

Konjenital Musküler Distrofi: 4 Olgu Sunumu

CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY: A REPORT OF 4 CASES

SarenurTÜTÜNCÜOĞLU*, Hasan TEKGÜL", Eren DEMİRTAŞ***, Türe TUNÇBAY'

* Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
** Uz.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
*** Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,
**** Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, İZMİR

ÖZET

Konjenital mskuler distrofi (KMD) ender görülen, doğumdan itibaren kas güçsüzlüğü, hipotoni, eklem kontraktürleri ve kaba motor gelişim geriliği ile karakterize heterojen bir kas hastalığıdır. Bu yazıda konjenital mskuler distrofi tanısı alan dört olgu klinik ve patolojik bulguları ile sunulmuştur. Hepsinde doğumdan itibaren olan kas güçsüzlüğü, hipotoni ve belirgin kaba motor gelişim geriliği vardı. Eklem kontraktürleri iki olguda saptandı. Elektromyografi iki olguda myopatik değişiklikler gösterirken, ikisinde ise normaldi. Kas biyopsilerinde, kas lifleri çapında farklılık, endomisyal bağ ve yağ dokusu artımı, santral nukleus izlendi. Kranyal BBT/MR ile bir olguda kortikal atrofi, iki olguda beyaz cevherde bilateral difüz myelinizasyon kusuru (hiperintensite) saptandı, iki olgu oksidental tip serebromuskuler distrofi, bir olgu klasik tip KMD ve sonlo gu Fukuyama tipi KMD olarak tanımlandı.

Anahtar Kelimeler: Konjenital mskuler distrofi,
Hipotonik infant

TKlin Pediatri 1995,4:76-79

Konjenital mskuler distrofi (KMD), doğumdan itibaren hipotoni, proksimal kas güçsüzlüğü, eklem deformiteleri ile karakterize heterojen bir grup hastalığıdır.

Bazı olgularda otozomal resesif geçiş söz konusudur. KMD'nin etyolojisinde hem genetik faktörler hem de çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Olguların büyük kısmında otozomal resesif geçiş söz konusudur

Geliş Tarihi: 13.2.1995

Yazışma Adresi: Dr.SarenurTÜTÜNCÜOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Bornova, İZMİR

Bu çalışma XXXVIII. Türkiye Milli Pediatri Kongresinde tebliğ edilmiştir (Trabzon, 18-21 Eylül 1994)

76

SUMMARY

Congenital muscular dystrophy (CMD) is a rare heterogen group of neuromuscular disorder characterised by early onset hypotonia muscle weakness, joint contractures and delay in motor development. We report clinical and pathological findings of four patients with CMD in this paper. All patients have early onset hypotonia, muscle weakness and delay in motor development. Two patients had also joint contractures. Electromyography was myogenic in two patients and normal in other two. Muscle biopsy revealed marked variation in fibre size, prominent endomysial fibrosis, mild necrosis and adipose tissue replacement in all patients. Cranial T/MR revealed diffuse white matter hyperintensity and cortical atrophy in three patients. Our patients were diagnosed as occidental type cerebromuscular dystrophy (two patients), classic type CMD (one patient), and Fukuyama type CMD (one patient).

Key Words: Congenital muscular dystrophy. Hypotonic infant

T Klin J Pediatr 1995,4:76-79

(1,2). Bulguların doğumdan itibaren ortaya çıkışı, intrauterin bir enfeksiyonun da etyolojiden sorumlu olabileceğini düşündürmüştü, ancak bu görüş virolojik ve serolojik çalışmalarla kanıtlanamamıştır (1).

KMD içinde farklı klinik şekiller tanımlanmıştır (1,2):

1. Serebral tutuluş olmayan KMD
 - *Hafif şekil
 - *Ağır şekil
2. Serebral tutuluşla birlikte KMD
 - *Oksidental tip serebromuskuler distrofi
 - *Fukuyama tipi KMD
 - *Walker-Warburg sendromu
 - *Serebrooküler displazi-MD

TKlin Pediatri 1995,4

Klasik tip KMD nonprogresif/yavaş progresif gi-dişlidir. Hastaların motor gelişim geriliğine karşı men-tal ve sosyal gelişimleri normaldir (2).

