



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Nöroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

28 Temmuz 2016 Perşembe

Yandal Ar. Gör. Uzm. Dr. Ayfer Sakarya Güneş

28.07.2016

Olgu Sunumu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Ayfer Sakarya Güneş

- 19 aylık, erkek çocuk
- **Şikayet:** Yürüme bozukluğu

- Hikaye:

Bir ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında bakılan AST, ALT değerlerinin yüksek olması nedeniyle

Ç. Gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilmiş.

Yardımsız yürümeye yeni başlayan hastanın ailesi yürümede gecikme olduğunu söylemiş.

Hasta tarafımıza yönlendirildi.

Özgeçmiş

Annenin ilk gebeliği, gebelik sorunsuz geçmiş

Zamanında, C/S ile doğmuş

Asfiksi öyküsü, küvöz bakımı almış, sarılık öyküsü yok

Baş tutma; 2-3 ay

Desteksiz oturma 14 ay

Yürüme; 19 ay

Tek tek kelime 16 ay

Soygeçmiş

Anne 28 yaşında, sağlıklı

Baba 29 yaşında, sağlıklı

1. Çocuk: Hastamız

Anne-baba arasında akrabalık yok.

Ailede geç yürüyen, geç konuşan yok.

Fizik Muayene:

Ağ: 10,8 kg (50-75p), **Boy:** 81cm (50-75p)

Baş Çevresi: 47cm (25 p)

Genel durum: iyi,

Cilt: Turgor-tonus doğal.

Baş-boyun: Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle ve LAP yok.

Gözler: IR+/+, göz hareketleri her yöne doğal. Sklera ve konjonktivalar doğal.

Kulak-Burun-Boğaz: Bilateral kulak zarları doğal. Burun tıkanıklığı, akıntısı yok.

Kardiyovasküler: S1-S2 doğal. Üfürüm yok. S3 yok. AFN her iki alt ekstremitede alınıyor. Kalp tepe atımı 5. interkostal aralıkta.

Solunum sistemi: Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.

Gastrointestinal sistem: Karın rahat. Hassasiyet yok. Defans, rebound yok. Hepatomegali, splenomegali yok. Barsak sesleri doğal.

Genitoüriner sistem: Haricen erkek anomali yok.

Nöromusküler sistem: Bilinç açık, koopere -oryante. Patolojik refleks yok. Klonus yok.

Ekstremiteler: Kas kitlesi doğal, deformite yok.

Bilateral gastroknemiuslarda hafif psödo-hipertrofi görüldü.

- Patolojik bulgular
- *Gelişim* basamaklarında hafif gerilik
- AST, ALT yüksekliği
- *Gastroknemius* kaslarında hafif psö-dohipertrofi



Ön Tanı?

Ön tanı

- Miyopati
 - Kas yozlaşması (muskuler distrofi)

- Laboratuvar:

- Tam kan sayımı

BK: 11.100

ANS: 8.040

Hb: 12.8

Hct: 39

MCV: 79

Plt: 245.000

- Biyokimya

AST 177

ALT 261

CK 10.200 - 13.311

- Pıhtılaşma testleri: Normal

- İzlem:
- DMD/BMD ön tanıları ile gen analizi gönderildi.
- Sonuç bekleniyor

Nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesinde kas enzimleri

- Kas enzimlerinin serum düzeylerinin ölçümü, kas güçsüzlüğü veya miyalji ile başvuran hastaların değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır.
- Ayrıca olası miyopatilerin seyrini ve tedavi yanıtını izlemek için de kullanılabilir.
- Pratikte kullanılan kas enzimleri;
 - Kreatin kinaz (CK)
 - Laktat dehidrojenaz (LDH)
 - Alanin aminotransferaz (AST)
 - Aspartate aminotransferaz (ALT)
 - Alkalen fosfataz (ALP)
 - Aldolaz

- Kreatin kinaz

- Kas hastalıklarının tanı ve izleminde en sık kullanılan enzim
- Kas hasarı durumunda, en çok yükselen, **en duyarlı** gösterge ve izlemede kullanılabilecek en iyi ölçümdür.
- İç mitokondri zarında, miyofibriller ve kas hücresi sitoplazmasında bulunur.

