

İnmemiş Testis Olgusunda Saptanan Sentro-Nükleer Miyopati

CENTRONUCLEAR MYOPATHY IN ASSOCIATION WITH UNDESCENDED TESTES: CASE REPORT

Dr. Gülден DİNİZ,^a Dr. Mustafa BARUTÇUOĞLU,^b
Dr. Safiye AKTAŞ,^a Dr. Tülin HIZLI,^c Dr. Aysel AYDOĞAN,^c

^aPatoloji Kliniği, ^bBeyin Cerrahisi Kliniği, ^cPediyatrik Nöroloji Kliniği, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İZMİR

Özet

Sentronükleer miyopatiler (SNM) genetik olarak heterolog bir grup hastalık olup; klinik olarak fatal hastalıktan ılımlı kas güçsüzlüğüne dek değişebilen geniş bir yelpazede ortaya çıkarlar. Klinik bulgular ve kalıtım temelinde hastalığın 3 formu tanımlanmıştır. Bunlar X'e bağlı resesif, otozomal resesif ve dominant geçişli hastalıklardır. X'e resesif bağlı olan en ağır gidişli hastalığı yapar, bulgular yeni doğan döneminde başlar ve genellikle olgu bebeklik dönemde kaybedilir. Diğer formları benign nöromusküler formlar olup ayrıca tanıda bir çok başka antite göz önünde tutulmalıdır. X'e bağlı olanda genetik defektin myotubulerin proteinini kodlayan, X-q28 kromozomundaki MTM1 geninde olduğu saptanmıştır. Diğer formlarda değişik varsayımlar ileri sürülmüş olup henüz kanıtlanamamıştır.

Burada 4 yıl önce başlayan, distal ekstremitelerde yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğü, göz kapağı düşüklüğü, göz hareket kısıtlılığı yakınmasıyla başvuran; 9 yaşında erkek hasta sunulmaktadır. Laboratuvar incelemesinde CPK, CK-MB ve transaminaz düzeyleri yüksek bulunmuştur. Fizik bakıda sol inmemiş testis saptanan hastada alta yatan nöromusküler hastalık kuşkusıyla operasyon öncesi kas biyopsisi yapılmıştır. Biyopside çoğu myofiberin santral yerleşimli nükleuslu olduğu saptanarak sentronükleer miyopati tanısı konmuştur. Bu çalışmada nöromusküler hastalıklarda inmemiş testis insidansının artabileceği düşünüerek olası nedenler irdelenmiştir. İnmemiş testis ve yüksek CPK düzeyi saptanan olgular kas hastalığı yönünden dikkatle değerlendirilmelidir. Doğru ve erken tanı özellikle operasyon gereken hastalarda anestezi komplikasyonu yönünden değerlendirme için şarttır.

Anahtar kelimeler: Miyopatiler, strüktürel, konjenital; inmemiş testis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:122-125

Abstract

Centronuclear myopathies belong to a genetically heterogeneous nosological group with clinical variability ranging from fatal disease to mild muscle weakness. On the bases of clinical presentation and inheritance pattern, X-linked recessive, autosomal recessive and dominant inherited diseases can be distinguished. X-linked recessive disease is the most severe form. Onset of symptoms is in neonatal period and frequent fatal outcome in infancy is determined. Generally other forms present as benign neuromuscular diseases and several entities must be thought in the differential diagnosis. X-linked form is attributed to the mutations of myotubularin encoding gene MTM1 located in chromosome X-q28. Genetic alterations in other forms have not been yet determined.

We herein report a nine-year-old boy with bilaterally undescended testes who also suffered slowly progressive limb weakness, ptosis and mild external ophthalmoplegia during last four years. Raised CK, CK-MB and transaminase levels were suspected of having muscular disease and muscle biopsy was performed. Muscle biopsy showed that most of the fibers have centrally located nuclei and centro nuclear myopathy was diagnosed. In this report, we emphasized whether skeletal muscle diseases could increase the risk of undescended testes. Patient with undescended testes and elevated CK level should be evaluated very carefully by neurological and physical examination for the presence of muscle disease. The accurate and early diagnosis of CNM will provide an accurate counseling of the patient especially in need of operation and/or anesthesia.

