

Kalıtsal Metabolik Miyopatiler

Inherited Metabolic Myopathies: Review

Dr. İlyas OKUR,^a
Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU^a

^aÇocuk Beslenme ve Metabolizma BD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 17.01.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 27.02.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İlyas OKUR
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Beslenme ve Metabolizma BD,
Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
iokur52@hotmail.com

ÖZET Metabolik miyopatiler, genetik bozukluklara bağlı enzimatik defektlerin neden olduğu kalıtsal metabolik kas hastalıkları grubudur. Bu defektlerin kas enerji metabolizmasında bozukluklara neden olması iskelet kasında fonksiyon bozuklukları ile sonuçlanır. Çoğu, glikojen, lipid veya mitokondri metabolizmasının primer doğumsal bozukluklarıdır. Metabolik miyopatiler nadir görülür ve genellikle klinik olarak egzersiz intoleransı, kramp ve miyoglobüri veya ilerleyici kas güçsüzlüğü oluşur. Egzersiz, açlık, soğuk, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar kası etkileyen metabolik hastalıklarda semptomları ortaya çıkarabilir. Bu hastalık grubunun bir kısmında problem iskelet kasında sınırlı kalır, ancak çoğunda, belirgin enerji ihtiyacı olan retina, beyin, böbrek, karaciğer ve özellikle kalp gibi organların tutulumu da bulunabilir. Metabolik miyopatilerin tanısı genellikle egzersiz ve diyet yükünün dikkatle alınması, klinik, histopatolojik, biyokimyasal ve son zamanlarda, moleküler özelliklerinin değerlendirilmesi ile konur. Çoğunda spesifik tedavi yoktur, ancak fiziksel aktivitede ve diyetle yapılacak değişiklikler, aerobik egzersiz eğitimi ve çeşitli vitaminler ve tamamlayıcıların eklenmesini içeren destekleyici tedavi yardımcı olabilir. Normal yaşamını sürdüren hastaların çoğunda destekleyici tedavi olanağı olması nedeni ile, klinik yaklaşım ve laboratuvar çalışmaları ile doğru tanı yapılması büyük önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Kas hastalıkları; metabolik hastalıklar; tanı

ABSTRACT Metabolic myopathies refer to a group of hereditary muscular disorders caused by enzymatic defects due to defective gene insult. Metabolic myopathies that have common abnormalities of muscle energy metabolism results in skeletal muscle dysfunction. Most of them are primary inborn errors of glycogen, lipids or mitochondrial pathway metabolism. Metabolic myopathies are rare disorders. Metabolic myopathies usually present with exercise intolerance, cramps, and myoglobinuria or with progressive muscle weakness. Exercise, fasting, cold, infections, and medications may elicit symptoms of metabolic disorders that affect muscle. In some of the diseases the problem is confined to skeletal muscle, but in many the involvement of organs (such liver, brain, retina, especially heart), that have significant energy requirements, may also be found. The diagnosis of metabolic myopathies usually requires careful attention to dietary and exercise history, the evaluation of clinical, histopathologic, biochemical, and, more recently, molecular features in patients at risk. In many there is not specific treatment, but the supportive therapy including changes in physical activities, aerobic exercise training, changes in diet, and the use of various vitamins or supplements can be helpful. As supportive therapy can help, many people with these disease live normal lives. Therefore, the correct diagnosis through the clinical and laboratory evaluation is very important.

Key Words: Muscular diseases; metabolic diseases; diagnosis

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(2):95-104

Metabolik miyopatiler, glikojen, lipid veya mitokondriyal metabolizmadaki defekte bağlı olarak enerji üretimindeki bozukluk sonucu oluşan kas hastalıklarıdır. Kas hücrelerini etkileyen bu metabolik hastalıklar; çocuklar ve erişkinlerde güçsüzlük, hipotoni ve rabdomiyolize,

yenidoğan ve bebeklerde ise ciddi multisistemik hastalıklara neden olabilirler. Egzersiz, açlık, soğuk, enfeksiyonlar (en sık viral) ve bazı ilaçlar gibi tetikleyici faktörler metabolik miyopatilerin semptomlarını ortaya çıkarabilir. Metabolik miyopatilerin en sık nedenleri, adenzin monofosfat (miyoadenilat) deaminaz eksikliği, glikoliz-glikojenoliz, yağ asidi oksidasyon ve oksidatif fosforilasyon defektleridir.^{1,2}

İstirahatte kasların ana enerji kaynağı yağ asitleridir. Yüksek yoğunlukta, devamlı olarak yapılan izometrik (kasın hareketsiz kasılması) egzersizlerde, kasa sunulan oksijen ve kan akımı sınırlandırıldığı için anaerobik glikoliz primer olarak devreye girer. Yürüyüş ve jogging gibi dinamik (hareketli) egzersizlerde ise enerji üretiminde aerobik glikoliz enerji üretiminde önemli bir role sahiptir. Submaksimal (en yüksek seviyenin altında olan) egzersiz düşük yoğunluklu olduğunda glikoz ve yağ asitleri kullanılırken, egzersiz yüksek yoğunluklu olduğunda glikojen ana kaynak olarak kullanılır. Glikojen de-

poları tükendikçe yorgunluk oluşur. Hafif egzersizlerde glikoz ve yağ asitleri ilk enerji kaynaklarıdır, egzersiz 30 dakikadan daha uzun sürdüğünde enerji kaynağı olarak yağ asitleri ön plana geçer. Dört saatten uzun süren hafif egzersizlerde ise yağ asitlerinin oksidasyonu ana enerji kaynağıdır. Yağ asit oksidasyonu bozukluklarında uzun egzersize karşı toleranssızlık ve çabuk yorulma gözlenir (Şekil 1). Kas glikojeninin kullanılması ile ilgili yollardaki bozukluklarında ise aerobik glikolizin son ürünü olan pirüvat ve bundan dolayı laktat üretimi azalır. Yine bu bozukluklar da anaerobik glikolizin son ürünü olan laktat üretiminde beklenen artışın olmaması, kasa sunulan oksijen ve yakıtın engellendiği egzersizlerde daha fazla olur. Bu iskemik ön kol egzersiz testinin temelini oluşturur.¹⁻³

Metabolik kas hastalıklarının en önemli iki semptomu vardır ve bu semptomlara göre metabolik miyopati nedenleri sınıflandırılabilir (Tablo 1). Bu semptomlar:

TABLO 1: Miyopatiye neden olan metabolik hastalıkların klinik bulgulara göre sınıflandırılması.

