU/L, C-peptit 1,5 µg/L, anti-insülin antikoru 2,48 IU/ml (N: 0-10), anti-GAD-65 antikoru 4,22 IU/ml (N: 0-30) bulunması üzerine hastaya metformin tedavisi başlanmıştı. Hastanın bilinen sistemik bir hastalığı yoktu. Miadında 3500 gr olarak doğmuştu. Metformin tedavisi almakta iken tarafımıza başvuran hastanın metformin tedavisine rağmen HbA1c düzeyinin yüksek seyretmesi ve insülin direnci bulguları olmaması nedeni ile metformin tedavisi kesildi, glibenklamid tedavisi başlandı ve MODY açısından genetik tetkikleri gönderildi. Hastada HNF1A geninde heterozigot c872dupC=(p.Gly292Argfs*25), HNF4A geninde heterozigot p.Asn27=(c.81C>T) mutasyonları saptandı. MODY açısından ailenin diğer bireylerinin genetik analizi yapıldı (Tablo 1). Hasta ve diğer aile bireylerinde görülen HNF1A genindeki mutasyon patojenik, HNF4A genindeki mutasyon "muhtemel benign" olarak raporlandı. İkinci derece akrabalar sorgulandığında babaannenin 4 yıldır tip 2 diyabet nedeni ile metformin kullandığı öğrenildi.

Sonuç ve Tartışma
MODY, sıklıkla tip 1 veya tip 2 diyabet ile karışabilmektedir. Ancak MODY tanısı konulmasının hem aile hem de hasta açısından klinik birçok faydası vardır. Örneğin; HNF1A veya HNF4A-MODY'li bireyler tanı aldıktan sonra gereksiz insülin tedavisinden kurtularak sulfonilüre ile daha iyi metabolik kontrol sağlayabilirler. Ayrıca HNF1A ve HNF4A mutasyonlarında mikrovasküler komplikasyon riski artmıştır. Genetik olarak MODY tanısı konulması, aile taraması yapılarak henüz tanı almamış bireylerin erken dönemde tanınmasını ve hastaların bu komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesini sağlar. Bu nedenle ailesinde en az 2 nesilde diyabet öyküsü olan, tanı anında otoantikorları negatif olan, düşük doz insülin ihtiyacı olan ve tanıdan 3 yıl geçmesine rağmen ölçülebilir C-peptid düzeyleri olan tip 1 diyabet vakalarında ve obezite, akantozis nigrikans ve/veya diğer metabolik sendrom bulgularının eşlik etmediği, ailede en az 2 nesilde obez olmayan diyabetli bireylerin bulunduğu tip 2 diyabet vakalarında MODY akla gelmelidir.

Uzun dönemde komplikasyonlarla seyretmesi, eşlik eden organ anomalileri açısından takip gerektirmesi, tip 1 ve tip 2 diyabete göre tedavide farklılıkların olması nedeni ile diyabetin ayırıcı tanısı yapılırken MODY mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: diyabet, MODY, sulfonilüre

Tablo 1. Aile Bireylerinin Genetik Analizleri ve Laboratuvar Sonuçları

	Yaş	Mutasyon	HbA1c	Açlık glukozu	Tedavi
Anne	47	HNF1A c872dupC (p.Gly292Argfs*25)	8,9	135	Levemir, sitagliptin, metformin (16 yıldır)
Baba	48	HNF4A p.Asn27=(c.81C>T)	6,4	97	-
Abi	21	HNF1A c872dupC (p.Gly292Argfs*25) HNF4A p.Asn27=(c.81C>T)	8,5	145	Sitagliptin (1 yıldır)
Abla	17	HNF4A p.Asn27=(c.81C>T)	5,9	95	-
Hasta	15	HNF1A c872dupC (p.Gly292Argfs*25) HNF4A p.Asn27=(c.81C>T)	6,8	125	Glibenklamid (3 yıldır)

P2-083 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Juvenil Dermatomiyozit gelişen Tip 1 Diyabetli Olgu

Fatih Kilci[1], Ömer Karaca[2], Evren Demirsoy[3], Mesut Güngör[2], Bülent Kara[2], Filiz Mine Çizmecioğlu[1]
[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[2]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

GİRİŞ

Juvenil dermatomyozit (JDM) çocukluk çağında en sık izlenen otoimmun enflamatuar myopatidir. Tip 1 diyabet de pediatri pratiğinde sıkça izlenen, otoimmün temelli bir hastalık olup otoimmün poliglandüler sendrom bileşeni olarak Hashimato, çölyak ve adrenal yetmezlik gibi otoimmün hastalıklarla gösterdiği birliktelik iyi bilinmektedir. Ancak juvenil dermatomyozit (JDM) ile ilişkisi oldukça nadirdir. Literatürde sadece bir kaç dermatomiyozitli olguda yüksek doz steroid tedavisi alırken diyabet geliştiği bildirilmiştir. Ancak dermatomyozit öncesinde diyabet var olan hiç bir olgu bugüne kadar bildirilmemiştir. Bu olgu, diyabet tanısı ile izlemde iken dermatomiyozit gelişen ilk olgu olarak, bu iki hastalığın birlikteliğindeki patolojik süreçler tartışılmak üzere sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dört yaş 6 aylık kız olgu, çok su içme yakınmasıyla başvurusunda boy SDS: -1.53, ağırlık SDS: 1.05, BMİ SDS: -0.18 SDS olup fizik muayenesinde başka bir özellik saptanmıyor. Tam idrar tahlilinde glukoz ve keton negatif ancak venöz kan şekeri 274 mg/dl, eş zamanlı c-peptid 1.45 ng/ml, HbA1c %9.5 olması üzerine tip 1 diyabet tanısıyla subkutan insulin tedavisi başlanıyor. Tanı sırasında anti-GAD ab (+), anti-ICA (+), anti insülin ab (-) saptanan olgunun izleminde günlük insülin ihtiyacı 1Ünite/kg/gün olup 9.ay kontrolünde HbA1C: %6.4'e düşüyor. Ağız kenarında ve ellerinde çıkan yaralar ve bir aydır merdiven çıkarken zorlanma, oturduğu yerden kalkarken elinden destek alma gibi yakınmaları olan 7 yaşındaki olgunun fizik muayenesinde boy SDS: -1.24, ağırlık SDS: -1.20, BMİ SDS: -0.71, puberte Tanner evre 1 ile uyumlu, tiroid nonpalpabl, göbekte bilateral insülin enjeksiyon bölgelerinde lipohipertrofi izlendi. Nörolojik muayenede proksimal kas gruplarında kas gücü azalması (4/5) vardı. Dermatolojik değerlendirmede ağız çevresinde makülopapüler döküntü, göz kapaklarında heliotrop rash, el parmaklarında fuziformlaşma, tırnaklarında açı kaybı juvenil dermatomyozit cilt bulguları lehine yorumlandı. HbA1C: % 8.4, AST: 150 U/L, ALT: 86 U/L, CPK:5293 U/L, LDH:1094 U/L, ANA(+) ve Anti PM Scl ab(+) saptandı. Etkilenen kaslara yönelik çekilen MRG incelemesi; dermatomiyozitle uyumlu olarak raporlandı. Tip 1 diyabete eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıklar açısından bakılan tiroid fonksiyon testleri normal, tiroid otoantikorları negatif, anti-Endomisyum ab: 4+ ancak anti-ttg IgA (-), kortizol ve ACTH normal saptandı. JDM tanısı alan hastaya 2mg/kg/gün prednizolon ve 15 mg/m2/hafta metotreksat tedavileri başlandı. İzlemde kan şekerlerinde yükselme ve insülin ihtiyacında belirgin artış (2 ünite/kg/gün) izlenen olguya insülin pompa tedavisi başlanmasına rağmen metabolik kontrol sağlanamadı. Steroid tedavisi ile kas gücü ve kas enzimlerinde düzelme izlendi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabet ile birlikte JDM gelişiminde rol oynayan immunopatolojik süreçler kesin açıklık kazanmamıştır. Olgumuz, diyabet seyri sırasında ortaya çıkan JDM olması sebebiyle dermatomiyozit ile diyabet birlikteliğinin steroide sekonder olmadığını göstermektedir. JDM'e eşlik edebilen kazanılmış lipodistrofi diyabet semptomlarından sorumlu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Juvenil Dermatomiyozit, kazanılmış lipodistrofi, otoimmünite

P2-084 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Tip 1 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlarda Çölyak Hastalığı Taramalarında Seropozitivite, HLA İlişkisi ve Gerçek Çölyak Hastalığı Sıklığının Araştırılması

Ceyda Aydın[1], Nelgin Gerenli[2], Elif İnan Balcı[3], Fatma Dursun[3], Gülcan Seymen Karabulut[3], Heves Kırmızıbekmez[3]
[1]SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul
[2]SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul
[3]SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul

AMAÇ: Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan tip 1 diyabete diğer otoimmün hastalıkların eşlik etme olasılığı normal popülasyona göre daha sıktır. Çölyak hastalığı da bunlardan biridir. Bu çalışmada çölyakseropozitivitesi saptanan tip 1 diyabetli hastalarda çölyak hastalığı oranının belirlenmesi amaçlanmıştır. Seropozitif hastalarda ilk incelemede çölyak hastalığı olmasa bile takipte klinik bulgular ve laboratuvar bulgularının nasıl bir seyir gösterdiğinin anlaşılması için daha uzun dönem izlem çalışmalarına öncü olabilmesi hedeflenmektedir. Hastalar ve YÖNTEM: 6 ay-17 yaş arasında tip 1 diyabet tanısı almış, rutin yıllık taramalarına ve üç ayda bir HbA1C kontrollerine düzenli olarak getirilen 201 hasta (102 erkek 99 kız) incelendi. Çalışma grubu "çölyak hastalığı tanısı alanlar" "sadece seropozitif olanlar" ve "çölyak antikorları negatif olan kontrol grubu" olarak üç gruba ayrıldı. Bu üç grup arasında hastaların epidemiyolojik ve antropometrik verileri, gastrointestinalsemptomların varlığı karşılaştırıldı.Seropozitivite saptandıktan sonra HLA DQ2 ve HLA DQ8 incelemesi yapılmış olan hastalarda seropozitivite,HLA bölgesi varlığı ve çölyak hastalığı ilişkisi değerlendirildi. BULGULAR: Çalışma grubumuzda 201 hastanın 10'unda (%4,9) çölyak hastalığı mevcuttu, 13 hasta ise (%6,4) seropozitif olup biyopsi sonuçları normaldi. Çölyak saptanan hastalardan HLA bölgesi analizi yapılmış olan 5 hastanın tümünde, sadece seropozitivitesi olup da analiz yapılmış olan 7 hastanın 6'sında en az bir HLA bölgesi pozitifti. Çalışmamızda tüm çölyak hastalarında tanının diyabet tanısından itibaren 3,5 yıl içerisinde (ortalama 1,2±1,2 yıl) konulduğu, iki hastada diyabet tanısı anında çölyak saptandığı görülmüştür. Çölyak hastalarının ortalama boy SDS'si ile seropozitif ve kontrol grubunun boy SDS'sine göre anlamlı şekilde düşüktü (p:0.002). Ferritin düzeyi çölyak hastalarında diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu (p:0,035).Çölyak hastalarının glutensiz tedavi başlamadan önce bakılan HbA1C ortalama %9,1, tedavi sonrası ortalama %8,4 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SONUÇ: Diyabetli hastalarda HLA bölgesi pozitiflik oranı yüksek olup ancak negatif ise anlamlı olduğundan taramalarda kullanımının etkin bir yöntem olmadığı görülmektedir.Seroloji ve HLA temelli biyopsisiz tanı yaklaşımı ile tip 1 diyabetli hastalarda yanlış tanı olasılığının yüksek olduğusaptanmıştır. Seropozitif hastaların düzenli takibi ve izlemde antikorlar yüksek titrede kalıyorsa biyopsi kontrollerinin yapılmasının en akla yatkın yaklaşım olduğu düşünülmüştür.Bulgularımız T1DM'li hastalarda diyabet tanısının ilk beş yılında çölyak taramasının yılda bir rutin olarak taranması gerektiği önerisini desteklemiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk ve adolesan, tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, seropozitivite

P2-085 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Otoimmun Ensefalit ve Tip 1 DM: Ortak nokta Anti GAD

Elif İzci Güllü, Jamala Mammadova, Leyla Akın, Hasan Murat Aydın
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ: Otoimmün ensefalitler subakut başlangıçlı bellek bozukluğu, konfüzyon ve sık nöbetlerle seyreden paraneoplastik ya da immünolojik etiyolojili bir grup sendromdur. Subakut başlangıçlı nörolojik bulgular (davranış değişiklikleri ve somnolans ile karakterize ensefelopatiler, hareket bozuklukları, sık nöbetler, psikoz, otonom bozukluk), beyin omurilik sıvısında, beyin görüntülemesinde ya da biyopside santral sinir sitemi inflamasyonu bulgusunun saptanması, antikor bağımlı hastalıkların varlığı ve manyetik rezonans görüntülemede nonspesifik ak madde değişikliği olması durumunda otoimmün etiyolojiler araştırılmalıdır. Tip 1 diyabetus mellitus ile diğer otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi karşılaşılan bir durum olmasına rağmen Tip1 DM ve otoimmün ensefalit birlikteliği oldukça nadir görülmektedir.

OLGU: 15 yaşında kız hasta, son bir haftadır gök gürültüsü sonrası aşırı korkma, titreme, konuşmama şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Psikoz ön tanısı ile yatışı yapılan hastanın takibinde nöbet geçirmesi üzerine çekilen EEG'sinde otoimmün ensefalit düşünülerek buna yönelik tetkik ve tedavisi planlandı. Hastaya pulse steroid tedavisi verildi ve plazmaferez yapıldı. Hastanın takiplerinde hiperglisemi gözlenmesi üzerine yapılan laboratuvar incelemesinde glukoz: 241 mg/dl, C-peptid 0,194 ng/ml (0,9-7,1), HbA1C %6,1 saptandı. Hastanın kan gazında ph:7,44, HCO3: 23,5 mmol/L, Baz açığı:-1,2; idrarda keton negatif saptandı. Hastaya insülin tedavisi başlandı. Hastada ön planda steroid tedavisine sekonder hiperglisemi düşünüldü. Steroid kesildikten sonra hiperglisemik seyreden c-peptid düşük, adacık hücre antikoru negatif, anti-GAD >2000 IU/ml (0-10) ve BOS anti-GAD ++ saptanan hastada otoimmün ensefalit ve tip 1 diyabetes mellitus tanısı konuldu.

SONUÇ: Tip 1 diyabetes mellitus ve otoimmün ensefalit birlikteliği oldukça nadir görülmekle beraber her iki hastalıkta da patogenezde ortak olarak anti glutamik asit dekarboksilaz pozitifliği yer alabilir. Bu sebeple anti-GAD pozitif olan Tip 1 diyabetes mellitus olgularında nörolojik semptomlar açısından dikkatli olunmalıdır. Buna ek olarak anti-GAD pozitif nörolojik hastalıkların seyrinde de Tip 1 diyabet ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Otoimmun Ensefalit, Tip 1 DM, Anti GAD

P2-086 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

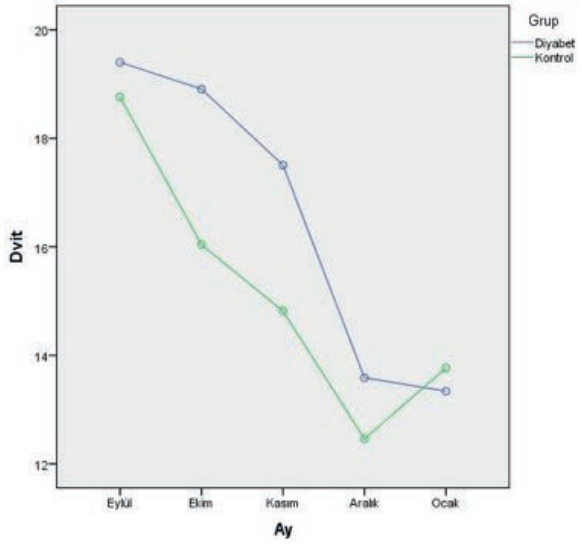
Tip1 diyabetli hastalarda sonbahar kış dönemindeki D vitamini düzeyleri ve diyabet olmayan bireylerle karşılaştırılması

Fatma Yavuzyılmaz[1], Seda Erişen Karaca[1], Mehmet Ali Sungur[2], İlknur Arslanoğlu[1]
[1]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce
[2]Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatik Ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Düzce

AMAÇ:
Tip 1 diyabet (T1D) genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel etkenlerin genetik faktörlerle etkileşimi sonucu otoimmün hasara bağlı gelişir. D vitamini eksikliği ile Tip 1 ve 2 diyabet gelişim riski ve tanılı diyabetlerde metabolik kontrol arasında ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu etkilerin mekanizması için immün sistem, kalsiyum metabolizması, beta hücrelerine direkt etki v.b. ileri sürülmüştür. Bu çalışmada 2019 Eylül-Ocak ayları arasında hastanemize başvuran T1D hastaların tedavisiz 25 OHD düzeyleri ve diyabet tanısı olmayan hastalarla karşılaştırılması araştırılmıştır.
GEREÇ-YÖNTEM:
Hastanemizin bilgi işlem bölümü tarafından 1 Eylül 2019- 31 Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran, Ocak 2001 ve sonrası doğumlu,25 OHD düzeyi bakılmış olan tüm hastaların isim, soyisim, dosya numarası, tahlil istem tarihi ve d vitamini sonucu listesi oluşturuldu. Bu hastalar arasından ICD 10 kodu E10, E13 ve E14 olanlar diyabetli olgulara ulaşmak açısından ayrı listelendi. Geriye kalan olgulardan akut veya kronik hastalığı olanların elenmesi amacıyla yalnızca Z00.1 (Rutin çocuk sağlığı muayenesi), Z00.8 (Genel muayeneler) ve bunlarla kombine olmak koşuluyla E55 (Vitamin D eksikliği) ya da E55.9 (Vitamin D eksikliği, tanımlanmamış) tanı kodu olanlar bırakıldı. Daha sonra liste pediyatrik endokrinolog tarafından gözden geçirilerek diyabet tipi T1D olmayan hastalar elendi. Son olarak diyabet grubunun yaş ortalamasının diğerlerinden yüksek olması üzerine her iki grupta ≤5 ve >18 yaş olgular dışlandı. Diyabetliler arasında bu tarihlerde mükerrer 25 OHD bakılanlardan D vitamini reçete edilmiş olanlar dışlandı. Geri kalanların her iki başvurusu ayrı olgu olarak değerlendirildi. Laboratuvarın verdiği aralığa göre 30-100 ng/ml 25 OHD için normal düzeydi. Bizim verilerimizde <10 eksiklik, 10-20 yetersizlik, >20 yeterli olarak kabul edildi.
BULGULAR:
İlk taramada belirtilen 5 ay içinde ve yaşta 25 OHD bakılmış 1841 olgu saptandı. Diyabetle ilişkili ICD10 kodu tanılılar 293, diğerleri 1548 taneydi. Z00.1, Z00.8 ve beraberinde E55, E55.9 tanı kodu olanlar seçildiğinde ikinci grubun sayısı 625 e indi. ≤5 ve >18 yaş elemesi yapıldığında 281 T1D ve 277 diğer olgu başvurusu kaldı. Son olarak her iki grupta sırasıyla 38 ve 4 ikinci başvuru saptandı. Bunlardan arada tedavi aldığı saptanan sırasıyla 13 ve 3 olgu çıkarılınca gruplarda 268 ve 274 olgu kaldı. Olguların genel özellikleri, 25 OHD düzeyine göre dağılımları, 25 OHD grup ortalamaları ve aylara göre dağılımı grafik ve tablo 1, 2 de gösterilmiştir.
SONUÇ:
Her iki grupta da D vitamini eksikliği ve yetersizliği oranları yüksek bulunmuş ve erken kış dönemi olduğu halde aylara göre düşüş devam etmiştir. Diyabetlilerin göreceli olarak daha iyi durumda çıkması beslenme ve yazın güneşten yararlanma açısından yaşam tarzı düzenlemesine daha fazla özen göstermesine bağlı olabilir. Ancak durum yine de diyabetliler açısından da endişe verici durumdadır. Çalışmamızın 25 OHD düşüklüğü ile metabolik kontrol ilişkisi ve tedavinin duruma etkisi açısından geliştirilmesi düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, d vitamini, Tip 1 diyabet

25 OHD düzeyinin aylara göre değişimi (ng/ml)



Hastaların demografik özelliklerinin ve 25 OHD düzeylerinin karşılaştırılması

	Diyabet (n=268)	Kontrol (n=274)	p
Yaş (yıl)	12,22±3,45	11,86±3,27	0,214
Erkek Kız	124 (%46,3) 144 (%53,7)	128 (%46,7) 146 (%53,3)	0,917
25 OHD <10 ng/ml 25 OHD 10-20 25 OHD >20	68 (%25,4) 113 (%42,2) 87 (%32,5)	81 (%29,6) 133 (%48,5) 60 (%21,9)	0,022
25 OHD (ortalama±SD)	16,71±8,13	14,94±8,11	0,011

Hastaların 25 OHD düzeylerinin yaş grupları ve aylara göre değişimi

25 OHD (ng/ml)	Diyabet	Kontrol	Genel
6-11 yaş	(n=107) 18,67±7,40	(n=131) 15,96±6,28	(n=238) 17,18±6,92
>12 yaş	(n=161) 15,41±8,35	(n=143) 14,00±9,41	(n=304) 14,75±8,88
Eylül	(n=54) 19,40±6,69	(n=37) 18,76±7,14	(n=91) 19,14±6,85
Ekim	(n=60) 18,91±7,20	(n=54) 16,04±6,04	(n=114) 17,55±6,80
Kasım	(n=56) 17,51±9,79	(n=74) 14,82±7,50	(n=130) 15,97±8,63
Aralık	(n=39) 13,59±6,59	(n=49) 12,46±5,35	(n=88) 12,96±5,93
Ocak	(n=59) 13,34±7,79	(n=60) 13,77±11,43	(n=119) 13,56±9,76
Genel	(n=268) 16,71±8,13	(n=274) 14,94±8,11	(n=542) 15,82±8,16

P2-087 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Diyabet]

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (HNF1A MODY): Bir Olgu Sunumu

