

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KAS BİYOPSİLERİNİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ VE TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Bekir KARAKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2022**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KAS BİYOPSİLERİNİN RETROSPEKTİF  
ANALİZİ VE TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Bekir KARAKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Beril TALİM**

**ANKARA  
2022**

## TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinin tüm aşamalarında yardımını esirgemeyen, kendi alanındaki engin tecrübe ve deneyimleriyle beni kendine hayran bırakan, iyi bir hekim ve iyi bir insan olma yolunda örnek aldığım, keyifli bir tez çalışması dönemi geçirmemi sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Beril TALİM'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana karşı hep güler yüzlü olan, akademik desteğini her zaman hissettiğim, kendisiyle çalışmaktan memnuniyet ve gurur duyduğum Prof. Dr. Göknur HALİLOĞLU'na,

Birlikte olduğumuz altı yıl boyunca sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim eşim Özlem'e teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Kas biyopsisi nöromusküler hastalıkların tanısı için kullanılan önemli bir tanı aracıdır. Bu çalışmanın amacı büyük bir pediatrik seride kas biyopsisi yapılan hastaların klinik, laboratuvar ve kas biyopsisi bulgularını ortaya koymak, kas biyopsisinin kliniğe katkısını belirlemek, biyopsi bulgularını klinik ön tanı ve genetik inceleme sonuçlarıyla karşılaştırmaktır.

**Materyal ve Yöntem:** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde Ocak 2011 – Aralık 2020 tarihleri arasında rapor edilen kas biyopsileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait klinik, laboratuvar bulguları ve demografik bilgiler hastane otomasyon sistemi ve biyopsi raporlarından elde edilmiştir. Hastalar biyopsi tanılarına göre sınıflandırılmış, klinik ve laboratuvar bulgularına göre biyopsinin tanı değeri belirlenmiş, klinik ve genetik tanımlarla histopatolojik tanıların uyumu değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmadaki toplam kas biyopsisi sayısı 2242, medyan biyopsi yaşı 4,0 yaştı. Hastaların %73,3'ünde şikayetler beş yaşın altında başlamıştı ve en sık başvuru şikayeti güçsüzlük/gevşeklik idi. Biyopsilerin %45,1'i tanı vermişti. Buna göre en sık saptanan tanı musküler distrofiler (%24,6) idi. Bunu miyopatik değişiklikler (%7), metabolik miyopatiler (%6,2), konjenital miyopatiler (%3,7), nörojenik değişiklikler (%2,3), inflamatuvar miyopatiler (%1,2) ve miyofibriler miyopati (%0,1) takip ediyordu. Biyopsilerin %25,8'inde spesifik olmayan değişiklikler görülmüş, %13,2'si patolojik bulgu göstermemişti. Ayrıca biyopsilerin %11,9'u kesin tanı vermemiş ancak bir tanıya yönlendirmiş, %4'ü tanı için temsili olmayan / yetersiz biyopsi olarak değerlendirilmişti. Hastaların %51,6'sında ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu. Biyopsilerin %9,2'si ön tanıdan farklı bir tanı vermiş, %39,2'sinde ön tanıyı destekleyen biyopsi bulgusu görülmemişti.

**Sonuç:** Kas biyopsisi nöromusküler hastalıklar için önemli bir tanı aracıdır. Biyopsi bulgularının hastanın klinik, laboratuvar ve genetik sonuçları ile birlikte yorumlanması tanı değerini artırır.

**Anahtar Kelimeler:** nöromusküler hastalık, kas patolojisi, tanısal değer, pediatrik

## ABSTRACT

**Background:** Muscle biopsy is a crucial diagnostic tool used for the diagnosis of neuromuscular diseases. The aim of this study was to present the clinical, laboratory, and muscle biopsy findings of patients undergoing muscle biopsy in a large pediatric series, to determine the clinical contribution of muscle biopsy to the clinic, and to compare biopsy findings with the results of both clinical diagnosis and genetic results.

**Methods:** Muscle biopsies, reported between January 2011 and December 2020 in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Pediatric and Perinatal Pathology Unit, were retrospectively analyzed. Both clinical and laboratory findings and demographic information of the patients were obtained from the hospital automation system and biopsy reports. The patients were classified based on their biopsy diagnoses, the diagnostic yield of the biopsy was determined considering the clinical and laboratory findings, and the compatibility of clinical and genetic diagnoses with histopathological diagnoses was identified.

**Results:** The total number of muscle biopsies in the study was 2242, and the median biopsy age was 4.0 years. Complaints started under the age of five in 73.3% of the patients, and the most common complaint was weakness/floppiness. A diagnosis was established in 45.1% of the biopsies. Accordingly, the most common diagnosis was muscular dystrophies (24.6%). This was followed by myopathic changes (7%), metabolic myopathies (6.2%), congenital myopathies (3.7%), neurogenic changes (2.3%), inflammatory myopathies (1.2%), and myofibrillar myopathy (0.1%). Non-specific changes were observed in 25.8% of the biopsies, and 13.2% did not show any pathological findings. In addition, 11.9% of the biopsies did not establish a definitive diagnosis, however, led to a diagnosis, and 4% were evaluated as unrepresentative/insufficient biopsy for diagnosis. In 51.6% of the patients, the clinical and histopathological diagnosis were compatible with each other. In 9.2% of the biopsies, a different diagnosis than the clinical diagnosis was achieved, and no biopsy findings supporting the clinical diagnosis were observed in 39.2%.