Key Words: Myopathies, structural, congenital; cryptorchidism

Sentronükleer miyopatiler (SNM); kas biyopsisinde miyofiberlerin çoğunda nükleusların merkezi yerleşimli olduğu belirle-

nen klinik seyirleri ve kalımsal geçişleri birbirinden farklı heterojen bir grup hastalıktır.¹ Neonatal dönemde başlayıp, fatal seyirli olanının X'e bağlı resesif kalıtım gösterdiği saptanmıştır. İleri yaşta başlayan ve oldukça hafif gidişli formu ise otozomal dominant kalıtım gösterir. İkinci en sık görülen hastalığı oluşturan ve erken çocuklukta ortaya çıkan şeklinde ise kalıtım modeli hala tartışmalıdır.¹⁻³ Otozomal dominant, resesif hatta sporadik olduğu düşünülen olgular vardır.⁴ X'e bağlı kalıtımla geçen tipinde Xq28 kromozomunda

Geliş Tarihi/Received: 18.05.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.009.2006

Bu çalışma İzmir'de Ahmet Piriştina Kent Müzesinde 11-13 Mayıs 2006 tarihinde düzenlenen VI. Pediyatrik ve Perinatal Patoloji Kursunda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. A. Gülден DİNİZ
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi,
Patoloji Kliniği, İZMİR
agdiniz@gmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

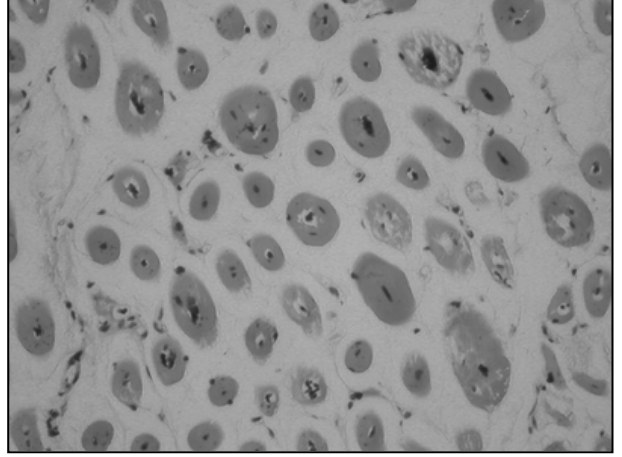
bulunan ve Miyotubuların proteinini kodlayan MTM1 geninde 140 dan fazla mutasyon bildirilmiştir.^{2,3} Histopatolojik olarak kas hücreleri çizgili kasların fetal miyotüp evresindeki haline benzediğinden hastalık “miyotübüler miyopati” olarak da bilinir.^{2,5}

Olgu Sunumu

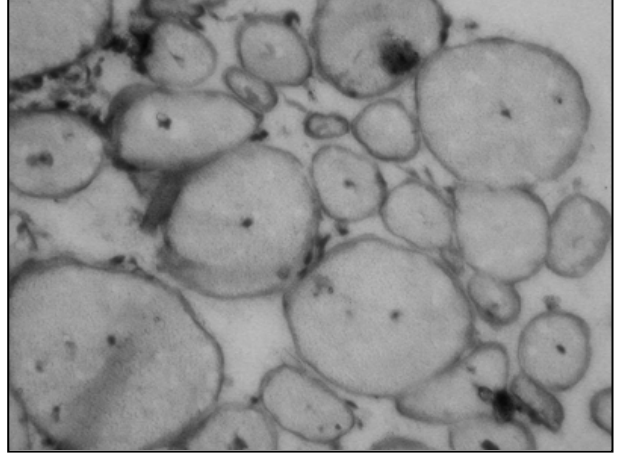
Dokuz yaşında erkek hasta sol inmemiş testis operasyonu isteğiyle yatırıldı. Aralarında akrabalık olmayan ailenin 2. çocuğu olan hastanın inmemiş testis yanı sıra 5-6 yaşında başlayan, yavaş ilerleyen alt ekstremitelerde belirgin kas güçsüzlüğü, oturduğu yerden kalkmada güçlük, göz kapağında düşüklük, göz hareketlerinde zorluk yakınmaları vardı. Soy geçmişinde özellik yoktu. Tek bir kız kardeşi olup; sağ ve sağlıklıydı. Fizik bakıda boy %50, kilo %25 persantildeydi. Distal bacak kaslarında hipertrofi, ptosis ve eksternal oftalmopleji ve sol inmemiş testis saptandı. Derin tendon refleksleri azalmıştı. Anamnezinde bilateral inmemiş testis olan olgunun, sağ tarafın operasyonla düzeltildiği ve nörolojik hastalık nedeniyle başvurduğu bir merkezde Becker hastalığı ön tanısıyla izlendiği öğrenildi.

