



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
Olgu Sunumu

26 Ağustos 2021

Uzm. Dr. Merve Öztürk



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı
Olgu Sunumu

26 Ağustos 2021

Uzm. Dr. Merve Öztürk

OLGU

- 5 yaş, erkek
- Yakınma
 - Güçsüzlük
 - Geceleri uykuda boğulayazma

ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal
 - Özellik yok
- Normal term doğum
- Doğum sonrası solunum problemleri
 - 1 ay yenidoğan ünitesi yatışı
 - Entübasyon yok, hood ile Oksijen
 - Emme-yutma problemleri
 - ‘Hamur gibi’

- Daha sonra da erken bebeklik döneminde sık beslenme problemleri
- Katı gıdaya geçiş 2-3 yaş arası
- 1 kez AGE atağı nedeniyle 15 gün hastanede yatmış
- İlk yenidoğan yatışı sonrası hiç solunum yetmezliği için hastaneye yatış yok.

- Ancak yılda 2-3 kez solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ev tipi non-invaziv ventilatör desteği almış.
- Son 1 yılda hiç non-invaziv solunum desteği ihtiyacı olmamış.
- Bağımsız oturma 1,5-2 yaş arası

- Bağımsız yürüme: 3,5 yaş
- Konuşma 1-1,5 yaş arası başlamış ve şu anda normal
- Mental işlevler normal

SOYGEÇMİŞ

- Anne-baba SS, teyze çocukları
- 1. çocuk: Hastamız
- 2. çocuk: 3 yaş, kız, ss
- Akrabalarda benzer hastalık yok

- Şu anda bağımsız yürüyor ama 2-3 adım koşsa düşüyor.
- Yere düşerse boyun güçsüzlüğü nedeniyle başını kaldıramadığı için yardımsız ayağa kalkamıyor.
- Uykuda ağzı açık uyuyor, her gece tükürüğünü yutamadığı için boğulacak gibi olup uyanıyor.

NÖROLOJİK MUAYENE

- Pitoz, miyopatik yüz, düşük kulak, mikrognati, yüksek damak
- Boyun fleksörlerinde daha belirgin olan aksiyel güçsüzlük
- DTR alınamıyor.
- Kontraktür yok
- Patolojik refleks yok
- Mental normal
- Torasik kifoz var
- Kas kitlesi az

- ÖN TANI?

- TETKİK?

ÖN TANILAR

- Konjenital miyotonik distrofi

- Miyotonik distrofi paneli: Normal CTG tekrar sayısı
- Annede miyotoni bulgusu yok

- Konjenital miyasteni

- Konjenital miyastenik sendrom paneli: RAPSN, DOK7, COLQ ve CHRNE geni normal

- Konjenital muskuler distrofi

- CK: Normal

- Miyopati

- EMG: Miyopati ile uyumlu?

- Mitokondrial hastalıklar

- Riboflavin transporter eksikliği (Brown-Vialetto-Van Laere send)

DİĞER TETKİKLER

- Metabolik testler normal
- EKO: Apikal musküler VSD(2 adet)
- Göz muayenesi: Mitokondriyal hast bulgusu yok
- Beyin MR: Şüpheli venöz anjiom, parankim normal
- Karyotip: 46, XY
- Noonan sendromu PTPN geni mutasyonu: Normal