- Aldolaz;

- Glikolitik yol enzimi; ağırlıklı olarak iskelet kası, karaciğer ve beyinde olmak üzere tüm dokularda bulunur
- Serum düzeylerinde artış kas hastalıkları için duyarlı ve özgül değil

- Laktat dehidrojenaz;

- Neredeyse vücuttaki tüm dokularda bulunur.
- Serum düzeyinin artışı karaciğer hastalıkları başta olmak üzere çok farklı hastalıkla ilgili olabilmektedir.

- Aminotransferazlar (AST, ALT);

- AST ve ALT, kas ve iskelet kası dışında hepatosit, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde bulunur.
- Serum düzeylerinin artışı özgül bir hastalığı göstermez.
- Karaciğer, iskelet kası, miyokart hastalıkları, ve hemolizde serum düzeyleri artar.

- AST, ALT, LDH, ALP rutinde veya kapsamlı panellerde çok sık istenen tetkiklerdir ve tümü karaciğerle ilgili patolojilerde yüksek saptanabilir.
- Sağlıklı görünen, özgül şikayetler ile başvurmayan çocuklarda bu enzimlerin düzeylerine genellikle bakılmaktadır. Ancak, kas hastalıklarına daha özgül olan CK düzeyi rutinde istenmemektedir.
- Bu nedenle, izole hipertransaminazemi saptanan hastalar, henüz kas hastalığı bulguları ortaya çıkmamış veya silik ise, CK değerlerine bakılmadan önce çok uzun süre KC hastalığı ön tanısı ile incelenmektedir.

Serum Enzyme Profiles Differentiate Five Types of Muscular Dystrophy.

[Zhu Y](#)¹, [Zhang H](#)², [Sun Y](#)³, [Li Y](#)², [Deng L](#)⁴, [Wen X](#)⁵, [Wang H](#)¹, [Zhang C](#)².

TABLE 1: The demography and frequency of patients with MD presented with normal or abnormal serum enzymes levels.

Category	Age (y)	Gender <i>n</i> (%)		ALTn <i>n</i> (%)		ASTn <i>n</i> (%)		ALPn <i>n</i> (%)		LDHn <i>n</i> (%)		CKn <i>n</i> (%)	
	Mean ± SD (range)	Male	Female	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal
DMD	6.7 ± 3.4 (7 m–24)	120 (100)	0 (0)	3 (2.5)	119 (97.5)	3 (2.5)	119 (97.5)	39 (32)	83 (68)	3 (2.5)	119 (97.5)	0 (0)	122 (100)
BMD	13.0 ± 8.5 (2–37)	36 (100)	0 (0)	0 (0)	37 (100)	0 (0)	37 (100)	16 (43.2)	21 (56.8)	0 (0)	37 (100)	0 (0)	37 (100)
FSHD	25.8 ± 9.3 (13–50)	13 (68)	6 (32)	5 (26.3)	14 (73.7)	12 (63.2)	7 (36.8)	10 (52.6)	9 (47.4)	11 (57.9)	8 (42.1)	1 (5.3)	18 (94.7)
LGMD	22.6 ± 11.4 (3–54)	23 (56)	18 (44)	11 (26.8)	30 (73.2)	9 (22.0)	32 (78.0)	24 (58.5)	17 (41.5)	10 (24.4)	31 (75.6)	1 (2.4)	40 (97.6)
EDMD	15.4 ± 9.9 (6–42)	6 (55)	5 (45)	8 (72.7)	3 (27.3)	7 (63.6)	4 (36.4)	4 (36.4)	7 (63.6)	6 (54.5)	5 (45.5)	3 (27.3)	8 (72.7)

MD, muscular dystrophy; DMD, Duchenne muscular dystrophy; BMD, Becker's muscular dystrophy; FSHD, facioscapulohumeral dystrophy; LGMD, limb girdle muscular dystrophy; EDMD, Emery-Dreifuss muscular dystrophy; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactic dehydrogenase; CK, creatine kinase; m, month.