Hastalık	Bozuk olan enzim	Klinik özellikler	Laboratuvar bulguları	Genetik	Tanısal doku	Tedavi
A. Rabdomiyoliz ve miyoglobüni göstereçer						
1. Şiddetli egzersize toleransı olmayan, "second-wind" fenomeni olanlar						
• GDH tip V (McArdle)	Kas fosforilaz	Kolay yorulma, hipotoni Ağır kas krampları Rabdomiyoliz, miyoglobüni Adolesan ve erişkinlerde	Serum CK düzeyi yüksek (istirahatte de) İskemi testi: Laktat artışı yok, Amonyak artışı var. Kas dokusunda glikojen birikimi	OR (11q13)	Kas	Yorucu egzersizi kısıtlama, yüksek proteinli diyet, egzersiz öncesi yüksek fruktoz, glukoz alımı, ketojenik diyet?
• GDH tip VII (Tauri)	Kas fosfofruktokinaz (izoenzimleri: M= Kas, L= Karaciğer, P= Trombosit)	Kolay yorulma Kas ağrı ve krampları Hafif hemolitik anemi Miyoglobüni Çocuklukta	Serum CK düzeyi yüksek (istirahatte de) Hemolitik anemi İskemi testi: Laktat artışı yok, Amonyak artışı var. Kas dokusunda glikojen birikimi	OR (11cenq32)	Kas Eritrosit	Spesifik tedavi yok
• GDH tip VIII	Kas fosforilaz b kinaz (dört farklı subünit)	Kolay yorulma Kas ağrı ve krampları Hafif hemolitik anemi Miyoglobüni Hepatomegali	Serum CK düzeyi yüksek (istirahatte de) İskemi testi: Normal veya Laktatta hafif artış Kas ve KC dokusunda glikojen birikimi	Uç form OR, bir form X'e bağılı?	Kas	Spesifik tedavi yok

