

Hipotonik İnfantların Ayırıcı Tanısında Algoritma Faydalı mıdır? 53 Olgunun Değerlendirilmesi

Is an Algorithm Useful in the Differential Diagnosis of the Hypotonic Infant? Evaluation of 53 Cases

Eda ÖZAYDIN¹, Turgut ÜREY², Mehmet GÜNDÜZ³, Alev GÜVEN⁴, Gülşen KÖSE⁵

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süt Çocuğu Servisi, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Metabolizma Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁵Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Süt Çocuğu Servisi, İstanbul, Türkiye



ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hipotonik bebeklerin tanı profilini belirlemek ve tanı sürecinde bir algoritmanın gerekliliğini analiz etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya hipotoni şikayetiyle kabul edilen 53 hasta dahil edildi. Hipotonik bebekler klinik bulgularına göre iki gruba ayrıldı: Santral ve periferik. Klinik verilerin analizi ve araştırmaların sonuçlarıyla altı basamaklı bir algoritma oluşturuldu.

Bulgular: Otuz sekiz hastada santral hipotoni ve 15 hastada periferik hipotoni mevcuttu.

Santral hipotonili hastalara dikkatli bir anamnez ve fizik muayeneden sonra basit karyotip analizi ve kranial görüntüleme ile %57.8 oranında tanı konulabildi. Nörometabolik hastalıklara daha ileri tetkiklerle tanı konuldu. Birinci basamak (klinik veriler ve fizik muayene) ve 2. basamak (kranial BT, MRI) 21 hastanın tanısını çözdü. Üçüncü basamakta (dismorfik bulgularla literatür taraması) ve dördüncü basamak (karyotip analizi) sonunda 6 hastanın tanı alması sağlandı. Beşinci basamakta biyokimyasal testlerle hastaların % 15'ine tanı konuldu. Altıncı basamaktaki testler (CK, EMG, SMA ve KMD için DNA analizi, kas biopsisi) 7 hasta için tanı koydurucuydu. Kalan dokuz hastaya tanı konulamadı.

Sonuç: Hipotonik infantların sistemik değerlendirilmesinde gereksiz tanı koydurucu işlemlerin yapılmasını önlemek amacıyla bir algoritmanın kullanılması yararlı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Algoritma, Ayırıcı tanı, Hipotoni, İnfant

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the diagnostic profile of infants with hypotonia and to analyze the necessity of an algorithm in the diagnostic process.

Material and Methods: Fifty-three patients admitted with the complaint of hypotonia were included in the study. The hypotonic infants were divided into two groups: central and peripheral hypotonia. An algorithm containing six steps was constructed with the analysis of clinical data and results of investigations.

Results: Thirty-eight infants had central hypotonia and 15 had peripheral hypotonia. Through a careful medical history and physical examination, a diagnosis was made in 57.8% of the patients with hypotonia by a simple karyotype analysis and cranial MRI. The neurometabolic diseases were diagnosed with further investigations. Step 1 (clinical data and physical examination) and Step 2 (cranial CT, MRI) provided the diagnosis of 21 patients. Step 3 (literature search with dysmorphic findings) and Step 4 (karyotype analysis) contributed to the diagnosis of 6 patients. The diagnosis required biochemical tests in Step 5 in 15 percent of the patients. The Step 6 tests (CK, EMG, DNA analysis for SMA and CMD, muscle biopsy) were diagnostic for 7 patients. The remaining nine patients could not be diagnosed.

Conclusion: An algorithm would be useful for the systematic evaluation of hypotonic infants to prevent unnecessary diagnostic procedures.

Key Words: Algorithm, Differential diagnosis, Hypotonia, Infant

GİRİŞ

Hipotoni eklemlerin pasif hareketlerine karşı kasın gösterdiği dirençte azalma olup hipotonik infant süt çocuklarında değişik nedenlere bağlı gelişebilen hipotoni tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Hipotoni; beyin, spinal kord, periferik sinirler ve kasların hastalığına bağlı nörolojik disfonksiyon sonucu ortaya çıkan bir semptomdur. Normal tonusun devamı için santral ve periferik sinir sisteminin sağlam olması gereklidir. Belirgin kas güçsüzlüğünün eşlik etmediği nonparalitik grup santral hipotoni, kas güçsüzlüğünün klinik tabloya hakim olduğu paralitik grup periferik hipotoni olarak adlandırılır. Santral ve periferik hipotoni arasında farkların bilinmesi doğru değerlendirme ve takip açısından çok önemlidir (Tablo I) (1-4).