İlhan Abidin[1], Nesibe Akyürek[2], Ebru Marzioğlu Özdemir[3]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet [Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)] beta hücre fonksiyon eksikliği nedeniyle oluşan ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir diyabet grubudur. Çoğunlukla 25 yaş altında görülür ve hastalar yanlışlıkla tip 1 diyabet tanısı alabilirler. Kesin prevalansı bilinmemekle beraber tüm diyabet mellitus hastalarının % 1-5' inin MODY olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde yaklaşık 15 MODY alt tipi tanımlanmıştır ve en sık görüleni HNF1A-MODY dir. HNF1A-MODY, çocukluk, ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde başlayan, ilerleyici hipergliseminin eşlik ettiği, ketotik olmayan bir diyabettir ve ciddi mikrovaskülar komplikasyonlara neden olabilir. Düşük doz sülfonilüre ile tedavi edilebilir ve erken tanı, uygun tedavi kalıcı hipergliseminin geri dönüşü olmayan sonuçlarını önleyebilir. Bu olgu sunumunda HNF-1 A geninde heterozigot mutasyonu saptanan 13 yaşında bir erkek hasta sunulacaktır. 13 yaş erkek hasta Göz Hastalıkları servisinde iridosiklit nedeniyle takipli iken rutin kan tahlilinde kan şekeri 1066 mg/dL izlenmesi üzerine Çocuk Endokrinoloji servisine devralındı. Hastanın göz kızarıklığı dışında bir şikayeti ya da semptomu yoktu. Fizik muayenesi normaldi. Venöz kan gazı normal, kan ketonu negatif ve HbA1C 20,7 % izlendi. Ciddi hiperglisemisi nedeniyle insulin infüzyonu ve mayi desteği verildi. Normoglisemik izlenmesinin ardından subkutan insulin tedavisine geçildi. Ciddi hiperglisemi olması fakat asidoz ve keton negatifliği nedeniyle hastada MODY düşünülerek HNF-1 A gen analizi çalışıldı. Eğitim verilmesinin ardından taburcu edildi. HNF-1 A heterozigot c.787C>T (p.R263c)(c.Arg263Cys) mutasyon saptandı. Hastamızın mülteci olması nedeniyle iletişime geçilemediği için mevcut durumu hakkında bilgi edinilemedi.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Hiperglisemi, MODY

P2-088 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Dev hücreli kemik tümörü olan bir olguda denosumab tedavi deneyimi

Dilek Çiçek[1], Ahmet Emin Demirbaş[2], Zeynep Uzan Tatlı[1], Taha Pergel[2], Nihal Hatipoğlu[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ: Dev hücreli granülom nadir görülen benign karakterde bir tümördür. Genellikle baş boyun bölgesinde görülmekte olup, sıklıkla maksilla ve mandibulayı tutar. Benign karakterde olmasına rağmen agresif seyrederek lokal destrüksiyona yol açabilir. İmmünhistokimyasal incelemelerde dev hücrelerin osteoklast spesifik monoklonal antikor eksprese ettiği gösterilmiştir. Bu durum dev hücrelerin osteoklastik özelliğe sahip olabileceğini düşündürmektedir. Cerrahi rezeksiyon tedavinin ilk basamağını oluşturmakta, buna ek olarak radyasyon, sitotoksik kemoterapi, arteryal embolizasyon, bifosfonat tedavisi uygulanabilmektedir. Denosumab reseptör aktivatör nükleer faktör kappa ligandına (RANKL) karşı geliştirilen monoklonal bir antikor olup, RANK-RANKL etkileşimini inhibe ederek, osteoklast maturasyonunu engellemekte, böylece osteoklastla indüklenen kemik yıkımının azalmasına neden olmaktadır.
AMAÇ: Dev hücreli granüloma yönelik cerrahi rezeksiyonu takiben bifosfonat tedavisi uygulanan ve cevap alınamadığı için çocuklar için deneyim bulunmayan denosumab uygulanan olgunun klinik takibi hakkındaki deneyimimizi paylaşmak amaçlanmıştır.
OLGU: Öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan 6 yaşında erkek olgu, alt çenede şişlik nedeniyle diş hekimine başvurdu. Miadında 4000 gram doğum öyküsü olan hastanın özgeçmişinde ek özellik yoktu. Uygulanan antibiyoterapiye yanıt alınamaması sonucu yapılan biyopsinin patoloji sonucu dev hücreli granülom olarak raporlandı. Hastaya ordodonti bölümü tarafından 6 ay arayla iki defa kitle rezeksiyonu yapıldı, ardından 3 doz intravenöz pamidronat tedavisi verildi. Cerrahiye ve bisfofonat tedavisine klinik ve radyolojik olarak yanıt vermeyen ve patolojik kırık riski yüksek olan hastaya denosumab tedavisi uygulanmasına karar verildi. Hastaya 120 mg denosumab ilk iki hafta bir hafta arayla iki doz, ardından ayda bir olacak şekilde verildi. Tedavi öncesi ve sonrası serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz ve parathormon değerleri görüldü. Tedavinin ilk dozu sonrası hastanın serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde düşüş görülmesi üzerine oral kalsiyum, fosfor ve kolekalsiferol desteği başlandı. İzlemi sırasında 25OHD vitamini düzeyi normal iken, hastanın parathormon düzeyi yüksek olarak devam etti. Tedaviyle kitlede küçülme gözlenen hasta halen ayda bir doz olarak denosumab tedavisi almaya devam etmektedir.
SONUÇ: Dev hücreli granülom nadir görülen bir lezyon olup, tedavisinde farklı yöntemler kullanılabilmektedir. Olgumuzda çocukluk çağında sık kullanımı bulunmayan denosumab tedavisi uygulanmış ve lezyonda belirgin küçülme sağlanarak başarılı olunmuştur. Takipler sırasında kalsiyum metabolizması ile ilgili yan etkiler görülmüş ancak destek tedaviler ile düzeltilmiştir. Denosumab tedavisinin çocukluk çağındaki kullanımı ile ilgili bilgi az olduğu için olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: denosumab, dev hücreli granülom, monoklonal antikor, osteoklast, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa ligand (RANKL)

P2-090 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi: Geniş Bir Aile Serisi

Yasemin Denkboy Öngen[1], Erdal Eren[1], Özgecan Demirbaş[1], Orhan Görükmez[2], Ali Topak[2], Halil Sağlam[1], Ömer Tarım[1]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Endokrinoloji BD
[2]TC SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH, Tıbbi Genetik, BURSA

GİRİŞ
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (diğer adıyla ailesel benign hiperkalsemi) nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde de ortaya çıkabileceği gibi daha çok büyük çocuk ve erişkin dönemi hastalığıdır. Kalsiyumu algılayan reseptör (CasR) işlev kaybı mutasyonları bu tabloya neden olmaktadır. Duyarlılık azalması ile birlikte kalsiyum dengesi ayar noktasının daha yüksek değerlere kaydığı görülmektedir. Paratiroid bezin fazla uyarılması ve şef hücrelerinde proliferasyon gözlenir. Artan parathormon (PTH) düzeyi ile birlikte kemik demineralizasyonu gelişir ve idrarla kalsiyum atılımı azalır. Burada CasR gen mutasyonu saptanan bir aileden bahsedeceğiz.

OLGU SUNUMU
İndeks olgumuz ilk kez 16 yaşında baş ağrısı, halsizlik şikayeti ile gittiği dış merkezde serum kalsiyum (Ca) değerinin 11,61 mg/dL olarak gelmesi üzerine tarafımıza başvurdu. Böbrek taşı, kabızlık öyküsü olmayan hastanın tetkikleri alkalen fosfataz (ALP) 67 U/L, Ca 11,6 mg/dL, fosfor 3,9 mg/dL, PTH 92,8 ng/L olarak sonuçlandı. Aile öyküsü sorgulandığında halasında benzer şekilde böbrek taşı olmadan kalsiyum yüksekliği (Ca 11,44 mg/dl) olduğu öğrenildi. Yapılan aile taramasında halasının kızı ve oğlunda da Ca yüksekliği (12,3;11,1 mg/dL) saptandı. Aile öyküsü derinleştirildiğinde indeks olgunun ailesinde birçok vakada (Şekil 1) hiperkalsemi saptandı. Genetik değerlendirme yapıldığında indeks olgu, hala ve halanın iki çocuğunda CasR geninde c.2603_2604insTTT (p.Thr868_Ile869insPhe) mutasyonu saptandı. İndeks olguya yeni nesil kalsimimetik ajan olan sinakalset tedavisi başlandı. İzlemde baş ağrısı, halsizlik şikayetlerinin gerilediği serum kalsiyum ve parathormon değerlerinin gerilediği görülmüştür. Diğer olgulara da tedavi başlanması planlanmıştır.

SONUÇ VE TARTIŞMA
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi genellikle benign seyreden, komplikasyon gelişimine yol açmayan bir hastalık olarak bilinmektedir. Çoğu olguda kalsiyum ve PTH düzeyleri stabil seyretmektedir. Kalıtsal ve dominant geçişli olması nedeniyle etkilenen aile bireylerinin tespit edilmesi ve izleme alınması önemlidir. Hiperkalsemi bulgularının tedavisi ve osteopeni riski nedenli PTH yüksekliğinin engellenmesi önemlidir. Bu nedenle yeni nesil kalsimimetik ajan olan sinakalset tedavisi kullanımı açısından olgular değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: casr, hiperkalsemi, sinakalset

P2-091 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Tanı karmaşası yaşanan iki riketsli kardeş olgu

Ebru Gök[1], Zeynep Uzan Tatlı[1], Gül Direk[1], Dilek Çiçek[1], Emre Sarıkaya[1], Muhammet Ensar Doğan[2], Nihal Hatipoğlu[1]
[1]Erciyes Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bilim dalı, Kayseri

Giriş
D vitamin bağımlı rikets tip 1, 1-alfa hidroksilaz enzim defekti nedeniyle gelişen nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Normal 25-OH vitamin D düzeyleri veya D vitamini tedavisine yanıtsız, rikets bulguları olan olgularda düşünülmelidir. Klinikte hipotoni, kas güçsüzlüğü, gelişim geriliği ve riketsin radyolojik bulguları beklenir. Ayırıcı tanıda nutrisyonel rikets ve hipofosfatemik rikets ile karışması nedeniyle genetik analiz önemlidir. Burada CYB27B1 gen mutasyonu saptanan D vitamin bağımlı rikets tanılı kardeş 2 olgu sunuldu.

Olgu 1
On yedi yaşında kız hastanın, ilk olarak 6 aylık iken eklem yerlerinde şekil bozukluğu fark edilmiş. Üç yaşında oturamama ve yürüyememe şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinden akraba evliliği olan anne ve babanın ilk çocuğu olarak miadında 2800 gr doğduğu, bir kardeşinin rikets tanısı ile takipli olduğu, amcasının 2 çocuğunun kemik hastalığı nedeniyle kaybedildiği, annesinin ve anneannesinin nefrokalsinozis tanısı aldığı öğrenildi. İlk gelişinde laboratuvar tetkiklerinde kanda kalsiyum ve fosfor değerleri normal sınırlarda, alkalen fosfataz (ALP) çok yüksek idi. Takiplerde zaman zaman fosfor düşüklükleri gözlenen ve tubuler fosfor reabdorbsiyonu düşük olan hasta, hipofosfatemik rikets ön tanısı ile takip edildi. Dokuz yaşında iken muayenesinde vücut ağırlığı 23,9 kg (3-10 P, -1,54 SD), boyu 120,7 cm (<3 p, -2,55 SD) idi, o-bain deformitesi mevcuttu. Kalsitriol, fosfat tedavileri almaktayken Ca ve P değerleri normal seyrederken ALP:504 U/l (35-187), PTH:629 pg/mL (15-65), 25-OH D vitamini: 16,3 ug/L (20-120) olması ve üriner ultrason nefrokalsinozis bulunması üzerine hipofosfatemik riketsi dışlamak için bakılan PHEX geninde mutasyon saptanmadı. Fosfat tedavisi kesilen hastanın vitamin D düzeyi düşük olmasına rağmen, genetik analizinde CYP27B1 homozigot mutasyon saptandı. Hastanın halen PTH düzeyi yüksek olması nedeniyle kalsitriol tedavisine devam edilmektedir.

Olgu 2
On yaş dört aylık kız hasta, ilk olarak 11 aylıkken yürümede gecikme, bacaklarda eğrilik olması üzerine kliniğimize başvurdu. Miadında 2500 gr olarak doğan hastada dokuzuncu aydan itibaren bacaklarda eğrilik fark edilmiş. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 7 kg (<3 p, -1,44 SD), boyu 67 cm (10-25 p,-1,2 SD), baş çevresi 44,5cm (50 p, 0,18 SD) idi. Ön fontanel açık (1,5x2,5 cm), arka fontanel kapalı idi. Muayenesinde raşitik rozary, kaput kuadratum ve o-bain deformitesi mevcuttu. İnterpopliteal mesafe 7,5 cm ölçülmüş olup yaşına göre artmıştı. Laboratuvar tetkiklerinde; Ca:9,9 mg/dL(8,4-10,2), P: 3 mg/dL (2,8-4,8), ALP:97,5 U/L (35-187), PTH:1448 pg/mL (15-65), 25-OH D vitamini: 20,1 ug/L (20-120) saptandı. El bilek grafisinde metafizyal genişleme mevcuttu. Başlangıçta hipofosfatemik rikets, vitamin D dirençli rikets ön tanıları ile kalsitriol ve fosfat tedavileri başlandı. Ancak takiplerde PTH değerinin yüksek seyretmesi, fosfor değerlerinin düzensiz ilaç kullanımına rağmen düşük olması nedeniyle hipofosfatemik riketsden uzaklaşıldı. Genetik analizinde CYP27B1 geninde kardeşi ile aynı homozigot mutasyon saptandı.

Sonuç
D vitamin bağımlı rikets tip 1'in nutrisyonel rikets ve hipofosfatemik rikets ile ayırıcı tanısı önemlidir. Başlangıçta hipofosfatemik rikets öntanısıyla takip edilen 2 kardeş olgunun genetik mutasyonu D vitamin bağımlı rikets tip 1 ile uyumlu bulundu. Bu iki olguda olduğu gibi başlangıç ve takip bulgularındaki uyumsuzluk durumlarında tanının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Rikets, D vitamini, hipofosfatemik rikets

P2-092 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Paratiroid Adenomuna Sekonder Post-op Aç Kemik Sendromu

İlhan Hazer, Can Aydın, Birgül Kirel, Enver Şimşek
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir

GİRİŞ: Primer hiperparatiroidizm (PHPT); paratiroid solid adenomu (%85-90), multipl adenomları (%10-15) ve karsinomları (%1) nedeniyle ortaya çıkan; çocukluk çağının hiperkalsemi nedenleri arasındadır. PHPT çocukluk çağında erişkinlere göre nadir olup; kızlar ve erkekler eşit olarak etkilenmektedir. Çocukluk çağı PHPT'de multipl endokrin neoplazi ve ailesel izole hiperparatiroidizm akılda tutulmalıdır. PHPT'de klinik bulgular hiperkalsemi, hipofosfatemi ve parathormon (PTH) yüksekliği olmaktadır. Hastalığa tanı konmasından sonraki uygun yaklaşım adenomun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Operasyon sonrası aç kemik sendromuna (AKS) bağlı hipokalsemi gelişimine dikkat edilmelidir. Burada paratiroid adenomu sonrası AKS gelişen olgu sunulmuştur OLGU: On beş yaş erkek hasta; tarafımıza iki haftadır devam eden kusma, karın ağrısı, kabızlık ve baş ağrısı şikayetleri ile acil servis başvurusunda serum kalsiyum (Ca) düzeyinin 16 mg/dl olması üzerine çocuk endokrinoloji bölümüne danışıldı. Hastanın öyküsünden; daha önce bilinen bir hastalığı olmadığı; anne baba arasında akrabalık olmadığı, ailede genetik hastalık veya taş öyküsünün bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 45 kg (standart değer sapma [SDS]: -1.92), boy 169 cm (SDS: -0.3), tansiyon arteriyal 120/80 mmHg, sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde serum Ca: 16 mg/dl (8.5-10.5), fosfor (P) 2.4 mg/dl (2.9-5.1), alkalen fosfataz 216 U/L (130-530), PTH: 476 pg/ml (15-65), 25 hidroksi D vitamini: 10 ng/ml bulundu. Paratiroid adenomu ön planda düşünülen hastaya çekilen teknesyum 99m-sestamibi sintigrafisi sol tiroid lobu inferior kesimde paratiroid adenomu ile uyumlu olarak raporlandı. Renal ultrasonografi normaldi. PHPT tanısı konan hasta çocuk cerrahi bölümü tarafından adenomun olduğu tek paratiroid bezi çıkarıldı. Hastanın operasyon sonrası 24. Saatte bakılan kontrol serum Ca: 7.33 mg/dl olması üzerine hastada AKS geliştiği düşünülerek intravenöz 75 mg/kg/gün elementer kalsiyum tedavisi başlandı. Paratiroidektomi materyalinden alınan örneğin patoloji incelemesi benign adenom olarak raporlandı. İntravenöz kalsiyum tedavisi kademeli olarak oral tedaviye geçilen hastada; operasyonun üçüncü haftasında normokalsemi sağlanması üzerine hasta poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. SONUÇ: AKS özellikle hiperparatiroidi için uygulanan cerrahi sonrası gelişen hipokalsemi ve hipofosfatemi ile karakterize klinik tablodur. Hiperparatiroidizmde yüksek PTH etkisi ile kemikte hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite artmaktadır. Fakat osteoklastik kemik rezorbsiyonu daha fazla olduğu için kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır. Bu durum hiperparatirodinin düzeltilmesinden sonra kemiklere fazla miktarda kalsiyum depolanması ile hipokalsemi oluşumuna neden olmaktadır. Sunulan olguda hiperparatiroidizm nedenli opere edilen hastalarda AKS'nun gelişimi açısından dikkatli olunması gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: aç kemik, hiperparatioidi, hiperkalsemi, hipokalsemi

P2-093 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Denosumab Tedavi Kesimi Sonrası Gelişen Rebound Hiperkalsemide Oral Bifosfanatların Yeri

Meliha Esra Bilici[1], Zeynep Şıklar[1], Emel Ünal[2], Nurdan Taçyıldız[2], Zehra Aycan[1], Elif Özsu[1], Rukiye Uyanık[1], Ayşegül Ceran[1], Merih Berberoğlu[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ-AMAÇ:
Denosumab; reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand'a (RANKL) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Özellikle dev hücreli kemik tümörlerinde, anti RANKL monoklonal antikoru neoadjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Tedavi sırasında sıklıkla hipokalsemi, tedavi kesimi sonrası ise nadiren malign hiperkalsemi gelişmekte ve özellikle de çocuklarda görülmektedir. Bugüne kadar çocukluk çağında bildirilen az sayıdaki olguda, tedavi kesiminden en erken 7 gün, en geç ise 7 aya kadar değişen süreçte ilk hiperkalsemi atağı izlenmiş olup, çoğu olguda tekrarlayan ataklar görülmüştür. Malign hiperkalsemi gelişen bu olgularda hiperkalsemi ataklarının zamanının öngörülememesi ve dirençli seyretmesi yatış süresini ve komplikasyon riskini arttırmaktadır. Bu nedenle tedavide daha etkili farklı seçeneklerin kullanılma gerekliliği gündeme gelmektedir. Bu bildiride denosumab tedavisi sonrası gelişen rebound hiperkalsemi ile ilgili farkındalığın arttırılması, gelişen dirençli hiperkalseminin akut ve uzun dönemde yönetimi ve bu yönetimde iv ve oral bifosfonatların kullanımı ile ilgili gözlemlerimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

OLGU:
Üç yaş sekiz aylıkken mandibula kökenli dev hücreli kemik tümörü tanısı alan, tedavilerle 18 ayda remisyon sağlanan hastaya, 9 yaş 6 aylıkken primer tümör rekürrensi nedeniyle denosumab tedavisi planlanmıştı. Denosumab tedavisi süresince gelişen hipokalsemi ve hipofosfatemiye yönelik replasman verildi. Replasman tedavileri kesiminden bir ay sonraki kontrolde Ca:10,1 mg/dl ile normal sınırlardaydı. Toplam 18 doz denosumab uygulanan (3 haftada bir 120 mcg) olguda klinik ve radyolojik yanıt alınması üzerine tedavi sonlandırıldı. Son denosumab enjeksiyonundan dört ay sonra, 11 yaş 2 aylıkken, iki haftadır olan bacak ağrısı, iştahsızlık ve kusma şikayetleriyle başvurduğu merkezde Ca: 15,2 mg/dl saptanmış; üç gün boyunca hidrasyon, furosemid ve metilprednizolon tedavilerine rağmen hiperkalseminin düzelmemesi üzerine kliniğimize sevk edilmişti. Fizik muayenesinde patolojik özellik yoktu. Tetkiklerinde; Ca: 14,9 mg/dl, iyonize Ca:1,68 mmol/l, P: 4,94 mg/dl, ALP: 185 U/L saptandı. Etyolojiye yönelik değerlendirmelerde; PTH: 4,7 pg/ml, 25 OHD3: 11,7 ng/ml olup diğer laboratuar testleri normaldi. Primer tümörü stabil, kemik sintigrafisi normal bulundu. Hiperkalsemi etyolojisinin denosumab tedavi kesimi sonrası gelişen osteoklastik aktivite artışına sekonder gelişmiş olduğu düşünüldü. Tedaviye yönelik olarak uygulanan 1 mg/kg dozunda iv pamidronat infüzyonundan 12 gün sonra tekrar malign hiperkalsemi gelişmesi üzerine ikinci kez iv pamidronat verildi. İki doz pamidronat tedavisi sonrası izlemin 6. gününde kalsiyum düzeyinin tekrar yükselme eğiliminde olduğu görüldü (Ca: 10,8 mg/dl). Haftalık 70 mg oral alendronat tedavisi verildi. İzlemin 1. haftasında da yine kalsiyum artışı saptanınca (Ca:11,1 mg/dl) oral bifosfonat dozu tekrar edildi. İkinci alendronat dozundan sonra kalsiyum düzeyi normal sınırlara indi ve izlemde sonraki 11 ay boyunca tekrar hiperkalsemi atağı gözlenmedi.

SONUÇ:
Denosumab tedavisi çocukluk çağında dev hücreli malign tümörlerde etkili bir tedavi seçeneğidir ancak yan etkiler açısından sıkı klinik takip gerekmektedir.
Çocukluk çağında hızlı kemik döngüsü nedeniyle tedavi kesiminde malign hiperkalsemi gelişme riskinin daha yüksek olabileceği akılda bulundurulmalıdır.
Rebound hiperkalsemi, denosumab tedavi kesimi sonrası herhangi bir zamanda, sıklığı öngörülemeyen tekrarlayan ataklar şeklinde görülebilir.
Denosumaba bağlı hiperkalsemi ciddi bir metabolik komplikasyondur ve özellikle hayatı tehdit eden yineleyen atakların yönetiminde iv ve oral bifosfonatlar etkin olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: denosumab, rebound hiperkalsemi, alendronat

P2-094 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Atlontoaksiyel instabilite: Wolcott-Rallison sendromunda taranması gereken servikal anomali

Ayça Selda Altincik[1], Bayram Özhan[1], Emrah Egemen[2], Pınar Çakmak[3]
[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşurji Ana Bilim Dalı
[3]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

Wolcott-Rallison sendromu (WRS), otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir hastalık olup, neonatal / erken başlangıçlı otoimmun olmayan diabetes mellitus (DM), epifizyel displazi ve boy kısalığı ile karakterizedir. Eukaryotic translation initiation factor 2α kinase 3 (EIF2AK3) geninde görülen mutasyonlar sonucu oluşup, akraba evliğinin yaygın görüldüğü bölgelerde en sık kalıcı neonatal diyabet nedenidir. Bu bildiride, klinik olarak WRS ile uyumlu ancak EIF2AK3 geninde iki kez bakılmasına rağmen mutasyon saptanmayan ve izlemde odontoid fraktüre bağlı atlontoaksiyel instabilite (Fielding-Hawkins Tip III), spinal kord basısı ve tetraparezi gelişen bir olgu, bu hastalarda atlontooksipital eklem instabilitesi farkındalığının arttırılması amaçlı sunulmuştur.