devamı →

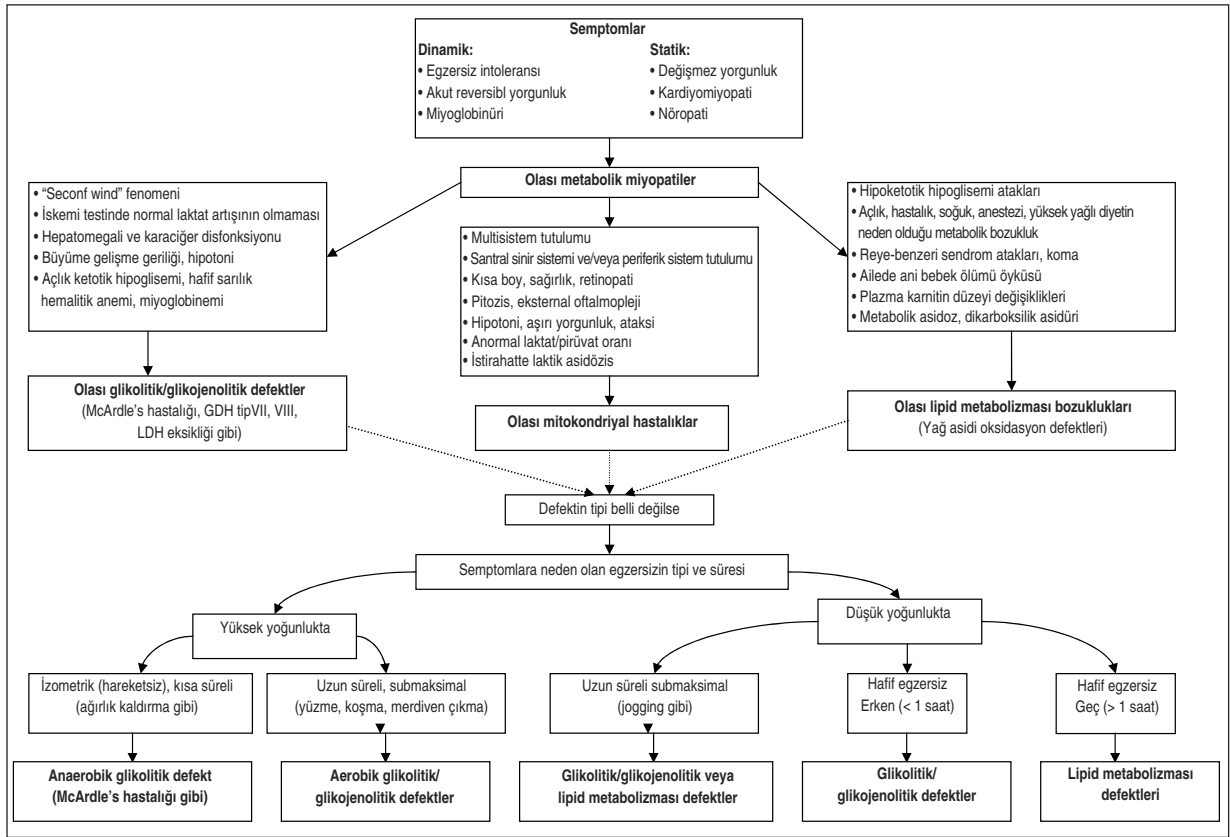
TABLO 1: *devamı*

Hastalık	Bozuk olan enzim	Klinik özellikler	Laboratuvar bulguları	Genetik	Tanısal doku	Tedavi
• PGK eksikliği (GDH tip IX)	Kas fosfogliserat kinaz	Konvülsiyon Mental retardasyon Egzersiz intoleransı Miyoglobinüri Kas krampları	Serum CK düzeyi yüksek (istirahatte de) Hemolitik anemi İskemi testi: Normal veya Laktatta hafif artış Kas dokusunda glikojen birikimi	X-resesif (Xq13)	Kas	Spesifik tedavi yok
• PGM eksikliği	Kas fosfogliserat mutaz	Egzersiz intoleransı Miyoglobinüri Normal kas gücü Kas ağrıları ve krampları	Serum CK düzeyi yüksek (istirahatte de) İskemi testinde azalmış laktat yükselmesi Kas dokusunda hafif glikojen birikimi	OR geçiş (7p 12-13)	Kas	Spesifik tedavi yok
• LDH eksikliği (GDH tip XI)	Laktat dehidrogenaz, M subüniti (iki subünit mevcut; M ve H)	Egzersiz intoleransı Miyoglobinüri Normal kas gücü	Serum CK düzeyi yüksek Serum LDH normal İskemi testi: Laktat artışı yok, Pirüvatta aşırı artış Eritrosit ve kasta azalmış LDH	OR geçiş (11p15.4)	Kas Eritrosit	Spesifik tedavi yok
• Miyoadenilat deaminaz eksikliği	Kas AMP deaminaz	Egzersiz intoleransı Miyoglobinüri Kas ağrıları ve krampları	İstirahatte serum CK düzeyi genellikle normal İskemi testi: Amonyak artışı yok, Laktatta normal artış Kas biyopsisine özel boyalar ile tanı	OR (1p21-p13)		
2. Kısa, siddetli egzersize tolerans var, uzayan egzersize tolerans yok						
• Translokaz eksikliği	Karnitin- acilkarnitin translokaz	Hipotoni, yorgunluk Kardiyomiyopati (genellikle hipertrofik) Aritmiler Karaciğer bozukluğu Kusma	Hipoketotik hipoglisemi, hiper-ammonemi Dikarboksilik asidüri Uzun zincirli acilkarnitin profili, dikarboksilik acilkarnitinler	OR (3p21.31)	Fibroblast	Açlıktan ve egzersizden kaçınma Akut atakta katabolizmayı önlemek için IV glikoz Karnitin desteği
• CPT II eksikliği	Karnitin palmitoiltansferaz II eksikliği	Açlık, soğuk, enfeksiyon, egzersiz ile kas ağrıları, miyoglobinüri Rabdomiyoliz Kardiyomiyopati Karaciğer tutulumu Ensefalopati	Serum CK düzeyi: akut atakta yüksek, istirahat normal Dikarboksilik asidüri Uzun zincirli acilkarnitin profili(C16 ve C18 formu) Kas biyopsisinde lipid birikimi	OR (1p32)	Kas, karaciğer, fibroblast, lökosit	Uzun zincirli yağ asitlerine sınırlama Orta zincirli yağ asidi (MCT) desteği Düşük yağ, yüksek karbonhidratlı diyet
• VLCAD eksikliği	Çok uzun/uzun zincirli acil-koA dehidrogenaz	Kas ağrıları Kardiyomiyopati Hepatomegali Rabdomiyoliz	Hipoketotik hipoglisemi Serum CK düzeyi: akut atakta yüksek, istirahat normal Dikarboksilik asidüri Uzun zincirli acilkarnitin profili(C14:1 formu) Kas ve karaciğer biyopsisinde lipid birikimi EMG'de miyopatik değişik.	OR (17p13)	Karaciğer, fibroblast, lökosit	Yukardaki ile aynı

