



# GENÇ MERAKLILAR İÇİN PEDIATRİK NÖROMUSKÜLER HASTALIKLAR KURSU

3-4 MART 2023

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KOŞUYOLU HASTANESİ, KADIKÖY, İSTANBUL

*Bu kurs bir Yeditepe Üniversitesi Translasyonel Tıp Uygulama ve  
Araştırma Merkezi faaliyetidir.*



## KAS BİYOPSİSİNDE TEMEL PRENSİPLER

### Dr. Beril Talim

Kas biyopsisi bazı nöromusküler hastalıklarda kesin tanı veya tanıya yardımcı/yol gösterici bulguları verebilir, yeni hastalıkları tanımlama ve hastalıkların patogenezini aydınlatmada yararlı olabilir, ayrıca bilimsel araştırmalar için önemli bir kaynaktır. Uygun zamanda, uygun yerden, uygun şartlarda alınarak laboratuvara gönderilen kas biyopsisinde musküler distrofi, konjenital miyopati, metabolik miyopati (bazı glikojen ve lipid metabolizması bozuklukları, mitokondriyal miyopati), miyofibriler miyopati ve inflamatuvar miyopati tanısı konulabilir. Ayrıca spinal musküler atrofi ve nöropati gibi hastalıklarda, kas dokusunda nörojenik etkilenmeye ikincil değişiklikler de saptanabilir.

Kas biyopsisi kronik bir hastalık durumunda, orta derecede etkilenmiş bir kastan yapılmalıdır. Çocukluk çağında sıklıkla vastus lateralis kası tercih edilmektedir. Biyopsi bölgesinde yakın zamanda travma, EMG, intramusküler enjeksiyon, aşı, cerrahi gibi uygulamalar olmadığından emin olunmalıdır. Dermatomiyozit gibi yama tarzında tutulum görülen hastalıklarda etkilenen bölgeden biyopsi yapılması histopatolojik tanı şansını artırır.

Biyopsi sırasında dokuya hasar verilmemesi önemlidir. Lokal anestezi enjeksiyonunun doğrudan kas içine yapılması, biyopsi sırasında koter kullanılması, dokunun klemp ile sıkıştırılması ve fazla gerilmesinden kaçınılmalıdır. Alınan dokunun en az 7-8 mm çapında, tüm çalışmalar için yeterli büyüklükte çizgili kas dokusu olduğundan emin olunmalıdır. Biyopsisi serum fizyolojik ile nemlendirilmiş gazlı bez arasında, bir petri kutusunun içinde hemen patoloji laboratuvarına ulaştırılmalıdır. Süre 15-20 dakikayı geçecekse, buz aküsü veya buz dolu termos içinde gönderilmesi tercih edilir. Hastanın sevk edilemediği, biyopsinin şehirlerarası iletilmesi gerektiği durumlarda laboratuvarдан öğrenilecek şartlar doğrultusunda, biyopsi sıvı nitrojende dondurularak kuru buz içinde gönderilmelidir. Biyopsi ile birlikte mutlaka hastanın ön tanısını da içeren klinik epikriz de gönderilmelidir.

Laboratuvarda kas biyopsisi sıvı nitrojende soğutulmuş izopentanda dondurulur, -80°C'de saklanır. Dokunun bir kısmı gereğinde biyokimyasal (örn. Mitokondriyal miyopatilerde solunum zinciri enzim analizi gibi) ve moleküler (örn. mtDNA veya dokudan mRNA analizi gibi) incelemeler için kullanılabilir.



Kas biyopsilerine rutin olarak yapılan histokimyasal boyamalar ile kas lifleri ve interstisyumdaki değişiklikler saptanır. İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan antikorlar ile kas dokusunda ilgili proteinin varlığı, eksikliği ve yerleşimi ortaya konur. Özellikle sarkolemma ve ekstraselüler matris proteinlerine karşı antikorlar musküler distrofilerin tipinin belirlenmesinde, distrofin, merozin, vb. gibi protein eksikliklerinin gösterilmesinde en önemli yöntemdir.

Mikroskopik değerlendirmede verilen histopatolojik tanı moleküler incelemeleri tek bir gene veya o histopatolojik bulguya neden olan birden fazla gene yönlendirebilir. Mitokondriyal miyopatilerde biyopside ışık mikroskopik bulgu görülmemesi tanıyı dışlamaz; donmuş dokudan solunum zinciri biyokimyasal analizi yapılması sonraki inceleme olabilir.

Histopatolojik bulguların klinik bulgular ve moleküler inceleme sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu üç grup arasında uyumsuzluk varsa her biri yeniden gözden geçirilmeli, olası etkenler açısından değerlendirilmelidir.



## NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARDA MOLEKÜLER TANIDA TEMEL PRENSİPLER

Doç. Dr. Büşranur Çavdarlı

Nöromusküler hastalıklar çoğunlukla çocukluk yaş grubu veya genç erişkinlikte başlayan klinik ve genetik heterojeniteye sahip hastalıklardır. Birçok alt grubu olan nöromusküler hastalıklar tek başlarına nadir olmasına rağmen bütün olarak değerlendirildiğinde azımsanmayacak oranda prevalansa sahiptirler. Yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olabilen bu hastalıklara karşı tedavi hedeflerinin geliştirilmesi ve önlenmesi için moleküler tanı elzemdir. Nöromusküler hastalıklarda moleküler tanı yaklaşımları sırasında hastalığın ön tanısının belirlenmesi ilk aşamada seçilecek yöntem açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca etyolojide yer alan moleküler mekanizmaların görülme sıklığına göre algoritmik test yaklaşımı moleküler tanıya ulaşmakta hız kazandırmaktadır. Örneğin Duchenne Musküler Distrofi ön tanısı ile başvuran bir hastanın moleküler tanısı için öncelikle *DMD* geninde en sık görülen mutasyon tipi olan (%65) kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) araştırılması gerekmektedir. CNV araştırılması için ise en doğru, güvenilir yöntem MLPA (Multiple Ligation Probe Amplification) yöntemidir. Eğer MLPA yöntemi ile herhangi bir mutasyon tespit edilemezse, daha nadir olan nokta mutasyonlarının değerlendirilebilmesi için *DMD* geni dizi analizi sıradaki yöntem olacaktır.

Yeni nesil dizileme gibi moleküler tanı yaklaşımlarının gelişmesi ve giderek kullanımının artması fenotipik olarak ayırt etmekte güçlük çekilen nöromusküler hastalıklarda moleküler tanı oranını ve hızını büyük ölçüde artırmaktadır. Özellikle genetik heterojeniteye sahip Limb-Girdle musküler distrofi, konjenital musküler distrofi ve myopati gibi hastalık gruplarında etyolojide yer alan birçok genin bir arada dizilenmesine olanak sağlaması nedeniyle yeni nesil dizileme temelli gen panelleri sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak tek başına nükleer genlerdeki nokta mutasyonlarının veya delesyon- duplikasyon gibi CNV'lerin araştırılmasının yeterli olmadığı bazı hastalıklar olduğu da akılda tutulmalıdır. Hastanın klinikte değerlendirilmesi sırasında yakalanacak küçük bir ipucu ile moleküler tanı algoritması, mitokondriyel genom veya üçlü tekrar artışı ile seyreden hastalıklara doğru yönlenebilecektir.

Nöromusküler hastalıkların bilinen tüm kalıtım kalıpları ile kalıtıldığı bilinmektedir. Moleküler tanı yaklaşımları seçilmeden önce hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra aile ağacı ile değerlendirilmesi doğru test seçimi açısından önemli bir diğer faktördür. Aile ağacında akraba evliliği görülmesi, benzer fenotipe sebep olan hastalıklardan otozomal resesif kalıtmı olan hastalığın ilk olarak araştırılmasını sağlayacaktır. Ya da ailede aynı veya benzer klinik bulgulara sahip birey varlığı veya cinsiyete özel hastalık görülmesi otozomal dominant veya X'e bağı hastalıklar için yol gösterici olacaktır.