Santral nedenler periferik nedenlerden daha sıklıkla görülmektedir (santral nedenler % 60-80, periferik nedenler %15-30). Santral nedenler arasında en sık serebral palsy ve hipoksik iskemik ensefalopatiler görülmekle beraber diğer ensefalopatiler, intrakranial kanama, kromozom anomalileri, konjenital sendromlar ve nörometabolik hastalıklar da santral hipotoniye neden olabilmektedir. Spinal kas atrofisi (SMA), konjenital kas distrofi (KMD) ve konjenital miyopatiler periferik hipotoninin en sık nedenleri arasındadır.

Pompe hastalığı, mitokondrial hastalıklar ve konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG) hem santral hem periferik hipotoniye neden olmaktadır (5).

Son yıllarda genetik teknolojisindeki ve tanı yöntemlerindeki ilerlemeler daha çok hastaya tanı konulmasını sağlamaktadır. Çalışmamızın amacı, kliniğimize hipotoni nedeniyle getirilen hastalar için bir akış şeması oluşturup, tanı profillerini ve tanıların hangi basamakta konulduğunu saptamak ve bu şekilde çocuk hekimlerine bu hastaların tanılarındaki oluşacak güçlüklerde yardımcı olmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nöroloji

Bölümü ve Sütçocuğu Servisi tarafından Mayıs 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında izlenen ve Çocuk Nöroloğu tarafından hipotonik bebek olarak değerlendirilen 53 bebek dahil edildi. Hastaların aile öyküsü ve prenatal risk faktörleri (ilaç veya alkol alımı, makat geliş, fetal hareketlerde azalma, polihidramnion öyküsü ve maternal diyabet ve epilepsi öyküsü) araştırıldı. Doğum travması, doğum anoksisi ve komplikasyonları, düşük Apgar skoru ve hipotoninin başlangıç zamanı kaydedildi. Genetik etiyojolojiye yönelik parental yaş, akrabalık, ailede nöromusküler hastalık araştırıldı ve benzer nedenlerle tanı almış kardeşler veya aile bireyleri belirlenmeye çalışıldı. Hastaların sistemik muayeneleri yapılırken dismorfik bulgular kaydedildi. Göz muayenesi yapılarak katarakt (peroksizomal bozukluklar), retinitis pigmentosa (peroksizomal bozukluklar), lens dislokasyonu (sülfid oksidaz/molibden kofaktör eksikliği) açısından hastalar değerlendirildi. Kardiyomegali (Pompe hastalığı), dilde fasikülasyon (SMA), organomegaliler (glikojen veya lipid depo hastalıkları), anormal yağ dağılımı ve içe dönük meme başları (konjenital glikozilasyon defekti), artrogriposis (eklemlerde hareket kısıtlılığı veya kontraktür) açısından hastalar muayene edildi.

Hipotonik bebekler klinik bulgularına dayanılarak santral ve periferik olarak 2 gruba ayrıldı.

Hastaların verileri tanıların konulabileceği bir algoritma oluşturmak amacıyla kaydedilerek tanı koyma basamakları değerlendirildi.

Birinci basamakta aile öyküsü, doğum anamnezi ve ayrıntılı fizik muayene ile tanı konulmaya çalışıldı. İkinci basamakta nörogörüntüleme, üçüncü basamakta elde edilen dismorfik bulgularla literatür taraması yapılarak, dördüncü basamakta karyotip çalışması ile, beşinci basamakta biyokimyasal ve metabolik testler kullanılarak, altıncı basamakta kas-periferik sinir ve gen çalışmaları ile hastaların tanısı konuldu.

SONUÇLAR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesine Mayıs 2009 ile Mayıs 2010 arasında

Tablo I: Santral ve periferik hipotonili olguların klinik özellikleri.

Santral hipotoni	Periferik hipotoni
Diğer beyin işlevlerinde anormallikler	Tendon reflekslerinin azalması veya bulunmaması
Yüzde biçim bozukluğu	Postural reflekslerde hareketliliğin olmaması
Ellerin yumruk şeklinde olması	Fasikülasyon
Diğer organ anormallikleri	Kas atrofisi
Potural refleksler süresince hareketlilik	Diğer organlarda hiçbir anormallığın olmaması
Tendon reflekslerinin normal ya da canlı olması	
Vertikal suspansiyonda makaslama	

Nöroloji Polikliniğine başvuran ve Sütçocuğu servisinde yatan 55 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 21'i (%38.1) kız, 34'ü (%61.8) erkek olup kız/erkek oranı 0.61 olarak tespit edildi. İki hasta takipleri sırasında çalışmadan çıkartıldı.