Olgu sunumu

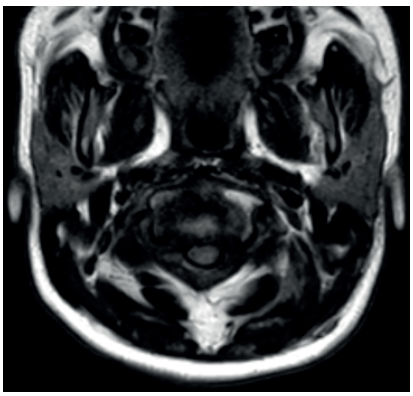
Onyedi yaşındaki kız hasta, neonatal başlangıçlı DM, epifizyel displazi, boy kısalığı, ekzokrin pankreas yetmezliği klinik bulguları ile izlenmekte olup, çoklu doz insulin tedavisi ve pankreatin almaktaydı. Anne baba arası 2.dereceden akrabalık mevcut olup, klinik olarak benzer şikayetleri ile WRS öntanısı ile izlenen erkek kardeşi mevcuttu. Fizik muyanesinde vücut boyu:100 cm (<3p), ağırlık 35 kg (<3p) ile uyumlu olup, kaba yüz görünümü, diş mine renginde sarılık mevcuttu, pubertesi Tanner evre 5 ile uyumluydu. Nörolojik bakısında quadriparazisi mevcut olup, motor gücü dört ekstremitede de 1/5 olarak değerlendirildi, derin tendon refleksleri simetrik alınmaktaydı. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, böbrek ve tiroit fonksiyon testleri normal, aspartat transaminaz (AST) 59 IU/L, alanine transaminaz (ALT) 26 IU/mL, HbA1c %9 saptandı. Tetraparazisine yönelik yapılan servikal MR görüntülemesinde atlontoaksiyal eklem düzeyinde efüzyon artışı, dens aksis ve C1 vertebra anteriora disloke görünümde, C2 vertebra korpusu spinal kanalı daraltmakta, medulla spinalise bası oluşturmaktaydı (resim 1&2). Yüksek doz steroid tedavisi ardından elektif şartlarda cerrahiye alınan olguya, suboksipital dekompresyon, C1 posterior arkus rezeksiyonu sonrası duraplasti ile setnoz genişletildi. Oksipitoservikal stabilizasyon yapıldı. Post operatif birinci gününde solunum arresti sonucu ex oldu. Hastanın WRS sendromu öntanısı ile Exeter Moleküler Genetik Laboratuvarı'na iki kez gönderilen kanlarından (Exeter, United Kingdom) yapılan sekans analizi (ABCC8, KCNJ11, INS ve EIF2AK3 genlerinde kodlayıcı eksomlar, komşu intronik bölgeler çalışıldı) ve yeni nesil dizi analizinde (KCNJ11, ABCC8, INS, EIF2AK3, FOXP3, GATA4, GATA6, GCK, GLIS3, HNF1B, IER3IP1, PDX1, PTF1A, NEUROD1, NEUROG3, NKX2-2, RFX6, SLC2A2, SLC19A2, STAT3, WFS1, ZFP57) mutasyon saptanmadı.

Sonuç

WRS'lu olgularda atlontoaksiyel eklem ile ilgili anomaliler açısından literature tarandığında, üç olguda os odontoid, atlontoaksiyal instabilite ve spinal kord basısı bildirildiği saptandı. İlgili literatürde, mevcut patolojinin, altta yatan osteopeni nedenli kaynaklandığı öne sürülmüştür. WRS'lu olgularda atlontoaksiyel instabilite, os odontoid açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: atlontoaksiyel eklem, neonatal diyabet, Wolcott-Rallsion sendromu

Servikal BT, aksiyal kesit



Servikal MR, sagittal plan

P2-095 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Vitamin D bağımlı rikets tip 2A: Novel mutasyon saptanan olguda 3 gün/hafta IV kalsiyum deneyimi

Müge Atar, İhsan Turan
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Şanlıurfa

Vitamin D bağımlı rikets tip 2A (VDDR2A, MIM277440) vitamin D reseptör (VDR) genindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Hedef organ direnci nedeniyle artmış 1,25$(OH)_2$D3 düzeyleri, artmış PTH, hipokalsemi, hipofosfatemi, artmış veya normal 25(OH)D düzeyleri ile karakterizedir. Alopesinin eşlik ettiği veya etmediği erken başlangıçlı rickets ile prezente olmaktadır. Tedavisinde suprafizyolojik dozda 1,25$(OH)_2$D3 ve yüksek doz oral veya IV kalsiyum kullanılmaktadır. Süt çocukluğu döneminde hipokalsemi, hipofosfatemi, ALP ve PTH yüksekliği ile değerlendirilen fizik muayenesinde el bileklerinde genişleme ve alopesi totalis bulunan hastaya VDDR2A ön tanısıyla yüksek doz kalsiyum ve 1,25(OH)2D3 başlanmış. Gönderilen VDR gen analizinde mutasyon saptanmaması ve tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle 1.25 $(OH)_2$D3 50 mcg/kg/gün dozunda tedavisine devam edilmiş. Hasta 4 yaş 1 aylık iken yeniden değerlendirildiğinde kalsiyum replasmanı ve fizyolojik dozda 1.25 $(OH)_2$D3 'e rağmen raşitizm bulgularının devam ettiği, aynı zamanda kalsiyum düzeylerinin normale gelmediği, çok yüksek PTH (917 pg/ml) ve 1.25 $(OH)_2$D3 (>420 pg/ml) düzeylerinin olduğu görüldüğünden VDDR2A tanısını genetik olarak konfirme etmek için VDR gen analizi yeniden yapıldı. Yapılan analizin sonucunda novel VDR (nm_00376) c.905+1 G>A variant tespit edildi. Bu variantın 'acceptor splice site' olması nedeniyle, splicingi tamamen bozduğu öngörüldü ve hastalık nedeni kabul edildi. ACMG kriterlerine göre patojenik olarak sınıflandırıldı. 4 yaşında olmasına rağmen halen yürüyemeyen hastanın 1.25 $(OH)_2$D3 tedavisine IV kalsiyum (50 mg/kg/gün, haftada 3 gün) eklendi. Daha önce yardımsız yürüyemeyen hasta 3 ay süren IV kalsiyum tedavisinden sonra yürümeye başladı ve PTH, ALP değerlerinde belirgin düşüş sağlandı. Sonuç olarak alopesinin eşlik ettiği D vitaminine dirençli raşitizm olgularında VDDR2A akla gelmelidir. Suprafizyolojik dozda 1,25$(OH)_2$D3 ve oral kalsiyum tedavisine yanıt alınamayan olgularda IV kalsiyum tedavisi önerilmektedir. Ailelerin sosyal yaşantısını kısıtlamamak için başladığımız haftada 3 gün IV kalsiyum tedavisinden hastamız belirgin fayda görmüştür ve tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: rikets, alopesi, IV kalsiyum

P2-096 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Nütrisyonel Riketse Bağlı Hipokalsemik Nöbet ile Başvuran Hastaların Nörolojik Bulguları

Gül Demet Kaya Özçora[1], Elif Söbü[2], Türkan Uygur Şahin[3]
[1]Kayseri Şehir Hastanesi
[2]SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[3]Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AMAÇ: Nütrisyonel rikets özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Süt çocuklarında hipokalsemik konvülziyonların en sık nedeni maternal D vitamini eksikliği olup genellikle anne sütü alan çocuklarda görülmektedir. 2005 yılının Mayıs ayından itibaren ülke genelinde bebeklerin kemik gelişimini desteklemek amacıyla bir yaş altı çocuklara 400 IU/gün olacak şekilde ücretsiz D vitamini desteği verilmektedir. Tüm önlemlere rağmen nütrisyonel riketse bağlı hipokalsemik konvülziyon ile başvuran 27 olgunun nörolojik bulguları sunuldu. Ulusal D vitamini profilaksisinin öneminin vurgulanması amaçlandı. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamıza 2 yıl süre ile çocuk acil polikliniği, çocuk nöroloji poliklinik ve servisine hipokalsemik nöbet ile başvuran kronik hastalığı ve eşlik eden mineral, vitamin eksikliği olmayan 27 hasta alındı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, nütrisyonel durumları, eşlik eden ateşli enfeksiyon gibi nöbet eşiğini düşürebilecek durumlar, ailede nöbet öyküsü, nöbet tipi, nöbet süresi, elektroensefalografi ve kranyal görüntüleme bulguları, nörolojik prognozlarını tanımlamak amacıyla Denver II gelişim testi sonuçları değerlendirildi. BULGULAR: Hipokalsemik nöbet tanısı alan 27 (18 erkek, 9 kız) olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşları 2 ay ile 24 ay arasında değişmekte olup ortalama7,2±4,1 aydı. En sık başvuru kış mevsiminde izlenmiş olup olguların %48'i (n=13) kış aylarında, %30 (n=8) ilkbahar, %15 (n=4) sonbahar ve %7 (n=2) yaz aylarında başvurmuştu. Laboratuvar bulgularına bakıldığında serum kalsiyum düzeyi Ca 6.03±1.06 mg/dl, fosfor 5.2±1.72 mg, alkalen fosfataz 575,2±405,8 IU/L, parathormon 231.4±123.8 ng /ml, 250H vitamin D düzeyi 9,6±8,5 saptandı. Bazal tetkikleri alındıktan sonra intravenöz kalsiyum tedavisi başlandı. İki olgu ilk 72 saat içinde tekrar nöbet geçirdi. Bir olgu dışında tüm hastalarda jeneralize tonik klonik nöbet izlendi. Bir olguda ağızda yalanma ve yutkunmanın eşlik ettiği hipomotor nöbet izlendi. Bir olguda nöbet status epileptikusa ilerlemişti. Tüm olgulara ilk 24 saat içinde uyku-uyanıklık EEG çekildi. Sadece 1 olguda jeneralize keskin konturlu delta frekansında yavaşlama izlendi, diğer olguların EEG'si normaldi. İki olguya tekrarlayan nöbet nedeni ile kranyal MR görüntüleme yapıldı. Birinde miyelinizasyonda gerilik izlendi. Bu olgulara antiepileptik tedavi başlandı ve 3 ay içinde kesildi. Olguların %27'sinde (n=10) alt ve/veya üst solunum yolu enfeksıyonu kaynaklı ateş şikayeti vardı. Denver II gelişimsel tarama testı 0,3 ve 6. ay olmak üzere tüm olgulara yapıldı. Olguların %77'sinde (n=21) 0. ay Denver II tarama testinde anormal gelişim, %33'ünde şüpheliydi. Tedavi sonrası 3. ayda %44 (n=12) şüpheli, %48 (n=13) normal, %8 (n=2) anormaldi. Altıncı ay kontrolde %4 (n=1) anormal, %11 (n=3) şüpheli, %85 (n= 23) normaldi. Sadece D vitamini takviyesi ile olgularımızda özellikle kaba ve ince motor alan gelişiminde belirgin düzelme saptanmış olup, vitamin D profilaksisinin öneminin ailelere anlatılması, maternal vıtamın D eksikliğinin taranarak saptanması ve tedavi edilmesinin önemini göstermektedir. SONUÇ: D vitamininin bir nörohormon olması, nörotransmitter üretimi, salınması ve geri alımı gibi bir çok basamakta rol oynaya, kalsiyum metabolizmasının esas düzenleyicisi olması nedeniyle hipokalseminin klinik bulguları tetani ve nöbet gibi bulgulardan ibaret olmayıp psikomotor geriliğe de yol açabilir. Hipokalsemik konvülziyonların sekelsiz iyileştiği yönündeki genel inancın aksine çalışmamızda tanı anında %77 olguda nöromotor gerilik izlendi, D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi ile kaba ve ince motor alan gelişiminde belirgin düzelme saptadık.

Anahtar Kelimeler: hipokalsemi, nöbet, nöromotor gerilik

P2-097 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

D vitamini intoksikasyonuna bağlı ağır hiperkalsemi

Merve Nur Hepokur, Aşan Önder, Metin Yıldız, Hamdi Chan Emeksiz
istanbul Medeniyet Ünversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji BD, İstanbul

GİRİŞ:
D vitamini intoksikasyonu genellikle yüksek doz D vitamini alımına bağlı olarak gelişir. Burada, bacaklarda eğrilik nedeniyle çok yüksek doz D vitamini almış ve buna bağlı ağır hiperkalsemi geliştirmiş bir olgu sunulmuştur.

OLGU:
18 aylık erkek hasta acil servise kusma, halsizlik ve yürüyememe şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde dehidratasyonu ve hipotonisitesi mevcuttu, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın laboratuvar değerlendirmesinde serum kalsiyum düzeyi 23,4 mg/dl saptandı. Hikayesinden, bacaklarda eğrilik nedeniyle 1 ay boyunca her gün yarım ampul D vitamini aldığı, bir ay ara sonrası, 15 gün boyunca tekrar yarım ampul D vitamini kullandığı öğrenildi. Biyokimyasında fosfor 3,2 mg/dL, ALP 140 U/L, PTH < 3 pg/ml, 25 (OH) vit D 680 ng/mL (20-100 ng/mL), 1-25 (OH)2 vit D 85 (15-65) pg/mL ölçüldü. Hastanın elektrokardiyogramında ve üriner sistem görüntülemesinde özellik yoktu. Hastanın D vitamini alımı kesildi, intravenöz hidrasyon ve pamidronat tedavisi verildi. İzleminde kalsiyum düzeyi 9,7 mg/dl'ye gerileyen hasta poliklinik takibi planlanarak taburcu edildi.

SONUÇ:
D vitamini intoksikasyonu sonucu gelişen çok yüksek serum kalsiyum düzeylerinde dahi intravenöz hidrasyon ve pamidronat hiperkalsemi tedavisinde etkindir.

Anahtar Kelimeler: hiperkalsemi, D vitamini, pamidronat

P2-100 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Osteopetroriketsli bir olgu

Aslı Beştaş, Amine Aktar Karakaya, Funda Feryal Taş, Yusuf Kenan Haspolat
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrin Bilim Dalı,Diyarbakır

GİRİŞ: Osteopetrorikets, infantil dönemde bulgu veren osteoklastik aktivitedeki azalma sonucu gelişen nadir bir genetik hastalıktır. Otozomal ressesif geçer. Kemik yapım ve yıkım arasındaki dengenin bozulması kemikte skleroza ve paradoks olarak kemik dokuda mineralizasyon kaybına neden olur. Olguların çoğunda tanı anında kemik iliği yetersizliği, sık enfeksiyon geçirme, büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali, görme-işitme kaybı ve riketse ait bulgular vardır. Osteopetroriketsli olgularda en sık rastlanan genetik mutasyon TCIRG1 geninde olur. Erken tanı ve tek küratif tedavi seçeneği olan kemik iliği transplantasyonu hayat kurtarıcıdır. OLGU: 5,5 aylık kız olgu akciğer enfeksiyonu nedeniyle yattığı çocuk göğüs kliniğinden hipokalsemisi olması nedeni ile kliniğimize transfer edildi. 45 günlük iken göz takibinin olmadığı fark edilen hasta başka bir merkezde göz, nöroloji ve metabolizma bölümü tarafından tetkik edilip takibe alınmış. Anne ve baba arasında 3.derece akrabalık bulunan olgunun özgeçmişinde enfeksiyon nedeni ile toplam 3 kez hastaneye yattığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; va: 5,4 kg(-1.92 sds), boy:60 cm(-1,66 sds), baş çevresi 40 cm(-1,4sds), ön fontanel 3*1,5cm açıklıkta, hipertelorizm, mikrognati, hepatosplenomegali, raşitik rozarileri olan olgunun nörolojik muayenesinde hipotoni, başını dik tutamama, obje izlemi ve pupil ışık reaksiyonunun olmadığı saptandı. Yapılan tetkiklerde Ca:6,9 mg/dl, P:1,9 mg/dl, ALP:1591U/L, PTH:342,7 pg/ml(15-65) Dvit3: 43,3μg/L olarak bulundu. Hemogramında anemi (Hgb:10,5gr/dl) ve beyaz küre yüksekliği (wbc:28,7 00/mm3)olan olgunun trombositleri normal(215.000/mm3) aralıktaydı. Çekilen kemik grafilerinde yaygın radyodansite artışı, korteks medulla ayrımının kaybolduğu, metafizlerde düzensizlik ve kafa grafisinde periorbital dansite artışına bağlı gözlük görüntüsü dikkat çekiyordu. Mevcut laboratuvar ve fizik muayene bulguları ile hastaya osteopetrorikets tanısı konuldu ve TCIRG1 için genetik tetkiki gönderildi. Olgunun riketse yönelik tedavisi (Kalsitrol 40 ng/kg/g, ca laktat 40mg/kg/g dozunda) başlandı ve kemik iliği transplantasyonu için başka bir merkeze sevki yapıldı. Osteopetrorikets açısında gönderilen genetik analiz sonucunda TCIRG1 intron 18 de homozigot(c.2415-2A>G) değişim saptandı. SONUÇ: osteopetrorikets nadir görülen ve spesifik olmayan bulguları nedeni ile tanıda gecikmelere neden olmaktadır. Rikets bulguları ile gelen hastalarda kemik grafilerinde dansite artışına, kemik iliği yetmezliği ve nörolojik bulgulardan biri eşlik ediyorsa akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği transplantasyonu, Osteopetrorikets, TCIRG1 geni

P2-101 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

2020 Yılında Multiple Kırıklar, Ağır Osteopeni ve Psöriasis ile Başvuran Nutrisyonel Rikets Olgusu

Elif İzci Güllü, Jamala Mammadova, Leyla Akın, Hasan Murat Aydın
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ-AMAÇ: Nutrisyonel rikets, D vitamin eksikliği ya da yetersiz kalsiyum alımına bağlı epifiz plakları kapanmadan önce gelişen defektif kondrosit farklılaşması ve büyüme plağının, osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Rikets gelişmekte olan ve koruma programlarının uygulanmadığı ülkelerde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Ayrıca D vitamini yetersizliğinin riketsin yanında, diyabet, koroner kalp hastalığı, psöriazis, multipl skleroz, tüberküloz, enfeksiyonlar gibi klinik problemler için hazırlayıcı risk faktörü oluşturabilmektedir. İlerlemiş vakalarda değişik iyileşme aşamalarında kırıklar görülebileceği bilinse de, ülkemizde korunma programının da uygulamaya konulmasıyla günümüzde kırık ile başvuru yok denilebilecek kadar azdır. Burada oldukça nadir görülmesi sebebiyle başvuru sırasında çok sayıda kırık tespit edilen ve psöriasis tanısı konulan Nutrisyonel riketsli bir vaka sunulacaktır.