Nöromusküler hastalıkların moleküler tanısı, hastanın klinik takibi, tedavi seçimi, yeni tedavilerin geliştirilmesi ve ailenin sağlıklı çocuk sahibi olmasını sağlayan preimplantasyon veya prenatal tanı seçeneklerine ulaşması için çok önemlidir.



## TEMEL ELEKTROFİZYOLOJİ

Prof. Dr. Ercan Demir

Elektrofizyolojik testler nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Özelleşmiş diğer bir çok testin yanında sinir iletim çalışmaları (SİÇ) ve iğne elektromiyografi (EMG) elektrofizyolojik testlerin çekirdeğini oluşturur. Bunlar öncelikle yapılabildiği en fazla tanınan bilgiyi sağlarlar. Sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG birbirlerini tamamlayıcı testler olup; SİÇ bulgularına göre iğne EMG planlanır ve yorumlanır. Elektrofizyolojik testlerin altında yatan nöromusküler hastalıklar hakkında verdiği kritik bilgilerle direkt tanı konularak tedavi yapılır ya da diğer laboratuvar testlerinin uygun ve etkili bir şekilde planlanmasını sağlar. Elektrofizyolojik testler klinik değerlendirmenin devamı olarak görülmelidir. Testler öncesinde hedefe dönük nörolojik muayeneyle anahtar klinik anormallikler tanımlanmalı ve ayırıcı tanı yapılmalıdır. Çok sayıda sinir ve kas arasında çalışılacak olanları belirleyip sayı azaltmak, tetkiki hem elektrofizyolog için pratik hem de hasta için daha kolay tolere edilebilir kılmaktadır. Her olguda incelemeler nörolojik muayene ve ayırıcı tanıya göre bireyselleştirilerek planlanmalı ve çalışma yapılırken elde edilen verilere göre gerekirse değiştirilebilmelidir. Elektrofizyolojik testlerin temel amacı nöromusküler hastalığın lokalizasyonunu yapabilmektir. Hastalığın lokalizasyonunu yaptıktan sonra ayırıcı tanı alanı belirgin ölçüde daralır. Hastalığın lokalizasyonu motor ünite bileşenlerine yapıldıktan sonra tutulumun gelişim süreci, niteliği, şiddeti, yaygınlığı ve ilerleyişi gibi daha ayrıntılı tanıya yardımcı bilgiler sağlanabilir. Sinir ileti çalışmalarında periferik sinirler incelenmektedir. Motor sinirlerde birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP), distal latans, ileti hızı ve geç yanıtlar gibi parametreler incelenir. Duyusal sinirlerde de duyu sinir ileti hızı, duyu aksiyon potansiyellerinin amplitüdü ve süresi gibi parametreler değerlendirilir. Periferik nöropati saptanırsa bunun yaygınlığı, duyu ve/veya motor tutulum, edinsel/genetik etyolojiye dair ipuçları ve patofizyolojik mekanizması örneğin akson kaybı veya demiyelizan olup olmadığı ve tutulumun şiddeti hakkında bilgi verir. Distal miyopatilerde veya proksimal miyopatinin ilerlemesiyle distal kasların da tutulumuna bağlı ileti hızı normalden düşük amplitüdü BKAP gözlemlenebilir. Hem sinir ileti çalışmalarındaki nöropatik tutulumun ileri analizi, hemde normal miyopatik tutulumun değerlendirilmesi amacıyla iğne elektromiyografi yapılır. İğne EMG'de giriş aktivitesi, istirahatte denervasyon potansiyelleri, miyotonik deşarjlar, miyokimik deşarjlar ve istemli kas sırasında motor ünite aksiyon potansiyellerinin (MÜP) analizi ve katılım paterni gibi parametreler değerlendirilir. Elektrofizyolojik testlerin sonuçları klinik sorunla ilişkili olmalı yani mutlaka klinik-elektrofizyolojik korelasyon kurulmalıdır.



## Juvenil Miyasteni (JM)

Motor son plak bileşenlerine karşı oluşan otoantikorlara bağlı gelişen sinaptik ileti bozukluğu ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Başlangıç yaşı, tutulum modeli, antikor çeşitleri ve timoma varlığına göre alt gruplara ayrılmaktadır. Klinik tabloda tekrarlayan kas aktivitesi veya yorulmakla artan güçsüzlük ana bulgudur. Genel olarak oküler ve yaygın olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. Oküler JM'de pitozis, diplopi ve oftalmopleji gelişebilir. Bulgular sabah normal ama akşam belirgin hale gelir. Anti AkRak (+)-yaygın JM'de oküler tutulumla ek ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğü ve solunum güçlüğü gelişebilir. Anti-MuSK Ak (+) yaygın JM'de bulber bulgular belirgindir.

Juvenil Miyasteni klinik şüphesi olan hastalarda antikor pozitifliği ve/veya anormal elektrofizyoloji ile kesin klinik tanı konulur. Juvenil Miyasteni'de semptomatik tedavide antikolinesterazlar kullanılır. Orta-ağır şiddetli olgularda başlangıçta, hafif şiddetli olgularda ise piridostigmine yanıt yoksa steroid verilebilir. Eğer steroide yanıt yoksa veya kesilemiyorsa azatiopürin eklenebilir. Azatiopürin etkili olmazsa diğer immünsupresanlardan biri veya ritüksimab denenebilir. Ritüksimab özellikle Anti-MuSK Ak (+) hastalarda etkili bulunmuştur. Timektomi kendiliğinden remisyonun düşük olduğu peri/post pubertal Anti AkRak (+) Juvenil Miyasteni olgularında tedavide düşünülebilir. Tedaviye dirençli Anti AkRak (+) Miyastenia Gravis'li olgular ekulizimab tedavisinden fayda görebilir. IgG'nin FcRn'e bağlanmasını önleyen Efgartigimod'un jeneralize miyastenili hastalarda denediği faz 3 çalışmasında etkili olduğu görülmüştür.

Miyastenik kriz tedavisinde ve dirençli olgularda IVIG veya plazma değişimi uygulanabilir.



## KREATİN KİNAZ YÜKSEKLİĞİ OLAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM

**Prof. Dr. Uluç Yiş**

Kreatin kinaz (CK), hücrelerin enerji metabolizmasında rol oynayan, 40.000 dalton molekül ağırlığında iki alt üniteden oluşan dimer yapısında bir enzimdir. Aktivitesi en yüksek kasta olup, kalp ve beyinde de bulunur. Artmış CK düzeyleri, sarkolemmal bütünlüğün bozulduğunu ve kas hasarını göstermektedir. Kalıtsal veya kazanılmış kas ve sinir hastalıkları, ilaçlar, fiziksel ekzersiz, travma, nöbetler, iyatrojenik işlemler, viral enfeksiyonlar, endokrin bozukluklar, maliy niteler, çölyak hastalığı, bağ doku hastalıkları ve kazanılmış veya kalıtsal metabolik hastalıklara bağlı CK yükselebilir. CK yüksekliği rastlantısal olabilir, her zaman klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. CK normal değeri toplumlara göre değişebilir. 2012 yılında Norveç'te 6904 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada kadınlarda ve erkeklerde üst limit sırasıyla 207 ve 367 U/L olarak belirlenmiştir. Nöromusküler hastalıklarda CK normal olabilir, önemli olan klinik bulgulardır. CK yüksekliğinde doğru tanının amacı, tedavi edilebilir, geri dönüşümlü nedenleri saptamak, gereksiz medikasyonları engellemek, genetik danışma vermek ve hastalığın prognozunu ve doğru izlem şemasını belirlemektir. Asemptomatik CK yüksekliğinde, klinik bulgu olmayıp serum CK düzeyi yüksektir. Sıklıkla yoğun fiziksel ekzersiz, kullanılan ilaçlar ve geçirilmiş enfeksiyonlara bağlıdır. Sıklıkla CK izlemde normale döner. Nöromusküler hastalıklarda ise sürekli ve yineleyen CK yüksekliği vardır. CK yüksekliğinde ileri incelemelere geçmeden önce izlemde CK'nın bir buçuk kat yüksek olduğundan emin olunmalıdır. Tanı ve takip süresince CK yüksekliği olan hastalara mutlaka maliy hipertermi önerileri verilmelidir. Semptomatik CK yüksekliğinde ise CK yüksekliği ile beraber klinik bulgular vardır. Günümüzde nöromusküler hastalıkların %50-60'ına tanı konmaktadır. Patolojik incelemeler çok değerli olmakla beraber genetik ve radyolojik incelemeler ön plana geçmiştir. CK'nın 3 kattan daha az yükseldiği, öyküde bir özelliğin olmadığı ve elektromiyografi bulguları normal olan hastalarda tanı zorken, CK'nın 3 kattan fazla yükseldiği, yaşı küçük ve elektromiyografide miyopati bulgusu olan hastaların tanı alma olasılığı daha yüksektir.