Oksidental tip serebromuskuler distrofi; klasik tip KMD ve Fukuyama tipi KMD arasında ayrı bir alt grup olarak tanımlanmaktadır. Klinik bulgular klasik tipe ben-zer. Ancak olgularda beyaz cevherde myelinizasyon gecikmesi şeklinde santral bulgular bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MR) ile gösterilebilir (2,7,8).

Fukuyama tipi KMD, Japonya'da 2. sıklıkta görü-len muskuler distrofi tipidir (3). Diğer ülkelerden de na-dir olarak tanımlanmıştır (4,5). Klinik bulgular arasında kas güçsüzlüğünün yanısıra, mental retardasyon, mikro-sefali ve epilepsi bulunur. Hastaların yarısında BBT ve MRI incelemelerinde beyaz cevherde frontal bölgelerde belirgin olmak üzere periventriküler düşük dansiteli alanlar görülür (6). Bu grupta, nöropatolojik ince-lemelerde migrasyon anomalilerine (pakigiri, polimikrogiri) çok sık oranda rastlanır (3,6).

Serebroküler displazi-MD tipinde, kas güçsüz-lüğünün yanısıra, makrosefali, hidrosefali, ansefalosel gibi serebral malformasyonlar ve değişik derecelerde göz anomalileri (mikroftalmi, konjenital glokom, miyopi, katarakt, retinal displazi, retinal dekolman) bulunur (1). Olgularda ağır gelişim geriliği vardır.

KMD'li olgularda kas enzimleri hafif veya çok art-mış olabileceği gibi normal de bulunabilir. Fukuyama ve serebroküler displazi-MD tiplerinde serum kreatin fos-fokinaz (KFK) aktivitesi Duchenne tip MD'deki kadar yüksek olabilir. Hastaların EMG'leri miyopatik patern gösterir. Kesin tanı kas biyopsisinde; fibril çap farklılığı, endomisyal fibrosis, santral nukleus, yağ infiltrasyonu şeklinde muskuler distrofi için tipik bulguların görülmesi ile konur (1).

Klasik tip KMD'de hastalığın nonprogresif gidiş gösterdiği ve prognozun iyi olduğunun belirtilmesine karşın (2), diğer tiplerde sıkça progresif seyir ve küçük yaşlarda ölüm bildirilmiştir (1,3).

Bu yazıda 4 KMD'li olgu klinik ve laboratuvar bul-gularıyla sunulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

E.Ü. Çocuk Sağlığı Hastalıkları ABD Pediatrik Nö-roloji bölümünde 1991-94 yılları arasında 4 olgu KMD tanısı almıştır. Hastaların tanı konduğunda yaşları 3-9 ay arasında değişmekte olup, üçü erkek biri kızdır.

KMD tanısı için, (1) doğumdan itibaren hipotoni ve kas güçsüzlüğünün varlığı, (2) EMG'de miyopatik bulgu-ların olması, (3) kas biyopsisinde muskuler distrofi ile uyumlu değişikliklerin (kas fibril çap farklılığı, fibrosis, kas fibril nekrozu ve rejenerasyonu) görülmesi kriter olarak alınmıştır.

Kas biyopsisi için örnekler gastrokinemius kasın-dan alınmış ve EÜTF Patoloji AD ve EÜTF Nöroloji AD'da değerlendirilmiştir.

Serebral tutuluşu araştırmak için BBT/MR çekil-miştir.

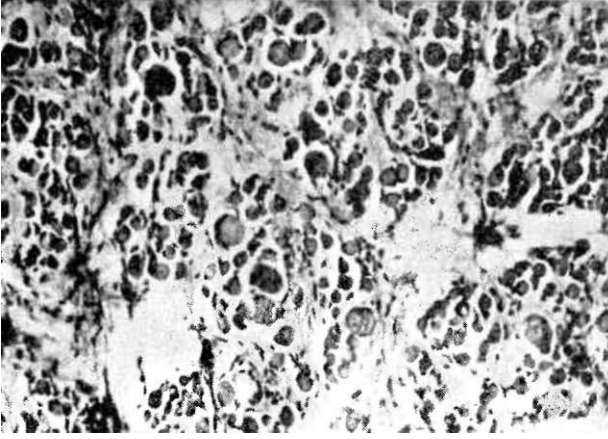
BULGULAR

Kliniğimize kaslarda gevşeklik ve motor gelişim geriliği nedeniyle başvuran 4 olgunun antenatal/perina-tal öyküleri normal olup, iki olguda ebeveyn akrabalığı sözkonusudur. Hiçbirinin aile öyküsünde benzer hasta-lık tanımlanmamıştır. Tümünde jeneralize hipotoni ve proksimal kas güçsüzlüğü vardır. Hiçbirisinde psödohi-pertrofi ve yüz kasları tutulumu yoktur. İki olguda başvuru anında ayak bileğinde kontraktür gelişmiş ol-duğu gözlenmiştir. Olguların oftalmolojik bakıları normal-dir. Dört nolu olguda mikrosefali ve ağır psikomotor re-tardasyon vardır.