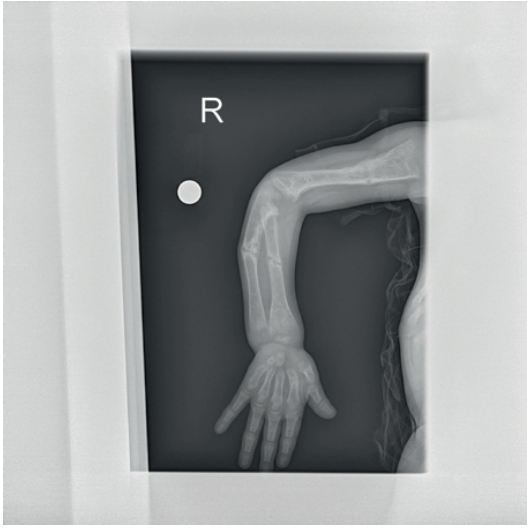
OLGU: Daha önce hiçbir hastaneye başvurusu olmayan 4 yaş 10 aylık Irak uyruklu kız hasta, kimliğinin 1 hafta önce yeni çıkarılması nedeniyle kemiklerde eğrilik ve yürüyememe şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde VA:9,9 kg (-4.63SDS) Boy: 75,8 cm(-7.09SDS) Baş Çevresi: 49 cm(-1.09SDS)olup gövdede ve ekstremitelerde guttat eritemli skuamlı lezyonları mevcuttu. Öf Kapalı, Batında hepatomegali, gövdede raşitik rozary, kol ve bacaklarda ileri derecede eğrilik, el ve ayak bileklerinde genişleme ve O-bacak deformitesi saptandı. Grafilerinde bilateral femur, tibia ve fibulada bowing deformitesi mevcuttu. Her iki ön kolda radius ve ulna orta kesiminde, her iki humerusta sağda orta kesimde, solda üst ve alt diafizometafizer bileşkede, sol el 2. Metakarp proksimal kesiminde, sol ayak 2-3-4. metakarplar orta kesiminde bazıları kallus formasyonları gösteren çok sayıda kırık izlendi. İstismar düşündürecek bir bulgu saptanmadı. Kemik yapılarda yaygın osteopenik dansite azalması mevcuttu. Uzun kemiklerin metafizlerinde kadeh görüntüsü belirgindi. Laboratuvar bulgularında Ca:6,9 mg/dl P:2,17 mg/dl ALP:3156 U/L Mg:0.86 mmol/L PTH:819 pg/ml (15-65pg/ml) 25-OHVitD3:2,08 μg/L idi. Ağır nutrisyonel D vitamini eksikliği düşünülerek oral kalsiyum tedavisi başlandı ve stoss D vitamini tedavisi verildi. İki ay sonraki kontrolünde Ca:9,4 mg/dl P:4,58 mg/dl ALP:713 U/L Mg:1,02 mmol/L PTH:143(15-65 pg/ml) 25-OHVitD3:33 μg/L 1,25-DihidroksivitaminD:226.98 pg/ml bulundu. Çekilen kontrol grafilerinde mineralizasyonda iyileşme saptandı. Hasta yürümeye başlamıştı. Tedavisine 600 ünite D vitamini ile devam edildi. Ciltteki lezyonları nedeniyle guttat psöriasis tanısı alan hastanın dermatoloji kliniği ve tarafımızca takibi devam etmektedir. Tartışma ve SONUÇ: Bu olguda nutrisyonel rikets ve kırık birlikteliğine dikkat çekmek istedik. Günümüzde gelişmiş ülkelerde yok denecek kadar nadir görülen bir hastalık olan nutrisyonel rikets gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde yaşayan mülteci nüfusta halen günceliğini korumaktadır. Olgumuzda; nutrisyonel rikets gelişiminde etkili olan yetersiz kalsiyum alımının, D vitamini eksikliğinin, düşük sosyoekonomik düzeyin ve doktora başvurunun çok geç olması birlikteliğinde, riketsin kırıklarla seyredebilecek kadar ağır olabileceği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: rikets, kırık, osteopeni,

Resim 1
Bacaklarda eğrilik

Resim 2
Kollarda eğrilik

Resim 3
Tedavi öncesi



Resim 4
Rikets tedavi sonrası

Resim 5
Rikets tedavi sonrası

P2-102 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Hipokalsemik konvülsiyon ile tanı alan 1-alfa-hidroksilaz eksikliği olgusu

Gamze Çelmeli[1], Tarkan Kalkan[2]
[1]S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi, Antalya
[2]S.B.Ü. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Antalya

GİRİŞ-AMAÇ:
1-α-hidroksilaz enzim eksikliği (eski adıyla Vitamin D bağımlı raşitizm tip 1), otozomal resesif geçişli ender görülen bir hastalıktır. Böbrekteki 1-α-hidroksilaz enzimini kodlayan gende meydana gelen mutasyonlar sonucu 1-α-hidroksilaz enzimi yapılamaz ve 25(OH)D'nin 1-25(OH)2D'ye dönüşümü gerçekleşemez. Hastalar çoğunlukla doğumda normal olup yaşamın ilk iki yılı içerisinde kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği, raşitizme bağlı kemik deformiteleri, hipokalsemik konvülziyon veya tetani ile başvurabilir. OLGU: Nöbet geçirme şikayeti ile dış merkezde tetkik edilen 9 aylık erkek hasta, hipokalsemi etyolojisinin araştırılması için sevk edildi. Bir gün önce jenarelize tonik-klonik konvulsiyonu olan hastaya akut hipokalsemi tedavisi başlanmış ancak kalsiyum düzeyleri yükselmemişti. Özgeçmişinde: 39haftalık, spontan vajinal yol ile, 8. Gebelik, 6. Çocuk olarak, 3400gr doğmuştu (1. çocuk: ani bebek ölümü, 7. çocuk: multipl kırıkları olup 2 yaşında eksitus). Anne-baba arasında 1. Derece akrabalık mevcuttu. Muayenesinde Boy: 67,5cm (Boy SDS: -1,93), Ağırlık: 8,8kg, VKİ: 19,3 (VKİSDS: 1,08), ön fontanel 3x3cm olup el bileklerinde genişlik mevcuttu. Desteksiz oturmaya yeni başlamıştı. Laboratuvar tetkiklerinde: serum kalsiyum: 6,6 mg/dL (N: 9-11mg/dL), iyonize kalsiyum: 0,85 mmol/L (N: 1.15-1.29mmol/L), fosfor: 2,7 mg/dL, ALP: 833 U/L (N: 82-383 U/L), PTH: 262 ng/L (N: 15-88 ng/L), 25-OH D: 64,3 mcg/L, 1,25-dihidroksivitamin D: 4 pg/ml (N: 24-86 pg/ml), İdrar kalsiyum/kreatin: 0,07 saptandı. Direkt grafilerde yaygın osteopeni, el ve ayak bileklerinde epifiz hatlarında çanaklaşma ve düzensizlik mevcuttu. Bu bulgularla hastaya 1-alfa-hidroksilaz eksikliği tanısı koyuldu. Hastanın CYP27B1 geninde exon 4'te novel mutasyon (c.763C>T) saptandı. 2 mcg/gün kalsitriol tedavisi ile klinik ve radyolojik düzelme sağlandı. Tedavinin birinci yılında muayenesinde Boy: 80cm (BoySDS: -1,78), ağırlık: 11,7kg, VKI: 18,2 (VKİSDS: 1,1), büyüme hızı: 11,5cm/yıl olan hasta büyüme yakalaması yaptı. TARTIŞMA-SONUÇ: 1-α-hidroksilaz enzim eksikliği olguları genellikle yeterli vitamin D3 desteği almalarına karşın nutrisyonel raşitizm klinik belirti ve bulgularıyla gelirler. Serum kalsiyum ve fosforu düşük, ALP ve PTH değerleri yüksektir. 25(OH)D değeri normal veya yüksek olan olgularda ve 1,25(OH)2D değerlerinin düşük olması ile tanı koyulabilir.

Anahtar Kelimeler: hipokalsemi, konvulsiyon, rikets, 1-α-hidroksilaz enzim eksikliği,

P2-105 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Kemik metabolizma hastalıkları]

Sinekalset® İle Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen Familyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgusu

Gülçin Arslan[1], Sezer Acar[1], Özlem Nalbantoğlu[1], Özge Köprülü[1], Beyhan Özkaya[1], Hüseyin Onay[2], Behzat Özkan[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

AMAÇ: Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH), çoğunlukla asemptomatik seyreden hafif veya orta derecede hiperkalsemi, ılımlı parathormon yüksekliği ve hipokalsiüri ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu kliniğe yol açan farklı genetik nedenler tanımlanmış olsa da (GNA11, AP2S1), CaSR (calcium-sensing receptor) genindeki heterozigot inaktive edici mutasyonlar en sık bildirilen nedenlerdir. Benign seyri nedeni ile çoğunlukla tedavi gerektirmez; ancak orta derecede hiperkalsemisi olan semptomatik olguların tedavisinde kalsimimetiklerin (sinekalset) kullanılması önerilmektedir. Burada, heterozigot CaSR mutasyonuna bağlı orta derecede hiperkalsemi gelişen ve sinekalset ile başarılı bir şekilde tedavi edilen FHH olgusunu sunmayı amaçladık. YÖNTEM: FHH tanılı olgudaki hiperkalsemi tedavisinde sinekalset etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. OLGU: On dört yaşında erkek olgu, soba zehirlenmesi nedeniyle acil servis başvurusunda hiperkalsemi saptanması üzerine polikliniğimize yönlendirildi. Yenidoğan döneminde veya daha sonra hastane yatışı olmayan olguda üç yıl önce dış merkezde hiperkalsemi saptandığı, ancak ileri tetkik yapılmadığı öğrenildi. Ailesinde akraba evliliği veya bilinen hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 50,6 kg (25-50 p), boyu 163 cm (25-50 p), vital bulguları ve diğer sistemik muayeneleri olağandı. Laboratuvarında; kalsiyum 11,9 mg/dl (6.5-10.2), parathormon 130 pg/ml (10-65), D vitamini 6,1 ng/dl (< 20), fosfor 3,6 mg/dL, ALP 214 IU/L, albumin 4,1 gr/L, idrar kalsiyum ekskresyonu çok düşük (FeCa: 0,0007) saptandı. Diğer biyokimyasal değerleri ile tam kan sayımı, kan gazı ve tam idrar tetkiki olağandı. Hidrasyon ve diüretik tedavisi ile kalsiyum düzeyi gerilemeyen olguya pamidronat uygulandı. Pamidronat tedavisi sonrası kalsiyum düzeyi 10.6 mg/dl'ye geriledi. Ancak, pamidronat tedavisinden iki hafta sonra hiperkalsemi (12,6 mg/dl) tekrarladı. Nefrokalsinozis açısından yapılan renal USG, paratiroid adenom açısından çekilen paratiroid sintigrafisi olağan saptandı. El-bilek grafisinde subperiostal litik lezyonları mevcuttu. Olguda ön planda FHH düşünüldü. Genetik analizinde, CaSR geni dördüncü ekzonda inaktive edici heterozigot p.R185Q (c.554G>A) mutasyon saptandı. İzleminde sinekalset (30 mg/gün) tedavisi başlandı ve yanıta göre dozu 60 mg/gün'e çıkarıldı. İzleminin ikinci haftasında normokalsemi (10,6 mg/dl) sağlandı. Aile taramasında, annenin kalsiyum düzeyi 12,3 mg/dl saptandı ve genetik tetkik planlandı. Tedavisi için erişkin kliniğine yönlendirildi. SONUÇ: Sinekalset, ekstrasellüler kalsiyuma CaSR yanıtını artırarak parathormonu direkt olarak düşüren kalsimimetik bir ajandır. Primer hiperparatiroidi ve kronik böbrek yetmezliği gibi sekonder hiperparatiroidilerde kullanımı önerilmektedir. Burada, FHH olgusundaki semptomatik hiperkalseminin sinekalset ile başarılı bir şekilde ve yan etki gözlemlenmeden tedavi edilebildiğini gösterdik. Semptomatik hiperkalsemili FHH olgularında sinekalset tedavisi etkin ve güvenilir bir seçenektir.

Anahtar Kelimeler: Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi, CaSR mutasyonu, sinekalset

P2-108 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

MELANOKORTİN-4 RESEPTÖR Gen Mutasyonu:Olgu Sunumu

Derya Buluş[1], Ahmet Cevdet Ceylaner[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü
[2]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Genetik Bölümü

Giriş
Monojenik obezitenin en sık nedenini melanokortin-4 reseptör (MC4R) gen mutasyonları oluşturmaktadır. MC4R, 322 aminoasitten oluşan G protein-coupled reseptördür. Beyinde hipotalamus ve iştah merkezindeki birçok nöronda eksprese olduğu gösterilmiştir. MC4R' ün inaktive olmasıyla anoreksijenik yolak inhibe olur, enerji harcanımı azalır, iştah artar. Burada morbid obezite nedeni ile başvuran 6 yaşında kız hastayı tartışacağız.

Olgu
6 yaş 8 aylık kız hasta 2 yaşından beri hızlı kilo alım öyküsü mevcut. Özgeçmişinde özellik yok. Soygeçmişinde anne, baba, babanne, hala, anneanne morbid obezite nedeni ile obezite cerrahi öyküsü mevcut. Fizik muayenesinde; Boy: 137,9 cm (>97 p; SDS:4,09), VA: 70 kg (>97 p; SDS: 6,39), VKİ: 37,1 (<97p; SDS:4,10) belirgin akantozis, puberte evre 1 ile uyumlu. Laboratuvar tetkiklerinde; glukoz: 99 mg/dl, kolesterol: 149 mg/dl, trigliserid: 119 mg/dl, TSH: 5,6 μIU/mL, sT4:1,31 ng/dL, kortizol:11 μg/dL, leptin: 30,5 (VKİ'ne göre normal). Genetik analiz: MC4R c.496G>A heterozigot mutasyon. Hastaya diyet ve egzersiz önerildi. Aile genetik çalışması devam ediyor

Tartışma
Özellikle 10 yaş altında başlayan, ailede obez bireyler saptanan ve VKİ SDS'si 2,5 üzerinde olan hastalarda MC4R gen mutasyonu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Çocuk, MC4R

P2-109 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

Leptin Reseptör Mutasyonuna Bağlı Monojenik Obezite Geliştiren İki Olgunun Klinik Seyri

Merve Şakar, Gülin Karacan Küçükali, Selin Elmaoğulları, Nursel Muratoğlu Şahin, Şenay Savaş Erdeve, Semra Çetinkaya
TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Monojenik obezite, hipotalamik leptin melanokortin yolağındaki Leptin, leptin reseptör (Lepr), melanakortin 4 reseptör, proopiomelanokortin genlerindeki mutasyonlar sonucu gelişebilir. Leptin ve Lepr mutasyonlarına sahip bireylerde, şiddetli ve erken başlangıçlı obeziteye ek olarak; hipogonadotropik hipogonadizm, hipotalamik hipotiroidizm, büyüme hormonu sekresyonunda azalma, immün fonksiyonlarda bozulma, özellikle T hücre eksikliğine bağlı tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gibi ilave klinik bulgular görülebilir. Leptin eksikliğinde leptin tedavisi ile başarı sağlanırken, Lepr mutasyonlarına bağlı obezitenin günümüzde etkin bir tedavisi yoktur ve bu olgularda obezitenin kontrolünde yaşam tarzı değişiklikleri büyük ölçüde başarısız olur. Bu yazıda Lepr mutasyonuna bağlı monojenik obezite geliştiren iki olgumuzda tanı ve klinik seyir sunulacaktır. OLGU: 7 aylık, diğeri 11 aylık kilo fazlalığı nedeniyle getirilen, normal doğum ağırlığı ile doğmuş, anne ve babaları arasında akrabalık olan, ailelerinde ilk bir yaşta obezite öyküsü olan iki erkek olgunun klinik ve laboratuar özellikleri Tablo 1'de, genel görünümleri Resim 1A ve 1B'de sunulmuştur. Her iki olguda da hiperfaji, gıda alımı engellendiğinde aşırı agressif davranış, hızlı kilo artışı gözlendi. İlk olgunun beslenme planı uyumu ailesinin desteği ile VKİ SDS değerinde gerileme sağlarken, ikinci olguda ilerleme ile sonuçlandı. İlk olguda eşlik eden immünolojik sorun saptanmadı, ancak sık bronşiolit atakları gözlendi. İkinci olguda ek olarak iki aylıkken saptanan işitme sorunu mevcuttu. Her iki olgunun da ailesinde benzer obezite öyküsü olmasına rağmen, ikinci olgunun erkek kardeşinin ağır obezite ile kaybedildiği dikkat çekmekte idi. Her iki olgunun da demir eksikliği anemisi, dislipidemisi ve belirgin yüksek serum leptin düzeyleri mevcut, lepr geninde homozigot mutasyonu mevcut idi. İkinci olguda santral hipotiroidizm tanısı ile Na l-tiroksin replasman tedavisi verilmesi gerekti. İkinci olgunun iki yaşında kalp yetmezliği tanısı ile dış merkezde eksitus olduğu öğrenildi. SONUÇ: Yaşamın erken dönemlerinde başlayan ve ciddi obezite geliştiren hastalarda monojenik obezite akla gelmelidir. Lepr direnci saptadığımız olgularımızda; santral hipotiroidi, işitme kaybı, sık bronşiolit, küçük sekundum ASD gibi ek sorunlar yanısıra; dislipidemi, karaciğer yağlanması, kalp yetmezliği gibi çok erken gelişen obezite komorbiditeleri mevcuttu. Bu olgularda yeni tedavi seçeneklerinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Erken başlangıçlı obezite, Hiperfaji, Leptin, Leptin direnci, Monojenik obezite

Resim 1A
Olgu 1'in genel görünümü

Resim 1B
Olgu 2'nin genel görünümü

Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2
Başvuru yaşı (ay)/Cinsiyet	7/Erkek	11/Erkek
Doğum şekli / Doğum haftası	C/S / 38	NSVY/40
Doğum ağırlığı (gram)	3010	2800
Akrabalık	Var	Var
Ailede benzer öykü	Dedenin amca torunu	Kardeş
Tekrarlayan bronşiolit	Var	Yok
Anne sütü alımı	Devam ediyor	3,5 ay
Ek gıda başlama zamanı	7 ay	Bilinmiyor
Boy (cm) / Boy SDS	71 / 0,27	74 / -0,91
VA (kg) / VA SDS	19,3 / 7,53	15 / 3,41
VKİ (kg/m2) / VKİ SDS	38,29 / 8,62	27,39 / 4,8
Açlık glukoz (mg/dl)	107	99
Açlık insülin (μIU/ml)	69,6	12,23
HbA1c (%)	5,7	5,0
AST (U/L) / ALT (U/L)	67 / 63	29 / 10
Kolesterol (mg/dl)	240	189
LDL kolesterol (mg/dl)	147	123
HDL kolesterol (mg/dl)	31,2	33
Trigliserid (mg/dl)	308	164
sT4 (ng/dl) TSH (μIU/ml)	1 2,169	0,88 2,939
Ek laboratuvar bulgusu	Demir eksikliği anemisi	Demir eksikliği anemisi
Abdomen US	Hepatosteatoz	Sınırda hepatomegali
Ekokardiyografi	Normal	Küçük sekundum ASD
Serum leptin düzeyi (ng/ml) (0.5-3.2)	47,2	29,7
Lepr mutasyon sonucu	c.40+5G>C	c.1938G>T
Tedavi	Diyet+ ursodeoksikolik asi	Diyet+ Na L-tiroksin
İzlem süresi	15 ay	9 ay
İzlem ek durum	Karaciğer biopsisi planlanıyor	2 yaşında dış merkezde eksitus
VKİ SDS değişimi	2,49 SDS gerileme	1,79 SDS ilerleme

P2-110 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

İnfantil Dönemdeki Emzik Kullanımı Tıkınırcasına Yeme Bozukluğu ve Obezite ile İlişkili Olabilir mi?

Berna Eroğlu Filibeli[1], Gülten Cingöz[2], Gonca Özyurt[3], Bumin Dündar[4], Gönül Çatlı[4]
[1]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir
[2]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir
[3]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Dalı, İzmir
[4]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Oral dönem olarak adlandırılan ve temel haz kaynağının emme olduğu kabul edilen 0-1 yaş arası dönemde edinilen alışkanlıkların, yaşamın ilerleyen dönemlerinde tırnak yeme, sakız çiğneme ve sigara kullanımı gibi oral alışkanlıklar ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Tıkınırcasına yeme bozukluğu (TYB) kısa bir zaman diliminde kişinin normalde yiyebileceğinden çok daha fazla miktarda besin alması ve bu sırada kontrol kaybı hissi yaşamasıyla karakterize bir yeme bozukluğudur. Sıklıkla obezite ile sonuçlanmakta ve obez bireylerde %25-30 oranında bildirilmektedir. Literatürde emzik kullanımı ve infant dönemdeki obezite ilişkisine dair çelişkili sonuçlar içeren az sayıda çalışma olup, emzik kullanımının obezite ile ilişkisi net değildir. Emzik kullanımının TYB ile ilişkisi de daha önce araştırılmamıştır. AMAÇ: İnfantil dönemdeki emzik kullanımı ve beslenme özelliklerinin adolesan dönemdeki oral alışkanlıklar, TYB ve obezite ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. YÖNTEM: Çalışmaya, CDC 2000 verilerine göre VKİ >95 persentil olan 12-17 yaş arası adolesanlar (obez grup) ile VKİ persentili 3-95 arasında olup, yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı kontrol grubu alındı. Tüm olguların annelerine, infant dönemde anne sütü alımı, biberon ve emzik kullanımı, emziği bıraktırma biçimi ve adolesan dönemdeki oral alışkanlıklarına dair sorular içeren anket formu uygulandı. TYB varlığı DSM V tanı kriterlerine göre değerlendirildi. BULGULAR: Çalışmaya, 137 obez (ortanca yaş 14,6 yıl (13,1-16,0); %67 kız) ve 123 sağlıklı adolesan (ortanca yaş 15,2 yıl (13,5-16,4); %63 kız) alındı. Obez ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, emzik kullanımı, emzik başlanma zamanı, emzik kullanma süresi, biberon kullanımı, anne sütü ile beslenme süresi açısından fark bulunmazken; obez grupta bir yaşından sonra gece beslenmesine devam edilmesi, tırnak yeme davranışı ve sigara kullanımının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). Obez gruptaki olguların %53,3'ünde TYB saptandı. TYB olan ve olmayan obezler arasında emzik kullanımı, emzik başlanma zamanı ve kullanma süresi açısından fark bulunmazken, TYB olan obezlerin emmeyi bırakmada daha fazla oranda zorluk yaşadıkları tespit edildi. Emzik kullanımı ile tırnak yeme, sigara içme ve sakız çiğneme gibi oral alışkanlıklar arasında da ilişki saptanmadı. SONUÇ: Bu çalışmanın verileri, infantil dönemdeki emzik kullanımının adolesan dönemdeki oral alışkanlıklar, TYB ve obezite ile ilişkili olmadığını bununla birlikte bir yaşından sonra gece beslenmesine devam edilmesinin obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Obezite, emzik kullanımı, tıkınırcasına yeme bozukluğu

P2-111 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

Obez Adolesanlarda Metformin Kullanımının Vitamin B12 Düzeylerine Etkisi

Özen Taş[1], Ayşegül Ceran[2], Merih Berberoğlu[2], Zeynep Şıklar[2], Leyla Tümer[3], Tuğba Eminoğlu[4]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara
[3]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Nutrisyon Bilim Dalı, Ankara
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Adolesanlarda obezite prevalansında artış ile birlikte, eşlik eden glukoz metabolizma bozukluklarında metformin kullanım sıklığı da artmaktadır. Metforminin obez adolesanlarda kullanımını inceleyen çalışmalarda, yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte desteklendiğinde metabolik sağlığı anlamlı ölçüde düzelttiği bildirilmiştir. Ancak metforminin vitamin B12 eksikliğine yol açtığı, erişkinde nöropati bulgularını ağırlaştırabileceği de belirtilmektedir. Bu nedenle metformin kullanan hastaların periyodik olarak vitamin B12 düzeyleri yönünden taranması önerilmektedir. Günümüzde metforminin vitamin B12 seviyesini düşürdüğüne dair fikir birliği olsa da adolesan dönemde buna yönelik yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca tartışılan konu metforminin hücresel düzeyde eksikliğe ve bunun sonucunda klinik bulgulara neden olup olmadığı üzerinedir. Vitamin B12 durumunu belirlemek için altın standart testlerin olmaması konunun tartışılmasına katkı sağlamaktadır. AMAÇ: Bu çalışmadaki amaç; metfromin kullanan obez adolesanlarda vitamin B12 eksikliğinin oluşup oluşmadığını, oluşuyor ise hücresel düzeyde eksiklik yapıp yapmadığını, klinik bulguya neden olup olmadığını ve vitamin B12 desteğine ihtiyaç olup olmadığının belirlenmesini araştırmaktır. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya Ocak 2017- Mart 2019 tarihleri arasında 10-18 yaş arası en az 6 ay süreyle ve en az 500 mg/gün dozunda (ortanca 1000 mg/gün) metformin kullanan 24'ü kız(%60), 16'sı erkek(%40) toplamda 40 olgu alındı. Olguların metformin tedavisi öncesi(0.), 6. ve 12. aylarda alınan örneklerinde serum metil malonik asit(MMA), homosistein, vitamin B12, holotranskobalamin(holo-TC-II) düzeyleri ölçüldü. Olguların öykü ve fizik inceleme bilgileri; metformin başlanmadan önce ve sonrası takipleri sırasında bakılan tam kan sayımları, açlık insülin düzeyleri dahil laboratuvar incelemeleri kaydedildi. Vitamin B12 eksikliği oluşturarak sonuçları etkileyebilecek ek hastalığı olan hastalar(kalıtsal IF eksikliği, Imerslund-Grasbeck Sendromu, transkobalamin reseptör eksikliği, inflamatuar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, pankreatik yetmezliği olanlar, vb) ve herhangi bir proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokörü kullanımı veya vitamin B12 desteği öyküsü olanlar kaydedildi ve çalışma dışı bırakıldı. Plazma B12<150 pmol/L VİT B12 eksikliği, 150-220 pmol/L arası kısmi eksiklik; plazma HC≥10 µmol/L hiperhomosisteinemi; serum MMA yüksekliği 0,4 umol/L ve üzeri; holo-TC-II alt sınırı ise <42.48 pmol/L olarak kabul edildi. SONUÇLAR: Çalışma sonucunda olgular değerlendirildiğinde vitamin B12 değeri 0. ay ortalaması 164 pmol/L, 6. ay ortalaması 153 pmol/L, 12. ay ortalaması 154 pmol/L olarak saptandı. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vitamin B12 düzeyinin metabolik göstergelerinden biri homosistein düzeyi olup homosistein düzeyi 0. ay ortalaması 11 umol/L, 6. ay ortalaması 11,2 umol/L, 12. ay ortalaması 12,2 umol/L olarak saptandı. Homosistein düzeylerindeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vitamin B12 düzeyinin metabolik göstergelerinden bir diğeri olan serum MMA düzeyi 0. ay ortalaması 0,4 umol/L, 6. ay ortalaması 0,3 umol/L, 12. ay ortalaması 0,3 umol/L olarak saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dolaşımda bulunan metabolik olarak aktif vitamin B12 düzeyini gösteren holo-TC-II değerlerine bakıldığında holo-TC-II değeri 0. ay ortalaması 57,2 pmol/L, 6. ay ortalaması 52,7 pmol/L, 12. ay ortalaması 54,1 pmol/L olarak saptandı. Bu düzey düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. YORUM: Obez adolesanlarda bu dozda, 12 aylık metformin tedavisi ile serum vitamin B12, holo-TC-II ve homosistein düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı bulunmuştur. Metformin kullanan olgularda anlamlı düzeyde vitamin B12 eksikliği gelişmediği ve rutin vitamin B12 düzey takibine gerek olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: adolesan, metformin, obezite, vitamin B12 eksikliği