## KONJENİTAL MYOPATİLER

Uzm. Dr. Ayşe İpek Polat

Konjenital myopatiler klinik, genetik ve morfolojik olarak oldukça heterojen bir gruptur. Patolojide histokimyasal incelemeler ve elektron mikroskopisinin kullanılmasıyla yıllar önce kastaki yapısal değişiklikler tanımlanmaya başlanmıştır. Bazı yapısal bulguların, belirli fenotipik özelliklerle ilişkili olması ile geçmiş yıllarda “non-progresif myopatiler” olarak isimlendirilmiştir.

Sıklıkla neonatal/infantile dönemde hipotoni, kas güçsüzlüğü ile prezente olsa da, ilk bulgular juvenile veya erişkin çağda da görülebilir. Erken yaşta bulgu verenlerde solunum yetmezliği, beslenme zorluğu, fasyal ve bulbar yetmezlik, ptozis ve oftalmopleji diğer klinik bulgulardır.

Kas fibrillerinin kontraktıl matriks, eksitasyon-kontraksiyon çiftleri, T-tubuller, sarkoplazmik retikulum gibi yapıları etkilenmiştir, membran stabilitesi ise korunmuştur. Kasın patolojik incelemelerinde fibril boyut farklılıkları, undifferensiyasyon ve küçük/hipotrofik tip-1 fibril hakimiyeti, santral nukleus, tip-1 ve tip-2 fibril dağılım değişikliği konjenital myopati olgularında görülen bulgulardır. Nekrozis, inflamasyon ve distrofik değişiklikler beklenmez. Ama ileri derecede etkilenmiş kaslarda fibrosis görülebilir. Kas patolojik incelemelerindeki bulgulara göre konjenital myopatiler sınıflandırılır. Bunlar; nemalin myopatiler, kor myopatiler ve multiminikör hastalığı, sentronuklear myopatiler ve X-e bağlı myotubuler myopati, konjenital lif tip orantısızlığı ve diğerleridir.

Tüm konjenital myopatilerin klinik prevalansı 0.96-3.61/100000 olarak bildirilmiştir. Kor myopatiler (*RYR1* gen varyantları) en sık saptanan konjenital myopati alt tipi olup, nemalin myopatiler ikinci sıradadır.





En sık karşılaşılan konjenital myopatiye neden olan varyantların görüldüğü genler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

<b>Konjenital myopati alt tipi</b>	<b>Protein</b>	<b>Gen</b>
<b>Kor myopatiler</b>	Ryanodine receptor 1	<i>RYR1</i>
	Selenoprotein N1	<i>SEPN1</i>
<b>Nemalin myopatiler</b>	Sarcomeric thin filaments	<i>ACTA1, CFL2, KBTBD13, NEB, TNNT1, TPM2, TPM3</i>
<b>Konjenital lif tip orantsızlığı</b>		<i>ACTA1, MYH7, RYR1, SEPN1, TPM3</i>
<b>Sentronuklear myopatiler</b>	Myotubularin	<i>MTM1</i>
	Amphiphysin	<i>BIN1</i>
	Dynamamin 2	<i>DNM2</i>

Moleküler genetik alanındaki gelişmeler ile konjenital myopatilerle ilişkili 60 kadar sayıda gen tanımlanmıştır. Fenotipik özellikler, klinik bulgular, histopatolojik özellikler ve genetik özellikleri açısından değerlendirildiğinde konjenital myopatiler özellikle konjenital muskuler distrofiler, konjenital myastenik sendromlar, mitokondriyal-metabolik myopatiler ile örtüşebilmektedir.

Konjenital myopati klinik olarak tanınsa da genetik olarak kesin tanı konması nispeten zordur. Bir gen birçok klinik ve patolojik bulgulara yol açabilir. Belirli bir patolojik ve klinik özelliğe sahip olgularda altta yatan çok sayıda gen varyantsaptanabilir. Bu nedenle patolojik sınıflama ve genotipik özelliklere göre birlikte sınıflandırma yapılmaktadır.



## KONJENİTAL MUSKÜLER DİSTROFİLER

Doç.Dr. Özlem YAYICI KÖKEN

Genel prevalansının 100.000'de 0.6-0.9 olduğu tahmin edildiği Konjenital musküler distrofiler (KMD'ler), ambulasyonun kazanılmasından önce meydana gelen kas güçsüzlüğü, motor basamaklarda gecikme ve değişen derecelerde hipotoni ile tanımlanan ve kas patolojisinde distrofik değişiklikler ile karakterize edilen bir grup kalıtsal hastalıktır. LMNA ile ilişkili KMD'deki de novo dominant mutasyonlar ve daha ağır seyirli Kollajen 6 ile ilişkili bozuklukların bir kısmı dışında, KMD'lerin çoğu otozomal resesif bir modelde kalıttır. Çok sayıda gen - en az 35- KMD fenotiplerinden sorumlu olarak bildirilmiştir ve bu nedenle KMD'ler kalp/solunum kasları, merkezi sinir sistemi ve oküler yapıların farklı tutulumu ile geniş bir fenotip yelpazesi içerirler. Birkaç gendeki allelik mutasyonlar, KMD'ler ve limb-girdle musküler distrofileri (LGMD) arasında pragmatik bir sınır ile, ambulasyonun kazanılmasından önce veya sonra başlangıca neden olabilir. Coğrafi farklılıklar olmasına rağmen, en yaygın formlar kollajen 6 ilişkili (%12-19), distroglikanopatiler (%12-25), laminin-alfa 2 ile ilişkili distrofiler (%10-37) ve selenoprotein N ilişkili miyopati (%11.65). Fukuyama KMD bir alfadistroglikanopati alt grubu olarak Japonya'daki en yaygın formu temsil eder. Kreatin kinaz (CK) her zaman olmamakla birlikte genellikle yükselir. Son birkaç yılda birkaç yeni genin tanımlanması, KMD'lerin altında yatan hem klinik hem de moleküler spektrumu daha da genişletmiştir ve hastalıkların sınıflandırılmasında moleküler genomik özelliklerin ön plana çıkmasına neden olmuştur. Kapsamlı gen panelleri, vakaların yaklaşık %60'ında bir teşhise varılmasını sağlar; bu da hem yeni genlerin hem de şu anda bilinen genlerin olağan dışı mutasyonlarının muhtemelen kalan vakalardan sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