Gestasyonel yaşları 33-41 hafta arasında değişen hastaların prenatal anamnezinde bir annenin preeklampsi riski olduğu için aspirin, bir anne trombofili olması nedeniyle düşük molekülü heparin kullanmıştı. Hastalara yapılan ayrıntılı nörolojik muayene sonucunda 38 bebek santral hipotoni, 15 bebek periferik hipotoni olarak değerlendirildi. Santral hipotonik olguların 6'sında kromozom anomalisi, 2'sinde hipoksik iskemik ensefalopati, 3'ünde genetik sendrom, 6'sında metabolik hastalık (3'ünde aminoasidopati, 1 olguda B12 eksikliği, 1 olguda biotinidaz eksikliği, bir olguda konjenital glikozilasyon defekti), iki hastada diğer ensefalopatiler (tromboza bağlı serebral infarkt ve ağır intrauterin gelişme geriliği), 7 bebekte beyin anomalisi tespit edildi. İki bebeğin hipotonisitesi prematüriteliğe, bir bebeğinki hipotiroidiye bağlandı. Sekiz santral hipotonisi olan bebek tanı alamadı.

Periferik hipotoni olarak değerlendirilen 15 bebeğin 4'ü ön boynuz hücre hastalığı (SMA) tanısı alırken üç hasta benign miyopati olarak değerlendirildi. Bu hastalardan birisinde bağ dokusu hastalığı (Ehler Danlos), üç olguda konjenital musküler distrofi, bir hastada boyunda nöroblastoma, bir olguda Pompe hastalığı ve bir hastada sinir biopsisinde metakromatik lökodistrofi tespit edildi. Bir hasta ayrıntılı tetkik edilmesine rağmen spesifik tanı elde edilemedi.

Her hastanın tanısı konulduktan sonra klinik bulgular analiz edilerek basamak şeklinde algoritma oluşturulmaya çalışıldı. Birinci basamakta 11 hasta tanı aldı. İkinci basamakta nörogörüntüleme (beyin tomografi, magnetik rezonans) kullanıldı. Bu basamakta 10 hasta tanı aldı. Üçüncü basamakta hastaların muayenesinde saptanan dismorfik bulgular ve dikkatli bir literatür taraması sonucu tanı konuldu. Bu basamakta 3 hasta tanı aldı. Dördüncü basamakta karyotip analizi ve kromozom çalışması kullanıldı. Bu basamakta üç hasta tanı aldı. Tanı koyma aşamasında 5.basamak olarak hastalara doğumsal metabolik hastalık araştırılması için biyokimyasal çalışmalar (idrar kan aminoasidleri, idrar organik asitleri, tandem mass analizi, laktat ve pirüvat, amonyak düzeyleri, biotinidaz düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, izoelektrik odaklama yöntemi) yapıldı.

Altıncı ve son basamakta periferik hipotonisi olan hastaların aydınlatılmasına yönelik kas ve sinir biopsi çalışmaları yapıldı. EMG, SMA gen analizi ve CK ölçümleri 6. basamakta yapıldı. Sonuç alınamayan hastalara kas biopsisi yapıldı. İki hastanın yapılan tetkiklerinde özellik saptanmadı. Kas biopsileri sonucu benign miyopati olarak geldi. Dokuz hastada araştırmaların sonucunda spesifik tanı elde edilemedi (Şekil 1).

Hastaların bir yıllık takipleri boyunca 48 hastanın belirgin olarak motor retardasyonu vardı. Vitamin B12 eksikliği olan bir hastanın tedavisi sonrası takipte 6.ayda diğer yaşlılarını yakaladığı görüldü. Pompe hastalığı, Trizomi 18 ve sitokrom C oksidaz eksikliği olan hastalar takipte 1 yıl içinde kaybedildi.