devamı →

TABLO 1: devamı

Hastalık	Bozuk olan enzim	Klinik özellikler	Laboratuvar bulguları	Genetik	Tanısal doku	Tedavi
• LCHAD/üç fonksiyonlu enzim eksikliği	Uzun zincirli 3-OH acil-koA dehidrogenaz	Kronik miyopati Rabdomiyoz Kardiyomiopati Hipotoni Karaciğer tutulumu Periferik nöropati Pigmenter retinopati	Hipoketotik hipoglisemi Laktat yüksekliği 3-OH-dikarboksilik asidüri (özellikle C6-C14) Hidroksi acilkarnitinler (C14,C16,C18,C18:1-OH)	OR (2p23.3-24.1)	Kas, karaciğer, fibroblast, DNA	Yukarıdaki ile aynı
• MCAD eksikliği	Orta zincirli acil-koA dehidrogenaz	Kas tutulumu nadir Kardiyomiopati Hepatomegali Rabdomiyoz Açlık, egzersiz ve enfeksiyonun C6,C8 acilkarnitinler uyardığı akut metabolik atak	Hipoketotik hipoglisemi Serum CK yüksekliği Hiperürisemi Hiperammonemi C6-C10 dikarboksilik asidüri	OR (1p31)	Kas, karaciğer, DNA, lökosit	Açlıktan ve egzersizden kaçınma Akut atakta kata bolizmayı önlemek için IV glukoza Karnitin desteği Riboflavin <i>MCT kondrendike!!!</i>
• SCAD eksikliği	Kısa zincirli acil-koA dehidrogenaz	Kas güçsüzlüğü Yorgunluk, hipotoni Gelişme geriliği Konvülsiyonlar İlerleyici psikomotor retardasyon	Hipoketotik hipoglisemi Neonatal metabolik asidoz C4 (bütilil) acilkarnitin Etilmalonik asidüri, Bütirilglisinürü	OR (12q22-qter)	Kas, fibroblast, karaciğer	Açlıktan kaçınma Karnitin desteği Düşük yağlı diyet
B. Hipotoni ve yorgunluk gösterenler						
• Karnitin transport defekti	Plazma membran karnitin taşıyıcı	Kronik kas güçsüzlüğü Kusma, letarji, koma Konvülsiyon Kardiyomiopati	Hipoketotik hipoglisemi Plazma ve kasta karnitin eksikliği, idrarda serbest karnitin atılımı Dikarboksilik asidüri yok	OR (5q31.1)	Kas, karaciğer, fibroblast, böbrek	Karnitin desteği
• Sekonder karnitin tüketimi		Kas güçsüzlüğü Hipotoni Kardiyomiopati	Düşük plazma acilkarnitin Düzeyi			
• MAD eksikliği (multipl acil-koA dehidrogenaz) (glutarik asidüri tip II)	Elektron-transfer flavo-protein (ETF) veya ETF dehidrogenaz (ETF-QO)	Hipotoni Kardiyomiopati Dismorfik yüz görünümü Polikistik böbrekler Reye benzeri ensefalopati Konvülsiyonlar	Hipoglisemi, Metabolik asidoz C4-C18 acilkarnitinler İOA'de laktik, glutarik, etilmalonic asidüri, dikarboksilik asidüri	OR (15q23-q25, 4q32-qter, 19q13.3)	Fibroblast, kas, karaciğer	Açlıktan kaçınma Riboflavin desteği Düşük yağlı diyet
• Lizozomal glikojen depo hastalığı (Pompe= GDH tip II)	Asit maltaz	Ciddi hipotoni Kardiyomiopati Gelişme geriliği Solunum yetersizliği Konjestif kalp yetmezliği Hepatomegali	Serum CK yüksekliği Tipik EKG, EKO bulguları Kas, kalp ve KC'de masif glikojen birikimi EMG bulguları	OR (17q23)	Lökosit, kas, fibroblast)	Enzim tedavisi Yüksek proteinli diyet
• GDH tip III (Cori/Forbes)	Glikojen dalları kırıcı (debrancher)	Geç hipotoni Kardiyomiopati Hepatomegali Büyüme geriliği Tubulopati	Hipoglisemi SGOT, SGPT, CK yüksek Kolesterol yüksekliği Plazma alanin düşüklüğü Glukoz alımı ile laktat ↑	OR (1p21)	Eritrosit Fibroblast Kalp Lökosit Kas, karaciğer	Protein zengin beslenme Hipoglisemiden koruma
• GDH tip IV (Anderson)	Glikojen dallandırıcı (brancher)	Hipotoni, kas atrofisi Büyüme geriliği Hepatosplenomegali Siroz, KC yetmezliği Kardiyomiopati	Hipoglisemi SGOT, SGPT yüksek	OR	Kas, karaciğer lökosit, eritrosit, fibroblast DNA	Yeterli enerjinin sağlanması Karaciğer transplantasyonu



ŞEKİL 1: Metabolik miyopatilere semptomlara veya neden olan egzersizin tipi ve süresine göre yaklaşım.¹

■ Rabdomiyoliz (miyoglobüri ile birlikte olan veya olmayan),

■ Yorgunluk (hipotoni ile birlikte olan veya olmayan)

Rabdomiyoliz, iskelet kasının hasarına bağlı kas liflerinin sitoplazmik içeriğinin ekstraselüler alana salınması ile meydana gelen bir durumdur. İskelet kasında hasara ve nekroza, primer olarak yapısal ve kalıtsal (metabolik) kas hastalıkları, ikincil olarak enfeksiyonlar, toksik ajanlar, yaralanmalar gibi eksternal nedenler yol açar. Kas nekrozundan sorumlu mekanizmaların bazıları; hücre içi kalsiyumun birikimi, proteaz ve lipazların aktivasyonu, serbest radikallerin üretimi ve infiltrasyondur.^{4,5} Rabdomiyoliz, genellikle kas yorgunluğu, kas ağrısı, kramp ve güçsüzlük ile, nadiren ödem ile ortaya çıkar, kreatinin kinaz (CK) gibi serum kas enzimleri ve miyoglobün gibi kas içeriklerinin artışı ile tanımlanır. CK düzeyi 10.000 IU/L'nin üzerine çıktığında genellikle miyoglobüri ortaya çıkar ve idrar koyu kırmızı-kahverengi renginde olur. Miyoglobünürde idrarın direkt muayenesinde kan reaksiyonu pozitif olmasına rağmen ışık mikroskopi ile muayenesinde kan hücreleri gözlenmez. İdrar miyoglobün miktarı belirlenmelidir. Kas tarafından ayrıca aldolaz, laktat dehidrogenaz ve aminotransferaz gibi diğer kas enzimleri, kreatinin, üre ve potasyum da kana salınır. Rabdomiyoliz özellikle, ciddi hiperpotasemiye bağlı ölümcül kalp ritm bozuklukları, miyoglobünün tübül depolanması ile akut renal tübül nekroz ve intratübül obstrüksiyona neden olması ile oligüri ile birlikte akut böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Miyoglobüri diürez ile tedavi edilmeli, elektrolit-sıvı durumu ve idrar miktarı dikkatli olarak monitorize edilmelidir. Miyoglobünürünün alta yatan nedeni tedavi devam ederken eş zamanlı araştırılmalı ve tanımlandıktan sonra tedavi edilmelidir.^{2,6}