P2-117 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Obezite]

PREPUBERTAL OBEZ ÇOCUKLARDA RİSKİ BELİRLEMEK İÇİN ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Emre Sarıkaya[1], Ebru Gök[1], Dilek Çiçek[1], Leyla Kara[1], Nihal Hatipoğlu[1], Mustafa Kendirci[1], Selim Kurtoğlu[2]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
[2]Memorial Kayseri Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Birimi

Obezitenin artan sıklığı ve erken yaşa kayması obezite ile komplikasyonların da erkene kaymasına neden olmuştur. Komplikasyon açısından riskli çocuğun erken tespiti erken müdehale için önem taşımaktadır. Bu çalışmada prepubertal obez çocuklarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) parametreleri metabolik riski belirlemesi açısından değerlendirilmiştir. METOD: Son bir yılda çocuk endokrin kliniğine obezite yakınması ile başvuran ve OGTT yapılan 5-10 yaş arası 55 çocuk (%56.4'ü kız) çalışmaya alınmıştır. Antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından yapılan çocukların gece açlığını takiben 1.75g/kg glukoz (≤75g) ile sabah OGTT testi yapılmış, test sırasında kan şekeri ve insulin değerleri için kan alınmıştır. Ayrıca test bazalinde lipid profili ve karaciğer enzimleri de değerlendirilmiştir. Çocukların ailede diyabet varlığı ve muayenede akantoz varlığı da not edilmiştir. BULGULAR: Çocukların %55.8 'inde ailede DM öyküsü vardı. Başvuru anında ortalama yaşları 96 ay (±19), ağırlıkları ortalama: 51.12 kg (±38), boy: 133 cm (±13), vücut kitle indeksi (VKI): 26kg/m2 (±6), VKI-SD: 2.43 (±1.32) idi. Hafif-orta düzeyde akantozis nigrikans hastaların %46'ında mevcuttu. OGTT' de: %17.3 'üde bozulmuş açlık glukozu, %13.5 'inde bozulmuş glukoz toleransı ve %1.2'sinde diyabet tespit edildi. Bozulmuş glukoz toleransına göre prediyabetikler karşılaştırıldığında: gruplar arasında yaş, VKI, VKI-SD, HOMA-IR, TG, HDL, AST ve ALT değerleri açısından fark yoktu. OGTT parametrelerinde 30.dakika hariç diğer kan şekeri değerlerinde anlamlı farklılıklar vardı. İnsulin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde ise sadece 120.dakika insulin düzeyleri farklı idi. OGTT eğri altında kalan alan trapezeus kuralına göre hesaplandığında tüm dakikalarda kan şekeri değerleri farklı iken insulin eğri altında kalan alanlar açısından fark yoktu. Test sırasında bakılan insulin değeri toplamlarının 300'ün üzerinde olması hiperinsulinizm kabul edildi. Buna göre hastaların %47.3'ünün insulin direnci vardı. İnsulin direnci olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında; VKI, VKI-SD açlık insulin düzeyleri, HDL, ALT ve AST düzeyleri, OGTT' de 90, 120. dakika kan şekeri ve tüm dakikalardaki insulin düzeyleri anlamlı olarak farklı idi. Eğri altında kalan alan değerlendirildiğinde; glukoz için 90 ve 120. dakikalar ve insulin için tüm dakikalarda anlamlı farklılıklar vardı. SONUÇ: Obez çocuklarda prepubertal dönemde ileri dönem gelişecek komplikasyonlar için erken dönem belirteçleri net değildir. Klasik yöntemde OGTT yapıldığında bazal ve ikici saat kan şekeri düzeylerinde göre hastalar prediyabet olarak sınıflandırılabilir. Ancak bu çalışmada da görüldüğü üzere eş zamanlı insulin bakılması riskli çocukların erken dönem belirlenmesinde daha faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Prepubertal, obez, oral glukoz tolerans testi

P2-118 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral Puberte Prekoks ve Matür Kistik Teratom Birlikteliği

Aynur Bedel[1], Hale Tuhan[1], Güngör Karagüzel[2], Mesut Parlak[1]
[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü

GİRİŞ: Over tümörleri puberte öncesi nadirdir. Hastaların çoğu abdominal kitle, ağrı ya da pelvik ultrasonografik (USG) inceleme sırasında farkedilir. Matür kistik teratomlar, diğer adıyla dermoid kistler germ hücrelerinden köken alan ve üç germ tabakasını da içerebilen kistik yapılardır. Teratomlar çocuklardaki over tümörlerinin yarısından fazlasını oluştururlar ve sadece % 1'i malign karakterdedir. Matür teratomlarda güncel yaklaşım over dokusunun korunarak kitlenin çıkarılmasıdır.

AMAÇ: Santral pubetre prekoks tanılı ve uzun etkili Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) agonisti tedavisi alan hastada gelişen matür kistik teratom olgusunu sunmayı amaçladık.

OLGU: Yedi yaş 10 aylık kız hasta son bir yıldır memede büyüme, genital bölgede kıllanma ve hızlı kilo alma yakınmalarıyla çocuk endokrin polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu, annenin ilk adet yaşının 12 yaş olduğu öğrenildi. Fizik bakısında boy: 133,2 cm (1,4 SDS), vücut ağırlığı: 45 kg (2,9 SDS), vücut kütle indeksi: 25 (2,6 SDS), pubertesi Tanner'a göre meme evre 2, pubarş evre 2 saptandı, aksiler kıllanması yoktu. Cafe au lait lekeleri görülmedi. Tiroid fonksiyon testleri normal, açlık glukoz 89 mg/dl, insülin 6,4 uU/mL, kortizol 6,4 ug/dL, folikül stimülan hormon (FSH): 1,89 mIU/mL, luteinizan hormon (LH) <0,07, mIU/mL, estradiol (E2) <11,8 pg/mL, dehidroepiandrostenon sülfat (DHEASO4): 26 ug/dL saptandı. Kemik yaşı 8 yıl 10 ay olarak değerlendirildi. Yapılan pelvik USG " Uterus boyutları 21x16x10 mm, sağ over: 2,5 ml, sol over: 2 ml, en büyüğü 5 mm çaplı 4-5 adet folikül kisti izlendi." olarak raporlandı. Takibinde pubertesinin hızlı ilerlemesi üzerine, tekralanlanan pelvik USG'sinde: " Uterus boyutları: 37x18x15 mm, sağ over 9,7 ml, sol over ~2,2 ml, içerisinde en büyüğü 5 mm çapında 3-4 adet anekoik kist" olarak raporlandı. Over boyutlarının artması ve pubertenin hızlı ilerlenmesi üzerine Gonadotropin Releasing Hormon uyarı testi (LH-RH) yapılan olguda pubertal yanıt alınması nedeni ile GnRH analogu başlandı. Takipte tedaviye başladıktan 4 ay sonra çekilen kontrol pelvik USG'de: " Uterus boyutları 30x11x20 mm, sağ overde 21 ml boyutunda içerisinde ince septasyonları bulunan bilobüle Doppler US'de belirgin kanlanma paterni izlenmeyen kistik yapı izlendi, sol over 2,2 cc" olarak raporlandı. Bakılan total hCG:0,9 IU/L, alfa-feto protein: 1,5 ng/ml saptanan hasta çocuk cerrahisi ve çocuk onkoloji bölümüne yönlendirilidi. Çocuk cerrahisinde laparoskopik kistektomi yapıldı, biyopsi raporu matür kistik teratom olarak raporlandı. Operasyon sonrasında hastanın puberte prekoks tedavisine ve çocuk onkolojisi ile çocuk cerrahisi poliklinik takipleri devam edildi.

SONUÇ: Santral pubetre prekoks tanısı ile takip edilen kız hastalarda gonadotropin sekresyonuna bağlı overlerde küçük folikül kistleri sıklıkla gözlenmekte olup nadiren bu kistler 3 cm'e kadar ulaşabilir. Uzun etkili GnRH agonisti tedavisine başladıktan sonra LH 'nın baskılanmasına bağlı olarak çoğu zaman folikül kistlerinde gerileme gözlenmektedir. Takipte klinik ve laboratuvar bulgularda beklenen baskılanma sağlandığı halde pelvik USG takiplerinde folikül kistlerinde büyümenin devam etmesi veya karakter değiştirmesi eşlik edebilecek otonomi kazanmış fonksiyonel over kisti, over tümörleri veya McCune-Albrigth Sendromu gibi diğer over kaynaklı patolojileri akla getirmelidir.

Anahtar Kelimeler: Puberte prekoks, over kisti, matür kistik teratom,

P2-119 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Progresif skolyoz ile giden horizontal bakış paralizisi olgusunda hipogonodotropik hipogonadizm: ROBO3 gen mutasyonu ortak neden olabilir mi?

Dicle Canoruç Emet[1], Yağmur Ünsal[1], Doğuş Vurallı[1], Göknur Haliloğlu[2], Ayfer Alikaşifoğlu[1], Nurgün Kandemir[1], Z. Alev Özön[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

Progresif skolyoz ile giden horizontal bakış paralizisi 1970'li yıllardan sonra akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumlarda tanımlanmaya başlanmış, ağır progresif skolyoz ve göz hareketlerinde kısıtlılık ile giden bir hastalıktır. 2004 yılına kadar etiyoloji bilinmezken, 2004 yılında 10 hastada fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ve moleküler analiz çalışmaları ile hastalığın nöron yolaklarının migrasyon ve çaprazlaşmasından sorumlu ROBO3 genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Hayvanlarda da homoloğu bulunan ve roundabout gen ailesinden olan ROBO3 geninin hangi nöron yolaklarının migrasyon ve çaprazlaşmasından sorumlu olduğu henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu yazıda ROBO3 geninde mutasyon gösterilmiş progresif skolyoz ile giden horizontal bakış paralizisi ve buna eşlik eden hipogonodotropik hipogonadizm ile izlenen vaka sunulmuştur.

VAKA: İki yaşından beri skolyoz ve gözlerde kayma ile başka merkezde izlenen hasta skolyozda ilerleme olması nedeni ile cerrahi gereksinim öngörülerek 15 yaşındayken hastanemize sevk edildi. Vertebra grafilerinde yaygın osteopeni nedeniyle değerlendirilen hastanın boyu 128,6 cm (-4,97 SDS); vücut kitle indeksi 15,87 kg/m2 (-2,39 SDS) idi. Fizik muayenede strabismus, horizontal göz harketlerinde paralizi, belirgin skolyoz, pektus karinatum saptandı. Pubik kıllanması Tanner evre 2 ile uyumlu, sol testis 4 ml skrotumda, sağ testis 3 ml yüksek skrotal yerleşimli, uzatılmış penis boyu 5 cm idi. Laboratuvar incelemelerinde FSH 1,17 mIU/ml, LH 0,59 mIU/ml, testosteron 14,27 ng/dl saptandı. Vertebra grafilerinde korpus yükseklik kaybı izlenmez iken kemik mineral dansitometresinde L1-L4 arası 0,106 g/cm2, kemik mineral içeriği 12,35 gr, boy ve yaşa göre düzeltilmiş kemik mineral yoğunluğu Z skoru -7,98 idi. Bu veriler ile hastada osteoporoz, progresif skolyoz ile giden horizontal bakış paralizisi, hipogonodotropik hipogonadizm düşünüldü. Osteoporoza yönelik intravenöz pamidronat başlandı. Hipogonodotropik hipogonadizm nedeni ile skolyozu artırma riski göz önünde bulundurularak düşük doz testosteron tedavisi (50 mg/ay) üç ay süreyle uygulandı. Tedaviden yaklaşık 6 ay sonra (16 yaş 7 ay) uzatılmış penis boyu 6,5 cm, sol testis 15 ml ölçülürken, sağ testis inguinal yerleşimli olması nedeni ile hacmi ölçülemedi. Testosteron düzeyinin 114,57 ng/dl'ye yükseldiği görüldü. Etiyolojik araştırmaya yönelik orbital ve beyin manyetik rezonans görüntülemede medulla oblangatada kelebek benzeri görüntü oluşturan parsiyal split bulbus saptandı. ROBO3 geninde c.290G>C (Trp97Ser) homozigot mutasyon saptandı.

SONUÇ: Literatürde progresif skolyoz ile giden horizontal bakış paralizisi saptanan, ROBO3 mutasyonu gösterilmiş yaklaşık 20 vakanın hiçbirisinde hipogonodotropik hipogonadizm bildirilmemiştir. Ancak hayvan çalışmalarında robo3'ün GnRH nöronlarının migrasyonunda görev aldığını düşündürür veriler mevcuttur. Hastamızda ergenliği önemli ölçüde geciktiren süreç GnRH nöron migrasyon bozukluğu ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: ROBO3, skolyoz, hipogonadizm, GnRH

P2-120 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral Erken Puberte Gelişen Prader-Willi Sendromlu Erkek Olgu

İbrahim Mert Erbaş, Ahu Paketçi, Korcan Demir, Ece Böber, Ayhan Abacı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Prader-Willi sendromu (PWS), infantil hipotoni, nöromotor gelişim geriliği, boy kısalığı, çocukluk çağında aşırı yeme dürtüsü sonucu gelişen obezite ve hipogonadizm ile karakterizedir. Hipotalamik disfonksiyon sonucu gelişen hipogonadotropik hipogonadizm, bu hastalardaki inkomplet veya gecikmiş puberteden sorumludur. Aynı zamanda hipogonadizm, PWS için majör tanı kriterleri arasında yer almaktadır. PWS'da erken puberte ise oldukça nadir görülen, beklenmedik bir durumdur ve literatürde bugüne kadar az sayıda olgu bildirilmiştir.

OLGU: Dokuz yaşında PWS tanılı erkek olgu, aksiller ve pubik kıllanma nedeniyle başvurdu. Öyküsünden zamanında 3900 gram doğduğu, bir buçuk yaşında iken gelişme geriliği ve hipotoni nedeniyle tetkik edildiği, genetik analizinde 15q11-13 kromozomunda delesyon saptanması üzerine PWS tanısı aldığı öğrenildi. İki yaşında iken bilateral inmemiş testis nedeniyle orşiopeksi, beş ve sekiz yaşlarında iki defa adenoidektomi operasyonları geçirdiği belirtildi. İki yaşından sonra kilo almaya başladığı öğrenilen hastanın, üç yaşında ölçülen ağırlığı 20 kg (2,15 SDS), boyu 97,5 cm (0,28 SDS, boy yaşı; 3,09), vücut kitle indeksi 21,04 kg/m2 (2,68 SDS) idi. Fizik muayenesinde badem şeklinde gözler, bitemporal çapta daralma, küçük el ve ayaklar saptandı. Ağırlık 54,6 kg (2,67 SDS), boy 148 cm (2,23 SDS, boy yaşı; 11,62), vücut kitle indeksi 24,93 kg/m2 (2,25 SDS) bulundu ve ebeveyn boylarına göre hastanın hedef boyu 176 cm (-0,1 SDS) hesaplandı. Bilateral aksiller kıllanma mevcut, pubik kıllanma Tanner Evre 4 ile uyumlu, testis volümleri 8 mL saptandı. Laboratuvar incelemelerinde; FSH 6,52 mIU/mL, LH 1,44 mIU/mL, total testosteron 176,21 ng/dL, DHEA-SO4 285 mcg/dl, sT4 0,71 ng/dL (0,5-1,51 ng/dL), TSH 1,60 mIU/mL (0,38-5,33 mIU/mL) bulundu. Hastanın kemik yaşı 12,5 yaş ile uyumlu olarak takvim yaşından ileriydi. LHRH testinde zirve LH yanıtı 19,78 IU/L (N, >5 IU/L), LH/FSH oranı 1,28 idi. Beyin MR görüntüleme normaldi, hipofizer patoloji görülmedi. Hastaya santral erken puberte tanısı ile GnRH analoğu tedavisi başlandı. Ailede benzer öykü olmayan hastadan, ilişkili olabilecek 15. kromozomda yer alan MKRN3 geni için analiz gönderildi.

SONUÇ: PWS, genellikle hipogonadotropik hipogonadizm ile seyretse de nadiren erken puberte gelişen olgular bildirilmiştir. Altta yatan patofizyolojik mekanizma henüz aydınlatılamamış olsa da, bu sendromda etkilenen 15. kromozomun aynı bölgesinde bulunan MKRN3 geninde oluşan varyantlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, PWS'da erken puberte görülebileceği akılda tutulmalı, hastalar izlemde bu açıdan değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: MKRN3, Prader-Willi sendromu, puberte prekoks

P2-121 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

FGFR1 Mutasyonuna Bağlı bir Hipogonadotropik Hipogonadizm Olgusu

Rukiye Uyanık[1], Zeynep Şıklar[1], Leman Damla Kotan[2], Ali Kemal Topaloğlu[2], Elif Özsu[1], Zehra Aycan[1], Meliha Esra Bilici[1], Ayşegül Ceran[1], Merih Berberoğlu[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Adana

İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm (İHH), pubertal gelişimin başlamasından infertiliteye uzanan geniş bir spektrum içinde görülebilen nadir bir sorundur. Genetik inceleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile idiyopatik olarak tanımlanan olgularda altta yatan genetik sorunlar daha sık belirlenmeye, buna bağlı olarak fenotipler daha ayrıntılı tanımlanmaya başlanmıştır. İHH'in doğumsal formları koku alma kusurunun eşlik ettiği Kallmann sendromu ve normosmik İHH'i içerir. FGFR1 8. kromozomda yer almakta olup, otozomal dominant geçişli fonksiyon kaybı mutasyonlarında Kallmann sendromu veya normosmik hipogonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir. Hipogonadizm derecesi fertil enükoid yapıdan, tam hipogonadizme kadar uzanan geniş bir spektrumda görülebilir. OLGU: On beş yaşında kız hasta, adet görememe şikayetiyle başvurdu. Sağlıklı, akraba olmayan ebeveynlerin tek çocuğuydu. Özgeçmişinde pubertal bulgularının 10 yaş civarında başladığı belirtildi. Soygeçmişinde anne menarş yaşının 15 olduğu, 42 yaşında menopoza girdiği; bir teyzesinin ve amcasının infertil olduğu öğrenildi. Fizik muayenede; boy 151,5 cm (-1,37 SDS), vücut ağırlığı 55,1 kg (1,09 SDS), üst/alt segment oranı <1,05, kulaç boyu 151 cm ve kemik yaşı 13 yaş idi. Puberte Tanner evre III ile uyumluydu. Olfaktometride normosmik bulunan olgunun sistemik muayenesi normaldi.. Laboratuvar değerlendirilmesinde; bazal LH: 0,27 mIU/ml, bazal FSH: 0,67 mIU/ml, E2: <20 pg/ml, DHEAS: 98,2 μg/dl, ACTH: 18 pg/ml, kortizol: 10,5 μg/dl, 17OHP: 0,48 ng/ml, prolaktin: 14 ng/ml ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. Karyotipi 46,XX olup, uyarılmış LH pik yanıtı 1,78 mIU/ml, FSH pik yanıtı: 4,71 mIU/ml olarak bulundu. Pelvik ultraosonografide; uterus volümü: 34x12x6mm, sağ over; 19x6mm, sol over; 15x8 mm boyutlarında; KMD z skoru -2,4 olarak belirlendi. Hipofiz MR ve olfaktör MR'ı normal olarak raporlandı. Hastada İHH etyolojisine yönelik; gen panelinde FGFR1 heterozigot (NM_ c.1032 dup. p.N.345) mutasyon belirlendi. Tespit edilen mutasyon muhtemel patojenik varyant olarak yorumlandı. YORUM: Hipogonadotropik hipogonadizmli olgular, olgumuzda olduğu gibi, duraklamış puberte ile karşımıza gelebilmektedir. İHH olarak tanımlanan olgularda, etyolojik nedenlerden biri olarak, hem normosmik, hem de hipo/anosmik hipogonadotropik hipogonadizme yol açabilen FGFR1 mutasyonu saptanabilir. FGFR1 mutasyonu hafiften ağıra heterojen klinik bir tablo ile bulgu verebilir.