TARTIŞMA

Pediatride ve Çocuk Nöroloji Kliniğine hipotoni nedeniyle başvuran bebeklerin tanısını konulması zor ve bazen zaman alan bir süreçtir. Bu süreç içerisinde hastanın klinik bulgularına göre uygun tetkiklerin istenmesi kısa sürede tanı konulmasını sağlarken kas biopsisi gibi can yakıcı ve pahalı işlemlerin gereksiz yapılmasını önleyecektir.

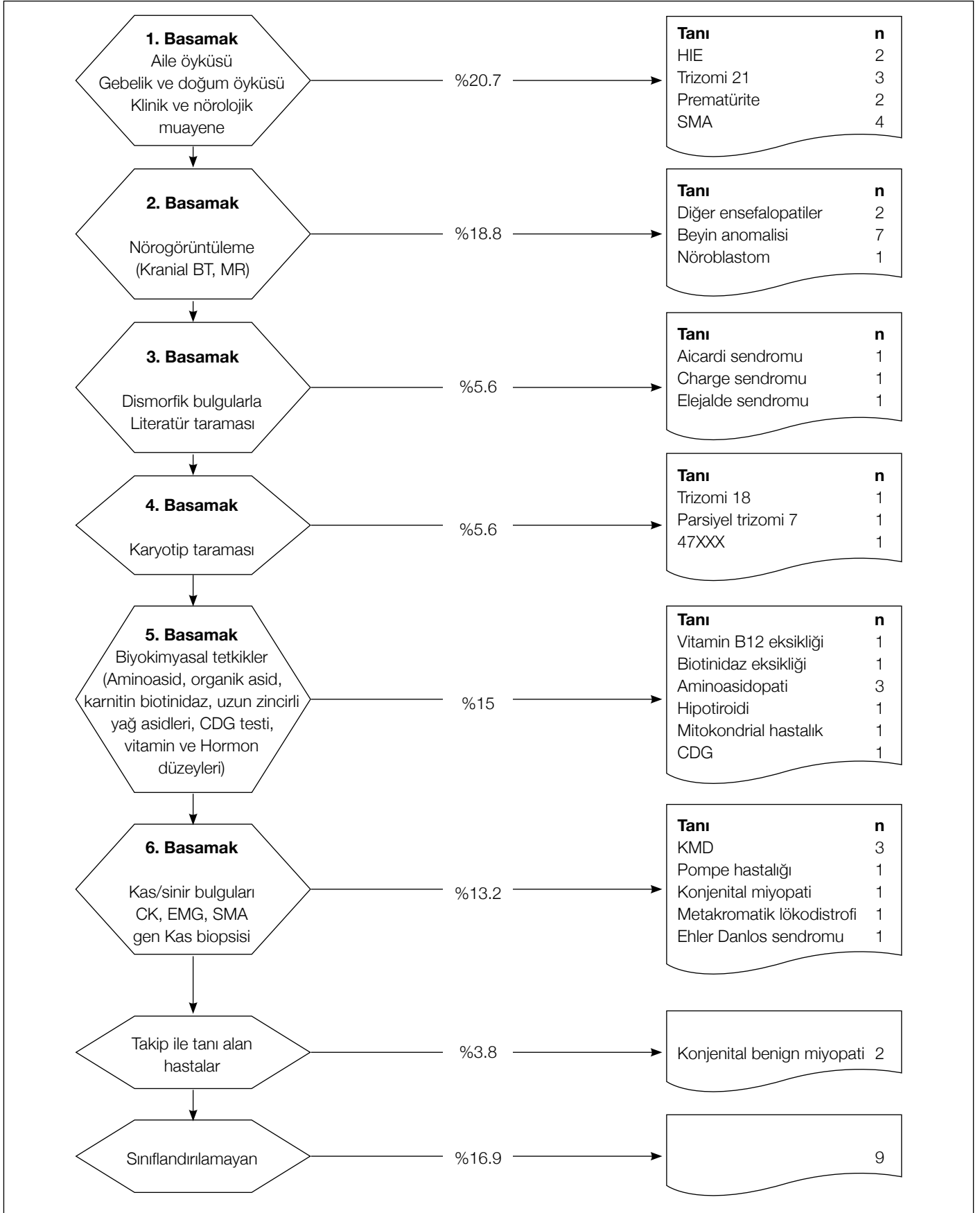
Hipotonik bebeklere tanı koyarken algoritma oluşturulması ilk kez 5 basamak halinde Richer ve ark. tarafından yapılmıştır (6). Daha sonra Paro-Panjan ve ark. (7) 6 basamaklı bir algoritma hastalarını sınıflandırmışlardır. Çalışmamızda, benzer şekilde bir tanı algoritması ve sınıflandırma elde edilmeye çalışılmıştır.

