

KONJENİTAL MUSKÜLER DİSTROFİLER

Eray DİRİK

D.E.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Konjenital musküler distrofiler (KMD) yenidoğan hipotoni nedenlerinden birisidir. Otozomal resesif geçişli olan KMMD, değişik klinik şekillerde görülür. En sık görülen şekli Fukuyama ve Oksidental KMD'lerdir. Fukuyama KMD'de mental retardasyon ve yapısal beyin anormallikleri görülmektedir. Oksidental tipte ise sadece hipotoni, güçsüzlük ve eklem bulguları görülmektedir. Bu makalede literatür bilgileri ile klinik formları derlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Konjenital musküler distrofi, hipotoni

SUMMARY

Congenital muscular dystrophies (CMD) are one of the causes of hypotonia in newborn. CMDs are inherited as autosomal recessive disorders. They present in various clinical manifestations. Different clinical forms of this entity are reviewed here. Fukuyama ve Occidental CMD are the more common forms. Fukuyama type is associated with severe mental retardation and major structural brain abnormalities. Patients with Occidental type have only hypotonia, weakness and joint contractures.

Key words: Congenital muscular dystrophy, hypotonia

Konjenital musküler distrofi (KMD) terimi ilk kez 1908'de Howard (1) tarafından yenidoğan devrinde kas güçsüzlüğü ile giden ve kas biyopsisinde distrofik değişiklikler gösteren bir hastalık olarak tarif edilmektedir. 1960 yılında ise Fukuyama ve arkadaşları (2) tarafından Japon çocuklarında görülen ve KMD'deki bulgulara ek olarak santral sinir sisteminde (SSS) hasarla giden Fukuyama KMD tipinin tanımlandığı bilinmektedir. Bununla birlikte sonradan Fukuyama tipinin Japon olmayan çocuklarda da görüldüğü bildirilmiştir (1-4).

KMD otozomal resesif geçişli olup otozomal dominant geçiş de rapor edilmiştir (2). KMD'de doğumdan itibaren hipotoni, güçsüzlük ve sıklıkla yaygın kas kontraktürleri veya eklem hareketlerinde kısıtlılık görülür. KMD'nin en önemli özelliği olan hipotoni doğumda

genellikle ilk dikkati çeken bulgu olarak tanımlanır (3-6). Bu nedenle yenidoğan dönemindeki diğer hipotoni nedenlerinden ayırt edilmesi gerekir. Bu dönemde diğer başlıca hipotoni nedenleri serebral hipotoni, spinal kord patolojileri, spinal musküler atrofi, nöromusküler iletim defekti, mitokondrial ve metabolik myopatiler olarak bilinmektedir (7). KMD'ler ayrı gruplar olarak değerlendirilmektedir.

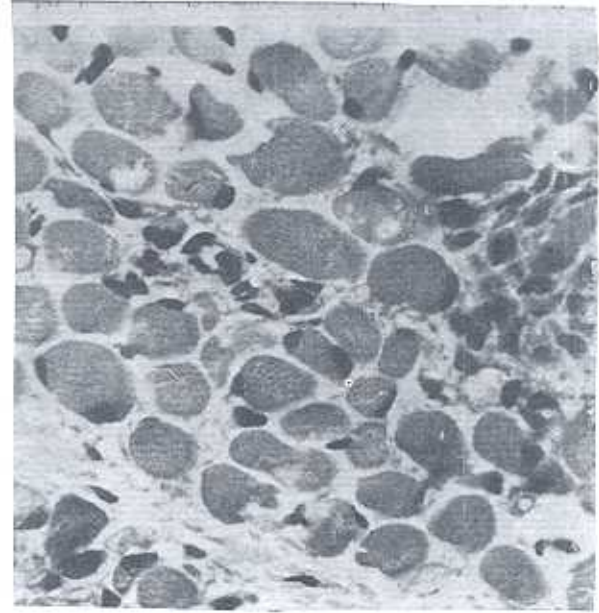
1. Oksidental Tip KMD: KMD'nin SSS hasarı olmadan normal veya subnormal zeka ile seyreden tipi olarak tarif edilir (Şekil 1). Batı ülkelerinde daha sık görülmektedir. Kas bulguları daha hafif olup hastalık ya ilerlemez ya da çok yavaş ilerleme gösterir. Güçsüzlük önülür ve kontraktürler gelişebilir, bu nedenle motor gelişme güç kalabilir. Proksimal kaslar daha erken ve daha şiddetli tutulur, kas

