

Perinatal Asfiksi İle Prezente Olan Nemalin Miyopatisi

A Nemaline Myopathy Presenting with Perinatal Asphyxia

Nisa Eda Çullas İlarıslan¹, Dilek Dilli², Nihan Hilal Hoşagaşı², Beril Talim³, Engin Demir⁴, Ayşe Aksoy⁵, Ayşegül Zenciroğlu², Nurullah Okumuş²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Genel Poliklinik

² Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı

³ Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Pediatrik Patoloji Bilim Dalı

⁴ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

⁵ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Nemalin miyopatisi değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan veya yavaş ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterize, nadir görülen herediter bir nöromusküler hastalıktır. Klinik bulgular esas olarak yaygın kas güçsüzlüğü ve hipotoni ile ilişkilidir. Hastalar ağır hipotoni nedeniyle asfiktik doğabilir. Hemen tamamında zamanla solunum ve beslenme yetersizliği gelişir. Uzun ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum, skolyoz, ayak deformiteleri ve eklem kontraktürleri gibi bulgular tabloya eşlik edebilir. Kesin tanı kas biyopsisinde Gomori trikrom boyasıyla kas liflerinde kırmızı-mor "çubuk" benzeri nemalin cisimciklerinin saptanmasıyla konulur. Bu yazıda perinatal asfiksi ile prezente olan ve kas biyopsisi ile nemalin miyopatisi tanısı alan bir yenidoğan olgu literatür bilgileri ışığında sunuldu.

Anahtar Sözcükler: *Asfiksi, Hipotoni, Nemalin Miyopatisi, Yenidoğan.*

Nemaline myopathy is a rare hereditary neuromuscular disease characterized by variable degree of non-progressive or slowly progressive generalized muscle weakness. Clinical features are mostly related with muscle weakness and hypotonia. Patients may present with birth asphyxia as a result of severe hypotonia. Respiratory insufficiency and feeding difficulty develop eventually in the majority of cases. Narrow and elongated face, high arched palate, pectus excavatum, scoliosis, foot deformities, and joint contractures may also be present. Definite diagnosis of Nemaline myopathy is possible by a muscle biopsy in which modified Gomori-trichrome stain indicates the presence of purple-red colored rod-like structures called "nemaline bodies" in the muscle fibers. Here a newborn who presented with birth asphyxia and diagnosed as nemaline myopathy with muscle biopsy is reported and discussed in the light of literature.

Key Words: *Asphyxia, Hypotonia, Nemaline Myopathy, Newborn.*

Nemalin miyopatisi (diğer adıyla nemalin rod miyopatisi) değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü ile karakterize nadir görülen bir konjenital, herediter ve nöromusküler hastalıktır. İlk kez 1963 yılında Shy ve Conen tarafından tanımlanmıştır (1). Hastalığın sıklığının 1/50.000 olduğu tahmin edilmektedir (2).

Konjenital miyopatiler heterojen bir grup nöromusküler hastalık olup sarkomerik proteinleri kodlayan çeşitli genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (3). Nemalin miyopatisi konjenital miyopatilerin sık görülen tiplerinden biridir (4). Bugün hastalık iyi tanımlanan bir antite olup hastalığın patogenezinden sorumlu çok sayıda gen defekti bildirilmiştir.

Klinik bulgular esas olarak yaygın kas güçsüzlüğü ve hipotoni ile ilişkilidir. Hastalar ağır hipotoni nedeniyle asfiktik doğabilir (5). Zamanla solunum

ve beslenme yetersizliği gelişir. Uzun ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum, skolyoz, ayak deformiteleri ve eklem kontraktürleri gibi bulgular eşlik edebilir (6). Kas biyopsisinde gomori-trikrom boyasıyla kas liflerinde kırmızı-mor cisimciklerin saptanması tanısaldır (2). Bu yazıda perinatal asfiksi ile prezente olan ve kas biyopsisi ile nemalin miyopatisi tanısı alan bir yenidoğan olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Olgunun dış merkezde, 23 yaşındaki gravida 3, parite 2, abortus 1, yaşayan 2 anneden 39. gebelik haftasında vajinal yolla 2500 gr ağırlığında mekoniumlu doğduğu öğrenildi. Bebeğin 1. ve 5. dk APGAR skorlarının sırasıyla 1 ve 5 olduğu bildirildi. Spontan solunumu olmaması nedeniyle doğum salonunda derin trakeal aspirasyon, pozitif basınçlı ventilasyon ve entübasyon uygulandığı öğrenilen hasta,