### *Konjenital Miyastenik Sendromlar*

Konjenital miyastenik sendromlar (KMS), nöromusküler iletimde motor son plaktaki bir veya daha fazla spesifik mekanizma tarafından bozulduğu kalıtsal bozukluklardır. Konjenital miyastenik sendrom tanılı bireyler tipik olarak, doğumda veya doğumdan kısa bir süre sonra veya erken çocukluk döneminde, genellikle ilk iki yılda başlayan; oküler, bulber ve ekstremitelerde kaslarını içeren yorulabilir bir güçsüzlük öyküsü ile kendini gösterir. Konjenital miyastenik sendrom klasik olarak iskelet kaslarının güçsüzlüğü ile sınırlıdır. Kalp kasları ve düz kaslar tutulmaz. Bilişsel beceriler, koordinasyon, duyu ve tendon refleksleri ve CK genellikle normaldir. Bununla birlikte, yeni tanımlanmış bazı KMS alt tiplerinde miyasteni, daha ciddi ve karmaşık bir klinik spektrumun yalnızca bir unsurudur. Son dekatta, tüm ekzom diziliminin yaygın kullanımı ile şimdiye kadar KMS hastalığına neden olan en az 20 gen tanımlandı. KMS'de spesifik teşhis, bir hastalık genine işaret eden klinik ipuçlarıyla kolaylaşır. Bu tür ipuçlarının yokluğunda, ekzom dizileme, hastalık genini bulmak için yararlı bir araçtır. Çoğu KMS tedavi edilebilir. Bununla birlikte, daha da önemlisi ve akılda tutulması gereken, bir gendeki patolojik mutasyonun neden olduğu KMS'de faydalı olan bazı ilaçlar diğeri bir gen mutasyonunda hastalığı kötüleştirici etkiye neden olabilir.



## ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞLANGIÇLI MUSKÜLER DİSTROFİLER

**Dr. M. Özlem Hergüner**

Nöromusküler hastalıklar, ön boynuz motor nöron, periferik sinir, kas-sinir kavşağı veya kasın primer veya ağırlıklı olarak etkilendiği hastalıklardır.

Hastalıkların tanısını koymada dikkatli bir klinik öykü alınması çok önemli ipuçları verir. Çocuklukta en sık görülen semptomlar motor basamaklarda gecikme, anormal yürüyüş, sık düşmeler, kas güçsüzlüğü, hipotoni ve kas kramplarıdır. Hastalığın başlangıç yaşı, ilk bulgular ve hastayı en çok rahatsız eden bulgular dikkatle sorgulanmalıdır. Bulguların statik, progresif veya tekrarlayan epizodlar şeklinde olması, kas krampları, myoglobinüri veya miyotoni görülmesi hekimi tanıya götürür. Kas hastalıklarının çoğunun tanısını koymada dikkatli bir öykü ve fizik muayenenin yeterli olabileceği unutulmamalıdır.

Diğer hastalıklarda olduğu gibi kas hastalıklarında da detaylı bir aile öyküsünün alınması ve aile ağacı çıkarılması esastır. Akraba evlilikleri pek çok kas hastalığının insidansını arttırmaktadır. Ailede benzer hastalıklar çok iyi sorgulanmalı ve varsa genetik geçişin şekli çıkarılmalıdır.

Klinik muayenede, hastanın yaşına uygun nörolojik muayene ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Hipotoni varlığı, kas güçsüzlüğünün maksimum olduğu bölge (proksimal, distal vb), yürüyüş şekli, postür bozuklukları, kontraktürler, maksimum motor kapasite, derin tendon refleksleri (DTR), kas atrofisi, kas psödohipertrofisi dikkatle kaydedilmelidir. Gowers' arazi proksimal kas güçsüzlüğünün iyi bir göstergesidir. Nörolojik muayene yanında çok iyi bir sistemik muayene de yapılmalıdır.

Laboratuvar incelemesi olarak, ilk basamakta kreatin kinaz (CK) enzimi bakılmalıdır. CK, kas hasarını gösteren önemli bir enzimdir. Ancak hastalığın akut döneminde yüksek olacağı, geç dönemlerde normale kadar düşebileceği unutulmamalıdır. EMG kas-sinir hastalıklarını ayırt etmede yararlı olan bir tekniktir. Bunun yanında kas USG'si ve MRG'si ile kası direkt görüntülemek, selektif kas tutulumunu saptamak da mümkündür. Kas hastalığının kesin tanısı, kas biyopsisi ve genetik çalışmalar ile konur. Tanı aşamasından sonra aileye genetik danışmanlık verilmesi unutulmamalıdır.

### MUSKULER DİSTROFİLER (MD)

Musküler distrofi, iskelet kaslarının progresif dejenerasyonu ile giden, kaslarda güçsüzlük ve atrofiye neden olan, genetik geçişli heterojen bir grup hastalıktır. Kas gücündeki yavaş ve selektif azalma, kas hücre kitlesindeki kademeli azalmaya bağlıdır. Rejenerasyon ve onarıma rağmen nekrotik süreç, sonunda kas liflerinin kaybına neden olur. Bu kaybın yerini fibröz bağ dokusu ve yağ hücreleri alır.



Kas hücresi sürekli kasılıp gevşeyen bir hücredir ve bu hücrenin stabilizasyonu hayatın devamlılığı açısından önem taşır. Bu stabilizasyonu sağlamak için kas hücresinin yapısında belli bir işbirliği içinde çalışan pek çok protein ve enzim sistemleri bulunur. Bunlardan herhangi birinin kaybı veya fonksiyon bozukluğu muskuler distrofilere neden olur. En sık görülen MD ise, distrofinin hemen hemen tama yakın kaybı ile karakterize olan Duchenne MD'dir.

- **Ekstrasellüler Matriks-BM Proteinleri**
  - Kollojen 6, laminin,  $\alpha$ -DG □ KMD, LGMD
- **Sarkolemmal Proteinler**
  - Distrofin, SG, DG, disferlin, anektamin 5, caveolin 3 □ DMD, LGMD
- **Enzimatik Fonksiyonlar**
  - $\alpha$ -DG glikozilasyonu, calpain 3 □ KMD, LGMD
- **Nükleer Membran Proteinleri**
  - Lamin A/C, emerin, nesprin, TMEM43(LUMA) □ EDMD
- **Sarkomerik Proteinler**
  - Titin, MYH7 □ KMD, LGMD
- **ER Proteinleri**
  - TRAPPC11, POPDC1 □ KMD, LGMD
- **Diğerleri**
  - FSHD



## DUCHENNE MD / BECKER MD (DMD/BMD)

DMD, Xp21 genindeki mutasyonlar nedeniyle, bu genin protein ürünü olan distrofinin üretilmemesi nedeniyle oluşur. X'e bağlı resesif nakledilir, kadın taşıyıcıların erkek çocuklarında ortaya çıkar. Az bir kısmı ise yeni mutasyondur.

Distrofin geni insandaki en büyük genlerden biridir. Bu büyüklük, yüksek mutasyon oranını açıklamak için yeterlidir. Distrofin normalde embriyonik ve yetişkin iskelet kaslarında, kardiyak, viseral, vasküler düz kaslarda ve beyinde eksprese edilir. Kas hücresinin sarkolemmasında diğer sarkolemmal proteinler (glikoproteinler) ile ilişkili olarak bulunan, kas hücresinin stabilitesini ve intra-ekstrasellüler alanlar arasında iletişimi sağlayan bir proteindir. DMD'li hastalarda proteinin normalin %5'inden az olduğu gösterilmiştir. BMD'de ise, distrofin miktarı azalmış (>%5) veya fonksiyonu bozulmuştur. Bulgular DMD'ye göre daha geç yaşta başlar ve daha yavaş ilerler.

DMD'de distrofin-glikoprotein kompleksinin parçalanması kas hücre nekrozuna yol açan bir dizi olayda anahtar rol oynar:

### **Klinik:**

1/3600-6000 erkek çocukta görülür. Çocukların yürüme yaşı hafifçe gecikebilir. Genelde 2-4 yaşlarında ilk bulgularını verir. Anormal yürüyüş (ördekvari, penguenvari), merdiven çıkmada güçlük ailenin farketmediği ilk bulgulardır. Muayenede proksimallerde belirgin kas güçsüzlüğü (alt>üst) saptanır. Parmak uçlarında yürüme, lomber lordoz, skolyoz gelişimi, Gowers belirtisi, kaslarda psödohipertrofi ve mental retardasyon (%30 çocukta) saptanan diğer bulgulardır. Çocuklar genelde 7-13 yaşlarında nonambulator olurlar. Hastalar genelde respiratuvar yetmezlik ve kardiyak tutulum ile kaybedilirler.

