

BÖLÜM 2

HİPOTONİK İNFANT

İpek POLAT¹

GİRİŞ

Pediyatri pratiğinde, yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde gevşek bebek kliniği ve/veya motor gelişim basamaklarında gerilik olan olgularla sık karşılaşılır. 'Gevşek bebek' jeneralize bir hipotoniye gösterir ve santral veya periferik sinir sistemi kaynaklı nörolojik bir hastalık veya sistemik bir hastalık nedeniyle gelişebilir (1,2). Çok geniş ayırıcı tanı spektrumuna sahiptir. Genomik alanındaki gelişmelerle her geçen gün çok sayıda yeni hastalık yapıcı genler tanımlanmaktadır. Az sayıda hastalıkta, modifiye edici tedaviler konusundaki gelişmeler sayesinde erken kesin tanı daha da önem arz etmektedir (1).

Tonus, kasın pasif gerilmeye karşı olan direncidir. Fazık ve postural olmak üzere iki tip tonus mevcuttur. Fazık tonus, monosinaptik reflekste gördüğümüz kas içciklerinin ani gerilmeye karşı verdiği hızlı kasılma yanıtıdır (2,3). Fazık tonus ekstremitelerin pasif harekete karşı direnci olarak da tanımlanabilir (4). Postural tonus ise yerçekiminin kaslara sürekli uyguladığı hafif gerilmeye karşı olan kasılma yanıtıdır (2). Özellikle boyun, sırt, gövde gibi aksiyel kasların direncidir (4). Tonusun normal olabilmesi için bu gerilimi algılayan ve santral sinir sistemine ileten afferent liflerin, buna yanıtın düzenlenmesini sağlayan santral sinir sisteminin (motor korteks, bazal ganglionlar, striatum, red nukleus ve serebellum vb), ve periferik sinir sistemi ile motor ünitenin sağlam olması gereklidir (1,2). Bir motor ünit, ön boynuz motor nöron, periferik sinir, kas sinir kavşağı ve innerve ettiği kas liflerinden oluşur (2).

Santral sinir sistemi ve supraspinal inhibitör yolların etkilenmesi durumunda, eksitator mekanizmalar hakim olur ve klinikte hipertonsite ve hiperrefleksi görürüz (1). Ancak infantil dönemde bu yolların etkilenmesi, akut evrede karşımıza hipotonsite ile çıkar. Refleks arkının korunduğu unutulmamalıdır (1,4); bu durum 'Santral hipotoni' olarak adlandırılır (1). Bazal ganglion, striatum, red

¹ Uzm. Dr., SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim, Araştırma Hastanesi, ipekkalafatcilar@gmail.com

nukleus, serebellum gibi yapıların motor korteksten gelen uyarılar üzerine düzenleyici etkileri vardır. Örneğin serebellum orta hat lezyonları aksiyel tonus daha ön planda etkilenirken, serebellumun lateral bölgelerinin tutulumu ekstremite-lerdeki tonusu etkiler (4). 'Periferik hipotoni' motor üniten etkilendiği durumları tanımlar (1). Bu grupta etkilenen segmente göre yerçekimine karşı hareketlerin kaybı, fasikülasyonlar, kas atrofisi ve reflekslerin kaybı veya azalması eşlik eder (1,4). Bilinç düzeyinin, zekanın etkilenmesi, nöbetlerin olması, dismorfik bulguların olması da santral hipotoninin ipuçları arasında sayılabilir (1). Konjenital musküler distrofiler, mitokondriyal hastalıklar, lizozomal hastalıklar gibi bazı durumlarda hem periferik sinir sistemi hem de beyin tutulumu birarada olabilir ve hem santral hem de periferik hipotoni bulguları görülebilir. Bu durumda 'Mikst tip hipotoni' söz konusudur (2).

Hipotonik bir infantın değerlendirilmesinde ilk basamak başta öykü, fizik muayene ile, gerekirse laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin desteği ile santral, periferik veya mikst tip hipotoni ayrımı ve lokalizasyonun yapılmasıdır.

HİPOTONİK İNFANTIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öykü

Ayrırcı tanıya giren çok sayıda hastalık olduğu için ayrıntılı öykü yol gösterici olacaktır. Aile öyküsü ile prenatal, natal ve postnatal öykü alınmalı, hipotoninin başlangıcı, seyri ve eşlik eden durumlar sorgulanmalıdır.

Prenatal öyküde risk faktörleri (annenin myasthenia gravis, epilepsi, diabet gibi kronik hastalıkları, gebelikte geçirdiği enfeksiyonlar, kullandığı ilaçlar ve teratojen maruziyeti) sorgulanır (5). Takiplerinde saptanan inutero hareketlerde azalma, polihidramnios ve makat geliş periferik hipotoni için ipucu olabilir (1,5). Prematüre bebeklerde hipotoni görülebileceği için gestasyonel hafta önemlidir (1). Zor doğum, maternal hipotansiyon, kord ve plasenta ilişkili problemler hipoksik-iskemik hasarlanmaya neden olarak santral hipotoniye yol açabilir (1,5). Bu nedenle doğum öyküsü, varsa APGAR skorları, doğum salonunda yapılan müdahaleler kaydedilmelidir (1,2).