İnmemiş testis için operasyona alınmadan önce anestezi ve nöroloji konsültasyonu yaptırıldı. Laboratuvar incelemesinde SGOT: 142 IU/L, CPK: 464 IU/L (Normal: 20-200) ve CK-MB: 95 IU/L (0-50) bulundu ve EMG bulgularının primer kas hastalığı ile uyumlu olduğu belirlendi. Operasyon öncesi ayırıcı tanı için kas biyopsisi yapıldı.

Gastroknemiusdan alınan materyalde miyofiberlerde boyut ve şekil farkı benzeri kas incinme bulguları yanı sıra, kas hücrelerinin çoğunda nükleusların santral veya parasantral yerleşimli olduğu gözlemlendi (Resim 1). Gomori trikrom boyamasıyla interstisyel bağ ve yağ dokusu artışı saptandı. Sarkolemmal distrofin, merozin ve spektrin pozitif bulundu (Resim 2). İmmünohistokimyasal olarak fast miyozin ile tip I fiberlerde hipotrofi vardı. Modifiye trikrom boyamasında mitokondriyal ve miyofibriler bozukluk yoktu. Histopatolojik inceleme sonucunda olguya sentronükleer miyopati tanısı konuldu. Söz konusu bulgular eşliğinde pediatrik nörolog ve anestezi uzmanınca yeniden değerlendirilip genel anestezi açısından sakınca



Resim 1. Boyut ve şekil farkı gösteren fiberlerin hemen tümünde santral yerleşimli nükleus varlığı (HE X100).



Resim 2. İmmünohistokimyasal olarak sarkolemmal distrofin varlığı (DAB X400)

olmadığı bildirildi. Operasyonla sol testisi skrotuma indirilen olgu taburcu edildi.

Tartışma

Sentronükleer miyopatiler klinik tablo ve kalıtım modeli olarak çok değişken olabilen, bu nedenle de farklı ön tanılarla izlenebilen heterojen bir grup hastalıktır. Elektron mikroskopik incelemeler mitokondri ve diğer membranöz organellerin perinükleer kümelendiklerini ve miyofibriler düzensizlikleri ortaya koyar.³ Hastalığın ortaya çıkmasına intrauterin kas gelişiminde duraklamının yol açtığı iddia edilmektedir. Bu nedenle hastalığı “miyotübüler miyopati” olarak tanımlayanlar da

vardır.^{2,5} Günümüze dek yalnızca en ağır seyirli hastalığı yapan X'e bağlı resesif tipinde kesin kalıtım modeli ve hastalığa yol açan gen belirlenememiştir. Çizgili kas maturasyonunda işlevi olduğu düşünülen MEF2'ü regüle eden gen (myocyte enhancer factor2), Dinamin 2 geni (DNM2, 19p13.2) benzeri lokuslarda defektler belirlendiğini iddia eden çalışmalar varsa da; henüz kanıtlanamamıştır.^{6,7} Hastalığın gelişimiyle ilgili farklı teoriler vardır. Normalde intrauterin 10-14. haftalarda miyoblastların füzyonuyla santral nükleuslu, multinükleer miyotubuluslar oluşur. Sonra nükleuslar perifere göç eder. Bir teoriye göre genetik defekt sonucu kas hücreleri miyotubulusların geliştiği dönemde maturasyon duraklaması göstermektedir. Oysa örneğin erken başlayan bir olguda santral nükleuslu fiber sayısının giderek artması nedeniyle 6 aylıkken alınan biyopside hastalık belirlenemezken; 2 yaşındaki biyopsi ile SNM'den kuşulanılmış ve 4 yaşında tanı konabilmiştir.¹