Becker MD'de hastalık daha geç başlar, daha yavaş gidiş gösterir. Çocuklardaki kas güçsüzlüğü 8-10 yaşlarında fark edilir.

Taşıyıcı kız çocuklarının ise %5-10 kadarı çeşitli düzeylerde kas güçsüzlüğü göstererek semptomatik olabilirler. Bu çocuklar bazen kas güçsüzlüğü olmadan kardiyak bulgular ile de karşımıza gelebilirler.

### **Tanı:**

- Klinik bulgular: 3-4 yaşlarından sonra başlayan alt ekstremitte proksimallerinde belirgin progresif kas güçsüzlüğü olan çocuklarda ilk akla gelen tanı olmalıdır.
- Aile hikayesi: Anne tarafında, özellikle dayılarda kas hastalığı hikayesinin alınması tanıyı kolaylaştırır.
- CK normalin 50-100 katı kadar yükselebilir. Ancak geç dönemlerde normale yakın bile bulunabilir
- EMG: Miyopatik bulgular vardır.



- Kas USG'si: Özellikle proksimal kaslarda belirgin tutulumu gösterir.
- Kas biyopsisi: Tanı koydurucudur. Işık mikroskopunda distrofik bulgular saptanır. Belirgin dejenerasyon ve rejenerasyon, yağ ve bağ dokusu infiltrasyonu vardır. Distrofin ile boyama (-) sonuç verir.
- Moleküler genetik çalışma: Hastalarda genetik çalışma yapıldığında %70 delesyon/duplikasyon, %10-13 non-sense mutasyon ve daha az oranda küçük frame-shift insersiyon/delesyon, missense mutasyonlar saptanır. İndeks vaka saptandığında bu çalışma ile hem tanının konması, hem de taşıyıcıların saptanması ve prenatal tanı verilmesi mümkündür.

### **LİMB-GİRDLE MD (LGMD)**

Bu MD grubunda sarkolemma, sarkomer, nükleer lamina proteinleri veya bazı enzimleri kodlayan genlerde mutasyon vardır.

Her iki cinste de görülebilen, skapula, pelvis ve gövde kaslarında hakim, yüz kaslarını tutmayan orta derecede ağır bir seyir izleyen hastalık grubudur. Otozomal resesif geçiş gösteren şekil daha sık görülür ve LGMD Tip 2 olarak adlandırılır. Otozomal dominant geçiş gösteren grup ise LGMD Tip 1 adı altında incelenir, geç adolesan ve erişkinlerde siktir.

Klinik bulgular DMD'ye benzemekle birlikte, genelde daha geç başlaması, daha yavaş progressif olması ve her iki cinste görülmesi ile ayrılır.

En sık görülen grup LGMD Tip 2'dir. Ülkemizde en sık LGMD 2A görülür.

#### **Klinik:**

Proksimal kaslarda belirgin güçsüzlük ve atrofi ile başlar (alt>üst). DTR kaybı, parmak uçlarında yürüme, lomber lordoz ve skolyoz gelişimi diğer bulgulardır. Psödohipertrofi bazı tiplerinde olabilir, DMD ile karışabilir. Bazen tek bulgu özellikle egzersiz ile olan kas kramplarıdır. Bazı tiplerinde kardiyomyopati olabilir. Hastaların düzenli aralıklarla izlenmesi gerekir. DMD'de olduğu gibi bir kısmında malign hipertemi riski vardır.



## Tanı:

LGMD tanısı için öncelikle çocuğun yürüme yaşının normal olması ve bir süre bağımsız yürümesi beklenir.

- CK yüksekliği orta düzeyde veya bazen belirgin yüksektir.
- Kas biyopsisi: Tanı koydurucudur. İmmünohistokimyasal boyamanın mutlaka yapılması gerekir.
- Moleküler genetik çalışma: Tanı ve prenatal tanı için yapılması gerekir.

## FASİYOSKAPULOHUMERAL DİSTROFİ

Kromozom 4q'nun subtelomerik bölgesindeki, 3,3 kb tekrar ünitesinin (*D4Z4*) delesyonu nedeniyle olur. Normal kişilerde bu sekansta en az 11 tekrar varken, hastalarda tekrar sayısı 1-10 arasındadır.

Hastalığın başlangıç yaşı ve ağırlığı aynı ailenin bireylerinde bile değişik olabilir. Klasik formu, ikinci veya üçüncü dekatta yüz kaslarında güçsüzlük (göz kapamada, gülmede, ıslık çalmada güçsüzlük) ile ortaya çıkar. Biceps ve tricepslerde atrofi, deltoid kaslarda selektif korunma olur. Skapuler kanatlanma, düşük ayak gelişebilir. Kas hipertrofileri ve kontraktürler nadirdir. Progresyon genelde yavaştır. Asimetrik tutulum olması, bazı kasları tutmaması ve yavaş ilerlemesi tanı koydurucudur.



## MYOTONİ VE PERİYODİK PARALİZİLER

Dr. Öğr. Üyesi Gökçen ÖZ TUNÇER

Kas iyon kanalı hastalıkları; klor kanalı hastalıkları (myotoni konjenita), sodyum kanalı hastalıkları (asetozolamid cevaplı myotoni, myotoni fluktuans, myotoni permanens, paramyotoni konjenita, ciddi neonatal epizodik laringospazm, hiperkalemik periyodik paralizi, hipokalemik periyodik paralizi), kalsiyum kanalı hastalıkları (hipokalemik periyodik paralizi) ve potasyum kanalı hastalıkları (Andersen-Tawil Sendromu) olarak sınıflanabilir. Oldukça nadir görülen bu hastalıklar sarkolemmanın uyarılabilirliğini ve uyarılma-kasılma eşleşmesini bozmaktadır. Olgular myotoni, periyodik paralizi ya da her ikisinin beraberliği şeklinde bir klinikle başvurabilir.

Myotoni istemli kası ya da perküsyon ile kasılan kasın gevşeyememesidir. Tekrarlayan hareketle myotoninin rahatlaması “warm-up” fenomeni şeklinde adlandırılırken aksine semptom artışı varsa bu durum “paramyotoni” olarak adlandırılır. Soğuk, serum potasyum seviyesinin değişimi ve stresin atakları tetiklediği bilinmektedir. Muayenede hipertrofik görünüm olabilir. Elektromyografide myotonik deşarjlar görülebilir, serum kreatin kinaz seviyesi normal ya da artmış olabilir.

Myotoni konjenita'nın otozomal resesif formu dışında hepsi otozomal dominant yolla kalıtılır. Sporadik vakalar da görülebilir. Aynı mutasyonu taşıyan aile bireyleri arasında dahi fenotip değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalıkların sıklığı ve genotipi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. İlgili kanal proteinini kodlayan gende mutasyon saptanması tanı koydurucudur; ancak mutasyonun gösterilemediği durumlar da söz konusudur.

Ayrırcı tanıda distrofik myotoniler mutlaka akılda tutulmalıdır. Sistemik bulguların eşlik etmesi distrofik myotoniler lehine kritik öneme sahiptir.

Relaksasyon teknikleri, uzun süreli istirahat ve aynı pozisyonda kalmaktan, ani hareketlerden kaçınmak semptomları yatırtmada faydalı olabilir. Tedavide hastalığına göre meksiletin, karbamazepin, fenitoin, asetozolamid kullanılması ya da potasyum dengesinin sağlanması gibi farklı yollar izlenmektedir.