Anahtar Kelimeler: FGFR1, hipogonadotropik, hipogonadizm

P2-123 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Periferik puberte prekoksu nadir bir nedeni: familial testotoksikoz

Fuat Buğrul[1], Fahrettin Duymuş[2], Büşra Göksel Tulgar[2], Nadir Koçak[2]
[1]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi BD, Konya
[2]Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, Konya

GİRİŞ
Familial testotoksikoz, sadece erkekleri etkileyen ve gonadotropinden bağımsız erken ergenliğe neden olan otozomal dominant kalıtımı olan bir hastalıktır. Lüteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimülan hormonun (FSH) bazal seviyeleri düşük olmasına rağmen, puberte öncesi dönemde beklenenin aksine, testosteron seviyeleri yüksektir.
OLGU
10 yaş 1 aylık erkek hasta 2 yıl önce başlayan aksiller ve pubik kıllanma şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenede boy: 141 cm (50-75P) kilo: 36 kg (50-75P) ve sistem muayenesinde patoloji saptanmadı, dismorfik bulgusu yoktu. Pubertal muayenesinde AK +/+, Meme evre 1/1, PK evre 4, TV 8 cc/8 cc, SPL 8,5x1,5 cm idi. Tetkiklerinde FSH: 0,39 U/L, LH: <0,1 U/L, Total testosteron: 2,28 ng/ml, 17-OH Progesteron: 0,5 ng/ml, DHEA-S: 55 mcg/dl, BHCG: <0,1 U/L ve kemik yaşı 11 yaş 6 ay ile uyumlu idi. Batın USG ve testis USG'inde patoloji saptanmadı. LH-RH testinde prepubertal yanıt elde edildi. Periferik puberte prekoksu olan hastada familial testotoksikoz düşünülerek yapılan LHCGR geni yeni nesil dizi analizinde heterozigot c.1193 T>C p.M398T varyantı saptandı. Mutation tester ve Clinvar gibi in siliko analizlerinde bu değişiklik muhtemel patojenik olarak yorumlandı
SONUÇ
Familial testotoksikoz, periferik erken ergenliğin çok nadir bir nedenidir.. İnsidansı 1/1.000.000 olarak bildirilmiştir. Genellikle 2-4 yaş arasında saptanır. LHCGR genindeki aktive edici mutasyona bağlı gelişen testosteron yüksekliği ile seyreden bir durumdur. Bildirilen ailesel veya sporadik mutasyonlar genetik heterojeniteye sahiptir. Hastamızdaki mutasyon fenotip olarak literatürde bildirilen diğer vakalarla uyumludur. Puberte prekoks ayırıcı tanısında ailesel testotoksikozun göz önünde bulundurulmasını amaçladık.

Anahtar Kelimeler: puberte prekoks, familial testotoksikoz, otozomal dominant

P2-124 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral Erken Ergenlik Tanısı ile GNRH Analog Tedavisi Başlanan Kız Olgularda Tedavi Öncesi ve Tedavinin Birinci Yılı Bel Çevresi ve Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Şervan Özalkak, Melikşah Keskin, Gülin Karacan Küçükali, Şenay Savaş Erdeve, Semra Çetinkaya
TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Ankara

GİRİŞ&AMAÇ:
GnRH analog tedavisi santral erken ergenlikte etkinliği kanıtlanmış altın standart tedavi yöntemidir. Tedavinin başlıca amaçları; final boy kaybını önlemek ve erken ergenliğin yaratacağı olumsuz psikososyal etkilenmeyi azaltmaktır. GnRH analog tedavisi ile VKİ değimini, bu değişimin metabolik sendrom, obezite ilişkisini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada; GnRH analog tedavisi ile antropometrik değişimleri ve bel çevresi değişimini değerlendirmek amaçlanmıştır.
GEREÇ&YÖNTEM:
Kliniğimizde Haziran 2018 – Aralık 2018 tarihleri arasında santral erken ergenlik tanısı ile GnRH analog tedavisi (triptorelin asetat&leuprolid asetat 3,75 mg/28 gün) başlanan ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul eden kız olgular dahil edildi. Etik kurul onayı alındı. Olguların tedavi öncesi ve tedavilerinin birinci yılında antropometrik değerlendirmeleri [boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri] ve bel çevreleri aynı kişi tarafından ölçüldü. Ek hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılı değerlendirmeleri istatistiksel uygun yöntemlerle karşılaştırıldı.
BULGULAR: Çalışmaya yaşları 8,4±0,9(4,7-10) olan 63 kız olgu dahil oldu. Olguların değerlendirmeleri Tablo 1'de sunulmuştur. Tanıda olguların VKİ persentili ≥%85 olgu yüzdesi tanıda ve tedavini birinci yılında sırasıyla; %50,8 (n=32) ve %58,7 (n=37) idi. Tanıda VKİ persentili ≥85 (n=32) ve <85 (n=31) olan olgular karşılaştırıldığında; olguların bel çevreleri, bel çevre persentilleri ve kalça çevreleri arasında anlamlı fark mevcutken (sırasıyla p: 0,03, <0,001, 0,01), bel/kalça ve bel/boy oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 0,4 ve 0,54). Tedavinin birinci yılında; başlangıçta VKİ persentili ≥85 (n=32) ve <85 (n=31) olan olgular karşılaştırıldığında, bel çevresi persentilleri arasında anlamlı fark mevcutken (p=0,001), bel çevreleri (p=0,134), kalça çevreleri (p=0,087), bel/boy oranları (p=0,23), bel kalça oranları (p=0,42) benzer bulundu. Tanıda VKi persentili ≥85 olan olguların tanı sırasında ve tedavinin birinci yılında bel çevresi persentilleri anlamlı artmış (p=0,008) iken, VKİ persentili <85 olan olgularda benzer bulundu (p=0,103). Tanıda VKİ persentili ≥85 olan iki olguda tedavinin birinci yılında 85 persentilin altına gerilediği, VKİ persentili <85 olan altı olgunun ise; ≥85 persentile yükseldiği görüldü.
TARTIŞMA&SONUÇ: GnRH analog tedavisi ile bel çevresi, bel çevresi persentili ve kalça çevresinde anlamlı artış olmasına rağmen, bel/kalça oranı ve bel/boy oranlarının anlamlı olarak değişmediği saptandı. Tanıda fazla kilolu (VKİ≥85 persentil) olan olguların normal kilolu (VKİ<85persentil) olgulara göre; tanıda ve tedavinin birinci yılında VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve bel/boy oranlarının anlamlı yüksek saptanması ve tanıda normal kilolu olguların tanıda ve tedavinin birinci yıl bel çevresi persentilleri arasında fark olmaması; bu durumun daha çok başlangıçtaki fazla kilolu olma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Olguların uzun dönem izlemleri ile metabolik sendrom geliştirme risklerinin değerlendirilmesinin önemli bilgiler vereceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: santral puberte prekoks, GNRH analogları, VKİ, bel çevresi,

Olguların tanıda ve tedavinin birinci yılındaki değerlendirmeleri

	Tanı	Tedavi birinci yılı	P
Boy (cm)	132,3±7,3 111,1-147,8	138,5±7,19 119,8-156	<0,001
Boy SDS	0,55±1,1 -1,6-(+2,9)	0,61±1,1 -1,58-(+2,76)	0,49
VA (kg)	33,3±6,5 (20-51)	38,4±8,3 17,9-62,3	<0,001
VA SDS	0,99±0,94 -1,23-(+2,85)	1±0,9 -1,25-(+3,13)	0,3
VKİ (kg/m2)	18,9±2,3 (13,8-25)	19,9±2,8 (14,2-27)	<0,001
VKİ SDS	0,93±0,8 -1,1-(+2,3)	1±0,8 -1,1-(+2,63)	0,26
VKİ Persentili (%)	78,3±22,3 11,7-98	78,5±21,8 12-99,5	0,85
Bel/boy oranı	0,48±0,03 0,41-0,56	0,48±0,44 0,39-0,63	0,27
Bel/kalça oranı	0,83±0,34 0,77-0,91	0,83±0,44 0,73-0,97	0,82
Bel çevresi (cm)	63,5±5,87 52,5-79	67±7,3 54-87	<0,001
Bel çevresi persentili (%)			0,002
Kalça çevresi (cm)	75,9±6,25 60,5-89	80,3±7,28 66-99	<0,001

P2-126 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral erken ergenlik ve olası DICER1 gen mutasyonuna bağlı herediter kanser sendromu nedeni ile testiste leydig hücreli tümör olgusu

Nida Gülderen Kalay[1], Dildar Bahar Genç[2], Süleyman Şahin[3], Ahmet Uçar[4]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,İstanbul
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi,Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İstanbul
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi,Çocuk Ürolojisi Kliniği, İstanbul
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulamaları ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Kliniği, İstanbul

AMAÇ: Leydig hücreli tümör, germ hücreli olmayan gonadal tümörler sınıfındadır. Testis tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur. Sıklıkla 20-60 yaş erişkin erkeklerde; nadiren çocuk olgularda 3-9 yaş arasında görülmektedir. Periferik erken ergenlik nedeni olarak bilinmekle birlikte bazen cerrahi sonrası santral erken ergenlik de gelişebilmektedir. OLGU: Altı yaş erkek hasta pubik kıllanma, penil büyüme ve ereksiyon yakınmaları ile polikliniğe başvurdu. Öz geçmişinde birinci derece kuzen evliliği olan anne babanın ikinci çocuğu idi. Kayda değerek tıbbi öyküsü yok idi. Soy geçmişinde babada testiste tümör, akciğerlerde mezotelyoma, amcasında testiküler germ hücreli tümör, dayısında mesane kanseri, baba tarafından dedede mezotelyoma öyküsü var idi. Fizik bakıda boy SDS: +1,2, ağırlık SDS: +0,9 SDS olup aşikar asimetrik büyük testis, Tanner evre 3 ile uyumlu pubik kıllanma ve artmış penis boyu saptandı. Deri muayenesinde herhangi bir kayda değer lezyon yok idi. Skrotal ultrasonografide sağ testis boyutları artmış olup, 14,0x8,4 mm boyutlarında düzgün konturlu, mikrokalsifikasyon içeren, doppler incelemede hipervasküler solid lezyon görüntülendi. Karın ultrasonografisinde ek özellik saptanmadı. Sol el-el bilek grafisinde kemik yaşı 12 yaş ile uyumlu idi (Greulich ve Pyle atlası ile). Uygun zamanda yapılan biyokimyasal tetkiklerde serum gonadotropinler, alfa-fetoprotein ve beta-hCG düzeyleri düşük idi. Serum total testosteron düzeyi 3 ng/mL (yüksek) idi.. Magnetik rezonans görüntülemede sağ testiste 10*10 mm boyutlarında izo-hipointens sinyal özelliğinde kontrast tutulum göstermeyen solid lezyon doğrulandı. Eksizyonel biyopsi ve parsiyel orşiektomi sonrası histopatolojik inceleme leydig hücreli tümör ile uyumlu bulundu. Hastaya bikalutamid ve anastrazol başlandı. Takibinde (orşiektomiden yaklaşık üç ay sonra) testis volümünde de artış (tümörün olmadığı testisin volümü 5 cc olarak ölçüldü) olunca yapılan LHRH uyarı testinde zirve LH düzeyi 5,4 IU/L'ye kadar çıktı, ve tedaviye leuprolid asetat eklendi. Olgunun aile ağacı incelendiğinde testis ve akciğer dokuları ile ilgili kanser öyküsü dikkati çektiği için tümör dokusunda DICER1 gen mutasyonu açısından inceleme başlatıldı. Hastanın genetik tetkiki devam etmektedir. SONUÇ: Leydig hücreli tümörün tedavisi cerrahi olmakla birlikte bazen hipotalamohipofizer eksenin artmış sistemik cins steroidi konsantrasyonu etkisi ile matürasyonuna bağlı santral erken ergenlik gelişebilmektedir. Leydig hücreli tümör çocuğunlukla sporadik olmakla birikte herediter kanser sendromları ile ilişkili olabileceği akılda tutulmalı, ayrıntılı aile anamnezi alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: leydig, puberte, santral,periferik, herediter kanser sendromu, tümör

P2-127 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

İki farklı GnRH Analogu ile Görülen Steril Abse Formasyonu: Üç Olgu Sunumu

Gülin Karacan Küçükali[1], Şervan Özalkak[1], Havva Nur Peltek Kendirci[2], İlknur Bostancı[3], Şenay Savaş Erdeve[1], Semra Çetinkaya[1]
[1]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara
[2]TC Hitit Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Kliniği,Çorum
[3]TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji Kliniği, Ankara

GİRİŞ:Santral erken ergenlik tedavisinde GnRH analogları uzun yıllardır güvenli şekilde kullanılmaktadır. GnRH analoglarına karşı lokal reaksiyon sıklığı %10-15, steril abse oluşumu ise %1,5-3 sıklıkta bildirilmiştir. Burada triptorelin ve leuprolid asetat tedavileri sırasında steril abse gelişen üç olgu, tedavi ve izlem planındaki güçlükler açısından sunulacaktır.
OLGULAR
Olguların başvuru yaşları, antropometrik verileri, kemik yaşları ve başvuru laboratuar verileri Tablo 1'de sunulmuştur.
Olguların klinik seyirleri aşağıda sunulmuştur:
OLGU 1: Altı yaş beş aylık, 'adopted' kız olgu, genital bölgede kıllanma yakınması ile getirildi. Olguya Tablo 1'de sunulan klinik ve laboratuar verileri ile konjenital adrenal hiperplazi ve santral erken ergenlik tanısı konuldu ve tedavileri başlandı. Leuprolid asetat tedavisi (28 günde bir, 3,75 mg SC) sonrası enjeksiyon bölgesinde ağrı olduğu öğrenildi. Dördüncü enjeksiyon zamanında tedavi dozunun 7,5 mg/28 günde bir olarak arttırılması gerekti. Bu doz ile enjeksiyon bölgesinde steril abse formasyonu gelişen olgunun, GnRH analog testinde LH değerlerinin baskılanamadığı görüldü. Tedavi preparatı triptorelin asetat olarak değiştirildi. Triptorelin sonrası da steril abse formasyonu gelişti. Bu süreçte alerji bölümünce değerlendirildi. Allerji kliniğinde uygulanan tedavisi sırasında da steril abse formasyonu gelişti. Allerji kliniğince Tip 4 reaksiyon düşünüldü. Nazal GnRH analoguna (nafarelin)geçilmesi planlandı, ancak maliyeti yüksek olduğu için (aylık 926,640 TL) ilaç temin edilemedi. Bu süreçte kemik yaşı 12 olan olguda aile ile de görüşülerek tedavi kesildi.
OLGU2:Yedi yaş iki aylık kız olgu meme gelişimi yakınması ile getirildi. Olguya Tablo 1'de sunulan klinik ve laboratuvar verileri ile leuprolid asetat tedavisi 3,75 mg/28 günde bir SC başlandı. Tedavinin birinci yılında enjeksiyon bölgesinde steril abse formasyonu gelişti. Allerji bölümünce değerlendirilen olguda; triptaz 38,6 µg/l (0-11,4) ile oldukça yüksek bulundu. Anaflaksi riski nedeniyle aile ile görüşülerek tedavi sonlandırıldı. Olgu mastositoz açısından izleme alındı.
OLGU3:Sekiz yaş yedi ay kız olgu meme gelişimi nedeniyle getirildi. Olguya Tablo 1'de sunulan klinik ve laboratuvar verileri ile progresif santral erken ergenlik tanısı ile leuprolid asetat tedavisi 3,75 mg/28 günde bir SC başlandı. Olguda ilk enjeksiyon sonrası ağrı olduğu, devam eden dozlarda kızarıklık ve ısı artışı eklendiği öğrenildi. Dördüncü enjeksiyon zamanında GnRH analog testinde LH değerleri baskılı olmadığı için doz arttırıldı (7,5 mg/28 günde bir). Doz artımı sonrası steril abse formasyonu gelişti ve aile ile de görüşülerek tedavi sonlandırıldı.
SONUÇ: Santral erken ergenlik tedavisinde GnRH analog tedavisi iyi tolere edilen bir tedavi olmakla birlikte lokal yan etkileri olabilmektedir. Steril apse gelişimininin aktif içeriğe karşı değil, durağan polimere karşı (kopolimer olarak kullanılan laktik ve glikolik asite karşı yabancı cisim reaksiyonu) olduğu düşünülmektedir. Kliniğimizde santral erken ergenlik tanısı ile izlemde olan 757 triptorelin asetat, 541 leuprolid asetat tedavisi alan olgudan üçünde (%0,002) steril abse gelişimi gözlenmiştir. Steril abse formasyonunda; gelişen lokal reaksiyonun yanı sıra; erken ergenlik tedavisinin başarısız olması (ilaç emilimi bozulmakta), abse formasyonunun skar bırakarak iyileşmesi, aile ve hastalar için skar gelişiminin endişeyi arttırması söz konusudur. Sonuç olarak; ilk enjeksiyonda özellikle ağrı ve şişlik yakınması olan olgular steril abse gelişimi açısından dikkatli izlenmeli, steril abse formasyonu geliştiğinde tedavinin erken kesilmesi düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: santral erken ergenlik, GnRH analogu, triptorelin, löprolid, steril abse, lokal reaksiyon

Olguların başvuru antropometri ve laboratuvar verileri

	1. Olgu	2. Olgu	3. Olgu
Yaş (yıl)	6 yaş 5 ay	7 yaş 2 ay	8 yaş 7 ay
Yakınma	Pubik kıllanma	Meme gelişimi	Meme gelişimi
VA (kg)/ SDS	32 (2,38)	32 (2,38)	39 (1,8)
Boy (cm)/ SDS	130,5 (2,66)	124,3 (0,38)	137 (1,23)
VKİ(kg/m2)/SDS	18,85 (1,48)	20,13 (1,73)	20,7 (1,58)
Meme evresi Pubik kıllanma	Evre III Evre III Kliteromegali	Evre III Evre I	Evre III Evre III
Kemik yaşı	11 yaş	8 yaş 10 ay	11 yaş
Anne/Baba boyu (cm) MPH (cm)	- -	149/170,6 153,3	160/171 159
LH (mIU/mL)	0,1	<0,07	9,41
FSH (mIU/mL)	2	2,41	7,79
E2 (pg/ml)	<12,1	12,9	45,7
Pik LH	24,2	9,27	
Pik FSH	17,57	14,6	
Standart doz ACTH ile testi	Pik kortizol 10 mcg/dl Pik 17OHP 42,2 ng/ml		
Pelvik USG	Pubertal	Pubertal	Pubertal
Triptaz (mcg/l)	-	38,6	3,98
Tanı	KAH+ Santral erken ergenlik	Santral erken ergenlik	Santral erken ergenlik
Tedavi	Hidrokortizon+ leuprolid asetat	Leuprolid asetat	Leuprolid asetat
Hangi ilaç ile steril abse geliştiği	Leuprolid asetat, triptorelin	Leuprolid asetat	Leuprolid asetat
Son ilaç dozu	7,5 mg/28 gün	3,75 mg/28 gün	7,5 mg/28 gün
Kaçıncı dozda olduğu	4.	12.	5.

P2-128 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Erken Ergenlik Tedavisinde Leuprolid Asetat İlişkili Nöbet: Olgu Sunumu

Emine Ayça Cimbek[1], Gülnur Esenülkü[2], Gülay Karagüzel[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji BD, Trabzon
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Nöroloji BD, Trabzon

GİRİŞ: Başağrısı, vajinal kanama ve osteoporoz santral erken ergenlik (SEE) tedavisinde kullanılan GnRH analoğu leuprolid asetatın (LA) bildirilen yan etkilerindendir. Nöbet, nadir görülen bir yan etki olup altta yatan santral sinir sistemi patolojisi ile de ilişkili olabilir. Burada LA tedavisi sonrası nöbet gelişen bir olgu sunulmuştur. OLGU: Üç yaşında dış merkeze her iki memede büyüme şikayeti ile başvuran, idyopatik SEE tanısı ile triptorelin asetat (TA) tedavisi (3.75 mg) başlanan hasta, tedavinin 3. ayında takibin devamı için polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden miadında, 3200 gr doğduğu, sağ inguinal herni nedeni ile opere edildiği öğrenildi. Vücut ağırlığı 19 kg (90-97 p), boyu 102 cm (75-90 p) ve puberte Tanner evre 2-3 ile uyumluydu. Sistem muayeneleri doğaldı. Kemik yaşı 5 yaş ile uyumlu olup LHRH testinde LH piki 20 mIU/ml ve LH/FSH piki 0.8'di. İzlemin 2. yılında preparatın temininde yaşanan zorluk nedeni ile tedavi LA olarak değiştirildi. Beş yaş 10 aylıkken ateşsiz nöbet geçirme şikayeti ile Çocuk Acil Polikliniğine başvuran hastanın altı ay önce de şüpheli nöbet öyküsü ile acile başvurduğu, kranyal BT'de patoloji saptanmadığı öğrenildi. Son LA dozu nöbetten 1 ay önce uygulanmıştı. Çocuk Nörolojisi tarafından değerlendirilen ve levetirasetam tedavisi başlanan olgunun EEG ve kranyal MR'ı normaldi. LA tedavisi TA ile değiştirildi. LA ilişkili nöbet olarak değerlendirilen olgunun izleminde nöbeti tekrarlamadı. SONUÇ: Literatürde LA-nöbet ilişkisi çocuklarda birkaç vaka ile sınırlı olmakla birlikte preparatın prospektüs bilgilerinde de yer almaktadır. Semptomatik epilepsisi olan bir kız hastada SEE tedavisinde LA ile nöbetlerde şiddetlenme bildirilmiştir. Bildirilen diğer bir çocuk olguda altta yatan beyin hasarı zemininde LA sonrası atipik absans nöbetler gelişmiş, tedavi kesimine karşın tablo gerilememiştir. Yine nadir olan erişkin olgularda kalıcı sekel varlığı dikkat çekicidir. LA-nöbet ilişkisinin etyopatogenezi aydınlatılamamıştır. Olgumuz nedeniyle, SEE tanısıyla LA tedavisi başlanması planlanan hastaların izleminde nörolojik değerlendirme ve yan etki denetlemesinin dikkatle yapılması ve ailelerin bilgilendirilmesinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Leuprolid asetat, erken ergenlik, nöbet

P2-129 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Santral Puberte Prekokslu Olguların Hipofizer/Kranial Görüntüleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Havva Nur Peltek Kendirci[1], İlknur Kaba[2], Nurdan Fidan[3]
[1]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Erol Olçok EAH, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Çorum
[2]Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çorum
[3]Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH, Radyoloji Kliniği, Çorum