Geliş tarihi : 09.06.2015 • Kabul tarihi: 23.10.2015

İletişim

Uzm. Dr. Nisa Eda Çullas İlarıslan

Tel: 0 312 595 57 63

Faks: 0 312 319 14 40

E-posta: md.eda@hotmail.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Dikimevi/Cebeci- Ankara 06100

postnatal 2. gününde, yenidoğan yoğun bakım ünitemize mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) ve perinatal asfiksi ön tanılarıyla entübe halde kabul edildi. Düzenli gebelik takibi yapılan annenin; rutin ultrasonografide azalmış fetal hareketler, polihidramniyoz ve eklem kontraktürü görülmemiştir. Doğuma kadar fetal kalp hızı monitorizasyonunda fetal bradikardi tesbit edilmemiştir. Doğum esnasında perinatal asfiksiye yol açabilecek uterin rüptür, plasental dekolman veya umbilikal kord prolapsusu gibi bir komplikasyon bildirilmemiştir. Anne doğum sonrasında sorgulandığında gebeliğin son iki gününde bebek hareketlerinin azaldığını fark ettiğini belirtti. Anne-baba arasında üçüncü derece akrabalık olduğu ve ailede bilinen kas hastalığı öyküsü olmadığı öğrenildi.

İlk muayenede yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde belirgin azalma, her iki elde ulnar deviasyon, göğüs deformitesi ve yüksek damak dikkati çekti. Dilde fasikülasyon izlenmedi.

Hastanın doğduğu merkezde umbilikal kord pH ile yaşamın ilk saatlerinde arter kan gazı ve kas enzimi ölçümlerinin yapılmadığı öğrenildi. Postnatal ikinci günde kliniğimizde yapılan laboratuvar incelemelerinde kas enzimlerinde anlamlı yükseklik saptanmadı. Kreatin kinaz [(CK:550 U/L (N: 87-725 U/L), yaşamın ilk 72-100.saatinde)], laktat dehidrogenaz [(LDH:604 IU/L (N:170-580 U/L)] idi ve değerler günler içerisinde giderek geriledi (postnatal 4. gün CK:221 U/L, LDH: 401 IU/L). Hastanın hipotonisitesinin yanı sıra eşlik eden diğer bulguları nedeniyle yapılan tetkiklerinde; metabolik tarama testleri ve tiroid fonksiyonları normal olarak sonuçlandı. Oftalmolojik muayenede özellik yoktu. Ekokardiyografide dekstrocardi dışında patoloji saptanmadı. Kromozom analizi normal olup, tip 1 spinal musküler atrofi yönünden SMN1 geninde mutasyon saptanmadı.

Hipotonisitesi devam eden ve ventilatörden ayrılmayan hastanın ağzında ters V görünümü ve ekstremitelelerinde yaygın kontraktürler gelişti (Şekil-1). Postnatal yirminci günde sağ bacakta

kontraktüre ikincil femur kırığı oluştu ve atele alındı.