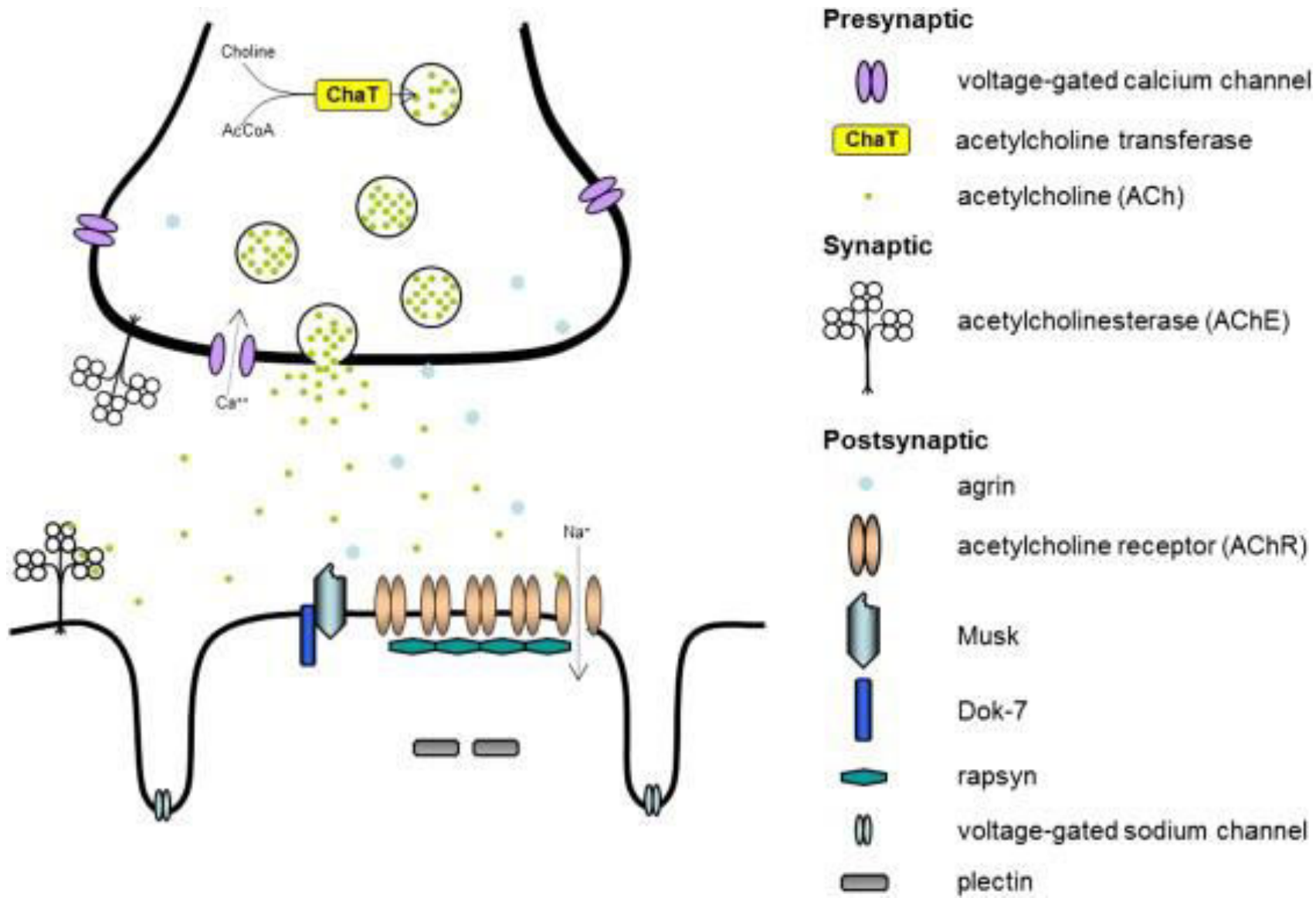
GENETİK

WES

- COL13A1 geni, c.1273G>T (p.E425)(p.Glu425Ter) (Homozigot)
- Yüksek olasılıkla patojenik
- Konjenital miyastenik sendrom, tip 19 otozomal resesif

KONJENİTAL MİYASTENİK SENDROM

- Konjenital miyastenik sendromlar genellikle infantil ya da çocukluk çağında başlayan, hereditör bir grup nöromusküler bileşke hastalıklarıdır.
- DEĞİŞKEN
Alta yatan genetik defekt → Bozulan moleküler mekanizma → İletinin bozulduğu bölge
Başlama yaşı, başvuru semptomları, güçsüzlüğün dağılım paterni, tedaviye cevap
- TANI
Klinik, elektrofizyoloji, in vitro sinaptik elektrofizyoloji ve genetik yöntemlerle
- Benzer klinik özelliklere sahip aile bireylerinin varlığı, motor sinirin ardışık düşük frekanslı (1-3 Hz) uyarımı ile dekremental birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) yanıtı, asetil kolin reseptör (AChR) ve kalsiyum kanal antikorlarının yokluğu tanıyı destekleyici özelliklerdir.



KMS, kodlanan proteinin yerleşimine göre sınıflandırılır.