hipertrofisi görülmez. Yüz ve boyun kasları tutulabilir; derin tendon refleksi (DTR) azalır veya hiç alınmaz. Zaten kontraktür olduğu zaman DTR'lerine bakmak çok güç olur. Kontraktürler doğumda herhangi bir eklemden bulunabilir. Tortikolis ve talipes ekinovarus görülebilir. Doğuştan kalça çıkığı (DKÇ) genellikle ek bir bulgu olarak görülebilir. Oksidental tip KMD'li çocukların %15 kadar hastalığın ağır formunu göstermekte, boyun kasları güçsüz olmakta bu nedenle de baş kontrolü gelişmemektedir (1). Kontraktürler doğumda görülmez ancak kısa zamanda gelişebilir. Bu ağır form doğumdan itibaren olan solunum güçlüğü, solunum yetmezliği ve exitusla sonlanır.

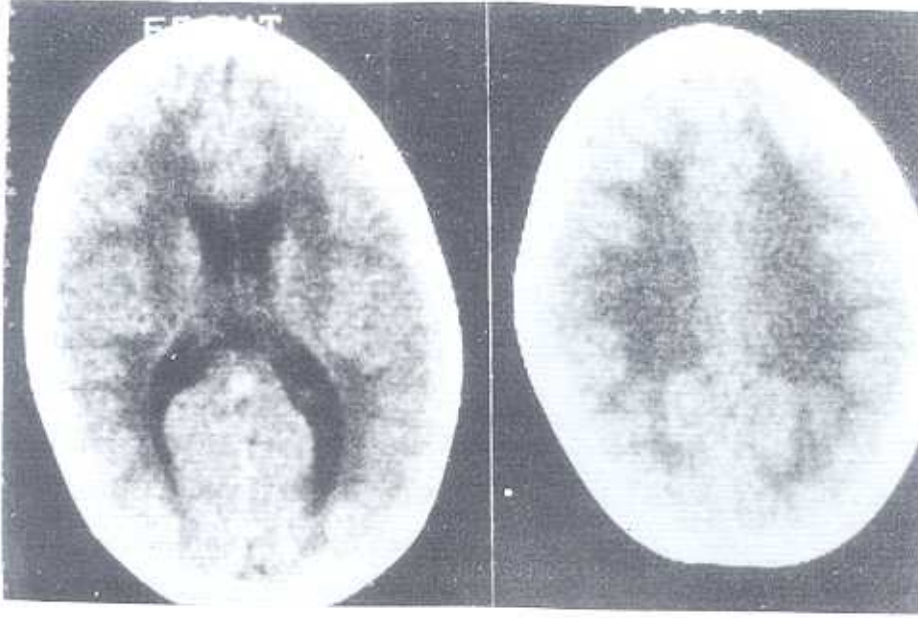
Laboratuvar bulguları: Serum kreatin kinaz (CK) düzeyi yenidoğanda normal veya yükselmiş bulunur. Elektromiyografide (EMG) miyopatiye benzeyen düşük amplitütlü, polifazik potansiyeller görülmektedir. Kas biyopsisinde fibril çaplarında farklılık, belirgin fibrozis ile adipoz dokuda artış bulunmaktadır. Fibrillerde dejenerasyon ve rejenerasyon görülmekte, internal nukleuslar bulunmaktadır. Fibrillerde dejenerasyon ve rejenerasyon görülmekte, internal nukleuslar bulunabilmektedir (Şekil 2). Biyopsi bulguları hastalığın ağır formunu gösterenlerde daha belirgin olmaktadır (8,9). Bilgisayarlı beyin tomografisinde ise anormal myelinizasyon, ventriküllerde dilatasyon, beyaz cevherde hipodens alanlar görülür (Şekil 3) (1,2,6,7,10).



Şekil 1. Fukuyama olmayan konjenital müsküler distrofi. Ekstremitelerinde güçsüzlük ve kontraktürler var. Mental retardasyon yok.