Miyoglobünürü tedavi devam ederken eş zamanlı araştırılmalı ve tanımlandıktan sonra tedavi edilmelidir.^{2,6}

Metabolik miyopatili hastaların çoğu, statik (hareketsizken olan) bulgulardan çok dinamik (ha-

rekette iken olan) bulgulardan şikâyet ederler, bu nedenle değişmez bir güçsüzlükten çok egzersiz intoleransı, egzersiz ile beraber görülen kas ağrıları ve krampları mevcuttur. Bununla birlikte, bazı hastalarda genellikle proksimal kasları tutan ilerleyici kas güçsüzlüğü gelişebilir (Tablo 2). Bu durum inflamatuvar miyopatileri veya musküler distrofileri taklit edebilir.¹

Karbonhidrat metabolizması bozukluğu olan hastalarda semptomlar ya ağırlık kaldırma gibi kısa izometrik egzersizler ya da yüzme, tırmanma ve koşma gibi daha az yoğun, ama devamlı dinamik egzersizler ile ortaya çıkar. Genç çocuklarda glikojenoliz defektlerinde, hepatik disfonksiyon, hepatomegali, splenomegali, büyüme-gelişme geriliği, hipoglisemi, hipotoni, periferik nöropati, kardiyak yetmezlik, sarılıkla birlikte hemolitik anemi ve miyoglobüri görülebilir. Ancak en önemli semptom ve bulgular, egzersiz intoleransı ve miyoglobüri ile ilgili olanlardır. Hastalar genellikle egzersiz ile

artan kolay yorulmadan, bazen de kas sertliğinden yakınır. Bazı hastalarda, kas semptomları geliştiği zaman kısa süreli dinlenme sonrasında, yaktı olarak yağ asitlerinin kullanımının artmasına bağlı olarak önemli bir rahatlama ve iyileşmiş egzersiz toleransı gözlenir ("second-wind" fenomeni).^{1,7,8}

Lipid metabolizması bozukluğu olan hastalarda semptomlar uzamış açlık ve uzamış egzersiz ile ortaya çıkar. Kas krampları, kas kontraktürleri mevcut değildir ve "second-wind" fenomeni gözlenmez. Kas ağrıları, kas gerginliği veya miyoglobüri gibi bulgular ön plandadır. Tekrarlayan miyoglobüri ataklarının en önemli nedenlerinden biri, başta karnitin palmitoiltransferaz (CPT) 2 eksikliği olmak üzere lipid metabolizması bozukluklarıdır. Bulguların ortaya çıkışı enfeksiyon, genel anestezi, soğuk ve düşük karbonhidrat-yüksek yağlı diyet ile kolaylaşır. Kas, karaciğer ve kalp gibi yağ asidi oksidasyonuna bağlı dokularda tutulum, tekrarlayan hipoketotik hipoglisemi atakları,

TABLO 2: Statik ve dinamik bulguların özellikleri ve görüldükleri olası metabolik miyopatiler.

Bulgular	Özellikleri	Olası metabolik hastalıklar
Dinamik	- Akut geriye dönüşümlü kas güçsüzlüğü - Egzersiz intoleransı - Miyoglobüri	- Fosforilaz B kinaz eksikliği - Kas fosforilaz eksikliği - Fosfofruktokinaz eksikliği - Fosfogliserat mutaz eksikliği - Laktat dehidrogenaz eksikliği - CPT II eksikliği - Yağ asidi oksidasyon bozuklukları - Mitokondrial metabolizma bozuklukları
Statik	- Değişmez kas güçsüzlüğü (özellikle proksimal kaslarda) - Kardiyomiyopati - Nöropatiler (periferik nöropati, gelişimsel gerilik, konvülsiyon, sağırılık, ilerleyici eksternal oftalmopleji, ataksi)	- Asit maltaz eksikliği - Branching enzim eksikliği - Debranching enzim eksikliği - Karnitin transport defekti - LCAD, VLCAD eksikliği - Trifonksiyonel enzim eksikliği - Mitokondrial hastalıklar
Statik+Dinamik	Yukarıdaki bulguların birlikteliği	Fosforilaz B kinaz eksikliği - Kas fosforilaz eksikliği - Fosfofruktokinaz eksikliği - Dalları kırıcı enzim eksikliği - LCAD, VLCAD, SCHAD eksikliği - Trifonksiyonel enzim eksikliği - Multipl mitokondriyal DNA delesyonları

açlıkla ilişkili olarak gelişen akut metabolik bir bozukluk ve karnitin doku-plazma düzeylerinde değişiklikler lipid metabolizması bozukluklarında gözlenir.^{1,9}

Mitokondrial hastalıklardan oksidatif fosforilasyon bozukluklarının çoğunda ilk bulgu, iskelet kası güçsüzlüğü olabilir. Bunlarda rabdomiyoliz yaygın değildir. Herhangi bir yaşta, kas tutulumu belirgin olmak üzere beyin, kalp, retina, ekstraoküler kaslar, karaciğer, böbrekler, pankreas, bağırsaklar ve kemik iliği gibi herhangi bir organ tutulumu ön plana çıkabilir. Sistemik laktat asidoza büyüme geriliği eşlik edebilir.¹⁰

Çoğunlukla açlığa toleranssızlık ve hipoglisemi olarak kendini gösteren hepatik tutulum, özellikle yağ asidi veya glikojen metabolizması bozuklukları başta olmak üzere çoğu metabolik hastalıkta meydana gelir. Ensefalopati de gözlenebilir.² Metabolik miyopatilerin hipotoni ve multiorgan tutulumu ön planda olan tipleri bebeklik döneminde bulgu verebilirler. Ancak bebeklik döneminde beslenmenin sık olması, uzun süren egzersizlerin olmaması nedeniyle; rabdomiyoliz, egzersize ve açlığa toleranssızlığın ön planda olduğu tiplerde bulgular çocukluk ve erişkin dönemine kadar ortaya çıkmayabilir.