- 232 MD tanılı hasta;
 - DMD (120), BMD (36), FSHD (19), LGMD (46), EDMD (11)
- AST, ALT, LDH değerleri artış
 - BMD - %100
 - DMD - %97
 - Diğer tipler - %36 ile %78 arasında değişmekte
- ALP değerindeki artış
 - DMD - %68
 - BMD - %56,8
 - Diğer - %41 ile %63 arasında değişmekte

- Ayrıca farklı literatürlerde;
- Kas hastalığı olup yanlışlıkla kriptojenik karaciğer hastalığı ile izlenen veya incelenen olguların çoğunluğunda aminotransferazemi bulunduğu
- Bunların bazılarında ALP ve LDH yüksekliğinin de eşlik ettiği
- Bu nedenle, LDH ve ALP yüksekliklerinin de kas hastalığı belirtici olabileceği vurgulanmıştır.

- CK, kas hastalıkları için oldukça özgüdür.
- Güçsüzlük ve kas psödo-hipertrofisi ya da atrofisi ile başvuran hastalarda özellikle CK >1.000 u/L olması kas hastalıklarını nörolojik nedenlerden ayırmada yardımcı olmaktadır.
- CK'nın daha ılımlı yükseklikleri bazı birincil nörolojik hastalıklarda (örn. ALS, SMA) da görülmektedir.

Neuromuscular causes of elevated muscle enzymes

Inflammatory myopathy	Drugs
Dermatomyositis and polymyositis	Colchicine
Juvenile dermatomyositis and polymyositis	Antimalarials
Myositis with associated connective tissue disease: Sjögren's syndrome, scleroderma, lupus, rheumatoid arthritis	Penicillamine
Localized myositis	Zidovudine
Inclusion body myositis	Lipid-lowering agents: statins, fibrates, niacin
Systemic necrotizing vasculitis	Alcohol
Polymyositis associated with graft-versus-host disease	Cocaine
Behçet's disease	Nondepolarizing muscle relaxants with high-dose corticosteroids
Sarcoidosis	Metabolic myopathies
Infectious myopathy	Carbohydrate metabolism enzyme deficiencies
Bacterial pyomyositis	Lipid metabolism enzyme deficiencies
Viral myositis	Purine metabolism enzyme deficiencies
Mycobacterial myositis	Malignant hyperthermia
Fungal myositis	Endocrine myopathies
Parasitic myositis	Hypothyroidism
Spirochetal myositis	Acromegaly
Dystrophinopathies	Periodic paralyses
Duchenne	Familial periodic paralysis
Becker	Thyrotoxic periodic paralysis
Fascio-scapulo-humeral	Post-exercise
Limb-girdle	Iatrogenic
Myotonic dystrophy	Intra-muscular injection
Duchenne and Becker carriers	Electromyography
Rhabdomyolysis	Intraoperative muscle injury
Trauma, crush injuries, coma	Motor neuron disease
Extreme exertion	Amyotrophic lateral sclerosis
Environmental heat illness	Spinal muscular atrophies
Seizures, delirium tremens	
Electrolyte disturbances: hypokalemia, hypophosphatemia	

Duchenne/Becker Musküler Distrofi

- Kas distrofileri, benzer klinik özellikler ve kas biyopsisinde distrofik değişiklikler taşıyan heterojen kalıtsal miyopati grubudur.
- Hastalık belirtileri iyi bilinmesine rağmen pratikte tanı koymada zorluklar yaşanmaktadır.
- Özellikle bulguların henüz ortaya çıkmadığı ve hipertransaminazemi nedeni ile yanlışlıkla karaciğer hastalığı ile izlenenlerde tanı gecikmesi olmaktadır.

- Dushenne ve Becker kas distrofileri (ayrıca *intermediate form*), distrofin geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar ve distrofinopatiler olarak adlandırılır.
- Distrofin geni Xp21.2 kromozomunda bulunmaktadır.
- X'e bağlı kalıtım görülür.