Şekil 2. Fukuyama olmayan konjenital müsküler distrofi kas biyopsisi



Şekil 3. Fukuyama olmayan konjenital müsküler distrofi bilgisayarlı beyin tomografisi

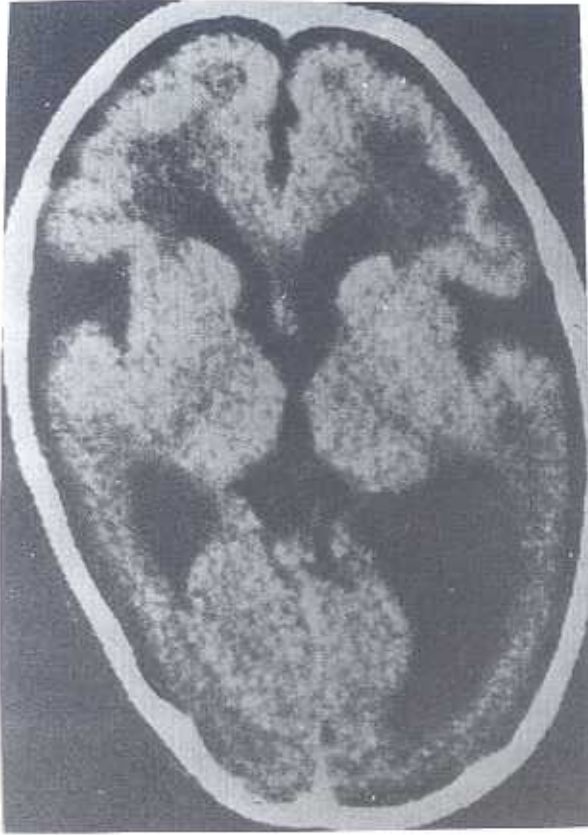
2. Fukuyama KMD: Mental retardasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü, hipotoni, kas kontraktürleri ve konvülsiyonlarla seyreder.

Fukuyamalı bebek taşıyan annelerin %25'inin hamileliğinin spontan düşükle sonlandığı bildirilmektedir (11). Hipotonik olan bebeğin ağlama ve emmesinde zayıflık olup kas güçsüzlüğü proksimalde daha belirgindir. Dirsek ve diz eklemlerindeki kontraktürler doğumda olabildiği gibi daha sonra da ortaya çıkabilir. Kontraktürler %70 olguda üçüncü ayda belirginleşir. Tendon refleksleri genellikle alınmaz ve olguların yarısında gastroknemius kasında psödohipertrofi bulunur. Çocuklarda sıklıkla çok ağır mental retardasyon mevcuttur. Mikrosefali hemen her zaman bulunmakta ve baş asimetrisi de fizik muayenede dikkati çeken bir bulgu olmaktadır. Hastalar hiçbir zaman konuşmayı öğrenemez, diffüz kas güçsüzlüğü nedeniyle yürüyemezler. Febril veya afebril jeneralize nöbetler görülebilir. Güçsüzlük ve

atrofi ilerleyici olup, kaşeksi gelişmekte ve hastalar on yaştan önce kaybedilmektedir.

Laboratuvar bulguları: Serum CK genellikle belirgin olarak yüksek bulunur. EMG ve kas biyopsisi bulguları oksidental tipe benzer. Fukuyama muskuler distrofide bilgisayarlı beyin tomografisinde en çarpıcı bulgu olarak, özellikle frontal bölgede hipotens alanlar görülmektedir. Bunlar olguların yarısında mevcuttur. Bu düşük dansiteli beyaz cevher alanları, hastalık patogenezinde myelinizasyon gecikmesinin rol oynadığını düşündürmektedir. Fukuyama KMD'de pakigiri, polimikrogiri ve isensefali en sık görülen nöronal migrasyon defektleri olarak bildirilmektedir (Şekil 4) (10-13).

3.Santavouri (Kas-göz-beyin KMD'si): Hafif veya orta derecede motor ve mental gerilik, ilerleyici myopi ve retinal değişikliklerle seyretmektedir. Glukom, retina ve optik sinir hipoplazisi ve katarakt da görülebilir (3,12).



Şekil 4. Fukuyama tip konjenital müsküler distrofi bilgisayarlı beyin tomografisi. Kafadaki asimetri, beyaz cevherde frontal loblarda daha belirgin olan hipodens alanlar, Sylvian fissürde belirginleşme ve lateral ventriküllerde asimetrik dilatasyon görülmekte.

Laboratuvar bulguları: Fukuyama KMD'ye benzer.

4.Walker-Warburg Serebroküler Displazi (SOD-MD): Ağır motor ve mental gerilikle birlikte major göz malformasyonlarının görüldüğü ve prognozun çok kötü olduğu tip olarak bilinmektedir.

Laboratuvar bulguları: Fukuyama KMD'ye benzemektedir (3).