Presinaptik, sinaptik (bazal lamina ilişkili), postsinaptik

Congenital myasthenic syndromes

CMS syndrome	Gene
Ubiquitously expressed proteins	
N-glycosylation pathway	
Glutamine:fructose-6-phosphate transaminase 1	<i>GFPT1</i>
Dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminophosphotransferase 1	<i>DPAGT1</i>
Guanosine diphosphate-mannose (GDP-mannose) pyrophosphorylase B	<i>GMPPB</i>
Alpha 1,3 mannosyltransferase*	<i>ALG2</i>
Asparagine-linked glycosylation 14 homolog*	<i>ALG14</i>
Propyl-oligopeptidase	
PREPL*	<i>PREPL</i>
Proteins with defined neuromuscular junction function	
Presynaptic	
Choline acetyltransferase	<i>CHAT</i>
Vesicular acetylcholine transporter*	<i>SLC18A3</i>
Choline transporter*	<i>SLC5A7</i>
Synaptosomal-associated protein 25Kd*	<i>SNAP25</i>
Synaptotagmin 2*	<i>SYT2</i>
Unc-13 homolog A*	<i>UNC13A</i>
Vesicle-associated membrane protein 1*	<i>VAMP1</i>
Synaptic	
Endplate acetylcholinesterase (AChE) deficiency	<i>COLQ</i>
Laminin beta 2 deficiency*	<i>LAMB2</i>
Laminin alpha 5 deficiency*	<i>LAMA5</i>
Nonfibrillar transmembrane collagen deficiency*	<i>COL13A1</i>
Postsynaptic	
Primary acetylcholine receptor (AChR) deficiency	<i>CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG</i>
Escobar syndrome*	<i>CHRNG</i>
Rapsyn	<i>RAPSN</i>
DOK7	<i>DOK7</i>
Slow channel syndrome	<i>CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE</i>
Fast channel syndrome	<i>CHRNA1, CHRND, CHRNE</i>
Low conductance syndrome*	<i>CHRNE</i>
Muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK)*	<i>MUSK</i>
Plectin deficiency*	<i>PLEC1</i>
Na-channel myasthenia*	<i>SCN4A</i>
Agrin*	<i>AGRN</i>
LRP4*	<i>LRP4</i>
Unconventional myosin deficiency*	<i>MYO9A</i>

CMS: congenital myasthenic syndromes.

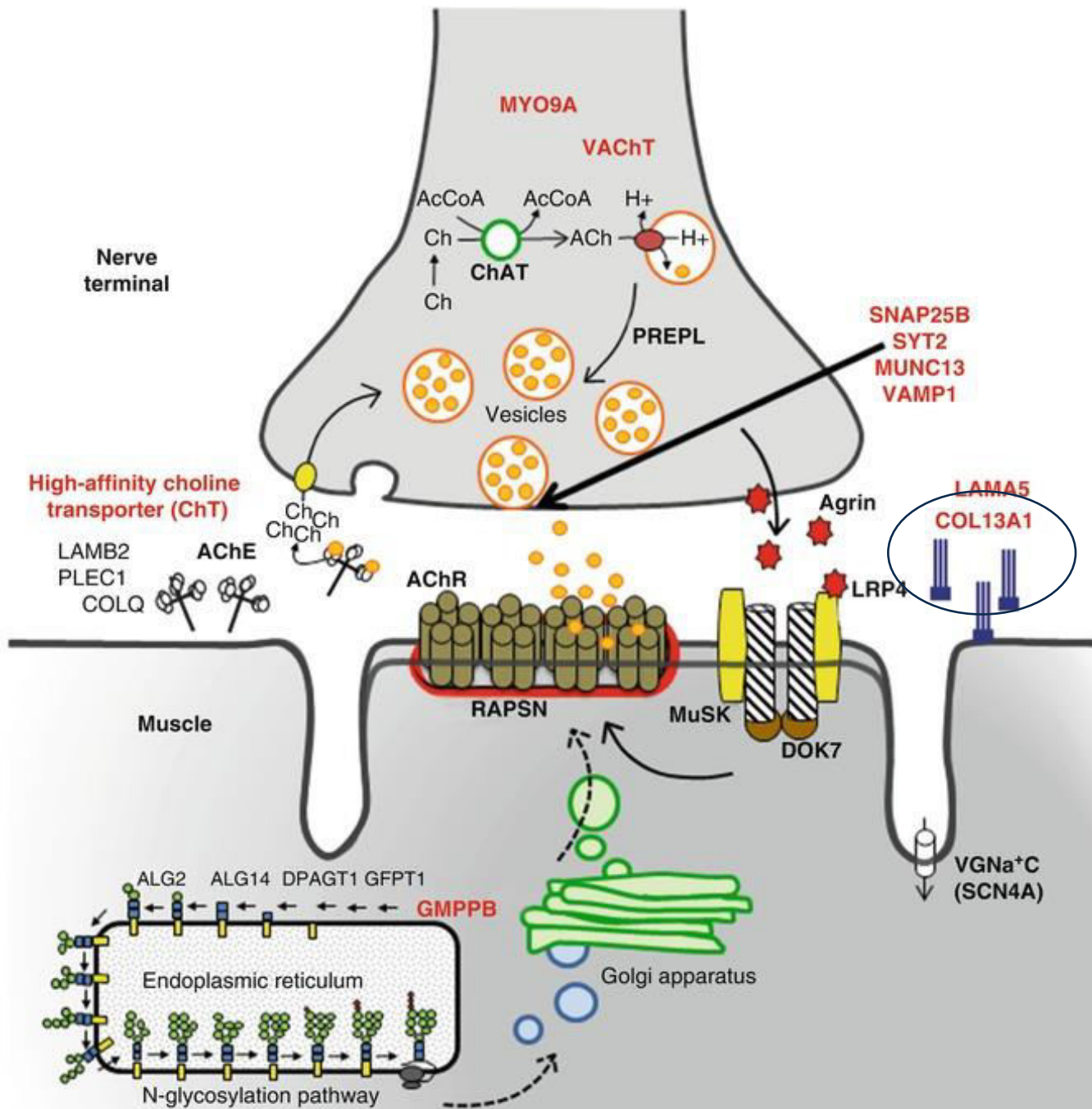
* Accounts for extremely rare CMS syndromes.