Gene	Test Yöntemi	Saptanan Mutasyon	Test yöntemine göre mutasyonların oranı			
			DMD		BMD	
			Etkilenmiş	Heterozigot kadın	Etkilenmiş	Heterozigot kadın
DMD	Delesyon/ duplikasyon analizi	Bir veya daha fazla ekzonda veya tüm gende delesyon	%50-65	%50-65	%65-70	Bilinmiyor
		Bir veya tüm ekzonda duplikasyon	%5-10	%5-10	%5-10	Bilinmiyor
	Dizi analizi/ mutasyon tarama	Nokta mutasyon	%20-35	%25-35	%20-30	Bilinmiyor

Distrofin;

- Kas liflerinin plazma zarlarının sitoplazmik yüzünde yerleşiktir ve zarda glikoprotein kompleksi şeklinde fonksiyon gösterir.
- Sarkolemma için mekanik destek ve glikoprotein kompleksinin stabilizasyonunu sağlar.
- Distrofin yokluğunda glikoprotein kompleksi, protezlar tarafından yıkılır.
- Zar proteininin yıkımı da kas güçsüzlüğü ile sonuçlanan kas liflerinin yıkımını başlatır.

Klinik Bulgular

- DMD/BMD sıklık; ABD'de erkek popülasyonda yapılan bir izlem çalışmasında 1,3-1.8/10.000 olarak saptanmış.
- DMD en ağır klinik form
- BMD, DMD ile benzer bulgular, daha geç başlangıç, daha hafif seyir
- *Intermediate* fenotip; klinik olarak DMD'den daha ağır, BMD'den daha hafif ara form
- Dilate KMP ilişkili DMD, birincil olarak kalbin tutulduğu, iskelet kasının korunduğu tip

Dushenne Muskuler Distrofi;

- Histolojik ve laboratuvar olarak miyopati bulguları doğumda vardır.
- Güçsüzlük kliniği genellikle 2-3 yıl arasında başlar. (Bazı hastalarda daha geç başlayabilir)
- İlk bir yaşta büyüme hızı normale göre yavaştır ve kısa boy gelişimine neden olur
- Sıklıkla hafif bilişsel bozukluk veya global gelişme geriliği vardır.

- Güçsüzlük;

- Seçici olarak proksimal kaslar ve alt ekstremiteler daha önce tutulur
- Etkilenmiş çocuklar koşma, zıplama ve merdiven çıkmada zorlanır.
- Oturur pozisyondan kalkarken ellerinden destek alarak kalkarlar. (Gower's bulgusu)
- Yalpalayarak yürüme (ördekvari), lomber lordoz ve gastrocnemius kaslarında genişleme genellikle görülür.
- Hastalığın erken döneminde bacak ağrısı da görülebilir.
- 20 yaş civarı tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler.

- Kardiyomiyopati

- Birincil dilate KMP, iletim anormallikleri görülür
- Belirtili KMP insidansı ergenlik yaşlarından itibaren artış gösterir. 328 hastadan oluşan bir dizide;
 - 14 yaş - üçte birinde,
 - 18 yaş - yarısında,
 - >18 yaş - hastaların hepsinde KMP saptanmış
- DKMP yüksek insidansına rağmen hastalığın geç döneminde kadar belirtisiz kalırlar. (yetersiz egzersiz nedeniyle)
- Kalp yetmezliği ve aritmiler genellikle hastalığın son döneminde, ateşli hastalıklar sırasında veya cerrahi sırasında ortaya çıkar

- Ortopedik komplikasyonlar;

- Kırıklıklar
- Skolyoz

- Klinik seyir;

- 12 yaş dolayında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelirler
- 20-30'lu yaşlarda solunum yetmezliği veya KMP nedeni ile kaybedilirler

- Laboratuvar ve Patolojik Bulgular

- CK

- Semptomlar ortaya çıkmadan, doğumdan itibaren yüksektir
- Normalin 10-20 katından daha yüksek değerler saptanır
- 2 yaşına kadar artar, 2 yaş civarı en yüksek değerlere ulaşır, daha sonra yıllık yaklaşık %25 azalarak normal değerlere düşebilir

- EKG; KMP'ye ait bulgular, aritmi

- EMG; miyopatik bulgular

- Kas biyopsisi

- Distrofin analizi;
 - kas distrofisi fenotipini belirlemede distrofinin nicel ve nitel özellikleri önemlidir.
 - Distrofin miktarı normalin <%5 - DMD
 - %5-20 arasında distrofin varlığı- ara form
 - %20-50 (normal moleküler ağırlık) veya %20-100 (anormal moleküler ağırlık) - BMD