Ayrırcı tanıda mutlaka miyopati yapan diğer nedenler (nörolojik, endokrinolojik, inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, toksinler ve ilaçlar) akılda tutulmalıdır. Öyküde semptomlar dikkatlice sorgulanmalı, başlangıç yaşı, şekli, süresi, seyri, aile öyküsü, tetikleyici faktörler, eşlik eden sistemik bulgular ve kas güçsüzlüğünün dağılımı (proksimal, distal) sorulmalıdır. Semptomlara veya neden olan egzersizin tipi ve süresine göre metabolik miyopatilere yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir.

GENETİK

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarının hemen hepsi ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarının ise çoğu otozomal resesif kalıttır. Ancak, fosforilat b kinaz eksikliğinin bir formu ve fosfogliserat kinaz eksikliği X'e bağlı resesif kalıttır. Oksidatif fosforilasyon bozuklukları, hem nükleer hem de mitokondrial DNA'daki mutasyonlar ile belirlenir. Bu

mutasyonlar ya sporadik ya da maternal olarak kalıtılır. Metabolik hastalıkların genetik geçişli olmaları nedeni ile, mutlaka hastaların kardeşleri aynı hastalık için incelenmelidir.^{2,10}

LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Klinik bulgular ile metabolik miyopatiden şüphelenilen bir olguda yapılması gerekli laboratuvar testleri Tablo 3'te görülmektedir. İlk aşamada istenecek en önemli testler; serum elektrolitleri, glikoz, ürik asit, serum keton, serum miyogloblin düzeyi, kas enzimlerinden laktat dehidrogenaz (LDH), CK, AST (SGOT), ALT (SGPT), aldolaz düzeyleri, plazma laktat, pirüvat düzeyleri, plazma veya kan acilkarnitin düzeyleridir. Miyogloblinüri mevcut ise kan-üre-serum (BUN), kreatinin, kalsiyum, potasyum ve fosfat düzeyleri incelenmelidir. İdrarda ise miyogloblin, keton, dikarboksilik asitler, açilglisinler ve organik asitlerin düzeyleri belirlenmelidir. CK düzeyi, istirahatte glikojen metabolizması bozukluklarında yüksek olabilirken, CPT 2 eksikliği olan hastalarda normal olabilir. Bu nedenle, CK düzeyi mutlaka istirahatte ve akut ataklar sırasında bakılmalıdır. CK düzeyi yüksekliği LDH düzeyinin normal olması ile birlikte ise LDH eksikliği düşünülmelidir. Tam kan sayımı ve retikülosit sayısı, fosfofruktokinaz eksikliğinde gözlenen hemolitik anemi bulgularını gösterebilir. Rabdomiyoliz şüphelenilen hastalarda mutlaka idrar ve kan miyogloblin düzeyi bakılmalıdır. Akut miyogloblinüri esnasında genellikle hipokalsemi olurken, böbrek yetmezliği gelişmişse hiperkalsemi gözlenebilir. Bu hastalarda, serum kreatinin, potasyum, fosfat ve ürik asit (miyojenik hiperürisemi) düzeyleri de artmış olabilir. Kan laktat ve pirüvat düzeyleri mitokondrial miyopatilerde artarken, bu hastalarda metabolik defektin olduğu basamak hakkında bize bilgi verebilir.

İlk basamak testler yapıldıktan sonra, daha ileri özel testlere geçilebilir. İskemik egzersizi kullanan fonksiyonel testler kullanılabilir (Tablo 4). Daha ileri testler, şüphelenilen hastalık grubuna göre planlanır ve değerlendirilir. Yağ asidi oksidasyon bozukluğu düşünülen hastalarda, akut metabolik krizler esnasında değerlendirilmesi daha fazla önem taşıyan, plazma serbest ve total karnitin düzeyleri,

TABLO 3: Şüpheli metabolik miyopatilerde laboratuvar araştırmaları.¹

Genel Arařtırmalar	
• Kan	<input type="checkbox"/> Kreatin kinaz (CK): İstirahatte ve metabolik kriz boyunca <input type="checkbox"/> Tam kan sayımı (CBC) <input type="checkbox"/> Glikoz, elektrolitler <input type="checkbox"/> Kalsiyum, potasyum, fosfat, BUN, kreatinin (miyoglobininuri mevcut ise) <input type="checkbox"/> Laktat, pirüvat, laktat/pirüvat oranı <input type="checkbox"/> Laktat dehidrogenaz (LDH) <input type="checkbox"/> Transaminazlar (SGOT, SGPT) <input type="checkbox"/> Karnitin (serbest, total, serbest/total oranı) <input type="checkbox"/> Keton <input type="checkbox"/> Miyoglobin <input type="checkbox"/> Ürik asit
• İdrar	<input type="checkbox"/> Miyoglobin <input type="checkbox"/> Keton
Özel arařtırmalar	
• Kardiyak İnceleme	<input type="checkbox"/> Elektrokardiyogram (EKG) <input type="checkbox"/> Ekokardiyogram (EKO)
• Lipid metabolizma bozuklukları	<input type="checkbox"/> Plazma karnitin (serbest, total, serbest/total oranı) <input type="checkbox"/> Kan açilkarnitin profili <input type="checkbox"/> Kan serbest yağ asitleri <input type="checkbox"/> Kan glikoz, amonyak <input type="checkbox"/> Kan ve idrar ketonları <input type="checkbox"/> Kan serbest yağ asidi/keton oranı <input type="checkbox"/> İdrar dikarboksilik asitler, açilglisinler ve organik asitler <input type="checkbox"/> Cilt fibroblast kültüründe enzim çalışmaları <input type="checkbox"/> Kas biyopsisinde histolojik inceleme ve enzim çalışmaları <input type="checkbox"/> EMG, sinir iletim çalışmaları <input type="checkbox"/> Biyokimyasal ve moleküler çalışmalar
• Glikolitik-glikojenolitik defektler	<input type="checkbox"/> Tam kan sayımı (CBC), bilirubin <input type="checkbox"/> İskemik ön kol egzersiz testi <input type="checkbox"/> EMG, sinir iletim çalışmaları <input type="checkbox"/> Cilt-kas biyopsisinde histolojik inceleme ve enzim çalışmaları <input type="checkbox"/> Biyokimyasal ve moleküler çalışmalar
• Mitokondrial defektler	<input type="checkbox"/> Diğer sistem incelemeleri (örneğin; endokrin, kardiyak) <input type="checkbox"/> Laktat, pirüvat, laktat/pirüvat oranı (kan, beyin-omurilik sıvısı)
• İdrar organik asitler	<input type="checkbox"/> Manyetik rezonans spektroskopisi (kas, beyin) <input type="checkbox"/> Cilt-kas biyopsisinde histolojik inceleme ve enzim çalışmaları <input type="checkbox"/> Biyokimyasal ve moleküler çalışmalar