GİRİŞ-AMAÇ: Santral puberte prekoks (SPP) kızlarda sekiz, erkeklerde ise dokuz yaşından önce hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin aktive olmasına bağlı olarak sekonder seks karakterlerinin gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. İdiyopatik ve organik SPP ayrımında bazal ve uyarılmış gonadotropin düzeylerinin ölçümü yardımcı olmamakta ve kranial görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde SPP tanısı ile takip edilmekte olan hastaların kranial görüntüleme sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya kliniğimizde SPP tanısı ile takip edilmekte olan ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hipofizer/kranial görüntülemeleri yapılmış kız ve erkek çocuklar dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların hastane bilgi yönetim sistemine kayıtlı takvim yaşı, kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı oranı, antropometrik değişkenleri, puberte evreleri, LH, FSH ve östrodiol/testosteron düzeyleri, hipofizer/kranial MRG bulguları incelendi. Başvuruda somatik gelişimi ve kemik yaşı ileri olan hastalara uygulanan GnRH uyarı testine pubertal yanıt alınan olgular SPP kabul edildi. Periferik puberte prekokslu olgular ve hipofizer/kranial görüntülemesi olmayan SPP'lu olgular çalışmaya dahil edilmedi. BULGULAR: Ortalama yaşı 7,1±1,2 (2,4-8,8) yıl olan 50 SPP tanılı olgu (41 kız/9 erkek) çalışmaya dahil edildi. Kız olguların ortalama yaşı 7,1±1,0 (2,4-7,9) yıl, erkek olguların ortalama yaşı 7,4±1,7 (3,7-8,8) yıl idi. Her iki cinsiyette de ortalama puberte evresi (median) Tanner evre 2 (2-3) saptandı. Kız olguların % 31,7'sinde (n=13), erkek olguların ise %66,6'sında (n=6) hipofiz MRG yanında kranial MRG de yapılmıştı. Hipofiz MRG kız olguların %90,2'sinde (n=37) normal olarak değerlendirilirken, %7,3'ünde (n=3) hipofizer bölgede heterojen kontrastlanma ve %2,4'ünde (n=1) hipofizer mikroadenom ile uyumlu görüntü saptandı. Kranial MRG ise kız olguların %24,4'ünde (n=10) normal iken %2,4'ünde (n=1) corpus callozum disgenezisi, %2,4'ünde (n=1) corpus callozum disgenezisi ile birlikte arnold chiari tip1 malformasyonu (opere meningomyelosel), %2,4'ünde (n=1) geçirilmiş medulloblastom operasyonuna bağlı değişiklikler saptandı. Erkek olguların ise %77,8'inde (n=7) hipofiz MRG normal olarak değerlendirilirken %11,1'inde (n=1) hipofizer bölgede heterojen kontrastlanma ve %11,1'ünde (n=1) hipofizer mikroadenom ile uyumlu görüntü izlendi. Kranial MRG ise erkek olguların %33,3'ünde (n=3) normal bulunurken, %11,1 (n=1) olguda demyelinizan alanlar, %11,1 (n=1) olguda corpus callozum disgenezisi, %11,1 (n=1) olguda cavum septum pellucidum et vargae varyasyonu saptandı. SONUÇ: Çalışmamızda SPP tanılı kız olguların %9,8'inde, erkek olguların ise %22,2'sinde hipofizer bölgeyi ilgilendiren organik neden saptadık. Organik nedenli SPP oranı literatürde bildirilmiş olanlara göre düşük olmakla birlikte, hipofizer bölgenin görüntülenmesi özellikle erkek olgularda önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: santral puberte prekoks,manyetik rezonans görüntüleme, hipofiz

P2-130 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Prematür Telarş ve Santral Puberte Prekoks Ayırıcı Tanısında Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

İlknur Kaba[1], Havva Nur Peltek Kendirci[2]
[1]Hitit Üniversitesi Erol Olçok EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çorum
[2]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Erol Olçok EAH, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Çorum

GİRİŞ-AMAÇ: Santral puberte prekoks (SPP) kızlarda sekiz, erkeklerde ise dokuz yaşından önce hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin aktive olmasına bağlı olarak sekonder seks karakterlerinin gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Prematür telarş (PT) ise kızlarda pubertenin diğer bulguları olmaksızın izole meme gelişimi olarak tanımlanmakta ve bening olarak değerlendirilmektedir. SPP'lu olguların tedavisinin zamanında başlanabilmesi ve yeterli boy kazanımının sağlanabilmesi için PT'dan ayırt edilmesi gereklidir. Çalışmamızda PT ve SPP ayırıcı tanısında kullanılan klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya kliniğimize 8 yaşından önce başlayan meme büyümesi ile başvurmuş ve SPP ya da PT tanısı konmuş (SPP tanılı grup ile yaş eşleştirilmiş) kız çocuklar dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların hastane bilgi yönetim sistemine kayıtlı takvim yaşı, kemik yaşı, kemik yaşı/takvim yaşı oranı, antropometrik değişkenleri, puberte evreleri, LH, FSH ve östrodiol düzeyleri, pelvik ultrasonografi ile değerlendirilen over ve uterus volümleri incelendi. Uterus ve over volümleri longitudinal çap (cm) x transvers çap (cm) x 0,5236 formulü ile hesaplandı. Başvuruda somatik gelişimi ve kemik yaşı ileri olan hastalara uygulanan GnRH uyarı testine pubertal yanıt alınan olgular SPP, bu kriterleri sağlamayan olgular PT olarak kabul edildi. Başlangıçta PT tanısı alıp, takipte SPP kriterlerini sağlayan olgular çalışmaya dahil edilmedi. SPP ve PT tanısı almış hastaların verileri karşılaştırıldı. BULGULAR: Çalışmaya %53,8'i (n=35) PT, %46,2'si (n=30) SPP tanısı almış 65 kız hasta dahil edildi. Olguların ortalama yaşları PT tanılı hastalarda 7,00±0,61 yıl (5,91-7,90), SPP tanılı hastalarda 7,19±0,76 yıl (5,10-7,91) olup, iki grubun ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,285). Her iki grupta da ortalama (median) puberte evresi 2 (2-3) olup, PT tanısı alan olguların hiçbirinde pubik ya da aksiller kıllanma yoktu. SPP tanılı hastaların ise %36,6'sında (n=11) pubik, %26,6'sında (n=8) aksiller kıllanma eşlik etmekteydi. İki grup arasında boy SD değerleri (p=0,008), bazal LH, FSH ve östrodiol düzeyleri (sırasıyla p=0,029, p=0,008, p=0,011), sağ ve sol over ve uterus volümleri (sırasıyla p=0,030, p=0,008,p=0,039), kemik yaşı (p=0,003) ve kemik yaşı/takvim yaşı oranları (p=0,024) arasında farklılık saptandı. SPP ve PT ayırıcı tanısında kullanılan parametrelerin önemlilik sırası logistik regresyon analizi ile belirlendi. Önemlilik sıralaması bazal LH düzeyi, over volümü, boy SD değeri, östrodiol düzeyi olarak bulundu. SONUÇ: Çalışmamızda SPP'lu olgularımızın PT'lı yaşıtlarından daha uzun boylu olduklarını, daha yüksek LH, FSH ve östrodiol düzeylerine, daha büyük over ve uterus volümlerine sahip olduklarını, kemik yaşlarının daha ileri ve kemik yaşı/takvim yaşı oranlarının daha yüksek olduğunu, ayırıcı tanıda en önemli parametrenin bazal LH düzeyi olduğunu saptadık. Bununla birlikte, laboratuvar bulguların klinik bulguları destekleyici değişkenler olduğu ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: puberte prekoks, prematür telarş, puberte

P2-131 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Primer Amenorenin Nadir Bir Nedeni: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu

Beray Selver Eklioğlu, Yasemin Ataman, Mehmet Emre Atabek
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu, mülleriyen kanalın embriyonik gelişimdeki duraksama sonucunda ortaya çıkan, uterus ve üst (2/3) vajinanın konjenital aplazisidir. Bu sendroma sahip hastalarda eksternal genitalya normal dişi görünümde olup, adölesan dönemde sekonder seks karakterleri normal gelişim göstermektedir. Genetik olarak 46, XX normal dişi karyotipe sahip olup fenotip olarak da dişi görünümdedirler ve over fonksiyonları normaldir. Tanı genellikle ergenlik dönemlerine hatta cinsel aktif döneme gelinceye kadar gecikir. Eşlik eden renal, kardiyak, iskelet sistemi anomalileri, işitsel kusurlar bulunabilir. Burada primer amenore ile kliniğimize başvurup MRKH sendromu tanısı alan bir kız hasta sunulmaktadır. OLGU: 17 yaş 4 aylık kız hasta adet görmeme şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden 28 yaş sağlıklı G2P2A0 anneden miadında C/S ile doğduğu, özgeçmişinde doğuştan sağ kulakta sensörinöral işitme kaybı dışında özellik olmadığı, soygeçmişinde bilinen hastalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde boy:152.2 cm (-1.7 SDS), vücut ağırlığı: 45 kg (-1.5 SDS) idi, Hastanın meme gelişiminin tanner evre 4, pubik kıllanmasının tanner evre 5 ile uyumlu olduğu, aksiller kıllanmasının mevcut olduğu görüldü. Hastanın hormon profili normaldi (LH:2.21 IU/L, FSH:9.47 IU/L, Estradiol: 85.5 pg/mL, T.Testosteron: 35 pg/mL). Pelvik ultrasonografide uterus boyutları 37x22x17 mm, sağ over 5.8 cc, sol over 7.5 cc boyutlarında ve normal eko yapısında izlendi. Pelvik MR görüntüleme ve kadın hastalıkları ve doğum değerlendirmesi sonucunda vajen üst 2/3 agenezisi saptandı. Karyotip analizi sonucu 46, XX geldi. Eşlik eden diğer sistem patolojileri açısından değerlendirildi, iskelet sistemi incelemesinde hastada C2-3 vertebralarda füzyon ve torakal düzeyde skolyoz saptandı. Kardiyak değerlendirmede mitral kapakta kalınlaşma, eser düzeyde aort yetmezliği saptandı. Diğer sistem değerlendirmeleri normal saptandı. Hasta mevcut bulgularla Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromu tanısı ile takip ve tedavi edilmeye başlandı. SONUÇ: MRKH sendromu primer amenorenin nadir görülen nedenlerinden biridir. Bu sendromda tanının doğruluğu, psikolojik destek sağlanması, normal seksüel fonksiyonların kazanılması, tedavi ve yardımla üreme tekniklerine yönelik danışmanlık verilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu olgularda, eşllik eden diğer sistem anomalilerinin varlığına yönelik ayrıntıl bir sistemik değerlendirme ihmal edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Primer amenore, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu, iskelet anomalisi

P2-132 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

Erken Ergenlik Belirtileri Gösteren Kız Çocukların Gelişimsel Bulgularının Değerlendirilmesi

Elif Söbü, Cansu Ercan Denizer, Yasemin Akın
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

AMAÇ: Erken ergenlik belirtileri gösteren olguların ailelerinde; gelişebilecek boy kısalığı ve sosyal-duygusal ve özbakım ile ilgili gereklilikleri yerine getiremeyeceği yönündeki kaygılar klinik pratikte sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu olguların tedavi sonrası antropometrik bulguları ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen psiko-sosyal gelişimlerinin değerlendirildiği pek az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda erken ergenlik bulgusu gösteren çocukların sosyal-duygusal ve özbakım becerilerinin değerlendirilmesi amaçlandı GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya çocuk endokrinoloji polikliniğinde tetkik edilerek erken ergenlik tanısı alan 16 kız hasta dahil edildi.Erken ergenlik belirtileri gösteren çocukların kronolojik yaşlarının gelişimsel yaşlarıyla uyumuna bakılmış; bu ölçümün yapılmasında 6 yaş üzeri için standardize edilmiş bir gelişim envanteri bulunmamasi sebebiyle çocuk gelişim uzmanı tarafından 6-10 yaş arası gelişim basamaklarını içeren listeleme yapılmış ve olgular buna göre değerlendirilmiştir BULGULAR: Çalışmaya 16 kız hasta dahil edildi. Bu hastaların ortanca tanı yaşı 7,84 (6,77-8,79) yıldı. Şikayet başladıktan sonra hastaneye başvuru zamanı ortanca 3 (1-11) aydı. Fizik bakıda telarş en sık bulgu olup 15 olguda (%93,7), pubarş 6 (%37,5), aksiller kıllanma 4 olguda (%25) saptandı. Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 1hastada astım, 1 hastada atipik otizm ve 1 hastada ise hidrosefali ve V-P şant vardı. Hastaların ortanca boy-SDS ve ağırlık-SDS'leri sırası ile 0,94 (-0,91-4,39) ve 0,71 (-1,23-3,98)'di. Ortanca kemik yaşı 9 (7-11) yıldı. Ortanca FSH 5,9 (2,5-9,24) mIU/mL ve LH 0,89 (0,2-2,1) mIU/mL saptandı. Sekiz (%50) hastaya GNRH uyarı testi yapıldı. On iki hastaya kranial MR çekildi. Birinde hidrosefali, birinde perivasküler genişleme saptandı, diğerlerinin ise normaldi. Çocuk endokrinoloji polikliniğinde değerlendirilerek erken ergenlik tanısı alan ve tedavi başlanan olgular çocuk gelişim uzmanı tarafından değerlendirldi. Erken ergenlik belirtileri gösteren çocukların kronolojik yaşlarının gelişimsel yaşlarıyla uyumuna bakıldı; bu ölçümün yapılmasında 6 yaş üzeri için standardize edilmiş bir gelişim envanteri bulunmamasi sebebiyle çocuk gelişim uzmanı tarafından 6-10 yaş arası gelişim basamaklarını içeren listeleme yapıldı ve olgular buna göre değerlendirildi. Bunun sonucunda 16 kız çocuğundan 10'unun sosyal-duygusal (öfke, sevinç, kızgınlık gb duygularını dile getirebilme, kendi arkadaşlarını seçebilme, empati kurma becerisi, farkli ortamlara uyum sağlama becerisi v.b.) Ve özbakımsal açıdan (bedeninin temizliğini yapabilme, karnını doyuracak çözümler bulma vb.) yaşından beklenen becerilerin üzerinde performansı olduğu, 1'inde otizm tanısı sebebiyle, diğerinde hidrosefali tanısı nedeniyle özel eğitim alan 2 kız çocuğundaysa sosyal gelişimde gerilik, kalan 4 ününse sosyal-duygusal, bilişsel ve motor beceriler (hareket becerileri) açısından yaşıtlarıyla uyumlu (ilerilik veya gerilik durumu olmayan) gelişim özellikleri gösterdiği görüldü. SONUÇ: Çalışmamızda erken ergenlik bulguları gösteren 16 kız olgunun 10'u sosyal-duygusal ve özbakımsal olarak yaşıtlarına göre ileri bulgular göstermiştir. Seks hormonlarının ergenlik sürecinde derin fiziksel ve fizyolojik değişiklikleri başlattığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki ergenlikte artan östrojen seviyeleri davranışsal değişikliklerle birlikte beynin beyinde gri ve beyaz cevherin gelişiminde rol almaktadır. Monozomi X olan olgularda yapılan longitudinal çalışmalar nöroanatomik profilin oluşumunda östrojenin önemini desteklemektedir. Erken ergenlik ile birlikte nöromotor matürasyonun hızlanması,çocuğun özbakımsal ve sosyal becerilerinin artışını beraberinde getirmektedir. Altı-10 yaş arası olguların değerlendirilmesi açısından objektif kriterlerin oluşturulması ve daha yüksek olgu sayısı ile yapılacak çalışmaların ailelerin psiko-sosyal uyum açısından kaygılarınını azaltabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: erken ergenlik, psikososyal gelişim, puberte prekoks

P2-133 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Puberte hastalıkları]

LEUPRORELİN ASETAT İLE CİLTTE TEKRARLAYAN GRANÜLOM

Zekiye Küpçü[1], Esra Döğer[1], Melis Deniz[2], Aysun Bideci[1]
[1]Gazi Üniversitesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Çocuk Enfeksiyoyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Giriş
Leuprorelin asetat (veya leuprolide), çocuklarda puberte prekoks tedavisinde kullanılan luteinizan hormon releasing hormon (LH-RH) agonistidir. Subkutan veya intramüsküler enjekte depo formülasyonları kullanılmaktadır. Leuprolide asetat ürünleri, sentetik biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerden (polilaktik veya polilaktik/glikolik asit) yapılmış leuprorelin asetat ve mikrokapsüllerden oluşur. Burada enjeksiyon yerinde leuprorelin asetata bağlı gelişen kutanöz granülomatöz reaksiyon olgusu sunulmuştur.
Olgu
Kilo fazlalığı nedeniyle başvuran hastanın term 3200 gr doğduğu, soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde TY: 7 y, BY:8 y 6 ay, KY: 8 y 10 ay, VA:37 kg (>97p), boy:129.3 cm (90-97p), VKI: 22.1 (>95p), VKI SDS: 2.25, tiroid evre 0, axilla (-), Tanner evre T2P1 idi. LHRH testinde LH piki: 12.5 IU/L ve pelvik ultrason bulguları pubertaldi. Puberte prekoks tanısı konularak leuprorelin asetat tedavisi başlandı. Tedavisi 28 günde bir 3.75 mg olacak şekilde aynı kişi tarafından uygulandı. Kranial ve hipofiz MRI normal olan hastanın tedavi altında leuprorelin asetatın 6. dozundan sonra sağ kolda abse formuna kadar ilerleyen eritamatöz lezyon oluştu. Hastanın fizik muayenesinde 3x2 cm boyutlarında, ısı artışı olan, hiperemik, cilt yüzeyinden kabarık lezyon mevcuttu. Hastanın bir sonraki leuprorelin dozu gluteal bölgeden uygulandı. Benzer lezyonun gluteal bölgede de oluşması üzerine hasta çocuk alerji ve immünoloji bölümüne danışıldı. Leuprorelin asetat tedavisine bağlı granülom olduğu düşünüldü. İzlemde kol ve gluteal bölgedeki subkutan nodüller küçüldü. Hasta öyküsü ve klinik bulguları ile leuprorelin asetat uygulaması sonrası gelişen kutanöz granülomatöz reaksiyon olarak değerlendirildi.
Sonuç
Leuprorelin asetat ile ilişkili granülom olguları literatürde bildirilmesine rağmen, bu yan etkinin insidansı bilinmemektedir. Granülomlar; subkutanöz, sağlam, altta yatan dokuya bağlı olarak bulunurlar. Yüzeydeki cilt genellikle normal, hafif eritemli veya enflamatuar, hatta bazen süpürasyon ile ülsere olabilmektedir. Lezyonların fizyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, ancak en çok kabul edilen hipotez, bazı yazarların polimersiz leuprorelin ile reaksiyonları bildirmesine rağmen, polilaktik asit polimerlerine karşı yabancı cisim reaksiyonudur. Granülom oluşumu, leuprorelin asetatın kendisi tarafından indüklenen hem mikrokapsüllere hem de dejenere yağ dokusuna yabancı cisim reaksiyonu ile ilişkili görünmektedir. Sonuç olarak, leuprorelin asetat ile ilişkili granülom olguları literatürde bildirilmesine rağmen, bu yaş grubunda sunulan ilk olgudur.

Anahtar Kelimeler: leuprorelin asetat, granülomatöz reaksiyon, yan etki

P2-134 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Tiroid Dishormonegenezisin Nadir Bir Nedeni: Tiroglobulin Sentez Defektli Bir Olgu ve İzlemi

Erdal Kurnaz, Şenay Savaş Erdeve, Zehra Aycan, Semra Çetinkaya
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ:
Kalıcı konjenital hipotiroidizm nedenlerinin yaklaşık %85'ini tiroid disgenezisi,%10-15'ini tiroid hormon sentez ve salınım bozuklukları (TSHR,TG,DUOX2,DUOXA2,TPO,NIS,IYD ve pendrin genlerinde bozukluklar) oluşturur. Tiroglobulin (Tg) sentez kusuru;TG gen defektine bağlı olarak Tg'in yeteri kadar sentezlenemediği otozomal resesif kalıtılan ve 1/100.000 görülen bir tiroid dishormonogenez nedenidir. Bu olgularda yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar yaşamın değişik dönemlerinde ortaya çıkabilen guatr görülür, ancak birkaç guatr geliştirmemiş olgu da bildirilmiştir. Ayrıca hipotiroidi veya ötiroid (kompanse hipoiroidi) görülmekte; yüksek TSH, düşük T4 düzeyleri, düşük Tg düzeyleri ile değişken oranlarda T3 düzeyi (genellikle artmış T3/T4 oranı oluşur) saptanmaktadır. T3 düzeyi beyin ve hipofiz dışındaki dokularda hipotiroidizmin derinleşmesini önleyebilmektedir. Burada guatr nedeniyle opere olan ve sonrasında çok yüksek doz Na L-tiroksin dozları ile TSH değerleri baskılanamadığı için başta tiroid hormon direnci tanısı düşünülen, ancak tüm ekzom dizileme (TED) analizinde TG gen mutasyonu saptanan bir olgunun uzun dönem izlemi ve tedavi yaklaşımları ile ilgili deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.
Olgu
7 yaşında guatr nedeniyle erişkin genel cerrahi kliniğine başvuran ve tiroid ultrasonografisinde; her iki tiroid lobunun normalden büyük olduğu, sol üst lobda 10x7 mm nodül saptandığı ve ardından sağ subtotal/sol total tiroidektomi yapıldığı, yüksek doz Na L-tiroksin tedavisine başlandığı öğrenildi. Postop ikinci yıl izleminde yüksek doz Na L-tiroksin tedavisi ile baskılanamayan TSH değerleri (26 μIU/ml) olduğu için izlendiği merkezi değiştirdiği ve tiroid hormon direnci tanısı alarak ve 3,5,3'triiyodotiroasetik asit (Triatrikol)(Teatrois®) tedavisine geçilmişti. Olgunun ilk başvuru esnasındaki tiroid fonksiyon testlerine ulaşılmadı. İzlemimize 15,5 yaşında giren olgunun başvuruda; vücut ağırlığı 43kg (-2,43 sds),boy 155cm(-2,48 sds), boyunda operasyona sekonder kesi izi ve strabismus dışında patolojik fizik muayene bulgusu yoktu. Olgunun başlangıçta Teatrois® (1 Tablet: 35 μg Triatrikol) +Na L-tiroksin şeklinde olan tedavisi ilaç temininde yaşanan güçlük nedeniyle bir dönem tek başına Na L-tiroksin ile ve daha sonra da Türkiye'de bulunan Bitiron® (1 Tablet: 50 μg Na L-tiroksin+12,5 μg Triatrikol)+Na L-tiroksin tedavileri ile devam etti. Olgunun izlemindeki tiroid hormon değerleri ve almakta olduğu tedaviler Tablo 1'de sunulmuştur. Olgunun başlangıçta -2,5 SDS'de olan boy değeri 168,7cm (-1,15 SDS) ile sonlandı. Başlangıçtaki kemik mineral yoğunluğu L1-L4 BMD 0.877 gms/cm2 iken izlemde 0,921 gms/cm2, z skoru -2,5 iken, takipte -2 olarak saptandı. Lipid profili tüm değerlendirmelerde normal idi. Okul başarısı hep orta düzeyde olan, okulda sene kaybı olmayan ve konsantrasyonda güçlük yaşadığını, okuduğunu 3-4 defa okuyarak anlayabildiğini belirten olgu, 4 yıllık makine mühendisliği bölümünden mezun oldu. Genetik analiz: Tiroid hormon direnci açısından 2 farklı laboratuarda yapılan tiroid hormon reseptör beta (THRB) geninde analiz normal olarak yorumlandı. Etyolojik açıdan yapılan TED analizinde TG geninde c.6724.C>T,p.Arg2242.Cys mutasyonu saptandı. Olgunun segregasyon analizi ve in silico yöntemlere göre bu mutasyon patojenik olarak yorumlandı.
SONUÇ: Guatr nedenleri arasında nadir bir neden TG gen defektidir. Tanıda Tg düzeyleri bilgi vericidir. Guatrlı olgularda ilk seçenek cerrahi olmamalıdır. TSH düzeyleri ısrarlı yüksek seyreden ve tiroidektomi sonrası izlemimize giren bu olguda; hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının intrauterin dönem olgunlaşma sürecindeki fonksiyonel yetersizlikle ilişki olabileceğini öngörmekteyiz. Olgumuzun dikkat eksikliği, osteoporozu, yüksek doz Na L-tiroksin ile yüksek seyreden TSH düzeyleri ve tiroidektomi sonrası izlemimize girmesi nedeniyle tanısı tiroid hormon direnci ile örtüşmüştür. Olgumuz bu klinik seyir ile ancak ileri genetik inceleme ile tanı alabilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid Dishormonegenezisi, Tiroglobulin Sentez Defekti, Guatr