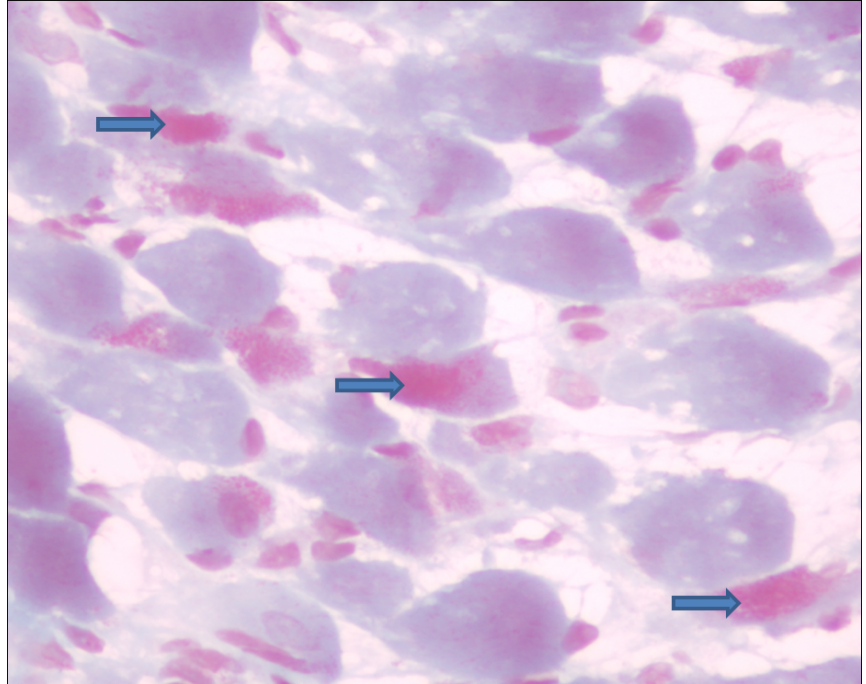
Hipotoni nedeninin aydınlatılmasına yönelik olarak yapılan kas biyopsisinde; kas lifleri arasında çap farkı ve gomori-trikrom boyasında nemalin cisimcikleri ile uyumlu birçok lifte

kırmızı-mor renkli birikimler saptandı (Resim-2). Kas biyopsisiyle nemalin miyopatisi tanısı alan hastadan genetik inceleme için kan örneği alındı ancak teknik nedenlerle test yapılamadı.

Solunum, enfeksiyon kontrolü ve beslenme yönünden destek tedavileri ve-



Şekil-1: Olgunun fiziksel görünümü. Uzun ince yüz, ağızda ters "V" görünümü, kurbağa pozisyonu, ekstremite kontraktürleri görülmekte.



Şekil-2: Kas biyopsisi. Gomori trikrom boyası ile çok sayıda kırmızı-mor renkli birikimler (nemalin rodlar).

rilen hastanın takibinde trakeostomi ve gastrostomi açıldı. Ventilatör bağımlılığı devam eden hasta postnatal yedinci ayda pnömoni ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Nemalin miyopatisi; özellikle yüz, boyun ve gövde fleksör kasları, ayak dorsifleksör kasları ve parmak ekstensör kaslarını tutan; yaygın hipotoni ve kas güçsüzlüğü ile karakterize bir konjenital miyopatidir (1,6). Kas güçsüzlüğü her ne kadar yaygın olsa da solunum kasları gibi bazı kaslardaki güçsüzlük daha belirgin olabilmektedir (7). Hastalar hipotoniye bağlı ciddi solunum ve beslenme yetersizliği bulguları gösterirler. Aynı zamanda bizim olgumuzda olduğu gibi uzun ince yüz, yüksek damak, pektus ekskavatum, skolyoz, ayak deformitesi ve eklem kontraktürleri görülebilir (6).

Hastalığın tanısında öncelikle detaylı bir öykü alınmalıdır. Tüm konjenital miyopatilerde olduğu gibi gebelikte azalmış fetal hareketler; fetal ultrasonografide polihidramniyoz, eklem kontraktürleri, fetal bradikardi; prematür doğum, doğum asfiksisi, malprezentasyon, soygeçmişte aile öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık sorgulanmalıdır. Fizik incelemede özellikle proksimal kaslarda daha belirgin olan yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma ve hastalığa ilişkin önceden bahsedilen klinik bulgulara dikkat edilmelidir. Laboratuvar incelemelerinde serum CK düzeyi normal veya hafif yükselmiştir (2,7,8). Ancak, konjenital miyopatili hastalarda perinatal asfiksi riskinin artmış olduğu ve asfiktik yenidoğanlarda yüksek CK düzeyleri ile karşılaşılabileceği unutulmamalıdır. Olgumuzda, perinatal asfiksi öyküsü mevcut olmasına rağmen, hipotonisinde düzelme görülmemesi ve ek fizik muayene bulgularının saptanması nedeniyle konjenital miyopati ön tanısı düşünüldü.