**Conclusion:** Muscle biopsy is a crucial diagnostic tool for neuromuscular diseases. Interpreting the biopsy findings together with the clinical, laboratory, and genetic results of the patient increases the diagnostic yield.

**Keywords:** neuromuscular disease, muscle pathology, diagnostic yield, pediatric

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xii
RESİMLER.....	xiii
TABLolar .....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kas Histolojisi ve Fizyolojisi .....	3
2.2. Kas Kasılması .....	8
2.3. Nöromusküler Hastalıklarda Klinik İpuçları ve Yaklaşım .....	9
2.4. Kas Biyopsisi.....	14
2.5. Konjenital Miyopatiler .....	18
2.5.1. Kor Miyopatiler.....	21
2.5.2. Nemalin Miyopatiler .....	21
2.5.3. Sentronükleer Miyopatiler.....	22
2.5.4. Konjenital Lif Tipi Orantısızlığı .....	22
2.6. Miyofibriler Miyopati.....	23
2.7. Musküler Distrofiler .....	23
2.7.1. Distrofinopatiler (DMD, BMD).....	23
2.7.2. Emery-Dreifuss Musküler Distrofisi.....	27
2.7.3. Miyotonik Distrofi.....	28
2.7.4. Limb-Girdle Musküler Distrofileri.....	29
2.7.5. Fasiyoskapulohumeral Musküler Distrofi .....	30
2.7.6. Konjenital Musküler Distrofiler .....	31
2.8. Metabolik Miyopatiler .....	35
2.8.1. Mitokondriyal Miyopatiler .....	36
2.8.2. Glikojen Depo Hastalıkları.....	40
2.8.3. Lipid Miyopatiler .....	41

2.9. Spinal Musküler Atrofi .....	43
2.10. İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler .....	45
2.10.1. Jüvenil Dermatomiyoziit .....	45
2.10.2. İmmün Aracılı Nekrotizan Miyopati .....	46
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	47
4. BULGULAR .....	50
4.1. Musküler Distrofiler .....	54
4.1.1. Distrofinopatiler .....	57
4.1.2. Konjenital Musküler Distrofiler .....	59
4.1.3. Sarkoglikanopatiler .....	64
4.1.4. Diğer Musküler Distrofiler .....	65
4.2. Konjenital Miyopatiler .....	65
4.2.1. Nemalin Miyopatiler .....	67
4.2.2. Sentronükleer/Miyotübüler Miyopatiler .....	68
4.2.3. Kor Miyopatiler .....	69
4.2.4. Konjenital Lif Tipi Orantısızlığı .....	69
4.3. Metabolik Miyopatiler .....	70
4.3.1. Mitokondriyal Miyopatiler .....	72
4.3.2. Glikojen Depo Hastalıkları .....	74
4.3.3. Lipid Depolanması ile Giden Miyopatiler .....	75
4.3.4. Lipid Artışı İzlenen Kas Biyopsileri .....	75
4.4. Nörojenik Değişiklik .....	76
4.5. İnflamatuvar Miyopati .....	78
4.6. Miyofibriler Miyopati .....	80
4.7. Miyopatik Değişiklik .....	80
4.8. Kas Biyopsisinin Kliniğe Katkısı .....	81
4.8.1. Yaşlara Göre Biyopsinin Tanısal Değeri .....	81
4.8.2. Semptom ve Bulgulara Göre Biyopsinin Tanısal Değeri .....	82
4.8.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçlarına Göre Biyopsinin Tanısal Değeri .....	84
4.8.4. Rebiyopsilerin Tanısal Değeri .....	86



4.8.5. Ön Tanılar ile Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması (Klinik-Patolojik Uyum Değerlendirmesi) .....	87
4.8.6. Genetik İncelemeler ile Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması (Genetik-Patolojik Uyum Değerlendirmesi) .....	87
5. TARTIŞMA.....	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	112
7. KAYNAKLAR.....	115