- KMS'nin birkaç alt tipi (örneğin, AChR eksikliği, asetilkolinesteraz eksikliği ve hızlı kanal sendromu) tipik olarak oftalmopleji gösterir. Bulbar ve solunum kas güçsüzlüğü bu alt tiplerde ortak özelliklerdir. Etkilenen bebeklerde dalgalı jeneralize hipotoni ve yaşamı tehdit eden apne atakları olabilir. Artrogripoz doğumda mevcut olabilir.
- Konjenital miyasteni sıklıkla yaşla birlikte düzelir, ancak spontan alevlenmeler olabilir ve bazen bebeklik döneminde ani ölümle sonuçlanabilir.
- Yoğun aktivite, ateşli hastalık veya stres alevlenmelere neden olabilir.

- KMS'li yenidoğanlarda, geçici neonatal miyastenia gravisli hastaların aksine sıklıkla pitoz görülür.
- Bazı konjenital miyastenik sendrom olguları sporadiktir veya yaşamın daha ileri evrelerinde bulgu verir, ayrıca bütün kaslarda ya da her incelemede dekremental yanıt saptanmayabilir.

COL13A1

- OR
- Sinaptik bazal lamina ilişkili KMS tip 19 etkeni
- Kolajen tip 13 alfa 1 zincirini kodlar
 - Tek geçişli tip 2 transmembran proteini
 - Kısa bir intraselüler bölgesi, tek bir transmembran bölgesi üçlü ve helikal kollajenöz bir dış bölgesi içerir.



- COL13A1 fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir.
- Baę dokuda hücre-matriks veya hücre-hücre etkileşiminde genel bir etkinliği olduğu düşünölmektedir.
- Transgenik farelerle çalışmalar, kas kaynaklı COL13A1'in hem presinaptik hem de postsinaptik seviyelerde nöromüsküler kavşanın olgunlaşması için gerekli olduğunu göstermiştir.

- Col13a1^{−/−} hayvanlarında yapılan son çalışmalar, nöromüsküler kavşak olgunlaştıktan sonra hastalığın yetişkinlikte stabilize olma eğiliminde olduğunu göstermiştir.
- Bu da kollajenin özellikle gelişim ve erken yaşam sırasında önemli olduğunu düşündürmektedir.