Asfiksi öyküsü olan yenidoğanlarda erken dönemde jeneralize hipotoni görülsede, izleyen aylarda özellikle ekstremite-lerde hipertonisite hakim olmaktadır (1). Periferik sinir sistemini tutan hastalığı olan bazı ağır olgularda, bulbar kasların ve diafragmanın tutulumuna bağlı solunum yetmezliği nedeniyle, resüstasyon ve ventilatör ihtiyacı olabilir (1,2). Santral hipotoni zamanla düzelebilir, ancak periferik hipotoni sıklıkla kalıcıdır veya progresyon gösterebilir.

Sorunsuz bir gebelik ve doğum öyküsüne rağmen, hızlı ilerleyici hipotoni varlığında kalıtsal metabolik hastalıklar dışlanmalıdır (1,5). Fluktasyon gösteren, bazen azalan bazen artan hipotoni bulgularına sahip olgularda konjenital myastenik sendromlar ile *LAMA2* gen ilişkili musküler distrofiler akla gelir (1). Süt çocukluğu döneminde ise motor gelişim basamaklarında gerilik başvuru nedeni olmaktadır (1,2).

Ayrıntılı aile öyküsü alınmalı, akrabalık sorgulanmalıdır. Bir çalışmada olguların yaklaşık yarısında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (6). Genetik hastalıklar için kalıtım paternini belirleyebilmek için en az üç kuşağı kapsayan pedigrî çıkarılmalıdır (1).

Fizik Muayene

Sistemik ve nörolojik muayene lokalizasyon ve ayırıcı tanı açısından bulguların saptanması için önemlidir. Bir çalışmada olguların yarıya yakınında sadece fizik muayene ile lokalizasyon yapılabilmektedir (6). Büyüme ve gelişme değerlendirilmesi, baş çevresi takibi yapılmalıdır (7). Hipotonik infantların bazı benzer fenotipik özellikleri vardır. Muayene masasında yatarken sıklıkla bacaklar abdüksiyonda, kollar gövdenin yanında ekstansiyondadır (kurbağa postürü), oksipital bölgede sürekli yatmaya bağlı düzleşme ve saçlarda seyrekleşme görülebilir (2). Emmede zayıflık, kısık-zayıf ses, solunumsal kasların yetmezliği, spontan ekstremiteler hareketlerinin olmaması jeneralize güçsüzlük bulgularındandır (3).

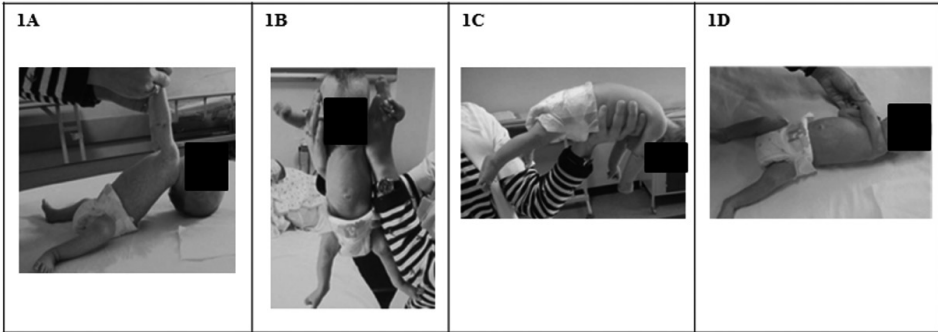
Yenidoğan ve erken infantil dönemde bazı manevralar tonusu belirlemeye yardımcıdır;

- Traksiyon yanıtı: Postural tonusun en hassas değerlendirme yöntemlerinden biridir (2). Aksiyel tonusun yanısıra üst ekstremiteler tonusunun da değerlendirilmesini sağlar (1,4). Supin pozisyonda yatmakta olan bebeğin, el ve el bileklerinden tutularak oturur pozisyona getirmek için yapılan çekme manevrasısıdır (2,7). Boyun ve sırt kasları değerlendirilir. Traksiyon yanıtı 33. gestasyonel haftadan önce doğanlarda alınmaz. Miadında doğan bebekler, gövde ile başını birlikte kaldıracak ve bir süre bunu devam ettirebilir. Bu sırada dirsek ve dizlerin hafif fleksiyonda olup, bebeğin menavraya ters yönde çekme hareketi de yapması gerekmektedir (2). İkinci ayda başın geride kalması minimal olmalıdır (4). Postnatal 12. haftada hala başın geride kalması veya fleksiyon ile bebeğin ters yönde asıldığı hissedilmemesi hipotoniye destekler (Resim 1A) (7).
- Aksiller suspansiyon: Ekstremitelerin tonusu değerlendirilir (1). İnfant her iki koltuk altından tutularak yukarı kaldırılır. Bu sırada baş orta hatta dik du-

rumda iken, alt ekstremitte eklemleri hafif fleksiyonda olabilir (2). Hipotonik infantlarda baş düşer, alt ekstremiteler sarkar, omuz kuşağındaki güçsüzlük nedeniyle ellerin arasından hasta kayabilir (Resim 1B) (7).