Nemalin miyopatili hastalarda elektromiyografi (EMG) bulguları üç yaş öncesinde hafif miyopatik patern göstermekte olup özellikle ilk aylarda uygulanması teknik olarak çoğu kez mümkün değildir (2). Olgumuzda da bu nedenle EMG yapılmadı.

Hipotonik bir yenidoğan bebekte konjenital miyopati tanısı; klinik bulgular ile birlikte; normal ya da hafif yüksek CK düzeyleri ve kas biyopsisindeki karakteristik histopatolojik özellikler ile konulur (9,10). Yunanca “ıplik” anlamına gelen “nema” kelimesinden türeyen nemalin miyopatisi, konjenital miyopatiler içinde patogenezi en iyi anlaşılmış olanıdır. Nemalin miyopati, kas liflerindeki sarkomerik ince filamanların bileşenlerini kodlayan genlerin (alfa ve beta tropomiyozin, troponin T, nebulin ve alfa aktinin) veya sarkomerik ince filamanların yapım ve yıkımından sorumlu olan proteinlerin defektleri sonucunda ortaya çıkar (4). Hastalıkla ilişkili genler ince filamanın kontraktil aparatını kodlamakta olduğu için bir ince filaman hastalığı olarak kabul edilmektedir (10). Çok ağır etkilenen kasların biyopsisinden kaçınılması ve birden fazla örnekleme yapılması önerilmektedir. Işık mikroskopunda gomori-trikrom boyamasında “nemalin rod (çubuk)” cisimcikler görülür (1). Bu boyama ile çubuklar mavi-yeşil olan miyofibriller alanda kırmızı renkte boyanırlar. Bu çubukların miyofibriller arasındaki dağılımı rastgele olmakla birlikte sıklıkla sitoplazma içinde subsarkolemmal alanda ve nükleus etrafında; nadiren de nükleus içinde yer alırlar. Klasik hematoksilin-eozin boyasıyla görülmezler. Biyopside saptanan çubuk sayısı ile klinik şiddet arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (11). Bazen, yenidoğanlarda olduğu gibi, liflerin çok küçük olduğu durumlarda ışık mikroskopisinde nemalin rod cisimcikleri fark edilemeyebilirler. Bu gibi durumlarda elektron mikroskopide elektron dens çubuklar şeklinde izlenirler (12). Bu çubuklar Z-diskler ile yapısal devamlılık göstermekte olup disklerin kalınlığında artışa neden olurlar. Aynı zamanda tip 1 lif hakimiyeti ve asit fosfataz aktivitesinde artış görülebilir. Asit fosfataz aktivitesindeki artış, lizozomal enzim aktivasyonu ve hücresel yıkımı tetikleyen bir dejeneratif süreci düşündürür (6). Olgumuzda da hipotoni nedeninin aydınlatılmasına yönelik olarak yapılan kas biyopsisinde kas lifleri arasında çap farkı mevcut olup, gomori-trikrom boyasında birçok lifte nemalin rodla uyumlu kırmızı-mor renkli birikimler saptandı.

Hastalık, ENMC (European Neuromuscular Center) Uluslararası Nemalin Miyopatisi Konsorsiyum'u tarafından altı klinik kategoriye ayrılmıştır (13). Alt gruplar klinik bulguların başlangıç zamanı ve klinik tutulumun derecesi dikkate alınarak tanımlanmıştır: 1) Ağır konjenital form 2) Orta şiddetli konjenital form 3) Tipik form 4) Çocukluk çağında başlayan hafif form (Juvenil Form) 5) Erişkin form (sıklıkla HIV veya monoklonal gammopati ile ilişkili) 6) Diğer formlar (ör: oftalmopleji, kardiyomiyopati).