The clinical spectrum of the congenital myasthenic syndrome resulting from *COL13A1* mutations

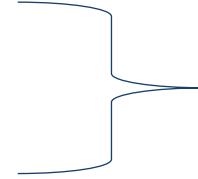
Pedro M. Rodríguez Cruz,^{1,2} Judith Cossins,¹  Eduardo de Paula Estephan,³ Francina Munell,⁴ Kathryn Selby,⁵ Michio Hirano,⁶ Reza Maroofin,⁷ Mohammad Yahya Vahidi Mehrjardi,⁸ Gabriel Chow,⁹ Aisling Carr,¹⁰ Adnan Manzur,¹¹ Stephanie Robb,¹¹ Pinki Munot,¹¹ Wei Wei Liu,¹ Siddharth Banka,¹²  Harry Fraser,¹² Christian De Goede,¹³ Edmar Zanoteli,³ Umbertina Conti Reed,³ Abigail Sage,⁶ Margarida Gratacos,¹⁴ Alfons Macaya,⁴ Marina Dusl,¹⁵ Jan Senderek,¹⁵ Ana Töpf,¹⁶ Monika Hofer,¹⁷ Ravi Knight,¹⁸ Sithara Ramdas,¹⁹ Sandeep Jayawant,¹⁹ Hans Lochmüller,^{20,21,22,23} Jacqueline Palace² and David Beeson¹

MATERYAL VE METOT

- 11 farklı aileden 16 hastada (8 kız, 8 erkek) COL13A1'deki altta yatan genetik mutasyonları tanımlandı.
- Hepsinin benzer klinik özellikleri vardı ve nörofizyolojik testlerde anormal nöromüsküler iletimi düşündüren anormallikler vardı.

SONUÇLAR

- 10 varyant LOF (nonsense 4, frameshift 3, splice site 3)
- 3 missense mutasyon
- Klinik özellikler
 - Hepsinde normal gebelik dönemi
 - Gebelikte fetal hareketler tümünde normal
 - Klinik başlangıç çoğunlukla doğumda, 1 hastada 1 yaşında başlamış.
 - Beslenme ve solunum problemleri
 - Neonatal dönemde zayıf emme ve kilo kaybı
 - Tekrarlayan solunum problemleri (bir kısmında)
 - Bu yakınmalar bir süre sonra geçiyor, sadece 1 hasta 3 yaşına kadar katı gıdaya geçemedi.
 - 1 hasta, 1 haftalıkken hafif hipotonik ve bilateral pitoz
 - 1 hasta, 1 yaşında boyun kasları zayıflığına bağlı emeklemede zorlanma, 2-3 yaşına kadar boyun desteği ihtiyacı



Hafif vakalar

SONUÇ

- Klinik özellikler

- Ağır solunum ve beslenme problemleri
- Uzun dönem ventilatör, trakeostomi ve gastrik tip beslenme
- 1 hasta ağır diyafram zayıflığı, bulbar güçsüzlük, ağır apne atakları, trakeostomi, gastrostomi
- 1 hasta ağır apne atakları, diyafram güçsüzlüğü, bulbar güçsüzlük, trakeostomi, gastrostomi