- Ventral süspansiyon: İnfant yüzüstü olarak, yere paralel, toraks ve batin hizasından tutularak kaldırılır. Normal bir infant kol ve bacaklarını hafif fleksiyonda ve sırtını düz konumda tutarken, başını da ara ara omuz hizasının üstüne dik konumda tutmaya çalışır (1,4). Postnatal 16. haftada hala başını omuz hizasına getirememesi ve/veya baş, sırt ve ekstremitelerin pozisyonunu koruyamaması, 'U' şeklinde aşağı sarkması hipotonisite göstergesidir (Resim 1C) (7).
- Eşarp işareti: Üst ekstremitte tonusu değerlendirilir (1). Hasta yatarken bir el, karşı taraf omuza doğru çekilir. Dirseğin orta hattı geçebilmesi hipotoni göstergesidir (1,7). Gestasyonel hafta ve laksisite varlığı muayeneyi etkileyebilir (Resim 1D) (7).
- Popliteal aç: Alt ekstremitte tonusunu değerlendirmede yardımcıdır. Supin pozisyonda yatan bebekte, kalça gövdeye doğru fleksiyona getirilir ve diz mümkün olduğunca ekstansiyona getirilmeye çalışılır. Popliteal bölgede alt ve üst bacak arasındaki açının 90° üstünde olması hipotoni bulgusudur (1).

Daha büyük infant ve çocuklarda aksiyel ve ekstremitelerdeki tonus ayrı ayrı değerlendirilir. Aksiyel hipotonisitenin belirgin olup, ekstremitelerde tonusun korunması metabolik hastalıkları ve santral nedenleri akla getirirken, nadiren *SELENON* ve *LMNA1* gen ilişkili musküler distrofilerde de ekstremitelerde tonus korunmuşken, boyun ve sırt kaslarının güçsüzlüğü ön planda olabilir (1,2).



Resim 1: Yenidoğanda hipotoniyi saptamaya yardımcı manevalar (1A Traksiyon yanıtı, 1B aksiyel süspansiyon, 1C ventral süspansiyon, 1D eşarp yanıtı) (Doç Dr Erhan Bayram'ın izni ile kullanılmıştır)

İnterkostal kasların uzun süreli güçsüzlüğüne sekonder çan göğsü veya pektus ekskavatum deformiteleri gelişebilir (2,3). Uzun miyopatik yüz görünümleri olur, dplikosefali ve yüksek damak eşlik edebilir (1,5). Konjenital kontraktürler/artrogripozis, kalça çıkığı inutero hareketlerin azlığı hakkında bilgi vericidir (2). Baş, yüz, göz, göz hareketleri ve diğer kranial sinirlerin muayenesinde ayırıcı tanıya yönelik ipuçları saptanabilir. Depo hastalıklarında ve bazı musküler distrofilere dilde büyüklük görülebilir (5). Ön boynuz motor nöron hastalıklarında dilde faksikülasyon görülür (5,7). Pitozis, göz hareketlerinde kısıtlılık konjenital miyastenik sendromlar, konjenital miyopatiler ve mitokondriyal hastalıkları düşündürür (1,5). Down sendromu, Prader-Willi sendromu gibi santral hipotoniye neden olan genetik sendromlu olgularda dismorfik yüz özellikleri yol göstericidir (1).

Derin tendon reflekslerinin muayenesi santral ve periferik hipotoni ayırımında en yardımcı bulgudur. Periferik hipotoniye neden olan hastalıklara sahip olgularda refleksler azalmış olabilir veya hiç alınmayabilir (1,7). Santral hipotoniye neden olan durumlarda ise refleksler normal veya artmış olabilir (1,5). İnfanlarda 6 atıma kadar klonus saptanabilse de, piramidal bulgular üst motor nöron hasarının bir göstergesidir (1). Genetik sendromlar nedeniyle gelişen santral hipotoni olgularında derin tendon refleksleri canlı olabilir ancak piramidal bulgular beklenmez. Santral ve periferik hipotoninin ayırımında yardımcı olabilecek ipuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Santral ve Periferik Hipotoninin Bazı Klinik İpuçları		
Klinik Bulgu/Belirti	Santral Hipotoni	Periferik Hipotoni
Hipotoni / Kas gücü	Aksiyel hiptoni > ekstremite hipotonisi Gelişim geriliği	Aksiyel ve ekstremiteelerde hipotoni Spontan hareketlerde azlık Yerçekimine karşı koyamama Kas güçsüzlüğü
DTR	Normal / Artmış	Azalmış / Kaybolmuş
Serum CK düzeyi	Normal	Normal / Artmış
Bilinç, mental durum	Bilinç kaybı, mental gerilik	Sıklıkla normal
Solunum	Apne, irregüler solunum paternleri	Erken, uzamış entübasyon öyküsü
Ses	Huzursuzluk ve yüksek sesli ağlama	Zayıf kısık ses
Diğerleri	Mikrosefali/makrosefali Dismorfik bulgular Diğer organ tutulumları Konjenital malformasyonlar	Miyopatik yüz Dolikosefali Pitozis, oftalmopleji Bulbar tutulum