- Tanı ve Ayırıcı Tanı

- Karakteristik yaş ve cinsiyet
- Myopatik tutulumu gösteren karakteristik belirti ve bulgular
- Serum CK düzeylerinde belirgin artış
- EMG veya kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler saptanması
- X-bağılı çekinik geçişi destekleyen aile öyküsü
- Özgül olmayan AST, ALT yüksekliği
- Motor gelişim basamaklarında hafif gerilik ve hafif bilişsel gerilik

olan hastalar distrofinopati şüphesi ile tetkik edilmelidir.

- Gen Analizi;

- CK yüksekliği ve klinik bulgular ile distrofinopati şüphesi olan hastalarda (aile öyküsü +/-) ilk istenilecek tetkik DMD gen analizidir.
 - Delesyon/duplikasyon analizi - %70-80 oranında tanı koydurur
 - Dizi analizi (nokta mutasyon) - %20-30 oranında görülür

- Kas Biyopsisi;

- Klinik olarak DMD/BMD şüphesi olan ancak gen analizi negatif saptanan hastalarda yapılması önerilmektedir.

- Tedavi ve Yönetim

- Glikokortikoid tedavisi;

- mekanizması net olarak bilinmiyor
- Prednisone 0,75mg/kg/gün olarak önerilmekte
- Yararları;
 - motor fonksiyonları ve kas tonusunu iyileştirme
 - solunum fonksiyonlarında bozulmayı geciktirme
 - skolyozu önleme
 - KMP gelişimini geciktirme
- Steroid yan etkileri açısından izlenmelidir