SNM'ler çok değişken olabilen bulgularıyla bir nörolog için tanı güçlüğü yaratan hastalıklardandır. Buna karşılık bir patolog için rutin kas biyopsi örneğinde tanısı en kolay konabilen antitelere biridir. Hatta kas biyopsi incelemesi için donanımı olmayan bir merkezde, parafin kesitlerle kesin tanıya gidilebilen tek nöromusküler hastalık olduğu bile söylenebilir.¹ Tanı kriteri çizgili kas liflerinin çoğunda nükleusun normalde olduğu gibi periferde subsarkolemmal olmayıp santral veya parasantral yerleşimli olmasıdır.¹⁻³ Ayrıca nükleus normalden büyük ve veziküler kromatin paternine sahiptir. Kas biyopsisinde "rejenere fiberler" bu görünüm ile karıştırılabilirse de sayıca bu kadar fazla olmamaları, sarkoplazmanın bazofilik olması ve eozinofilik nükleolus varlığıyla ayrılabilirler. Kas biyopsi incelemesinde akılda tutulması gereken bir diğer unsur da, nükleusların santrale göç etmesinin çizgili kas hücresinin incinmeye karşı verdiği genel bir reaktif yanıt olmasıdır. Normal kasta santral-parasantral yerleşimli miyofiber görülme oranı %3'tür. Her türlü kas incinmesinde bu oran %10 civarına dek yükselebilir. Özellikle konjenital miyotonik distrofide bu oranın daha da yüksek olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle santral yerleşimli nükleus oranı %50'yi aşmadıkça SNM tanısı konulamaz.¹⁻³

Ayırıcı tanıda özellikle yeni doğan döneminde karşımıza gelen olgular sorun çıkarabilir. Klinik ve histopatolojik bulgularıyla konjenital miyotonik distrofi, konjenital fiber tip disproporsiyonu ve SNM'nin ağır seyirli formları birbiriyle karışabilir. Her 3 hastalıkta da benzer klinik seyir izlenebilir. Kas biyopsisinde tip1 fiber hipotrofisi gözlenir. İncinmeye bağlı ilk 2 hastalıkta internal nükleus oranı yüksek saptanırken; SNM'de erken bebeklik döneminde bu oran beklenenden düşük olabilir. Daha ileri yaşa erişebilen olgularda biyopsi tekrarıyla tanıya gidilebilir.

Daha ileri yaşta bulgu veren ve daha hafif seyirli formlarda hastaların yaşam seyrini öngörebilmek açısından ayırıcı tanı çok daha önemlidir. Sunulan olgudaki gibi daha hafif seyirli müsküler distrofi (Becker hastalığı) düşünülen hastaların SNM olduğunun belirlenmesi hasta ve ailesi açısından çok anlamlıdır. Çünkü SNM daha çok distal müsküler güçsüzlük ve göz kasları benzeri özel işlevleri olan küçük kas gruplarını tutar ve çok daha iyi seyirlidir. Olgularda kalp ileti kusurları, kalp ve solunum kasları tutulumu benzeri yaşamsal önemi olan fonksiyonlar bozulmaz. Bu nedenle hastalar sınırlı engelli olarak yaşamlarını sürdürebilirler.