DTR: Derin tendon refleksleri, CK: Kreatin kinaz

Genel bir sistemik muayene ile de eşlik eden başka visseral organ tutulumları ve konjenital malformasyonlar değerlendirilmelidir.

Lokalizasyon, Etiyolojik Değerlendirme ve Tanısal Yöntemler

Santral Hipotoni

Belirgin kas güçsüzlüğü olmadan hipotoni görülür (1). Bilinç düzeyinde değişiklik, mental-motor gerilik, dismorfik bulgular, konjenital malformasyonlar, ve epileptik nöbetler eşlik edebilir (1,5). Derin tendon refleksleri normal veya artmış bulunur. Klonus ve babinski gibi patolojik refleksler eşlik edebilir. Baş parmağın sıkılı yumruğun içinde tutulması (fisting) ve bacaklarda çaprazlama (makaslama) görülebilir (2,5). Santral hipotonin görüldüğü hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Santral Hipotoninin Eşlik Ettiği Bazı Hastalıklar

Santral Hipotoni			
Piramidal Bulgular (+)		Piramidal Bulgular (-)	
Statik seyirli	Santral sinir sistemi malformasyonları Serebral palsy Hipoksik-iskemik ensefalopati Kernikterus	Sendromik	Genetik sendromlar Kromozomal anomaliler
Progresif seyirli	Metabolik hastalıklar Nörodejeneratif hastalıklar	Nonsendromik	Benign konjenital hipotoni

Santral hipotoni tanımlı hastalarda serum kreatin kinaz (CK) normal bulunur. Ancak yenidoğan döneminde ve asfiktik olgularda ilk birkaç gün yüksek olabileceği unutulmamalıdır (1). Tüm olgulara kraniyal görüntüleme yapılmalıdır. Transfontanel ultrasonografi hipoksik-iskemik hasarlanma ve kanama hakkında bilgi verse de, ayırıcı tanı açısından kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üstündür (1,7). Ayırıcı tanıya yönelik öykü ve fizik bulgularına göre ekokardiyografi, batin ultrasonografi, oftalmolojik değerlendirme, işitme testi ve kemik grafilerinden faydalanılır (1). Nörometabolik hastalıkların tanısına yönelik biyokimyasal analizler ile kan ve idrar aminoasitleri, açıl karnitin profili, idrar organik asitleri, laktat/piruvat ve glikozilasyon paternlerini içeren tetkikler yapılır (1,5).

Sistemik Hastalıklar: Birçok sistemik hastalıkta santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı santral hipotoni görülür. Çalışmalarda hipotonik olguların %66-88'inde santral nedenler saptanmıştır (8,9). Hipoksik-iskemik beyin hasarı olgu-

ların 1/3'ünde hipotoni nedenidir. Preterm olgularda ise intraventriküler kanama hipotoninin en sık nedenleri arasındadır (1). Konjestif kalp hastalığı, konjenital kardiyak hastalıklar, sepsis, metabolik hastalıklarda, konjenital hipotiroidide hipotoni görülür (1,4,7).

Sendromik Nedenler: Hipotonik bir infantta fizik bakıda kraniyofasyal dismorfik bulgular ve mental gerilik saptanması durumunda kromozom anormallikleri akla gelmelidir (4,5). Down sendromu ve Prader-Willi sendromu en sık sendromik santral hipotoni nedenidir (5). Ayrıca okuloserebrorenal sendrom, Wiliams sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Angelman sendromu, Joubert sendromu, Sotos sendromu gibi birçok kromozomal anormallikler santral hipotoniye neden olur (4). Genetik bölümü ile birlikte değerlendirilmeli ve ön tanıya göre karyotip inceleme, mikroarray, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve metilasyon analizleri gibi genetik incelemeler planlanmalıdır (1,7).

Peroksizomal hastalıklar: Zellweger sendromu (serebrohepatorenal sendrom) en sık görülen tipidir. Ağır neonatal-infantil hipotoni ile tipik yüz bulguları (çıkık belirgin alın, yanaklarda dolgunluk, uzun yüz, yüksek damak mikrognati, hipertelorizm), emme ve ağılamada zayıflık, atrogripozis, visseral organ tutulumları görülür (2,5). Derin tendon refleksleri alınamayabilir (5).