5.Stickman distrofi: KMD'lerin SSS tutulumu göstermeyen tipi olup hastalık genellikle erken çocukluk çağında ayak ucuna basarak yürüdüğü için ailenin dikkatini çeker. Bu yaşlarda başlayan yürüyüş bozukluğu nedeniyle

Duchenne müsküler distrofiden sadece hem kız hem de erkeklerde görüldüğü için değil ayrıca bu çocuklar çok ince oldukları için de ayrılabilir. Kaslar genellikle çok ince fakat kitlelerine göre güçleri şaşılacak derecede fazladır. Bununla birlikte yine de kas gücü normalin altında olmaktadır. Hastalık rölatif olarak ilerleme göstermez. Erken erişkin döneminde yavaş bir progresyon görülebilir. Çocuklar iskelet gibi zayıf görüldüğünden stickman distrofi yani çöpten adam distrofisi adı verilmektedir (Şekil 5). Dizde, dirsekte ve diğer eklemlerde kontraktürler olur. Erken erişkin dönemde kifoskolyoz gelişmektedir (3).



Şekil 5. Stickman konjenital müsküler distrofi

KMD'lerin patogeneğinde kas bütünlüğü, myelinizasyon ve korteks formasyonu için gerekli olan bir strüktürel proteindeki defektin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bu hastalarda konnektif doku artışının gözlenmesi ekstrasellüler komponentlerde bozukluk olup olmadığının araştırılmasına neden olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KMD'li hastalarda ekstrasellüler

matriksin major komponenti olan merosinin (Laminin M zinciri) eksik olduğu ve Merosin geninin 6q2'de bulunduğu saptanmıştır (14).

Hipotoni, ağlama ve emmede zayıflık görülen yenidoğan bebeklerde kontraktürler başlangıçta bulunmayabileceği için böyle bebeklerde KMD'leri de ayırıcı tanıda düşünmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Trevisan CP, Carollo C, Ségalla P, Angelini C, Drigo P, Giordano R. Congenital muscular dysporhy; brain alterations in an unselected series of Western patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1991;54:330-334.
2. Swaiman KF, Smith SA. Progressive muscular dystrophies. In: Klein EA, ed. *Pediatric Neurology Principles and Practice*, Third Edition. St Louis: The CV Mosby Company 1989:1157-1165.
3. Brooke MH. Disorders of skeletal muscle. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel FM, Marsden CD, eds. *Neurology in Clinical Practice Principles of Diagnosis and Management*, Vol: II. First Edition. Boston, London, Singapore, Sydney: Butterworth-Heinemann Company 1991:1843-1886.
4. Topaloğlu H, Renda Y, Gögüş S, Benli S, Yıldırım M. Fukuyama type congenital muscular dystrophy in a Turkish child. *Can J Neurol Sci* 1990;17:1-2.
5. Sarnat HB. Congenital muscular dystrophies. In: Behrman RE, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Forteenth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:1549-1150.
6. Leyten QH, Gabreels JM, Renier WO, Ter Laak HJ, Sengers RCA, Mullaart RA. Congenital muscular dystrophy. *J Pediatr* 1989;115:215-221.
7. McMenamin JB, Becker LE, Murphy EG. Congenital muscular dystrophy: A clinicopathologic report of 24 cases. *J Pediatr* 1990; 117: 692-697.
8. Topaloğlu H, Yalaz K, RENOA Y, KALE G, Çağlar M, Gögüş S. Congenital muscular dystrophy (Non-Fukuyama type) in Turkey: A clinical and pathological evaluation. *Brain Dev* 1989;11:342-345.
9. Parano E, Fiumara Falsaperla R, Vita G, Trifiletti RR. Congenital muscular dystrophy: Correlation muscle biopsy and clinical features. *Pediatric Neurology* 1994;10:233-236.
10. Mc Menamin JB, Becker LE, Murphy FG. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy: Congenital muscular dystrophy. *J Pediatr* 1982;101:580-582.
11. Fenichel GM. Congenital muscular dystrophies. *Clinical Pediatric Neurology*, 2.Edition. (Ed: Fenichel GM). Philadelphia. W.B. Saunders Company 1993;162-163.
12. Cook JD, Gascon GG, Haider A, Coates R, Stigsby B, Ozand PT, Banna M. Congenital muscular dystrophy with abnormal radiographic pattern. *Journal of Child Neurology* 1992;7:51-63.
13. Yoshioka M, Saiwai S, Kuroki S, Nigami H. MR imaging of the brain in Fukuyama-type Congenital muscular dystrophy. *AJNR* 1991;12:63-65.
14. Hillaire D, Leclere A, Faure S, et al. Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet* 1994;3:1657-1661.