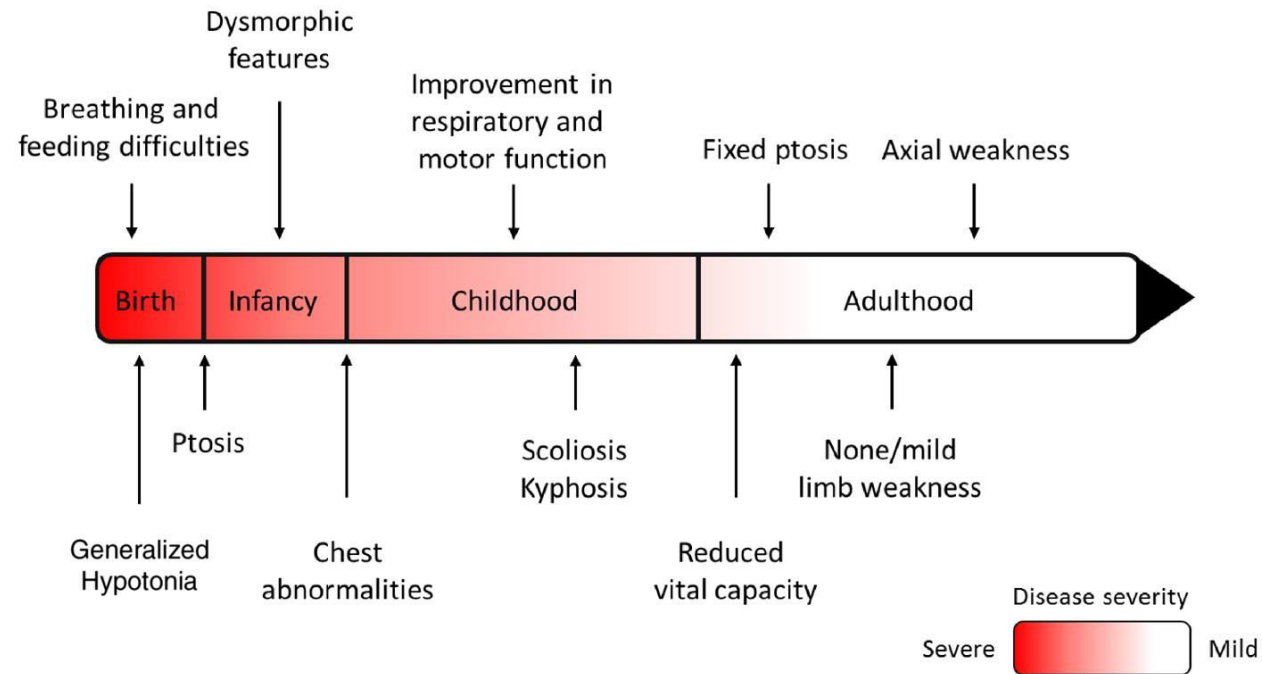
Ağır vakalar

- Neonatal dönemde bilateral pitoz 8/16
- Neonatal dönemde hipotonik 10/16

- Kas güçsüzlüğü paterni
 - **Baskın patern:** Değişen ağırlıkta bilateral pitoz, miyopatik yüz, özellikle boyun fleksörleri ve gövde kaslarında daha belirgin olan aksiyel güçsüzlük
 - Ekstremit kasları genellikle daha az etkilenmiştir.
 - Erişkinlerde pitoz özellikleri: genellikle fluktuasyon göstermez ve muayenede yorulma belirtisi göstermez.
 - Bakış kısıtlılığı genellikle yoktur. (Sadece 4 hastada yukarı bakış kısıtlılığı saptandı)
 - Çift görme hiç görülmedi.
 - Sadece 1 hastada şaşılık vardı.
 - Tüm hastalarda miyopatik yüz var: Özellikle göz kapatma ve alt yüz kasları...

- Dismorfik bulgular

- Uzun ince yüz
- Düşük kulak
- Mikrognati
- Yüksek damak
- Pectus carinatum
- Skolyoz+torasik kifoz
- Bazı hastalarda hafif distal laksite, hafif spinal rijidite
- Kontraktür hiç yok



- Erken dönemde proksimal ekstremitte güçsüzlüğü genellikle var ama yaşla beraber düzelme eğiliminde.
- 4 erişkin hastada ekstremitte güçsüzlüğü hiç yoktu.
- Distal güçsüzlük ise 8 hastada saptandı. → hafif

- Solunum fonksiyonları

- Değişen oranlarda var
- 4 hasta doğumdan itibaren uzun dönem solunum desteği ve trakeostomi
- Erken dönemde tekrarlayan solunum disfonksiyonu ve sık ventilatör ihtiyacı
- Diyafram güçsüzlüğüne bağlı baziler bilateral atelektazi görülebilir.
- Zamanla iyileşiyorlar ama erişkin dönemde bile bazı hastalarda solunum kapasitesi sınırlı ve göğüs anormallikleri mevcut
- 2 hasta erişkin dönemde somnolans problemi yaşadı. PSG’de obstrüktif uyku apnesi saptandı ve gece noninvaziv solunum desteği başlandı.