Non-sendromik hipotoni: Piramidal bulguların görülmediği santral hipotoni olguları MRG bulgularına göre değerlendirilir. Serebral disgenезi olgularında kraniyal MRG'de şizensefali, lizensefali, holoprozensefali, korpus kallozum gibi konjenital malformasyonlar saptanır (4,7). Kronik nonprogresif bir süreçtir (5). Hatta hipotoni zamanla bir miktar düzelse de, motor-mental gelişim geriliği, epileptik nöbetler eşlik eder (4,5,7). Genetik nedenli olabileceği, kardeşlerde tekrar görülebileceği için genetik danışmanlık önerilir (7). Bazı nonsendromik santral hipotonili olguların kraniyal MRG'de gross bir patoloji saptanmaz. Ancak bazısında maturasyon ve myelinizasyon yaşıtlarına göre geri olabilir (4). Bu olgularda global gelişim geriliği veya izole motor gerilik görülmektedir (4,5). Nonsendromik santral hipotonisitesi olan, kraniyal MRG normal olup, myelinizasyon gecikmesi saptanmayan olgular da bildirilmiştir (4). Benign konjenital hipotoni olguları doğumda hipotonik olup, daha sonra normal veya hafif motor gerilik gösterirler. Bazılarında elkem hiperlaksisitesi eşlik etmektedir (5). İzlemde tonus normale dönse de, öğrenme güçlüğü görülebilir (2). Bu gibi olgularda genetik ile değerlendirme ve microarray analizler yardımcı olabilir (4).

Diğer statik seyirli serebral hasar nedenleri: En tipik örneği hipoksik iskemik ensefalopati ve serebral palsidir. Akut dönemde hem aksiyel hem ekstremitelerde hipotoni olsa da, izleyen 2-3 ay içinde ekstremitelerde hipertonsite belirginleşir (1,3). Piramidal bulgular, fisting ve makaslama tipik fizik bakı bulgularındandır.

Progresif santral hipotoni: Nörometabolik ve nörodejeneratif hastalıklar akla gelmelidir. Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, glutarik asidüri tip 1, L2-hidroksi glutarik asidüri, vanishing White matter hastalığı, Tay-Sachs hastalığı makrosefalinin eşlik ettiği progresif santral hipotoni nedenlerindedir (7).

Spinal kord hastalıkları: Serebral hasarlanmaya benzer şekilde akut dönemde hipoksik-iskemik myelopatide hipotoni ve arefleksi görülmektedir (4,5). Spinal şok evresi geçtikten sonra, sıklıkla 1-3 hafta içinde reflekslerde hiperaktivite saptanmaya başlar (4). Uzamış ve zor doğum eylemlerinde spinal kord hasarlanması yenidoğanda hipotoniye neden olur (2). Olguların $\frac{3}{4}$ 'ünde makat geliş sırasında başın aşırı ekstansiyonu nedeniyle alt servikal ve üst torasik bölgelerde hasarlanma görülür (2,5). Olguların $\frac{1}{4}$ 'ünde ise neden forseps ile doğum sırasında gövdenin baş ile birlikte dönmemesi nedeniyle sıklıkla üst servikalde hasarlanmadır (2). Ağır hipotoni ve solunum yetmezli ile posterior fossada kanama, beyin sapı ve spinal ödem, spinal kanama, kopma eşlik edebilir (5).

Periferik Hipotoni

Kas güçsüzlüğü ile birlikte olan hipotoni motor ünit etkilenmesini düşündürür (1). Olguların alert olması, zeka geriliği, epileptik nöbet, dismorfik bulguların olmaması ile santral hipotoniden ayrılır (5,7). Yenidoğanlarda %20 kadar olguda hipotoni nedeni periferik kökenlidir (1,7). İleri yaşta motor gelişim geriliği ile gelirler (1). Ön boynuz motor nöronların tutulumunda nöronopatiden, periferik sinirlerin tutulumunda nöropatiden, kas-sinir kavşağı problemlerinde nöromusküler bileşke hastalıklarından ve kas tutulumunda ise miyopatilerden söz edilir (2). TABLO 3'de periferik hipotoninin lokalizasyona göre özellikleri verilmiştir.

Yenidoğan döneminde en sık periferik hipotoni nedenleri spinal musküler atrofi (SMA), myotonik distrofi ve konjenital miyopatilerdir (1). Serum CK düzeyleri normal veya artmış bulunabilir. En yüksek CK değerleri (>5-10 kat), musküler distrofiler (distrofinopatiler, konjenital musküler distrofiler ve bazı limb-girdle musküler distrofiler) ve Pompe hastalığında görülür (10). Elektrofizyolojik çalışmalar lokalizasyon hakkında fikir verir. Sinir ileti çalışmaları ile nöropati varlığı, demiyelizan veya aksonal tutulum olup olmadığı, kas-sinir kavşağı hastalıkları tanınabilir. İğne elektromyografi ile miyopati ve nöropati ayrımı yapılabilir (2,4).