KPK aktivitesi 3 olguda belirgin şekilde artmış olup, birinde normaldir. Kas ultrasonu ile bir olguda kuadriseps femoris kasında 1. derecede ekojenite artışı gözlenmiştir. EMG iki olguda normal olup, diğerlerinde miyojenik tutu-lum bulguları saptanmıştır. Bir olguda BBT'de kortikal atrofi gözlenmiş, bir olgunun BBT/MRI incelemesi normal bulunmuştur. İki olguda (no:2,4) BBT/MRI ile beyaz cev-herde diffüz olarak gecikmiş myelinizasyonla uyumlu değişiklikler saptanmıştır. İki no'lu hastanın 26 ay sonra çekilen kontrol MRI'nda lezyonlarda değişiklik gözlenme-



Şekil 1. Olgu no:2 (OK). Axial T2W MR görüntüsünde her iki frontal bölgede dominant olmak üzere beyaz maddede gecikmiş myelinizasyon izleniyor. Myelinize olmamış kesimler hiperintens (yüksek sinyal) görülmektedir.



Şekil 2. (HE X110) Fibrii çap farklılıkları, internal nukleuslar, belirgin endomisyal ve perimisyal bağ dokusu artımı izleniyor (Olgu no:2).

mistir (Şekil 1). Olgunun kas biyopsilerinde, kas liflerinde çap farklılığı, endomisyal fibrosis, santral nukleus yağ infiltrasyonu şeklinde muskuler distrofi için tipik bulgular görülmüştür (Şekil 2).

iki-olgu (olgu no:1,2) oksidental tipik serebromuskuler distrofi, bir olgu (olgu no:3) klasik tip KMD ve bir olgu (olgu no:4) Fukuyama tipi KMD tanısı aldılar, te-lemelerinde ilk olgu iki yaşında yürümesine karşın 4 yaşında hala dil alanında gelişim geriliği göstermektedir, iki nolu olgumuzun 27/12 aylıkken yapılan DGTT'i kaba motor gelişim dışında normal bulunmuştur. Hasta şu anda 3 yaşında olup, destekle ayakta durmakta henüz yürüyememektedir. Klasik KMD olarak değerlendirilen 3 nolu olgu 6. ayında ağır bronkopnömoni nedeniyle eksitus oldu.

TARTIŞMA

KMD nadir görülen, heterojen bir grup kas hastalığıdır. Hastalığın değişik klinik tablolarla gidiş göstermesi, tek bir gende değişken bir defektin ya da birkaç gen lokusunda farklı defektlerin olabileceğini düşündürmektedir. Olgularımızın ikisinde ebeveyn akrabalığı vardır. Literatürde bu oran %73 olarak bildirilmiştir (4).

Birinci olgumuzda BBT'de kortikal atrofi saptanmış olup, hasta 4 yaşında halen tek hücreli kelimeleri kullanabilmektedir. Trevison ve ark.'da beyaz cevher tutulumunun yanı sıra kortikal atrofi ve ventriküler dilatasyonun görülebileceğini bildirmişlerdir (7). Olgunun eko-