Sunulan olguda tek tarafı 2 yaşındayken operasyonla indirilen, bilateral inmemiş testis saptanmıştır. Testisin skrotuma inmesi sürecinde bir çok mekanizma koordineli olarak çalışır.⁸ Literatürde inguinokrotal patolojilerde kremaster kasında gözlenen histopatolojik, enzim histokimyasal ve elektrofizyolojik değişikliklere ilişkin çok sayıda yayın olmakla birlikte; kas hastalıklarında kremaster tutulumu ve inmemiş testis insidansına ilişkin araştırma yoktur.^{8,9} Price ve Currie¹⁰ 7 yaşında bir olguda inmemiş testis operasyonu öncesi tanı konulan bir SNM bildirmişlerdir. Benzer şekilde Demirçeken ve ark.¹¹ 5 yaşında inmemiş testis operasyonu öncesi transaminaz yüksekliği nedeniyle incelenirken tanı konulabilen bir limb girdle müsküler distrofi olgusu bildirmişlerdir. Tüm bu yayınlarda inmemiş testis varlığı, daha çok tesadüfi bir bulgu ya da bazı olgularda kas hastalığının bir komponenti olarak kabul edilen hipogonadizmle ilişkilendirilmiştir.^{1,5,10-13} Oysa

testisin inmesinde önemli rolü olan, düz kaslar gibi istemsiz çalışsa da; aslında bir çizgili kas olan kremaster kasının nöromusküler hastalıklarda etkilenebilir ve inmemiş testis oranının popülasyona göre daha yüksek olması beklenebilecek bir bulgu olarak düşünülebilir. Geniş kas hastalıkları serilerinde inmemiş testis insidansının araştırılması gerekir. Ayrıca inmemiş testis nedeniyle başvuran hastalara dikkatli fizik ve nörolojik muayene yapılması; sunulan olgudaki gibi altta yatan veya eşlik eden hastalıkların saptanabilmesi açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Carpenter S, Karpati G. Pathology of Skeletal Muscle. 2nd ed. New York: Oxford University press; 2001. p.382-93.
2. Heffner RR, Balos LL. Muscle biopsy in neuromuscular disease. In: Mills SE, ed. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology; 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.111-35.
3. Ang L. Skeletal muscle. In: Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology; 9th ed. Edinburg: Elsevier; 2004. p.2663-81.
4. De Angelis MS, Palmucci L, Leone M, Doriguzzi C. Centronuclear myopathy: Clinical, morphological and genetic characters. A review of 288 cases. J Neuro Sci 1991;103:2-9.
5. Bucher HU, Boltshauser E, Briner J, Gnehm HE, Janzer RC. Severe neonatal centronuclear (myotubular) myopathy: An X-linked recessive disorder. Helv Paediatr Acta 1986;41:291-300.
6. Nakagawa O, Arnold M, Nakagawa M, et al. Centronuclear myopathy in mice lacking a novel muscle-specific protein kinase transcriptionally regulated by MEF2. Gen Develop 2006;19:2066-77.
7. Bitoun M, Maugendre S, Jeannot PY, et al. Mutations in Dynamin2 cause dominant centronuclear myopathy. Nat Genet 2005;37:1207-9.
8. Diniz G, Aktas S, Ortac R, Yegane S. A comparative histopathological evaluation of sacs from boys and girls with inguinal hernia. Pathol Res Prac 2004;200:531-6.
9. Bingöl-Kologlu M, Tanyel FC, Akcoren Z, et al. A comparative histopathologic and immunohistopathologic evaluation of cremaster muscles from boys with various inguinoscrotal pathologies. Eur J Pediatr Surg 2001; 11:110-5.
10. Price SR, Currie J. Anaesthesia for a child with centronuclear myopathy. Paediatr Anaesth 1995;5:267-8.
11. Demirçeken FG, Derelli E, Kuloğlu Z, Kansu A, Deda G, Girgin N. Serum aminotransferaz aktivite yüksekliğinin asemptomatik müküler distrofi tanısındaki önemi. Türk Pediatri Arşivi 2003;38:160-6.
12. Tyson RW, Ringel SP, Manchester DK, Shikes RH, Goodman SI. X-linked myotubular myopathy: A case report of prenatal and perinatal aspects. Pediatr Pathol 1992;12:535-43.
13. Banker BQ. Arthrogryposis multiplex congenita: Spectrum of pathologic changes. Hum Pathol 1986;17:656-72.