Ağır konjenital form olguların %16'sını oluşturur ve en ağır tiptir (2). Doğumda spontan hareketler ve solunum yoktur. Kontraktürler ve konjenital kırıklar olabilir. Bu formun diğer önemli özellikleri yüksek damak, kardiyomiyopati ve oftalmoplejidir. Ara konjenital formda (%20) ise doğumda spontan solunum ve hareket mevcuttur. Hastalar erken çocukluk çağında solunum cihazına ihtiyaç duyar, oturamaz, yürüyemezler ve kontraktürler hastalığın erken evresinde oluşmaya başlar. Solunum yetmezliği veya pnömonilere bağlı olarak yaşamın ilk hafta veya aylarında ölüm sıklığıdır (10). Tipik form (%46) en sık görülen formdur. Erken çocukluk çağında boyun fleksörlerinde, bulbar, fasiyal ve solunum kaslarında güçsüzlük ile karakterizedir. Distal kas tutulumu da hastalığın geç döneminde tabloya eklenir ve motor gelişim basamakları gecikir. Juvenil formda ise fasiyal tutulum görülmez, diğer bulgular tipik form ile örtüşür. Hastalığın erişkin dönemde tanımlanmış formunun yanı sıra kardiyomiyopati, oftalmopleji ile seyreden formu da mevcuttur. Bizim olgumuz perinatal asfiksiden etkilenmişti ve doğumdan itibaren belirgin hipotonisi mevcuttu. Takibinde kontraktüre ikincil femur kırığı gelişmesi nedeniyle ağır konjenital form olarak kabul edildi. Bu hastalarda ileri yaşlarda kardiyomiyopati gözlenebilir. Olgumuzda kardiyomiyopati bulgusu yoktu ve saptanan dekstrokaridin koinsidental olduğu düşünüldü.

Nemalin miyopatinin moleküler olarak tanımlanmış tüm formları otozomaldır; çoğu kez otozomal

resesif, nadiren de otozomal dominant geçiş göstermektedir. De novo dominant mutasyonlar da bildirilmiştir (4,7). Hastalık ile ilgili olarak şu ana kadar tanımlanmış on adet gen defekti ve bu genler ile ilgili çok sayıda mutasyon bulunmaktadır (14). Gen defektlerinin hepsi sarkomerin ince filamanlarındaki proteinlerde yer almaktadır. Bu genler *TPM3* (alfa-tropomiyozin) (NEM 1), *NEB* (nebulin) (NEM2), *ACTA1* (alfa-aktinin) (NEM3), *TPM2* (beta-tropomiyozin) (NEM4), *TNNT1* (troponin T) (NEM5), *KBTD13* (BTB domain-protein 13) (NEM6), *CFL2* (kofilin 2) (NEM7), *KLHL40* (Kelch-benzeri-40) (NEM8); *KLHL41* (Kelch benzeri-41) (NEM9) ve *LMOD3* (Leiomodin 3) (NEM10)'dur. Genetik olarak test edilen olguların yarısını *NEB* gen mutasyonları, %20'sini *ACTA1* gen mutasyonları oluşturmaktadır (5). Hastalığın genetik heterojenitesi ve

özellikle *NEB* geninin büyük olmasından dolayı olguların tümüyle genetik incelemesi mümkün olmamıştır. Ancak, yeni kuşak teknolojiler ile daha detaylı inceleme imkanı sağlanmaktadır. Literatürde *TPM3* geninde normalde görülen otozomal dominant kalıtım haricinde resesif kalıtılan Türk olgular bildirilmiştir (15). Mutasyon saptanan olguların ailelerinde de genetik tarama ve annenin sonraki gebeliklerinde prenatal tanının yapılması önerilmektedir. Olgumuzun genetik analizi yurtdışına gönderildi ancak teknik nedenler ile yapılamadı.