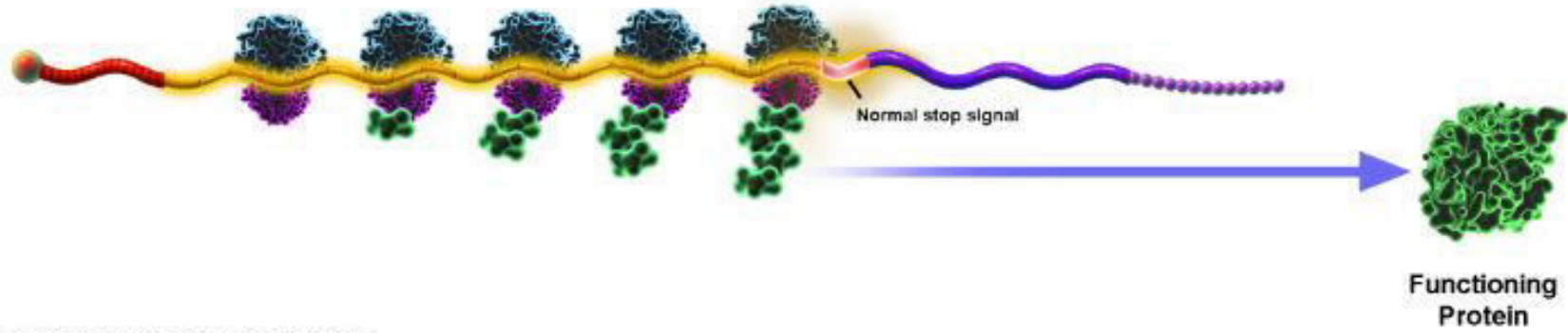
- Yeni Tedaviler

- Gen tedavisi

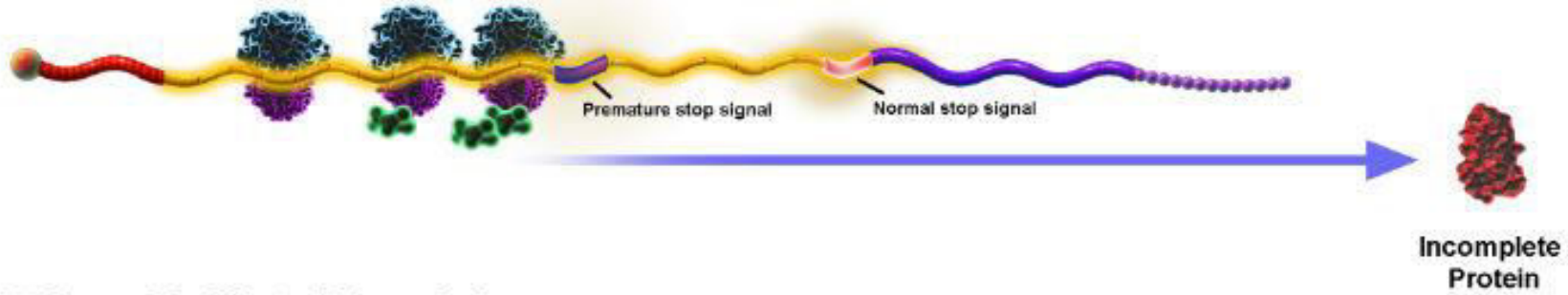
- rekombinant adeno-iliskili viral vektör(rAAV); mikro/minidistrofin taşıyor
 - Antisens oligonükleotid; mRNA'nın eklenmesi sırasında ekzon spesifik atlamaya neden olarak genin okunmasını sağlıyor ve distrofin ekspresyonu düzeliyor. Fare ve köpek çalışmalarında iyi sonuçlar var.

- Ataluren; sadece nokta mutasyonu olanlarda (stop kodon), mutasyonu olan ekzonu atlayıp genin okunmasına ve protein üretimine devam edilmesini sağlıyor.

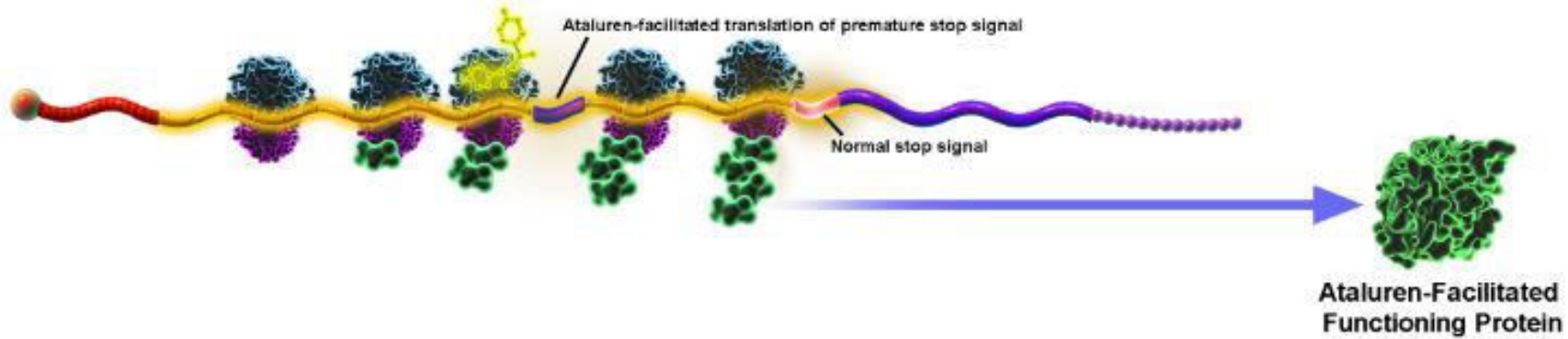
Normal Translation



Incomplete Translation



Ataluren-Facilitated Translation



- Yönetim

- Aşılama; pnömokok ve influenza
- Kardiyak tutulum; belirtiler çıkana kadar yıllık EKG, EKO ile izlem
- Akciğer artsorunları; belirtiler çıkana kadar yıllık SFT ile izlem
- Ortopedi artsorunları; skolyoz, kontraktürler
- Beslenme; kaşeksi/obezite açısından izlem
- Kemik sağlığı; D vitamini desteği, DEKSA
- Egzersiz

Sonuç;

- Özgül olmayan AST, ALT yüksekliğinde, kas hastalığı düşündüren bulgular olmasa da CK değerine mutlaka bakılmalı ve hasta olası kas hastalığı açısından değerlendirilmelidir.

Teşekkürler...