Alt ekstremitte MRG ve tüm vücut MRG yöntemleri kas tutulum paternlerinin saptanması ve bazı hastalıklara yönlendirmesi bakımından giderek önem kazanmaktadır (1). Kas biyopsisi morfolojik ve histokimyasal özellikleri göstererek ayırıcı tanıya yardımcı olması bakımından önemlidir (1,4). Ancak moleküler genetik alanındaki gelişmeler sayesinde artık tanı algoritmasında invazif bir yöntem olması nedeniyle son sıralardadır. Günümüzde artık öykü ve tipik fizik muayene

bulguları ile tanınabilen SMA, distrofinopati, myotonik distrofi gibi olgularda moleküler genetik analizler ilk basamakta yer almaktadır.

Tablo 3: Periferik hipotoni nedenlerinin lokalizasyona göre özellikleri

Lokalizasyon	Hastalıklar	Güçsüzlük	Proksimal/ Distal	DTR	CK	Diğer
Ön boynuz motor nöron	SMA	Aksiyel ve ekstremiteler	Proksimal > Distal	Ø	N, hafif ↑	Dilde fasikülasyonlar
Periferik sinir	Hereditör nöropatiler	Ekstremiteler	Distal > Proksimal	Ø, ↓	N	Duyu kusuru
Kas sinir kavşağı	Konjenital myastenik sendromlar	Göz, aksiyel, ekstremiteler	Proksimal ≥ Distal	N, ↓	N, hafif ↑	Dekrement yanıt
Kas	Distrofinopati Konjenital musküler distrofi Konjenital miyopati	Yüz, göz, aksiyel, ekstremiteler	Proksimal > Distal	Ø, N, ↓	N, ↑	Psödohipertrofi, kardiyak tutulum, beyin-göz tutulumu

Spinal musküler atrofiler; ön boynuz motor nöron hücrelerinin hasarı sonucu gelişen, flask parali, progresif, simetrik, proksimal dominant güçsüzlük ve kas atrofisi ile seyreden bir hastalıktır (5,11). Survival motor nöron 1 (SMN1) geninde exon 7 ve 8'in homozigot delesyonu sonucu oluşur ve survival motor nöron 2 (SMN2) gen kopya sayısı kliniğin ağırlığını belirler (4,11). Ağır periferik hipotoni, jeneralize güçsüzlük, arefleksi, dilde fasikülasyonlar, paradoksal solunum ile yüz kaslarının korunması, zekanın normal olması ayırtecdici özellikleridir (7). TABLO 4'de SMA alt tipleri verilmiştir (7,12).

Tablo 4: Spinal Musküler Atrofi alt tipleri ve özellikleri

	Başlangıç yaşı	Doğal seyir	Beklenen yaşam süresi	SMN2 kopya sayısı
SMA 0	Prenatal	Baş tutamaz	<1 ay	1
SMA 1	İlk 6 ay	Oturamaz	< 2yaş	1-2
SMA 2	6-18 ay	Yürüyemez	> 2 yaş	2-3
SMA 3	>18 ay	Yürüyebilir, ama erken ambulasyonu kaybeder	Erişkin	3-4
SMA 4	Erişkin	Yürüyebilir	Erişkin	>4

SMA: Spinal muskuler atrofi, SMN2: Survival motor nöron 2

Ancak 2016 yılına kadar SMA hastalarının ağır formları, doğal seyir çalışmalarında bildirildiği gibi erken yaşlarda solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilirlerdi (12). Hem antisense oligonukleotidler hem de virüs aracılı gen tedavisi ile SMN-hedefli tedavilerin geliştirilmesi sayesinde artık bu hastalar yaşayabilmektedirler (11,12). Progresif ve motor nöron kaybı ile seyreden, günümüzde tedavi seçeneği olan bir hastalık olması nedeniyle erken tanınıp, hızla tedavinin başlanması elzemdir. Tipik klinik bulguları nedeniyle de şüphelenildiği anda SMN1 ve SMN2'nin kantitatif analizi (multiple ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu-M-LPA) tanıda altın standarttır ve ilk basamak olmalıdır (11). Erken tanı ve tedavi prognozu belirlediği için, ülkemizde, TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı bünyesinde, Mayıs 2022 tarihinden itibaren tüm yenidoğanlardan ilk 48 saat içinde alınan kan örneğinden SMN1 moleküler genetik analizi ile yenidoğan SMA tarama programı başlatılmıştır (13).