Tablo 1: Olgunun izlemindeki tiroid hormon değerleri ve almakta olduğu tedaviler

Tablo 1: Olgunun izlemindeki tiroid hormon değerleri ve almakta olduğu tedaviler

Yaş/Vx	TSH µIU/ml. (0,6-5,5)	sT4 ng/dL (0,8-1,9)	sT3 pg/ml. (2-6,5)	TT4 µg/dL (4,7-12,2)	TT3 nmol/L (1,08-2,8)	Tedavi
16,5 yaş (Bayvaru) 48 kg	3,83	0,717	5,55	5,16	3,31	Teatrois® 4x1/2 tb+Levotiron® 1x1,5 tb (70 µg/gün triatrikol+150 µg/gün Na L-tiroksin) (1,46 µg/kg/gün triatrikol+3,1 µg/kg/gün Na L-tiroksin)
17 yaş 49 kg	3,71	0,87	5,78			Teatrois® 4x1/2 tb+Levotiron® 1x2 tb (70 µg/gün triatrikol+200 µg/gün Na L-tiroksin) (1,42 µg/kg/gün triatrikol+4,1 µg/kg/gün Na L-tiroksin)
17,5 yaş 54,5 kg	3,16	0,95	4,12		2,32	Teatrois® 4x1/2 tb+Levotiron® 1x2 tb (70 µg/gün triatrikol+200 µg/gün Na L-tiroksin) (1,28 µg/kg/gün triatrikol+3,67 µg/kg/gün Na L-tiroksin)
18,5 yaş 56,3 kg	2,017	0,93	3,96			Teatrois® 4x1/2 tb+Levotiron® 1x2 tb (70 µg/gün triatrikol+200 µg/gün Na L-tiroksin) (1,24 µg/kg/gün triatrikol+3,58 µg/kg/gün Na L-tiroksin)
Triatrikol temin edilemediği dönem						
19 yaş 57,5 kg	87,819	1,18	2,62			Levotiron® 1x2,5 tb 250 µg/gün Na L-tiroksin (4,35 µg/kg/gün Na L-tiroksin)
20 yaş 59,8 kg	39	1,13	3,85			Bitiron® 2x1/2 tb+ Levotiron® 1x3,3 tb (12,5 µg/gün triatrikol+400 µg/gün Na L-tiroksin) (0,2 µg/kg/gün triatrikol+6,68 µg/kg/gün Na L-tiroksin)
20,5 yaş 58 kg	0,00	1,6	5,82			Bitiron® 2x1 tb+ Levotiron® 1x3,3 tb (25 µg/gün triatrikol+450 µg/gün Na L-tiroksin) (0,43 µg/kg/gün triatrikol+6,03 µg/kg/gün Na L-tiroksin)

Levatiron 1 tablet=100 µg, Teatrois® (1 Tablet: 35 µg Triatrikol), Bitiron® (1 Tablet: 50 µg Na L-tiroksin+12,5 µg Triatrikol)

P2-136 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Amiodaron ilişkili hipertiroidi

Mehmet Nuri Özbek, Edip Unal, Meliha Demiral
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Diyarbakır

GİRİŞ: Amiodaron güçlü bir antiaritmik olmasına rağmen ekstrakardiyak organlar üzerindeki yan etkileri nedeniyle çocukluk çağında nadiren kullanılmaktadır. Burada dirençli aritmileri olan ve amiodaronla birlikte 4'lü antiaritmik tedavi alan ve tedavinin üçüncü yılında hipertroidi nedeniyle başvuran bir hasta sunuldu. OLGU: 16 yaş 2 aylık erkek hasta, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması nedeniyle başvurdu. Hastanın öyküsünden; 3 yıldan beri ritm bozukluğu nedeniyle çocuk kardiyoloji kliniğinde takip edildiği, amiodaron, digoksin, flekainid asetat ve verepamil verildiği, bir yıl önce ilaçlar ile yeterli yanıt alınmayınca hastaya pace-maker takıldığı öğrenildi. Bir ay önce yapılan tetkiklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptandığı, Amiodoarona bağlı olabileceği söylenerek ilacın kesildiği, 1 aydır ilaç almamasına rağmen tiroid fonksiyonlarında düzelme olmadığı ve bu nedenle çocuk endokrinoloji polikliniğine yönlendirildiği öğrenildi. Fizik muayenede; boy 172.6 cm (SDS: -0.26), Ağırlık 50 kg (SDS: -1,95), TA: 100/60 mm/Hg, Nabız: 120/dk, ritmik olduğu görüldü. Laboratuvar incelemede; fT3 25.4 (1.71-3.71), fT4 4.91(0.7-1.48) TSH 0.001(0,27-4,2), Anti TPO, Anti Tg ve Tiroid stimülan Ab negatif saptandı. Tiroid USG'de sağ lob 76X29X29 mm, sol lob 70X31X21 mm, isthmus 8 mm boyutlarında parankim heterojen izlendi, nodül veya kistik oluşum saptanmadı. Tiroid sintigrafisinde her iki tiroid lobunda radioaktif tutulumu irregüler ve azalmış olarak raporlandı. Klinik seyir; Mevcut bulgularla hastaya amiodarona bağlı tirotoksikoz düşünülerek metimazol 2X15 mg PO başlandı. Üç hafta sonraki kontrolde laboratuar bulgularının daha da kötüleştiği görüldü (fT3 26.3, fT4 14.1 ve TSH 0.000). Bu nedenle hastaya metimazol ile birlikte prednizolon 0.5 mg/kg/gün PO dozunda başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde hala hipertiroidik laboratuar bulguları devam eden hastaya prednizolon 1 mg/kg/gün dozuna çıkarıldı. Tedavinin 5. ayında metimazol 2X15 mg, prednizolon 2X10 mg kullanırken yapılan değerlendirmede, fT3 1.82, fT4 0.78 TSH 0.05 olarak tespit edildi. Metimazol ve prednizolon dozları azaltılmaya başlandı. Tedavinin yaklaşık 7. ayında tedavisiz tiroid fonksiyonların normal seyretmeye başladı. Sonuç olarak; Amiodarona bağlı tirotoksikoz tablosu çok ciddi bir seyir göstererek uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Bu nedenle disritmik çocuk hastalarda amiodaron kullanımı konusunda son derece dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron, hipertiroidi, metimazol, prednizolon

P2-137 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Otonom Sıcak Tiroid Nodül ile Papiller Tiroid Karsinomu Birlikteliği

Aynur Bedel[1], Hale Tuhan[1], Abdurrahman Karaman[2], Mesut Parlak[1]
[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü

GİRİŞ: Çocuk ve adolesan yaş grubunda tiroid kanserleri tüm solid tümörler arasında üçüncü sırada olup 1.75/100.000 sıklığında görülmektedir. Diferansiye tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %95'ini oluşturur. Olguların çoğu tiroid nodülü ile başvurur. Tiroid nodüllerin %5-10'unda kanser görülmesinden bildirilmiştir. Nodülün kanserli olma riski yaş, cinsiyet, radyasyona maruz kalma, aile öyküsü ve diğer faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Tiroid sintigrafisi tiroid bezi ve nodülün fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan standart bir yöntemdir. Bu yöntemle nodülün komşu dokulara göre iyot yakalama miktarına göre, iyot tutulumu düşük (soğuk nodül), komşu dokulara benzer (ılık nodül) ve artmış (sıcak nodül) olarak sınıflandırılabilir. Sıcak nodüller otonom çalışan nodüllerdir ve hipertiroidiye neden olabilirler. OLGU: 17 yaşında erkek hasta Hemofili A nedeni ile çocuk hematoloji bölümünde takip edilmekte olup polikliniğimize kilo fazlalığı ve yorgunluk, saç dökülmesi yakınmasıyla yönlendirildi. Altı yaşından beri kilolu olduğu, son bir yılda 10 kg aldığı, çarpıntı yakınmasının da olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde miadında, sezeryen ile 2200 gr doğduğu, sekiz yaşında Hemofili A tanısı aldığı ve haftada iki kez rekombinant koagülasyon faktör VIII profilaksisi aldığı öğrenildi. Radyasyona maruziyet hikayesi yoktu. Fizik bakısında vücut ağırlığı 110 kg (2,93 SDS), boy 171,8 cm (-0.21 SDS), vücut kitle indeksi 37,2 (2,9 SDS), kan basıncı 110/70, nabzı 156/dk idi. Tiroid non-palpabl, pübertal gelişimi Tanner'e göre evre 5 idi. Diğer sistem bakıları normaldi. Bakılan tiroid fonksiyon testlerinde sT3 (serbest triiodotironin): 5,18 ng/dL, sT4 (serbest tiroksin): 1,85 ng/dL, TSH (tiroid stimülan hormon): 0,01 uIU/mL, anti-tiroid peroksidaz antikoru, anti-tiroglobulin antikoru ve TSH reseptör antikoru negatif saptandı. Çekilen tiroid ultrasonografisi tiroid bezi minimal heterojen ve hiperplazik olarak yorumlandı. Sağ lob istmus bileşkesinde 3,2 cm boyutunda içerisinde milimetrik ekojenitelerin izlendiği izohipoekoik nodül saptandı. Tiroid sintigrafisinde sağ lob orta kesimde hiperaktif nodüler alan izlendi. Olguya metimazol ve propronanol tedavisi başlandı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına göre otonom çalışan sıcak nodül tanısı alan hastaya maligniteyi ekarte etmek amacıyla İnce iğne aspirasyon biyobsisi yapıldı. Biyopsi sonucu papiller tiroid karsinomu olarak raporlandı. Hasta çocuk cerrahisine yönlendirilerek ötiroid hale geldikten sonra total tiroidektomi ameliyatı oldu. Tiroidektomi patoloji raporu papiller tiroid karsinomu olarak raporlandı. Postoperatif takiplerinde komplikasyon gelişmeyen olgu takipte RAİ tedavisi aldı. Olgu levotiroksin tedavisi almakta olup çocuk endokrin polikliniğimizden takip edilmektedir. TARTIŞMA-SONUÇ: Sıcak nodüller otonom çalışan nodüllerdir ve hipertiroidiye neden olabilirler. Hipertiroidiye yol açan sıcak nodüllerde antitiroid tedavi ile ötiroid durum sağlandıktan sonra, malignite riskinin düşük olması nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmaksızın cerrahi olarak çıkarılması önerilmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda sıcak nodüllerin çocuklarda erişkinlere göre daha fazla malignite riski taşıdığı ve bu nodüllerin %2-18'inin malign olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle çocuklarda sintigrafide sıcak nodül tespit edildiğinde eşlik edebilecek tiroid karsinomu açısından daha dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sıcak nodül, papiller tiroid kanseri, hipertiroidi

P2-138 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Anormal tiroid fonksiyon testi sonucunda akılda tutulması gereken bir durum: Biotin

Leyla Kara, Zeynep Uzan Tatlı, Gül Direk, Dilek Çiçek, Nihal Hatipoğlu, Mustafa Kendirci, Selim Kurtoğlu
Erciyes Üniversitesi, Pediatrik Endokrinoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ: Biotidinaz eksikliği, biotinidaz enzim aktivitesinin eksikliğinin neden olduğu otozomal resesif geçişli metabolik bir bozukluktur. Ömür boyu 5-20 mg/gün biotin ile tedavi edilir. Biotin biyokimyasal analizlerde kullanılan reaktiflerde yaygın bulunup, tiroid fonksiyon testleri ölçümü sırasında da etkileşime neden olabilmektedir. AMAÇ: Tiroid fonksiyonlarının alınan tedavilere bağlı olarak yanlış değerlendirilebileceği gösterilmek istenmiştir. OLGU: 26 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden ikinci canlı doğum ikiz eşi olarak 33 haftalık, 740 gram doğan erkek bebek doğduktan hemen sonra solunum sıkıntısı nedeniyle entübe edilip yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın topuk kanlarında biotin aktivitesi düşük saptandı. Hastaya 5 mg/gün biotin başlandı. Hastanın topuk kanında da TSH yüksekliği saptanması nedeniyle tiroid fonksiyon testleri yapıldı. TSH: 0.13 μIU/ml (0.27-4.20), sT4:>7.7ng/dl (0.93-1.97), sT3: 9.81 pg/ml(2-4.4) idi. Antitiroglobulin antikoru (anti TG):1932 U/ml (0-115), antitiroid peroksidaz antikoru (Anti TPO) > 600U/ml (0-34), tiroglobulin:2.13 ng/ml (1.4-78), antitiroid stimülan hormon reseptör bloker antikoru (A-TSHR)>40 U/L (0-1.75) idi. Hastada hidrops, mikrosefali, huzursuzluk, ishal, ateş, taşikardi, hipertansiyon ve guatr yoktu. Hastanın annesinde guatr veya hipertiroidi bulguları yoktu ve hem tiroid fonksiyon testleri hem de otoantikor düzeyleri normaldi. Klinik tablo ve laboratuvar sonuçları arasındaki tutarsızlık nedeniyle, biotin tedavisine ara verildikten sonra bakılan tiroid hormonları normal idi. SONUÇ: Hastamızın klinik olarak ötiroid durumda olmasına rağmen tiroid fonksiyon testlerinin anormal sonuçlanması, plazma biotininin suprafizyolojik düzeylerinin etkileşime yol açması nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Biotin içeren reaktif kullanılan laboratuvar testleri biotin tedavisi alan hastalarda dikkatle yorumlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Biotin, tiroid fonksiyon test, etkileşim

P2-140 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Nadir bir hipertiroidi nedeni: TSH salgılayan adenom

Merve Nur Hepokur, Aşan Önder, Metin Yıldız, Hamdi Cihan Emeksiz
İstanbul Medeniyet Ünversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji BD, İstanbul

GİRİŞ:
TSH salgılayan adenom çocukluk yaş grubunda oldukça nadir görülen bir hipertiroidi nedenidir. Burada hipertiroidi kliniğiyle polikliniğe başvurmuş ve TSH salgılayan adenom tanısı almış bir olgu sunulmuştur.

OLGU:
14 yaş kız hasta çarpıntı nedeniyle çocuk hekimine başvurmuş, hipertiroidisi saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 48.1 kg (19p), boyu 159,1 cm (39 p) idi. Tansiyon 120/72 mmHg, kalp tepe atımı 120/dk ölçüldü, ellerinde tremoru mevcuttu. Tiroid muayenesinde evre 2 guatr saptandı. Pubertesi evre 5, adetleri düzenliydi. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuar parametrelerine bakıldığında sT4 2,41 ng/dL (0,79-1,34), sT3 8,13 pg/mL (2,17-3,77), TSH 3,44 uIU/mL (0,35-4,94) idi. Anti-TPO ve anti TG negatif, tiroid uyarıcı antikor düzeyi normal aralıktaydı. Hastanın tiroid ultrasonografisinde belirgin özellik yoktu. SHBG 230 nmol/L (11,7-137,2) ve alfa subünit pitüiter glikoprotein hormon (PGH) 1,9 ng/ml geldi. A subunit PGH / TSH oranı 7,3 olup > 1 idi. TSH salgılayan adenom düşünülen hastaya çekilen hipofiz MR da hipofiz bezinde 12x13 mm boyutlarında sellayı ekspanse eden heterojen iç yapıda makroadenom görüldü. Hastanın diğer hipofiz hormonları normal aralıktaydı. Transfenoidal cerrahi ile adenomu çıkarılan hastanın takiplerinde tiroid fonksiyon testleri normal aralıkta seyretti.

SONUÇ:
Biyokimyasal değerlendirmede tiroid hormonları yüksek olmasına rağmen, TSH seviyesi normal veya yüksek olan hastalarda TSH salgılayan adenom akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: hipertiroidi, TSHoma, makroadenom

P2-143 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Amiodaron ilişkili hipertroidi gelişen hastada takip ve tedavi

Amine Aktar Karakaya, Aslı Beştaş, Funda Feryal Taş, Yusuf Kenan Haspolat
Dicle Üniversitesi,Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı,Diyarbakır

GİRİŞ: Amiodaron ilişkili hipertroidi (AIH) amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %7-15'ini etkiler. Aşırı iyot yüklenmesi veya doğrudan sitotoksisite yaparak tiroid fonksiyon bozukluğu yapar. Amiodaron uzun yarı ömür ve yağ dokusunda depolanma özelliği nedeniyle bu etkisini ilaç kesiminden aylar sonra bile gösterebilir. Tip 1 AIH, nodüler guatr veya gravers gibi önceden var olan tiroid hastalığı olan hastalarda görülürken, tip 2 AIH normal tiroid dokusuna sahip hastalarda ilaç toksisitesinin yol açtığı bir hücresel harabiyettir. Tedavide tiyonamidler, glukokortikoidler ve tiroidektomi öneriler arasındadır. OLGU: Oniki yaşındaki kız hastanın öyküsünden ventriküler ekstrasistol tanısı ile kardiyoloji polikliniği tarafından amiodaron başlandığı ve kontrollerde bakılan tiroid fonksiyon testlerinde yükseklik saptanması nedeniyle polikliniğimize yönlendirildiği öğrenildi. Özgeçmişinde iki yıldır kardiyak ritm bozukluğu nedeniyle takipli ve amiodaron kullanan hastanın fizik muayenesinde boy:145cm (-1,27sds), vücut ağırlığı:32kg(-1,89sds), TA:100/60 mmHg, nabız:94/dk, tiroid dokusu nonpalpabl, pubertal gelişim tanner evre 3 ile uyumluydu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Yapılan tetkiklerde tam kan ve biyokimya normal sınırlar içerisindeydi.TSH:0,01μIU/ml(0,51-4,34),sT3:15,24pmol/L(3,93-7,7),sT4:93,57pmol/L(12,6-21), Anti-TPO:7,52IU/ml (0-35) ve TSH reseptör antikoru negatif olarak geldi. Tiroid USG'de tiroid boyutları hafif artmış saptandı ancak nodül görülmedi. Hastada amiodaron ilkişkili hipertroidi düşünülerek 0.5 mg/kg'dan metimazol başlandı. Kardiyoloji tarafından amiodaron kesilerek beta blokör eklendi. Takipleri süresince tiroid fonsiyon testlerinde düşme olmayınca metimazol dozu artırıldı. Metimazol tedavisine rağmen hipertroidi kliniği devam eden hastaya 15. günde 0.5 mg/kg'dan prednizolon eklendi. Steroid dozu 1mg/kg/gün yapıldıktan sonra tiroid hormon düzeyleri düşmeye başladı. Steroid tedavisi 4 ay kullanıldıktan sonra azaltılarak kesildi. Hasta halen metamizol tedavisi ile takip edilmektedir. SONUÇ: Amiodaron kullanan hastalarda ciddi hipertroidi kliniğinin görülebileceği ve bazen uzun süreli steroid tedavisi gerektirebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle özellikle pediatrik kardiyologların amiodaron kullanımı konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amiodaron, hipertroidi, steroid

P2-144 [XXIV. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji & Diyabet Kongresi » Tiroid bezi hastalıkları]

Kaudal Regresyon Sendromu ile Hipotiroidi Birlikteliği

Saliha Ahmetoğlu, Merve Cantürk, Ayça Emine Cimbek, Gülay Karagüzel
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK ENDOKRİN B.D, TRABZON

GİRİŞ:
Kaudal regresyon sendromu (KRS) terminal spinalsegmentlerin etkilendiği,alt ekstremite, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemindoğumsal anomalileri ile karakterize nadir sporadik bir bozukluktur. Etiyolojisindebazı çevresel faktörler,genetik yatkınlık, vaskülerhipoperfüzyon, trimetoprim-sülfometoksazol ve minoksidil kullanımıöne sürülmüştür. İnsülin bağımlı diabetesmellitusluanne bebeklerinde 200-250 kat daha sık meydana geldiği rapor edilmiştir.18p11.2 delesyonu, 22q11.21'de mikroduplikasyon ve distal 7q'nun duplikasyon-delesyonununKRS'ye yol açabildiği bildirilmiştir.
OLGU:
Aralarında akrabalık öyküsü bulunmayan anne-babadan,37 haftalık doğan hasta,20 günlükken TSH yüksekliği nedeni ile polikliniğimize başvurdu.Prenatal dönemde annenin antihipertansif tedavi kullandığı, diyabet olmadığı öğrenildi. Vücut ağırlığı:2.8 kg (10-25p), boyu: 48 cm (10-25p), baş çevresi:33 cm<3pSDS:-2.06)olupbilateralpitozis ve makropenisi mevcuttu. Mikrosefali nedeniyle çocuk nöroloji takibine alındı. Laboratuvarda TSH: 9.59mIU/L(0,34-5,6), sT4: 0.92ng/dl (0.61-1.12), tiroid USG tiroidhipoplazisi ile uyumluydu. ACTH uyarı testi ve metabolik testleri normal olan hasta 2.5 yaşında yürüyememesi nedeniyle planlanan spinal MRG de kaudal regresyon sendromu rapor edildi. Primerkonjenitalhipotiroidiiçinlevotiroksin tedavisi başlandı. Bir yaşında bilateralptosis nedeniyle, 2 ve 3 yaşlarında gergin kord sendromu nedeniyle opere edildi., operasyon sonrası yürümeye başladı. Abdominal USG normaldi. Üç yaş 9 aylıkken boyu: 88 cm (<3p, SDS:-3,34), ağırlığı: 12 kg (<3p, SDS: -2,49)olup takvim yaşı:3,9 yaş, kemik yaşı: 3 yaş, boy yaşı: 1,9 idi. Laboratuvarında özellik yoktu. Karyotipi 46 XY ile uyumluydu.Klinik bulguları 18p11.2 delesyonuile uyumlu olduğundan genetik analiz planlandı.
SONUÇ:
Boy kısalığı ve mikrosefalinin kaudal regresyon sendromu ile birlikteliği bilinmektedir.Hipotiroidi, bilateralpitozisve kaudal regresyon sendromu birlikteliği 18p.11.2 delesyonundarapor edilmiştir.Olgumuzun annesinin gebeliğinde hipertansiyon öyküsü olduğundan çevresel etkenler de düşünülmekle birliktegenetik analiz planlanlanmıştır. Özellikleyürümesigeciken,ilavesistembulgularıeşlikedenhipotiroidiliolgularKRSspektrumuaçısındandeğerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kaudal regresyon senndromu, hipotiroidi,boy kısalığı

ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ ve DİYABET
1994
DERNEĞİ

www.upek2020.org