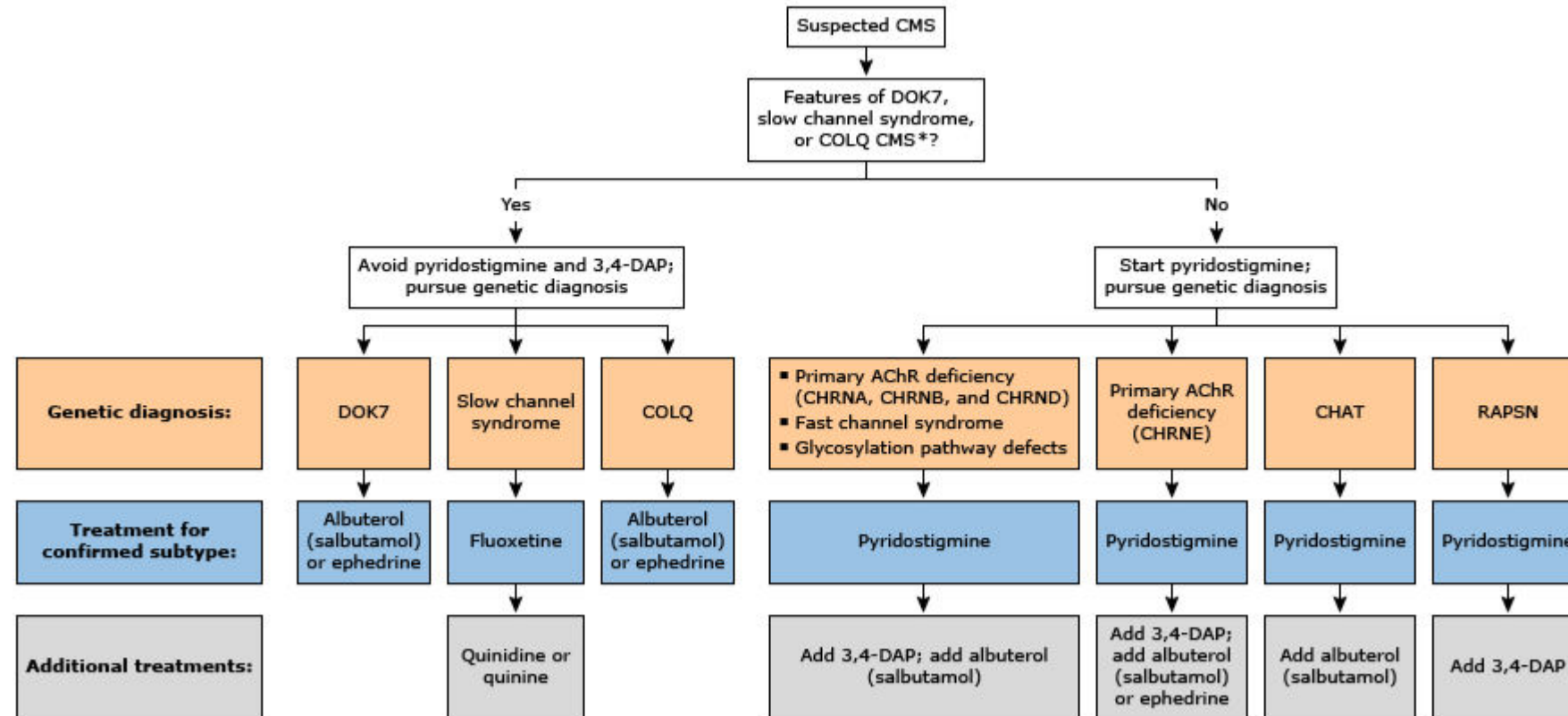
KAS BİYOPSİSİ

- 9 hastaya kas bx yapıldı.
 - Normal veya hafif non-spesifik değişiklikler

TEDAVİ

- Kolinesteraz inhibitörlerine yanıt beklenmez
- 3,4-DAP, 0,3-0,9 mg/kg/gün
- Salbutamol 0,05-0,56 mg/kg/gün
- Bu tedaviler ile solunum ve motor fonksiyonlarda iyileşme beklenir.
- Ağır hastalarda tedaviye yanıt gözleniyor. Yaşla birlikte hastalığın ağırlığı azalıyor ve tedaviye yanıt daha az veya gözlenmiyor.
- Hipoventilasyon görülebileceğinden, solunum yönetimi önemlidir. Bazı hastalar evde noninvaziv ventilasyondan yararlanabilir.

Treatment options for congenital myasthenic syndromes



- TEŞEKKÜRLER