## OTOİMMÜN KÖKENLİ NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR

Prof. Dr. Deniz Yüksel

Farklı patogenetik mekanizmalar sonucunda, periferik sinirleri, nöromüsküler kavşağı veya kası etkileyen otoimmün nöromüsküler bozukluklar, geniş bir klinik spektruma sahiptir. Periferik sinir sistemi, postenfeksiyöz immün reaksiyon veya paraneoplastik sendromların etkisi altında hedef alınabilir buna rağmen genellikle herhangi bir tetikleyici veya öncül olay bulamayız. Patogenetik mekanizmalar, antijen sunan hücreler, B hücreleri ve farklı T hücreleri türleri arasındaki kompleks etkileşimleri içerir. Çeşitli immün modüle edici ve sitotoksik tedaviler, farklı mekanizmalar üzerinden immün hücrelerin çoğalmasını veya aktivasyonunu bloke ederek immün yanıtı kontrol etmeye çalışır. Otoimmün nöromüsküler bozukluklar için tedavi protokollerinin çoğu IVIG, kortikosteroidler ve plazmaferez kullanımına dayanır ve sitotoksik ajanlar çoğunlukla steroid koruyucu ilaçlardır. Günümüzde, bireysel hücre tiplerini hedef alan spesifik monoklonal antikorların geliştirilmesi ile spesifik bağışıklık yollarını hedefleyen farklı tedavi yaklaşımları denenmekle birlikte bu tedavilerin etkili ve güvenli olup olmadığı tartışmalıdır.

### OTOİMMÜN KÖKENLİ NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR:

#### 1. Otoimmün Nöropatiler

- 1.1. Guillain Barre Sendromu
- 1.2. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (CIDP)
- 1.3. Vaskülitik nöropati
- 1.4. Paraproteinemik Nöropati
- 1.5. Paraneoplastik Nöropati
- 1.6. Diğer Otoimmün Nöropatiler

#### 2. Nöromüsküler Kavşak Bozuklukları

- 2.1. Edinsel Miyastenia Gravis
- 2.2. Lambert Eaton Miyastenik Sendrom

#### 3. Otoimmün Miyopatiler

- 3.1. Dermatomyozit
- 3.2. Polimiyozit
- 2.3. Nekrotizan Miyopati
- 3.4. İnklüzyon Body Miyoziti (IBM)
- 3.5. Diğer Otoimmün Miyopatiler



## NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARDA KARDİYAK TUTULUM

Prof. Dr. Kazım Öztarhan

Kalıtımsal nöromusküler hastalıklar (NMH), tipik olarak tek gen mutasyonu sonucu oluşan çizgili kası etkileyen ve dejeneratif kas patolojisine bağlı ilerleyici güçsüzlükle sonuçlanan genetik bozukluklardır.

Kalıtım X'e bağlı, otozomal dominant veya otozomal resesif olabilir. NMH; bebeklik, çocukluk ya da erişkin dönemde başlayabilen, multisistemik tutulumlu, farklı kalıtım paternlerine sahip geniş bir klinik yelpazede yer alan hastalıklar grubudur.

Bu hastalıklarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan kardiyak tutulum, kardiyomiyopati ve/veya iletim defektleri şeklinde görülebilir.

Bazı NMH'larda KMP ve kalp yetmezliği riski fazladır (Duchenne ve Becker musküler distrofi, Friedreich ataksisi), bazılarında aritmi ve ani ölüm riski fazladır (Emery-Dreifuss musküler distrofisi, limb-girdle musküler distrofi [LGMD]1B, miyotonik distrofi1), diğerlerinde her iki risk de artmıştır (Barth sendromu, miyofibriler miyopati), bazılarında kardiyak tutulum görülmez (LGMD1D, ökülofarengeal musküler distrofi).

NMH varlığında kardiyak kapasiteyi değerlendirmek zorlu olabilir. Hastalar hem efor kapasitelerindeki kısıtlılık hem de var olan semptomların kas hastalığı ve solunum sistemi tutulumu ile ilişkilendirilmesi nedeniyle geç tanı alabilmektedir. Hastalar asemptomatik iken dahi sistolik fonksiyon bozukluğu görülebilir. Solunum sıkıntısı; kas güçsüzlüğü, pulmoner hastalık, kardiyak tutulum gibi farklı sebeplere bağlı olarak meydana gelebilir. B-tip natriüretik peptit (BNP) ve NT pro-BNP kalp yetmezliği ve pulmoner hastalık kaynaklı solunum sıkıntısı ayırmada fikir verebilir.

Fizik muayeneye ek olarak elektrokardiyogram, 2- boyutlu ve Doppler ekokardiyografi, ambulatuvar elektrokardiyogram (Holter) kullanılabilir. Hastaların tarama ve izlemdeki değerlendirilmeler sıklıklar ise NMH'lar içerisinde farklılık göstermektedir. Hastaların takibi ile ilgili olarak hastalık / izlem süresi ve takibi ilgili olarak Amerikan Kalp Cemiyeti önerileri tablo'da görülmektedir.



Hastalık	Fizik Muayene	EKG	EkoNon invaziv Görüntüleme	Ambulatuvar EKG	Loop event recorder
<b>Duchenne Musküler Distrofi ve Becker Musküler Distrofi</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında	1-3 yıl (yaş, EF ve klinik duruma göre)	
Sol ventrikül dilatasyonu ya da disfonksiyonu ya da arızisi olan ancak asemptomatik DMD/BMD hastaları	En az yılda bir	En az yılda bir	En az yılda bir	Klinik duruma göre	
Semptomatik DMD/BMD hastaları	Yılda birkaç kere	Yılda birkaç kere	Yılda birkaç kere	Klinik duruma göre	
10 yaşından küçük asemptomatik hastalar	iki yılda bir	iki yılda bir	iki yılda bir		
10 yaş ve üzerindeki asemptomatik hastalar	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir		
DMD/BMD başyücüsü kadınlar (üçüncü dekad sonrası)	3-5 yılda bir	3-5 yılda bir	3-5 yılda bir		2-3. dekada kadar değeri düşürmüştür
<b>İÇD ve arızisi olmayan, ancak EF&lt;%35ya da 17 yaş üzeri hastalar</b>				En az yılda bir	
<b>Limb Ondu Musküler Distrofi</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında		
Kardiyak bulguları normal olan asemptomatik LGMD2C-F (sarkoglikanopati) ve LGMD2I hastaları (FKRP)	iki yılda bir	iki yılda bir	iki yılda bir		
Kardiyak bulguları normal olan LGMD2C-F (sarkoglikanopati) ve LGMD2I hastaları (FKRP)	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Çarpıntı, bağ dökmesi veya senkop varlığında
Kardiyak bulguları normal olan asemptomatik LGMD1B hastaları	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Çarpıntı, bağ dökmesi veya senkop varlığında elektrofizyolojik çalışma da yapılabilir.
Kardiyak bulguları normal olan LGMD1B hastaları	En az yılda bir	En az yılda bir	En az yılda bir	En az yılda bir	
<b>Emery Dreifuss Musküler Distrofi</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında		
Otozomal dominant ve X'e bağlı resesif EDMD hastaları	En az yılda bir	En az yılda bir	En az yılda bir	En az yılda bir	
Otozomal resesif EDMD hastaları	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	
<b>Miyofibriler Miyopati</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında	Çarpıntı varlığında
Asemptomatik hastalar	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	
<b>Birch Sendromu</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında		
Asemptomatik erkek çocuklar	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	
Asemptomatik bebekler	6 ayda bir	6 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir	
Kardiyak disfonksiyon ya da kalp yetmezliği gösteren erkek çocuklar	En az yılda bir	En az yılda bir	En az yılda bir	En az yılda bir	
<b>Friedreich Ataksisi</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında	
Asemptomatik hastalar	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir		
Semptomatik hastalar	Yılda birden daha sık aralıklarla	Yılda birden daha sık aralıklarla	Yılda birden daha sık aralıklarla	Çarpıntı varlığında ya da asemptomatik hastalarda 1-4 yıl aralıklarla	Çarpıntı varlığında ya da asemptomatik hastalarda 1-4 yıl aralıklarla
<b>Miyotonik Distrofi</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında	
Normal sol ventrikül EF si olan ve ritm sorunu olmayan hastalar	2-4 yılda bir	2-4 yılda bir	2-4 yılda bir	2-4 yılda bir	
<b>Konjenital Miyotoni</b>					
Bütün hastalar	Tanı anında	Tanı anında	Tanı anında		