Santral hipotoni periferik hipotoniden daha sık görülmektedir (%60-80 santral vs. %15-30 periferik) (8). Richer ve ark. (6) yaptığı çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesine hipotonik bebek ön tanısıyla yatan hastaların %66'sının santral ve %34'ünün periferik hipotonisi olduğu belirtilmiştir. Paro-Panjan'ın araştırmalarında hastaların %85'inde santral ve %15'inde periferik hipotoni olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda santral/periferik hipotoni sıklığı sırasıyla %72 ve %28 olarak tespit edilmiş olup, literatürle uyumlu olarak santral hipotoni daha sık oranda görülmektedir.

Hastalar tanı konma basamaklarına göre karşılaştırıldığında ilk basamakta tanı konma oranı Richer'in çalışmasında %53, Paro-Panjan'ın çalışmasında %50, Dua'nın çalışmasında %52 olarak bildirilirken bizim çalışmamızda %20.7 olarak saptanmıştır (9). Richer ve Paro-Panjan'ın çalışmalarının yenidoğan döneminde yapılmış olması, öykü, intrauterin ultrasonografi ve tarama testleri sonuçlarının önceden bilinmesi bebeklerin ilk basamakta tanı alma oranlarında yüksekliğe neden olmuş olabilir. Çalışmamız, süt çocuğu ağırlıklı olması nedeniyle tanı konulmasında anamnez ve fizik muayene dışında tetkiklerin yapılmasına da ihtiyaç duyulmaktadır. Sistematik bir yaklaşımla hastalara %67-85 oranında tanı konulması mümkündür (7). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalara %83 oranında tanı konulabilmiştir.

Üç klinik seriden toplam 277 olgu incelendiğinde, genetik kromozomal anomaliler %31'inde, yapısal beyin anomaliler %13'ünde, miyopatiler %5'inde, konjenital miyotonik distrofi %2'sinde ve metabolik hastalıklar %3'ünde saptandı. Hipotoni; %60 oranında genetik ve metabolik nedenlerle oluşmaktadır (6,7,10). Çalışma grubumuzun büyük bölümünü genetik sendromlar ve metabolik hastalıklar oluşturmıştır.

Hipotoniye minör ve majör malformasyonlarla birlikte mental retardasyon eşlik ediyorsa otozomal kromozomal anomalileri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Farklı klinik bulguları olmakla birlikte intrauterin büyüme geriliği, hipotoni, dismorfik yüz görünümü, el ve ayak anomalileri tüm kromozom anomalili hastalarda görülmektedir (11). Olgu grubumuz içinde Down Sendromu, Trizomi 18, Trizomi 7 tanıları alan hastalar gözlenmiştir. Belirgin



Şekil 1: Hipotonik infantlar için oluşturulan tanı basamakları ve profilleri.

büyüme geriliği, beslenme güçlüğü, daralmış bifrontal alın çapı, badem göz, küçük el ve ayakları olan diğer bir olguda Prader-Willi tanısı düşünülerek genetik analizi yapılmış ve tanısı konulmuştur.

Aicardi sendromu infantil spasm, corpus callosum agenezisi ve chorioretinal laküna triadıyla karakterize bir hastalık olup kızlarda ve 2X kromozomuna sahip erkeklerde de görülmektedir. Klasik triada son yıllarda yeni klinik özellikler eklenmiş olup prognozu kötü ve mortalitesi yüksek bir hastalık olarak bilinmekle birlikte daha hafif seyreden kız hastalar literatürde bildirilmiştir (12). Hasta grubumuz içerisinde bir kız hasta Aicardi Sendromu tanısı almıştır.