serum serbest yağ asitleri ve ketonlar, serum acil-karnitinler ve idrarda organik asitler, açilglisinler mutlaka belirlenmelidir. Hipoketotik hipoglisemi lipid metabolizması bozukluklarını desteklemektedir. Akut metabolik bir atakta bulunmayan hastalarda bu testler normal bulunursa, yoğun bakım şartlarında yapılacak açlık testi veya ateşli bir hastalık esnasında testlerin tekrarında anormal metabolitler tespit edilebilir. Çok uzayan açlık testleri hastayı ölüme götürebilen akut metabolik ataklara sokabilir, bu nedenle dikkatle yapılmalıdır. Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında genellikle total karnitin düzeyleri ve serbest karnitin düzeyleri düşük, serbest karnitin/total karnitin oranı düşük veya normaldir. Ancak, CPT 1 eksikliğinde, uzun zincirli yağ asitlerinin karnitine esterifikasyonunda bozukluk olmasına bağlı olarak, total karnitin düzeyi normal veya artmış, serbest karnitin düzeyi yüksek ve serbest karnitin/total karnitin oranı yüksek olarak tespit edilebilir. Kan açilkarnitin düzeyleri, lipid metabolizması bozukluklarının tipini belirlemede yardımcı olabilir. Açilglisinler, yağ asidi oksidasyon bozukluklarının bazılarında idrarda küçük miktarlarda gözlenebilir. İdrar organik asit analizinde dikarboksilik asidüri, özellikle mitokondrial beta oksidasyon döngüsünün doğumsal metabolik hastalıklarında [orta zincirli acil-KoA dehidrogenaz (MCAD), çok uzun zincirli acil-KoA dehidrogenaz (VLCAD), kısa zincirli acil-KoA dehidrogenaz (SCAD), uzun zincirli 3-hidroksi acil-KoA dehidrogenaz (LCHAD)/üç işlevli protein, elektron transfer flavoprotein (ETF) ve ETF-dehidrogenaz (glutarik asidüri tip II) eksiklikleri] gözlenir ve atılan dikarboksilik asitlerin tipi özel metabolik bozukluğun tanımlanmasında yardımcı olabilir. Dikarboksilik asidüri karnitin döngüsünün doğumsal metabolik bozukluklarında (CPT 1, CPT 2, translokaz eksikliği, karnitin transport bozukluğu) gözlenmeyebilir.

Son olarak, elektromiyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri, kas ve doku biyopsilerinin histolojik incelemesi, enzim ve moleküler çalışmaları tercih edilebilir. EKG, EKO ve MRG yöntemleri ikincil organ tutulumlarının tespitinde yardımcı olabilir. İğne EMG,

TABLO 4: İskemik ön kol egzersiz testi yapılışı ve yorumlanması.

	Laktat	Pirüvat	Amonyak
Normal	3-4 x artış	3-4 x artış	3-5 x artış
Glikolitik/glikojenolitik defektler	Artış yok veya < 2 x artış	Artış yok veya < 2 x artış	Normal
Yağ asidi oksidasyon defektleri	Normal	Normal	Normal
Miyoadenilat eksikliği	Normal	Normal	Artış yok
Mitokondrial hastalıklar	Normal veya artış	Normal veya artış	Normal

- Yüzeysel antekubital bir vene, tercihan kullandığı eli tarafındaki koldan, kan örnekleri almak için kateter takılır.
- Hastadan en az 20 dakika süren istirahat sonrası kreatinin kinaz, laktat, pirüvat ve amonyak seviyelerini belirlemek için kan örnekleri alınır.
- Tansiyon aletinin manşonu ön kol ve üst kola yerleştirilir ve sistolik kan basıncının en az 20 mmHg üzerine şişirilir.
- İki saniyede bir maksimum güçle 30 kez(kol yorulana kadar) elde bir top veya havlunun sıkılıp açılması istenir.
- Sonrasında manşonlar gevşetilir ve 1, 2, 3, 5 ve 10. dakikalarda, serum laktat, pirüvat ve amonyak değerlerini belirlemek için kan örnekleri alınır.