Hastalığın kesin tedavisi mevcut olmayıp, diğer konjenital miyopatilerde olduğu gibi destek tedavileri söz konusudur (16). Multidisipliner bir yaklaşım ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve yaşam süresinin uzatılması amaçlanır. Bu amaçla solunum desteğinin sürdürülmesi, alt solunum yolu

enfeksiyonlarının agresif tedavisi, ağızdan beslenme mümkün değilse nazogastrik sonda ile veya gastrostomi yoluyla yeterli kalori desteğinin verilmesi, skolyoz veya eklem kontraktürü varlığında ortopedi danışımı ve fizik tedavi desteği önerilmektedir. Tüm hastalarda kardiyak değerlendirme yapılması gerekmektedir, çünkü takipte kardiyomiyopati ve kor pulmonale gelişen az sayıda olgu mevcuttur (17). Hastamızda da bu basamakların hepsi uygulandı.

Sunulan olguda başlangıçta MAS ve perinatal asfiksi düşünülmeyle birlikte öykü, klinik bulgular ve kas dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi ile nemalin miyopatisi tanısı konuldu. Bu olgu vesilesiyle perinatal asfiksi ön tanısıyla izlenen hastalarda sebat eden yaygın hipotoni varlığında konjenital miyopatilerin de akılda tutulması gerektiği vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

- Shy GM, Engel WK, Somers JE et al. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. Brain. 1963; 86:793-810.
- North KN, Ryan MM, Pagon RA; et al; editors. Nemaline Myopathy. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 2002 Jun 19 [updated 2014 Sep 18].
- Piteau SJ, Rossiter JP, Smith RG et al. Congenital myopathy with cap-like structures and nemaline rods: case report and literature review. Pediatr Neurol. 2014; 51:192-197.
- Marttila M, Hanif M, Lemola E et al. Nebulin interactions with actin and tropomyosin are altered by disease-causing mutations. Skelet Muscle. 2014;4:15.
- Kawase K, Nishino I, Sugimoto M et al. Hypoxic ischemic encephalopathy in a case of intranuclear rod myopathy without any prenatal sentinel event. Brain Dev. 2015;37:265-269.
- Youssef NC, Scola RH, Lorenzoni PJ et al. Nemaline myopathy: Clinical, histochemical and immunohistochemical features: Arq Neuropsiquiatr. 2009; 67:886-891.
- Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ et al. Nemaline myopathies. Semin Pediatr Neurol. 2011;18:230-238.
- Jain D, Sharma MC, Sarkar C et al. Congenital myopathies: a clinicopathological study of 25 cases. Indian J Pathol Microbiol. 2008;51:474-480.
- Gurgel-Giannetti J, Reed UC, Marie SK et al. Rod distribution and muscle fiber type modification in the progression of nemaline myopathy. J Child Neurol. 2003; 18: 235-240.
- Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM et al. Congenital myopathies: an update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012; 12:165-74.
- Malfatti E, Lehtokari VL, Böhm J et al. Muscle histopathology in nebulin-related nemaline myopathy: ultrastructural findings correlated to disease severity and genotype. Acta Neuropathol Commun. 2014; 12:2:44.
- Yin X, Pu CQ, Wang Q et al. Clinical and pathological features of patients with nemaline myopathy. Mol Med Rep. 2014;10:175-82.
- Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Report of the 83rd ENMC International Workshop: 4th Workshop on Nemaline Myopathy, 22-24 September 2000, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2001;11:589-595.
- Nowak KJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C et al. Clinical utility gene card for: Nemaline myopathy. Eur J Hum Genet. 2015; Feb 25. doi: 10.1038/ejhg.2015.12.
- Lehtokari VL, Pelin K, Donner K et al. Identification of a founder mutation in TPM3 in nemaline myopathy patients of Turkish origin. Eur J Hum Genet. 2008;16:1055-1061.
- Wang CH, Dowling JJ, North K et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. J Child Neurol. 2012;27:363-382.
- Nagata R, Kamimura D, Suzuki Y et al. A case of nemaline myopathy with associated dilated cardiomyopathy and respiratory failure. Int Heart J. 2011;52:401-405.