Çalışmamızda, periferik hipotonisi olan bebeklerin büyük bölümü SMA ve konjenital musküler distrofi tanısı almıştır. Hipotoniyle beraber proksimalde belirgin kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin kaybı, dilde atrofi ve fasikülasyon varlığında SMA Tip 1 tanısı düşünülmelidir. Otozomal resesif geçiş gösteren hastalığın 3 formu vardır. SMA Tip 1 doğumda veya ilk 6 ayda bulgu verirken, tip 2'de bulgular 6-18 ayda başlar. Her iki tip survival motor nöron gen (SMN geni) 5q13 kromozomda ekzon 7 ve 8'de homozigot delesyonla ilişkilidir. Hastalarımız uzun süre mekanik ventilatörde izlenmişler ancak literatürle uyumlu olarak 2 yaş altında solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir (13-14). SMA Tip 1 periferik hipotoni nedenleri arasında olmasına rağmen belirleyici klinik özellikleri nedeniyle hastalar erken dönemde tanı almışlar ve Down sendromu ve diğer trizomiler gibi fizik muayeneyle tanı konulan grubun içine (birinci basamak) dahil edilmişlerdir. Literatürden aldığımız ve uyguladığımız algoritmada SMA gen delesyonu 6. basamakta istenen tetkikler arasında gösterilmiş olmakla birlikte bu grubun 1. basamakta tanı alan hastalıklar grubunda olmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Belirgin aksiyal hipotonisite ve orta derecede yüksek CK düzeyi nedeniyle başvuran bir hastaya nöroblastom teşhisi konulmuştur. Periferik hipotoni nedenleri arasında malignite nadiren bildirilmiş olup ayırıcı tanıda özellikle akılda tutulmalıdır.

Belirgin hipotoniyle başvuran bir hasta B12 eksikliği tanısı almış ve takiplerinde tedavi sonrasında nörolojik bulgularında belirgin düzelme olmuştur. Son zamanlarda sık olarak gördüğümüz B12 eksikliği de hipotoninin önemli nedenlerinden birisidir.

İki aylıkken hipotoni ve solunum sıkıntısı nedeniyle hastanemize başvuran bir hastada yüksek CK düzeyi, EKG'de kısa P-R mesafesi, akciğer grafisinde kardiyomegali saptanması sonrasında yurt dışına gönderilen asit maltaz düzeyinin düşük bulunması nedeniyle Pompe tanısı konularak enzim tedavisine başlanmış ancak hasta kaybedilmiştir (15). Periferik hipotonisinin ön planda olması dikkat çekicidir.

Erken çocukluk ve bebeklik döneminde hipotoniye eşlik eden psikomotor retardasyon, kolestazis, koagulopati, konvülsiyon, görme bozuklukları ve iskelet bulguları olan olgularda CDG ayırıcı tanıda düşünülmelidir (16,17). Konjenital kas güçsüzlüğü, kas

atrofisi, derin tendon reflekslerinin kaybı ve mental retardasyon bulunan hipotonik infantlarda santral sinir sisteminde migrasyon anomalileri ve göz anormallikleri de saptanırsa ayırıcı tanıda O-glikozilasyon defektlerine bağlı gelişen Walker-Warburg sendromu, Muscle-Eye-Brain hastalığı ve Fukuyama tipi Konjenital Musküler Distrofi gibi hastalıklar düşünülmelidir (3). Hastalarımızdan biri CDG Tip 1 tanısı alırken hiçbiri O-glikozilasyon defekti tanısı alamadı.

Multisistem tutulumu olan hastalarda mitokondriyal hastalıklar da düşünülmesi gerekli diğer hastalık grubunu oluşturmaktadır. Beslenme güçlüğü, erken solunum yetmezliği, yaygın kas güçsüzlüğü, şiddetli laktik asidozu ve Toni-Fankoni-Debre sendromu (glikozüri, proteinüri, fosfatüri ve genel aminoasidüri) olan bebeklerde hastamızda olduğu gibi sitokrom C oksidaz eksikliği akla getirilmelidir.

Çalışmamızda, gözlenmemiş olsa da konjenital myastenik sendromlar, botulismus ve myasthenia gravis yenidoğan döneminde hipotoni nedeniyle başvurabilir. Konjenital myastenik sendromlar beslenme güçlüğü, zayıf emme ve ağlama, artrogriposis, apne ve siyanoz nöbetleriyle giden solunum yetmezliğine neden olmaktadır (18). İnfantil botulismus 6 haftalıktan 1 yaşına kadar olan bebeklerde görülen bir klinik tablodur. Hastalarda Clostridium botulinum ile kontamine olmuş bal yeme öyküsü vardır. İlk bulgu genellikle kabızlık ve beslenme güçlüğü olup takiben bulber ve iskelet kaslarında güçsüzlük, pitozis ve ışık reaksiyonunda azalma gelişir. Olgu grubumuz içinde görülmemekle birlikte süt çocukluğu döneminde akılda tutulması gerekliliğini vurgulamak istedik.