miyofosforilaz, asit maltaz ve dalları kırıcı (debrancher) enzim eksikliğinde miyotonik değişiklikler gösterebilir. Genelde, EMG'de kısa süreli, düşük amplitüdü motor ünite aksiyon potansiyelleri gözlenir. Kas biyopsisi örnekleri, elektron mikroskop ve immünohistokimyasal boyalar kullanılarak incelenmelidir. Mikroskopik inceleme ile glikojen veya lipid birikimi olup olmadığı veya kırmızı-dağınık (ragged-red) liflerin varlığı araştırılmalıdır. Lökosit, eritrosit, fibroblast, karaciğer ve kas dokularında biyokimyasal olarak enzim aktiviteleri ölçülebilir. Moleküler çalışmalar yapılarak özel mutasyonlar belirlenebilir.^{1,2}

TEDAVİ

Rabdomiyoliz ve miyoglobinin görülen, şiddetli, yorucu egzersizi tolere edemeyen hastalarda; yorucu egzersiz mutlaka kısıtlanmalıdır. Glikojen depo hastalığı Tip V (McArdle hastalığı, miyofosforilaz eksikliği) ve kas fosfofruktokinaz enzim eksikliğinde, ketojenik diyetin yararlı olabileceği ile ilişkili çalışmalar vardır.^{11,12,15} Yine miyofosforilaz eksikliğinde, yüksek proteinli diyetin ve egzersizden hemen önce alınan fruktoz ya da glikozun yararlı olabileceği bildirilmiştir. Kısa süreli, yoğun egzersize toleransın iyi olduğu, ancak uzayan egzersizleri tolere edemeyen grupta, özellikle yağ asidi oksidasyon bozuklukları, mutlaka miyopatiyi tetikleyen açlık ve uzayan (özellikle 30 dakikadan uzun)

egzersizden kaçınılmalı ve enfeksiyonlardan korunmalıdır. Bu grupta, akut atakta katabolizmayı önlemek için intravenöz glikoz desteği verilmelidir. Özellikle diyetteki uzun zincirli yağ asitlerine sınırlama getirilmeli ve orta zincirli yağ asidi desteği artırılmalıdır. Karnitin desteği, karnitin eksikliklerinde önerilirken, uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında aritmileri uyurabileceği nedeni ile uzun dönemli tedavide önerilmez.

Yorgunluk ve hipotoni ile ortaya çıkan miyopatilerden karnitin transport defeklerinde karnitin desteği (100 mg/kg/gün) mutlaka verilmelidir. ETF ve ETF-dehidrogenaz (glutarik asidüri tip II) eksikliklerinde, flavin adenin dinükleotid (FAD) kofaktörünün prekürsörü olan, riboflavin günde 3 kez 50-100 mg/kg/gün dozunda önerilmekte ve düşük yağlı diyet verilmelidir. Hipotoni nedeni olan karbonhidrat metabolizması bozukluklarından glikojen depo hastalığı (GDH) Tip III (Cori-Forbes), hipoglisemiye neden olduğundan, sık beslenme sağlanmalı ve proteinden zengin diyet verilmelidir. GDH Tip IV hastalarında siroza giden olguların bazılarında karaciğer transplantasyonu ile yarar sağlanmıştır. GDH tip II (Pompe hastalığı) ise yüksek protein, düşük karbonhidrat diyeti verilmesi ile birlikte, infantil başlangıçlı tip-te rekombinan DNA teknolojisi ile hazırlanan asit alfa-glikozidaz enzim (aglucosidase alfa) 15 günde bir verilerek solunum desteği verilmeksizin hasta-

ların yaşam sürelerini uzattığına dair çalışmalar vardır ve bu enzim FDA onayı alarak uygulanmaya başlanmıştır.¹³ Mitokondrial miyopatili hastalarda; vitamin E, alfa-lipoik asit gibi antiok-

sidanlar, ko-enzim Q10 ve riboflavin gibi elektron taşıyıcılar, kreatinin monohidrat gibi alternatif enerji kaynakları ve dikloroasetat gibi laktatı azaltıcı ajanlar tedavide verilir.^{14,15}

KAYNAKLAR

- Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol* 2000;22(2):87-97.
- Hoffman GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kohler SG, Mayatepek E. *Metabolic myopathies. Inherited Metabolic Diseases*. 1st ed. Philadelphia. Lippincott. Williams & Wilkins; 2002. p.238-63.
- Wahren J. Glucose turnover during exercise in healthy man and in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1979;28(Suppl 1):82-8.
- Guis S, Mattei JP, Cozzone PJ, Bendahan D. Pathophysiology and clinical presentations of rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine* 2005;72(5):382-91.
- Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerv* 2002;25(3):332-47.
- David WS. Myoglobinuria. *Neurol Clin* 2000;18(1):215-43.
- DiMauro S, Bruno C. Glycogen storage diseases of muscle. *Curr Opin Neurol* 1998;11(5):477-84.
- Kono N, Mineo I, Sumi S, Shimizu T, Kang J, Nonaka K, et al. Metabolic basis of improved exercise tolerance: muscle phosphorylase deficiency after glucagon administration. *Neurology* 1984;34(11):1471-6.
- Hale DE, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders: a new class of metabolic diseases. *J Pediatr* 1992;121(1):1-11.
- Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol* 2003;16(5):585-94.
- Busch V, Gempel K, Hack A, Müller K, Vorge M, Lochmüller H, et al. Treatment of glycolysis type V with ketogenic diet. *Ann Neurol* 2005;58(2):341.
- Swoboda KJ, Specht L, Jones HR, Shapiro F, DiMauro S, Korson M. Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogryposis: clinical benefit of a ketogenic diet. *J Pediatr* 1997;131(6):932-4.
- Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;149(1):89-97.
- Tarnopolsky MA, Raha S. Mitochondrial myopathies: diagnosis, exercise intolerance, and treatment options. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(12):2086-93.
- Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part II. *Pediatr Neurol* 2000;22(3):171-81.