Tablo. Amerikan Kalp Cemiyeti'nin nöromüslüler hastalıklarının kardiyak tutulumunda tarama ve takip önerileri. *Kaynak: Feingold B, et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;136(13): e200-e231.*



## NÖROMUSKULER HASTALIKLARDA SOLUNUM VE İZLEMİ

**Prof. Dr. Sedat ÖKTEM**

Nöromusküler hastalıklarda en ciddi sorunlar solunum sistemi ile ilgilidir. Akciğerler doğumda, yapısal olarak hasta olmamasına rağmen havayolu temizleme fonksiyonundaki yetersizlik, göğüs kafesi gelişimindeki yetersizlik ve akciğer kapasitesinde azalma solunum ile ilgili sorunlara yol açar. Solunum yetmezliği belirtileri ilk önce gece uykuda ortaya çıkmaktadır. Daha sonra hastalığın ilerlemesi ile gündüz de solunum yetmezliği bulguları gelişir. Ancak araya giren basit enfeksiyonlar veya anestezi alınması ile çocukta hızla solunum yetmezliği gelişebilir. Bu durumun engellenmesi veya düzeltilmesi için nöromusküler hastalığı olan çocuklarda havayolu temizliği, göğüs fizyoterapisi ve solunum problemleri olan çocuklarda BIPAP ya da ev ventilatörlerinin kullanılması gereklidir. Solunum sistemi ile ilgili problemlerin ciddiyeti arttıran diğer faktörler ise hastanın yutma bozukluğu ya da reflü nedeniyle akciğerlere aspirasyonlar ve buna bağlı akciğerde gelişen kimyasal yanıt ve bakteriyel enfeksiyonlardır. Ayrıca bu hastalarda sıkça ortaya çıkan skolyoz gibi durumlarda az olan akciğer kapasitesi daha da azalmakta, havayolu temizliğini güçleştirmekte ve atelektazilere yol açmaktadır.



## METABOLİK VE MİTOKONDRIYAL KÖKENLİ NÖROMUSKÜLER HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Didem ARDIÇLI

Metabolik miyopatiler iskelet kasının enerji metabolizmasındaki özgül enzimatik bozukluklardan kaynaklanan, klinik ve etyolojik olarak heterojen bir kalıtsal nöromusküler hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar glikojen, lipid veya mitokondri metabolizmasındaki biyokimyasal bozukluklar sonucunda iskelet kasında fonksiyon bozukluğuna yol açar. Tek tek değerlendirildiğinde oldukça nadir görülen bu bozukluklar, son yıllarda yenidoğan tarama programlarının artması ve moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte artan sayıda tanımlanmaktadır. İskelet kasının enerji metabolizmasının bilinmesi, metabolik miyopatilerin tanısı için bir ön koşuldur. İskelet kası farklı zaman ve koşullarda farklı enerji kaynaklarına gereksinim duyar ve bulguları tetikleyen olayların ayrıntılarının bilinmesi, alta yatan biyokimyasal bozukluğun belirlenmesinde yol göstericidir.

Metabolik miyopatilerin klinik spektrumu alta yatan enzim eksikliğinin derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir ve erken bebeklik döneminde başlayan ciddi multisistemik hastalıktan, erişkin dönemde egzersiz ile tetiklenen kas krampları ile karakterize izole miyopatilere kadar uzanan geniş bir yelpazeyi içerir. Çabuk yorulma, miyalji, egzersiz intoleransı, tekrarlayan rabdomiyoliz atakları gibi klinik özellikler metabolik miyopatilerde ortak olduğundan tanı koymak genellikle zordur. Metabolik miyopatilerin patofizyolojik temelinde egzersiz, soğuk, açlık veya enfeksiyonlar ile tetiklenen enerji üretimindeki bozulma söz konusudur. Mitokondriyal miyopatilerde iskelet kası dışında kalp, karaciğer, beyin, retina ve böbrek gibi enerji gereksinimi fazla olan diğer organlar da etkilenebilir. Metabolik miyopatiler klinik özellikleri bakımından “dinamik” ve “statik” olarak iki grupta incelenebilir: 1) “dinamik”; egzersiz ile tetiklenen akut belirti ve bulgu gösteren (egzersiz intoleransı, kramplar, miyalji, miyoglobüri gibi) ve ara dönemde normal muayene bulguları olanlar, 2) “statik”; sabit veya ilerleyici kas güçsüzlüğü ile birlikte ve genellikle sistemik tutulumla (kardiyomiyopati, endokrinopati, ensefalopati gibi) ilişkili olanlar.

Tanıda ayrıntılı klinik öykü, aile öyküsü ve nörolojik muayenenin yanı sıra laboratuvar incelemeleri uyarıcı olabilir. Asemptomatik dönemde ve akut ataklar sırasında alınan kritik kan ve idrar örneklerinin değerlendirilmesi tanıda yol göstericidir. Kas biyopsisi, enzim aktivitesi ölçümü ve moleküler testler tanının doğrulanmasında çok önemlidir.

Metabolik miyopatilerin çoğunda tedavi seçenekleri diyet düzenlemeleri, tetikleyici faktörlerden kaçınma ve akut atak sırasında semptomatik tedaviler ile sınırlıdır. Rabdomiyoliz atakları sırasında uygun hidrasyon tedavisi, akut böbrek yetmezliği ve elektrolit bozuklukları açısından yakın izlem gerekir. Pompe hastalığında enzim replasman tedavisi, multipl açıl-koA dehidrojenaz eksikliğinde riboflavin, primer koenzim Q10 eksikliğinde koenzim Q10, primer karnitin eksikliğinde karnitin tedavisi, mitokondriyal miyopatilerde çoklu vitamin takviyeleri, uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında triheptanoin, TK-2 eksikliğinde deoksinükleozid tedavisi gibi hastalığa özgü tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Erken tanı ile hastalığa uygun diyet ve egzersiz planlamalarının yapılması ve olası komplikasyonlara yönelik önlemlerin alınması morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği için çok önemlidir.



## ÖN MOTOR BOYNUZ HASTALIKLARI

Doç.Dr. OLCAY ÜNVER

- Spinal motor nöronların dejenerasyonu
- İskelet kası atrofisi
- Güçsüzlük
- Sıklıkla fatal seyir
- Motor nöron hastalıkları, süt çocukluğundan yetişkinliğe kadar farklı yaşlarda ortaya çıkabilir, genetik olarak heterojendir ve erken fatal seyirden yetişkinliğe kadar normal hayatta kalmayla uyumlu farklı bir seyir izler.
- İlk olarak 1890'ların başlarında Werdnig ve Hoffman tarafından tanımlanan **SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİLER** (SMA'lar), alt motor nöronların progresif dejenerasyonu ile karakterize edilen bir grup otozomal resesif hastalığı içerir.
- SMN1 geninin mutasyonundan kaynaklanmayan başka kalıtsal motor nöron bozuklukları vardır ve bunlar genellikle 5q olmayan SMA olarak anılır ve erken denervasyon zayıflığıyla ancak klasik kromozom 5q'ya bağlı SMA'dan farklı klinik semptomlarla ortaya çıkabilir.