Otozomal dominant bir hastalık olan konjenital miyotonic distrofinin şiddetli formunda ileri derecede hipotoni ve solunum problemleri görülmektedir. Fizik muayenede miyotoni gösterilemez ancak etkilenmiş ebeveynlerde miyotoni, katarakt, yüz kaslarının güçsüzlüğü, frontal kellik ve değişik endokrin anormalliklerin varlığı tanıya yardımcıdır (2).

İki hastamız benign konjenital hipotoni tanısı almıştır. Bu hastalar doğumda generalize hipotoni, korunmuş tendon refleksleri ve hafif motor retardasyonla karakterizedir. Bazı hastalar uzun süreli takipleri sonrasında normal mental motor gelişme gösterir. Tetkik sonuçları normaldir. Ailesel yatkınlık tanımlanmıştır. Bu hastalıkta belirgin eklem laksitesi veya hiper mobilite görülebilir (19).

Olgu grubumuz içerisinde gözlenen diğer bir ilginç hastalık Elejalde Sendromudur. Gümüş renkli saçlar, pigment anormallikleri ve ciddi santral sinir sistemi disfonksiyonuna (nöbetler, ağır hipotoni ve mental retardasyon) gibi karakteristik özellikleri olan bu hastaların benzer özellikler göstermesi nedeniyle immün yetmezlikle seyreden Chediak-Higashi ve Griscelli Sendromlarıyla ayırıcı tanısının yapılması gereklidir (20).

Hipotoni nedeniyle başvuran yenidoğan ve bebeklerin dikkatli bir klinik muayenelerinin yapılması ve öykülerinin alınması hastaların değerlendirilmesindeki en önemli basamaktır. Klinik

değerlendirme sonrasında spesifik moleküler ve genetik testlerin istenmesi tanı konulma sürecini kısaltacak ve maliyeti düşürecektir. Bu nedenle bir algoritma oluşturulmasının bu süreci hızlandırması açısından önemli ve faydalı olacağını vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: Contributions of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev* 2003;25:457-76.
2. Fenichel GM. The hypotonic Infant. In: Fenichel GM (ed). *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach*. Saunders: Elsevier 2009:153-76.
3. Demir E, Aynacı M, Topaloğlu H. Hipotonik infant. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2003;1:106-12.
4. Topaloğlu H. Hipotonik bebek. *Güncel Pediatri Dergisi* 2007;3(5): 80-4.
5. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:99-108.
6. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: An 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001;25:32-7.
7. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: Is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004;19:439-42.
8. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: Evaluation of hypotonia. *Pediatr in Rev* 2009;30:e66-76.
9. Dua T, Das M, Kabra M, Bhatia M, Sarkar C, Arora S, et al. Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian Pediatr* 2001;38:1236-43.
10. 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;20:803-8.
11. Fenichel GM. Hypotonia, Arthrogryposis, and Rigidity. In: Fenichel GM (ed). *Neonatal Neurology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2007:37-68.
12. Aicardi J. Aicardi Syndrome. *Brain Dev* 2005;27:164-71.
13. Ekici B, Bozkurt B, Tatlı B, Çalışkan M, Aydın N, Özmen M. Demographic characteristics of SMA type 1 patients at a tertiary center in Turkey. *Eur J Pediatr* 2012;171:549-52.
14. Wee CD, Kong L, Sumner CJ. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr Opin Neurol* 2010;23:450-58.
15. Zadeh N, Hudgins L. The genetic approach to Hypotonia in the neonate. *Neoreviews* 2009;10:e600-6.
16. Özyayın E, Yalçın F, Gündüz M, Köse G. Konjenital glikozilasyon bozukluğu Tıp II. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2012;6:47-53.
17. Coşkun T. Konjenital glikozilasyon bozuklukları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;25:1090-120.
18. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital Myasthenic Syndromes. In: Engel AG (ed). *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. New York: Oxford University Press, 1999:251-97.
19. Carboni P, Pisani F, Crescenzi A, Villani C. Congenital hypotonia with favourable outcome. *Pediatr Neurol* 2002;26:383-6.
20. Ivanovich J, Mallory S, Storer T, Liske D, Hing A. 12-year-old male with Elejalde syndrome (neuroectodermal melanolyosomal disease). *Am J Med Genet* 2001;98:313-6.