Polinöropatiler: Yenidoğan ve erken infantildönemde hipotoni nedeni olarak herediter nöropatiler ile ender karşılaşılır. Fizik muayenede reflekslerin azalması veya alınamaması, distal güçsüzlüğün ön planda olması, duyu kusuru eşlik etmesi periferik nöropatileri akla getirir (5). Pes kavus, pes planus gibi ayak deformiteleeri, artrogripozis eşlik edebilir (7). Primer olarak myelini etkileyen demiyelinizan nöropatiler ve aksonu etkileyen aksonal nöropatiler olarak ayrılır (2). Herediter duysal-motor nöropatiler /Charcot Marie Tooth hastalığı en sık karşılaşılan formudur (7). Herediter motor-duysal nöropati tip 1 *PMP22* gen duplikasyonu nedeniyle olur (4). Demiyelinizan nöropatidir (7). Herediter motor-duysal nöropati tip 2 ise otozomal dominant kalıtmı, aksonal nöropatidir (2,4). Konjenital hipomyelinizan nöropati yenidoğanda hipotoni, arefleksi, artrogripozis, atrofi ve bulbar tutulum ile seyrederek (5,14). Sinir ileti çalışmalarında sinir iletim hızı çoğunlukla 10m/sn'den düşüktür (2,14). *PMP22*, *EGR2*, *MPZ*, *CNTNAP1* gibi birçok gen sorumlu tutulmaktadır (14). Dejerine-Sottas hipertrofik polinöropatisi infantil hipotoni, distal güçsüzlük ve atrofi, duysal problemler ve ataksi, pes kavus deformitesi, palpable sinir hipertrofisi ile seyreden bir herediter nöropatidir (15). Diğer herediter nöropatilerle benzer şekilde myelin proteinlerini kodlayan birçok gende varyant ile ilişkilendirilmiştir (4,15). Infantil nöroaksonal distrofi, infantil dönemde aksiyel hipotoni, progresif seyir, psikomotor gelişim geriliği, optik atrofi, nistagmus ve epileptik nöbetlerle karakterizedir (1,16).

Nöromusküler bileşke tutulumu; Periferik hipotoni nedeni olsa da sıklıkla refleksler korunur ve CK normal saptanır (1,7). Konjenital miyastenik sendromlar, neonatal geçici myasthenia gravis, infantil botulizm, hipermağnezemi, ami-

noglikozid toksisitesi nöromusküler bileşke tutulumuna neden olan hastalıklardır (17). Kas sinir kavşağında, presinaptik veya postsinaptik düzeyde asetilkolinin salınmasında veya son plakta reseptör düzeyindeki defektleri nedeniyle oluşan hastalıklardır (7,17). Konjenital miyastenik sendromlar; yenidoğan döneminde hipotoni, beslenme güçlüğü, solunum zorluğu ile fluktasyon gösteren oküler, bulbar ve ekstremitte kaslarındaki güçsüzlük ile karakterizedir (5,7). İnfantil botulizmde konstipasyon ve hipotoni ilk bulgular olup, daha sonra ptozis, oftalmopleji, fasyal güçsüzlük ve solunum güçlüğü gibi bulgular eklenir (5,17).

Kas tutulumu, kasın yapısını ve fonksiyonunu bozan, kas yıkımı ile yağlı değişikliğe neden olan farklı genetik etyolojilerin hakim olduğu bir grup hastalıktır. Serum CK düzeyleri, hastalığın seyri, kas görüntülemeleri ve biyopsi bulguları ile ayırıcı tanıya gidilir (5,7). Moleküler genetik alanındaki gelişmeler ile genetik tanısal yöntemler elektrofizyolojik çalışmalar ile biyopsinin önüne geçmiştir. Yenidoğan ve infantil dönemde belirgin hipotoni nedeni olan konjenital miyopatiler statik ve yavaş ilerleyici seyre sahiptir (5). Kas liflerinde yapısal bir bozukluk vardır (7,18). Fasyal güçsüzlük, ptozis, oftalmopleji eşlik eder. Serum CK düzeyleri sıklıkla normaldir (5,18). Kas liflerinin atrofisi, santral yerleşimli nükleus, dejenere ve rejenere olan fibrillerin birlikteliği, nemalin rod, santral kor gibi özellikler konjenital miyopatilerin tipik kas biyopsi bulgularıdır (18). Santral kor, nemalin rod ve myotubuler miyopati gibi alt tipleri vardır. Santral kor hastalığında proksimal kas güçsüzlüğü ön plandadır, kalça dislokasyonu, kontraktürler eşlik eder (5,7). Nemalin rod miyopatisinde neonatal ağır hipotoni, fasyal güçsüzlük, oftalmopleji, solunum ve beslenme güçlüğüön plandadır (5,7,18). Miyotubuler miyopatide de yenidoğan döneminde ağır hipotoni, jeneralize güçsüzlük, ptozis ve oftalmopleji, beslenme ve solunum güçlüğü görülür (5,18). Tipik kas biyopsi bulguları ve moleküler genetik analizler ile ayırıcı tanı yapılır (7,18). Konjenital musküler distrofiler de yenidoğan döneminde jeneralize güçsüzlük, kas atrofisi, kontraktürler beslenme ve solunum problemleri ile seyreden, serum CK düzeylerinin çok yüksek olduğu kas hastalıklarıdır (5,7). Kas biyopsisinde fibrozis, nekroz, yağlı değişiklik gibi distrofik bulgular ön plandadır (18). Merozin negatif musküler distrofi, Fukuyama hastalığı, Walker-Warburg sendromu, kas-göz-beyin hastalıklarında diffüz hipotoni ve güçsüzlüğün yanı sıra kontraktürler, mikrosefali, gelişme geriliği, nöronal migrasyon anomalileri, epileptik nöbetler, göz anormallikleri izlenir (5,7,18). Mitokondriyal miyopatilerde de hipotoni, kas güçsüzlüğü, ptozis, oftalmopleji ile multisistemik tutulum olabilir (7). Pompe hastalığı, asid maltaz eksikliği nedeniyle oluşan bir metabolik miyopatidir. Hipotoni, mental gerilik, kardiyak tutulum görülür. Konjenital myotonik distrofi neonatal güçsüzlük