### A. Kromozom 5 Spinal musküler atrofiler

- Spinal müsküler atrofi terimi, ön boynuz motor hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize edilen, kas atrofisi ve zayıflığı ile sonuçlanan bir grup genetik durumu ifade eder.
- En yaygın SMA, 5. kromozom (5q11.2-13.3) üzerindeki Survival Motor Neuron 1 geninin (*SMN1*) mutasyonlarından kaynaklanır (Brzustowicz ve ark. 1990; Melki ve ark. 1990; Lefebvre ve ark. 1995)
- Ekstremitelerde (alt ekstremitelerde üst ekstremitelerden daha fazla) simetrik kas zayıflığı (distalden daha proksimal) ile birlikte aksiyel, bulber ve interkostal zayıflık ile karakterizedir.



## B. NON-5Q Spinal musküler atrofiler

- Erken denervasyon zayıflığı ile ortaya çıkan, ancak sık görülen 5q varyantından farklı klinik semptom gösteren, *SMN* geninin mutasyonunun neden olmadığı (Non-5Q spinal musküler atrofi) başka kalıtsal motor nöron bozuklukları vardır.
- Bu bozukluklar, zayıflığın klinik dağılımına ve kalıtım modeline göre sınıflandırılabilir.
- Konjenital veya erken çocukluk başlangıç
- Elektromiyografide doğrulanmış motor nöron dejenerasyonu
- Alt ekstremitede baskın zayıflık
- Yavaş ilerleyici, statik seyir
- Yeni nesil dizileme, bu klinik fenotipin genetik heterojenliğini ortaya çıkarmıştır.
- *TRPV4* (OMIM 600175)
- *DYNC1H1* (OMIM 158600)
- *BICD2* (OMIM 615290)

## C. Edinsel motor nöron hastalıkları

- Edinsel motor nöron bozuklukları, duyuşal sistem klinik olarak korunurken motor nöron dejenerasyonunun veya disfonksiyonuna ilişkin zayıflık gözlenen heterojen bir hastalık grubudur.
- Enfeksiyöz
- Akut poliomyelit, ve diğer enterovirüsler
- Aşıyla ilişkili çocuk felci,
- Diğer viral etkenler
- Astımla ilişkili çocuk felci sendromu (Hopkins sendromu),
- Kuduz
- Tetanoz.
- Metabolik
- Toksik
- Sistemik
- Paraneoplastik



## KALITSAL SPASTİK PARAPLEJİLER

Prof. Dr. İlknur Erol

Kalıtısal spastik paraplejiler (HSP), kortikospinal yolların ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize bir grup kalıtısal hastalıktır. Hastalık spastisite ve alt ekstremitelerde güçsüzlük ile kendini gösterir. Ek klinik bulgulara göre sadece mesane tutulumu olan spastik parapleji “saf” form, mesane tutulumu dışında ek nörolojik veya sistemik anormallikleri olanlar “komplike” form olarak sınıflandırılır. Kalıtısal spastik paraplejiler genetik olarak kalıtım şekline, kromozomal lokusa ve nedensel mutasyona göre sınıflandırılır. Vakaların kalıtım kalıpları otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR), X’e bağlı dominant veya mitokondriyal kalıtım olarak tanımlanmaktadır. Genetik lokuslarına göre ise SPG olarak adlandırılırlar ve sırasıyla SPG1, SPG2, SPG3 vb. şeklinde numaralandırılmaktadır. Genetik lokusların sayısı yeni genetik tanımlamalarla birlikte artmaya devam etmektedir. Buna karşılık, bazı genetik HSP lokusları hem saf hem de karmaşık (komplike) fenotiplerle ilişkili olduğundan, klinik sınıflandırmanın (saf veya karmaşık) genetik sınıflandırma (SPG tipi) korelasyonu mümkün değildir. Bunun yanı sıra bazen, aynı genin hem OD hem de OR varyantları spesifik bir spastik paraparezi formuna neden olabilmektedir.

SPG11 ile ilişkili HSP, karmaşık OR kalıtılan HSP’nin en yaygın türlerinden biridir. Literatürde, SPG11 gen mutasyonları ilişkili HSP’li tüm vakalar, homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar olarak bildirilmiştir. Olgu 1 tetkiklerinde başka bir neden bulunmadığı için heterozigot SPG11 mutasyonu ilişkili olası saf HSP olarak tanımlandı. Annede de aynı heterozigot varyant saptandı. Klinik tam olmayan penetrasyon veya değişken ekspresyon paternleri klinik farklılığı açıkladı. Sunulan ikinci vaka, OD kalıtılan GBA2 ile ilişkili HSP olarak tanımlandı. Literatürde heterozigot GBA2 mutasyonu ile ilişkili HSP ile ilk kez rapor edildi. Vaka 2 GBA2 ile ilişkili HSP’nin kalıtım modelini genişletmiştir. KIF1A’daki heterozigot veya homozigot varyantlar, saftan karmaşık SPG30 formlarına ve ayrıca ataksik fenotip ve diğer ‘atipik’ fenotiplere kadar değişen geniş bir nörodejeneratif hastalık yelpazesine neden olmakta ve KIF1A ilişkili hastalık olarak adlandırılmaktadır. Hem OR hem de OD SPG30’de başlangıç yaşı, konjenitalden erişkin başlangıçlı vakalara kadar oldukça değişkendir. Sunulan üçüncü vaka KIF1A mutasyonu ilişkili serebellar ve korpus kollasum hipoplazisi ile birlikte olan bir saf HSP olgusudur. C19orf12 mutasyonu, beyin demir birikimi ilişkili nörodejenerasyonun (NBIA) tipik özellikleriyle birlikte veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir. Yani görme kaybı ve beyin demir birikimi olmadan veya görme kaybı ve beyin demir birikimi ile birlikte ekstrapiramidal özellikler olmadan spastik SPG43’e neden olmaktadır. Literatürde SPG43 ile ilişkili sadece üç makale bildirilmiştir. Dördüncü vakamız beyinde demir birikimi ile karakterize yeni bir homozigot C19orf12 mutasyonuna sahip olup, C19orf12 ile ilişkili HSP’nin genetik varyantlarını ve klinik bulgularını genişletmiştir. SPG73 2015 yılında İtalyan bir ailede erişkin başlangıçlı yavaş ilerleyen formla karakterize edilen saf bir OD-HSP formu olarak tanımlanmıştır. Ancak ilerleyen yıllarda Hong ve arkadaşları, doğuştan başlangıçlı nispeten iyi huylu klinik seyir gösteren Çinli bir aile bildirmiştir. Beşinci vakamız literatürde CPT1C mutasyonu ile ilişkili ilk Türk HSP olgusu





ve literatürdeki üçüncü ailedir. Ayrıca SPG73 olarak teşhis edilen en genç hastadır. Babasında da herhangi bir nörolojik semptom olmaksızın aynı mutasyon çinli ailenin annesi gibi saptanmıştır. TFG geni, OR kalıtılan karmaşık SPG57 dahil olmak üzere çeşitli kalıtsal nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Şimdiye kadar, SPG57'den etkilenen dokuz aile ve TFG'nin beş patojenik varyantı bildirilmiştir. SPG57'nin klinik varyasyonu, TFG geninin farklı alanlarındaki mutasyonları ile açıklanmıştır. Altıncı vakamız TFG gen mutasyonuna sahip ilk Türk olup, TGF geninde iki farklı homozigot yeni mutasyon mevcuttu ve ebeveynlerde aynı iki farklı mutasyon için heterozigottu. Bu vaka TFG mutasyonuna bağlı HSP'nin genetik varyantlarını ve klinik bulgularını genişletmektedir. SPG4, OD saf HSP'nin en yaygın şeklidir ve SPAST geni (Spastin) ile ilişkilidir. SPG4 genellikle yetişkin başlangıçlıdır, ancak başlangıç yaşı, eksik penetrasyon nedeniyle doğumdan sekizinci on yıla kadar uzanan bir aralıkta değişir. Yedinci olgumuz, 7 yaşında saf HSP'li bir SPG4 hastasıdır.