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta No	1(MM)	2(OK)	3(TV)	4(DD)
Yaş, cins	9/12, E	8/12, E	3/12, E	11/12, K
Ebeveyn akrabalığı	—	1. derece	—	—
Hipotoni	—	+	*	+
Kas güçsüzlüğü	+	+	+	+
Fasiyal güçsüzlük	—	—	—	—
Eklemler sertliği	—	+	+	—
KPK (24-195 U/L)	58	1721	3214	266
LDH (230-160 U/L)	675	1146	1134	570
EKG	D2, D3, aVF'de Q	N	N	N
Ekokardiogram	Hipertrofik İVS	N	N	N
EMG	N	NT	MT	—
Kas US	Hiperekojenite	N	N	—
BBT	Kortikal atrofi	Diffüz bilateral beyaz cevherde hipointensite	H	—
MR	—	Diffüz bilateral beyaz cevherde hiperintensite (Şekil 1)	—	Diffüz bilateral beyaz cevherde hiperintensite CC hipoplazisi
Kas biyopsisi				
Yağ infiltrasyonu	+	+++	+++	+++
Fibrii çap farklılığı	+	+++	++	++
Fibrozis	—	+++	—	—
internal nukleus	++	v++	++	+
		(Şekil 2)		
Klinik gidiş	4 yaş yürüyebiliyor dil gelişimi geri	3 yaş destekle ayakta duruyor dil gelişimi normal	4 ay baş kontrolü yok 6. ayda eksitus	11 ay baş kontrolü yok destekli oturma yok, mikrosefali
KMD tipi	Oksidental tip serebromuskuler distrofi	Oksidental tip serebromuskuler distrofi	Klasik tip KMD	Fukuyama tipi KMD

MT: Miyojenik tutulum, N: Normal, İVS: Interventriküler septum

kardiografik incelemesinde hipertrofik interventriküler septum saptanmıştır. Kas enzim düzeylerinin normal sınırlarda ve klinik bulgularının nonprogressif olması nedeniyle KMD tanısı almıştır.

Oksidental tip serebromusküler distrofi olarak değerlendirilen ve kaba motor gelişim geriliği dışında gelişim özellikleri normal olan 2 nolu hastamızda üç yaşında kontrol MR çekilmiş ve serebral lezyonlarda herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Literatürde de oksidental tip serebromusküler distrofide beyaz cevher değişikliklerinin uzun yıllar sürebileceği bildirilmektedir (8). Hastanın MR takiplerinin yıllık aralarla yapılması planlanmıştır.

EMG iki olguda normal bulunulmuştur, benzer özellik başka yazarlarca da bildirilmektedir (8,10).

Klasik tip KMD'li olgumuz hızlı bir klinik gidiş göstermiş, 6 aylık iken bronkopnömoni nedeniyle kaybedilmiştir. KMD'nin nonprogressif veya ılımlı progressif seyirinin yanısıra yeni doğan döneminde bile ağır solunum problemlerine yol açabileceği bilinmektedir (9).

KMD, klinik izlem olarak değişkenlikler gösterdiği için hasta ailelerine prognoz açısından bilgi verirken dikkatli olunmalı, ebeveyn akrabalığı varsa genetik danışma verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Leyten QH, Gabreels JM, Renier WO et al. Congenital muscular dystrophy. *J Fed* 1989; 115:214-21.
2. Lenard HG. Congenital muscular dystrophies-problems of classification. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33:256-60.
3. Brooke MH. Disorders of skeletal muscle in neurology. In: Bradley W, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Clinical practice*. Boston, London, Singapore, Sydney, Toronto, Washington: Butterworth-Heinemann, 1991: 2:1882-86.
4. Mc Menamin JB, Becker LE et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J Ped* 1982; 101:580-2.
5. Topaloğlu H, Renda Y, Göğüs S, Benli S, Vildirim M. Fukuyama type congenital muscular dystrophy in a Turkish child. *Can J Neurol Sci* 1990; 17:1-2.
6. Yoshioka M, Saiwal S, Kuroki S, Nigami H. MR imaging of the brain in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *AJNR* 1991; 12:63-65.
7. Treuisan CP, Carollo C, Sealla P, et al. Congenital muscular dystrophy: brain alterations in an unselected series of Western patients. *Journal of Neurol Neurosurg and Pschyatr* 1991; 54:330-4.
8. Topaloğlu H, Yalaz K, Renda Y, Çağlar M, Göğüs S, Kale G. Occidental type cerebromuscular dystrophy: a report of eleven cases. *Journal of Neurolog Neurosurg and Pschyatr* 1991;54:226-9.
9. Dick M, Bertorini TE, Igarashi M. Congenital muscular dystrophy presenting with respiratory failure. *Dev Med Child Neuro*1992; 34:252-65.
10. Oliveira AS, Schmidt B, Ferreira NA et al. Congenital muscular dystrophy: histochemical study of the skeletal muscle in 17 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1991; 49(2):185-91.