ve hipotoni ile fasyal güçsüzlüğün, oküler tutulumun olduğu bir tablodur, kontaktürler, beslenme ve solunum problemleri eşlik edebilir (2,5).

TEDAVİ

Tedavi etyolojiye yönelik olmalıdır. Fizik tedavi ve rehabilitasyon tüm hipotoni nedenlerinde ortak tedavidir. Solunum fonksiyonlarının takibi, solunum desteği, beslenmenin düzenlenmesi ve uygun büyüme-gelişmenin sağlanması, olgunun gelişimsel açıdan yakın izlemi ve gerekli destek tedavilerin sağlanması, aileye psikososyal destek, komplikasyonların ve eşlik eden diğer durumların (kardiyak etkilenme, epileptik nöbetler, endokrinopatiler, mental-bilişsel gerilik...vb) yönetimi ile multidisipliner takip gerektiren heterojen bir hastalık grubudur.

SONUÇ

Hipotonik bir yenidoğan veya infant ile karşılaşıldığında iyi bir öykü ve fizik muayene ile lokalizasyon büyük oranda belirlenebilir. Artık tedavisi olan SMA kliniği şüphesinde ilk tercih moleküler genetik analizlerdir. Laboratuvar, elektrofizyolojik çalışmalar, görüntüleme ve biyopsi bulguları lokalizasyonu belirledikten sonra kesin tanıya ulaşmamızı sağlayacak genetik analizlere karar vermemiz için yol gösterici olmaktadır. Tanı, tedavi ve izlem basamaklarının hepsinde multidisipliner yaklaşım uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Nimmo GAM, Cohn RD. The Floppy Infant. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevel MI (eds.) *Swaiman's Pediatric Neurology*. 6th ed. China: Elsevier; 2018. p.1051-1056.
2. Fenichel GM. *Klinik Çocuk Nörolojisi*. (Vildan BAYTOK, Çev. Ed.). Adana: Adana Nobel Kitabevi;2010.
3. Swaiman KF, Phillips J. Muscular Tone and Gait Disturbances. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevel MI (eds.) *Swaiman's Pediatric Neurology*. 6th ed. China: Elsevier; 2018. p.27-32.
4. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(1):10-20. doi:10.1016/j.spen.2008.01.003
5. Kumandaş S, Gümüş H. Hipotoni İnfant. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Güner Y (eds.). *Çocuk Nörolojisi*. 2nd ed. Ankara: Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği; 2010. p.475-482.
6. Birdi K, Prasad AN, Prasad C, Chodirker B, Chudley AE. The floppy infant:retrospective analysis of clinical experience (1990-2000) in a tertiary care facility. *J Child Neurol* 2005;20:803-808. doi: 10.1177/08830738050200100401
7. Bayram E, Yiş U, Hız Kurul S. Hipotonik infant: Klinik ve etyolojik değerlendirme. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;26(3):219-228.
8. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm?. *J Child Neurol*. 2004;19(6):439-442. doi:10.1177/088307380401900608

9. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol.* 2001;25(1):32-37. doi:10.1016/s0887-8994(01)00277-6
10. Kang PB, Mercuri E. Laboratory Assessment of the Child with Suspected Neuromuscular Disorders. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell MI (eds.) *Swaiman's Pediatric Neurology.* 6th ed. China: Elsevier; 2018. p.1038-1043.
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005
12. Chen TH. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand?. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3297. Published 2020 May 7. doi:10.3390/ijms21093297
13. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı 2017 (28.08.2022 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html adresinden ulaşılmıştır).
14. Mehta P, Küspert M, Bale T, et al. Novel mutation in CNTNAP1 results in congenital hypomyelinating neuropathy. *Muscle Nerve.* 2017;55(5):761-765. doi:10.1002/mus.25416
15. Plante-Bordeneuve V, Said G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. *Muscle Nerve.* 2002;26(5):608-621. doi:10.1002/mus.10197
16. Altuame FD, Foskett G, Atwal PS, et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):109. Published 2020 May 1. doi:10.1186/s13023-020-01355-2
17. Kaler J, Hussain A, Patel S, Majhi S. Neuromuscular Junction Disorders and Floppy Infant Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2020;12(2):e6922. Published 2020 Feb 8. doi:10.7759/cureus.6922
18. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019;25(6):1640-1661. doi:10.1212/CON.0000000000000792