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>aCGH</b>	<i>Array comparative genomic hybridization</i>
<b>BMD</b>	Becker musküler distrofi
<b>BT</b>	Bilgisayarlı tomografi
<b>CFTD</b>	<i>Congenital fiber-type disproportion</i>
<b>CK</b>	Kreatin kinaz
<b>CMT</b>	Charcot-Marie-Tooth
<b>CoQ</b>	Koenzim Q
<b>COX</b>	Sitokrom-c oksidaz
<b>CPT</b>	<i>Carnitine palmitoyl transferase</i>
<b>DG</b>	Distroglukan
<b>DGK</b>	Distrofin glikoprotein kompleksi
<b>DKMP</b>	Dilate kardiyomiyopati
<b>DM</b>	Miyotonik distrofi ( <i>dystrophia myotonica</i> )
<b>DMD</b>	Duchenne musküler distrofi
<b>EDMD</b>	Emery-Dreifuss musküler distrofisi
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>EMG</b>	Elektromiyografi
<b>ETF</b>	Elektron transfer flavoprotein
<b>FKMD</b>	Fukuyama tipi konjenital musküler distrofi
<b>FSHMD</b>	Fasiyoskapulohumeral musküler distrofi
<b>GA-II</b>	Glutarik asidüri tip 2
<b>GDH</b>	Glikojen depo hastalığı
<b>HKMP</b>	Hipertrofik kardiyomiyopati
<b>IBM</b>	İnklüzyon cisimciği miyoziti ( <i>inclusion body myositis</i> )
<b>İİM</b>	İdiyopatik inflamatuvar miyopati
<b>IMNM</b>	<i>Immune-mediated necrotizing myopathy</i>
<b>İHK</b>	İmmünhistokimya(sal)
<b>İKAA</b>	İdrar ve kan aminoasitleri
<b>İOA</b>	İdrar organik asitleri
<b>JDM</b>	Jüvenil dermatomiyozit

<b>KAKP</b>	Karnitin/açilkarnitin profili
<b>KMD</b>	Konjenital musküler distrofi
<b>KMP</b>	Kardiyomiyopati
<b>LA/PA</b>	Laktat/piruvat oranı
<b>LGMD</b>	<i>Limb-girdle</i> musküler distrofi
<b>M-PCR</b>	Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu
<b>MADD</b>	<i>Multiple acyl-coA dehydrogenase deficiency</i>
<b>MD</b>	Musküler distrofi
<b>MEB</b>	<i>Muscle-eye-brain</i> hastalığı
<b>MELAS</b>	<i>Myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke like episodes</i>
<b>MFM</b>	Miyofibriler miyopati
<b>MHC-I</b>	<i>Major histocompatibility complex class I</i>
<b>MLPA</b>	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
<b>MNGIE</b>	Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalopati
<b>MRG</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>mRNA</b>	<i>Messenger</i> ribonükleik asit
<b>MRS</b>	Manyetik rezonans spektroskopisi
<b>mtDNA</b>	Mitokondriyal deoksiribonükleik asit
<b>MTM</b>	Miyotübüler miyopati
<b>MÜAP</b>	Motor ünite aksiyon potansiyeli
<b>NADH-TR</b>	Nikotinamid adenin dinükleotid - tetrazolyum redüktaz
<b>nDNA</b>	Nükleer deoksiribonükleik asit
<b>NGS</b>	<i>Next generation sequencing</i>
<b>NIV</b>	Non-invaziv ventilasyon
<b>NM</b>	Nemalin miyopati
<b>NMH</b>	Nöromusküler hastalık
<b>OD</b>	Otozomal dominant
<b>OR</b>	Otozomal resesif
<b>ORO</b>	Oil Red O
<b>PAS</b>	Periyodik asit-Schiff
<b>PEO</b>	Progresif eksternal oftalmopleji
<b>PSG</b>	Polisomnografi

<b>PSS</b>	Periferik sinir sistemi
<b>SANDO</b>	Sensoriyel ataksi, nöropati, dizartri, oftalmopleji
<b>SDH</b>	Süksinat dehidrojenaz
<b>SG</b>	Sarkoglikan
<b>SMA</b>	Spinal musküler atrofi
<b>SMN</b>	<i>Survival motor neuron</i>
<b>SNM</b>	Sentronükleer miyopati
<b>SR</b>	Sarkoplazmik retikulum
<b>SSS</b>	Santral sinir sistemi
<b>WES</b>	<i>Whole exome sequencing</i>
<b>WGS</b>	<i>Whole genome sequencing</i>
<b>WWS</b>	Walker Warburg sendromu
<b>XR</b>	X'e bağlı resesif

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. İskelet kası anatomisi	3
2.2. İskelet kasının organizasyonu	5
2.3. Distrofin glikoprotein kompleksi	8
2.4. Distrofinopati şüphesinde tanıya yaklaşım	26
2.5. Mitokondriyal hastalıklarda organ tutulumları	37
4.1. Hastaların ön tanılarının dağılımı ve en sık ön tanıların yıllar içindeki değişimi	53
4.2. Biyopsi sonuçlarının ve biyopsi ile tanı alan hastaların tanılarına göre dağılımı	54
4.3. Kas biyopsisi ile tanı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	54
4.4. Kas biyopsisinde musküler distrofi tanısı alan hastaların dağılımı	57
4.5. Kas biyopsisinde konjenital miyopati tanısı alan hastaların dağılımı	67
4.6. Kas biyopsisinde metabolik miyopati tanısı alan hastaların dağılımı	72
4.7. Yaşlara göre biyopsinin tanısal değeri	82
4.8. Başvuru şikayetlerine göre biyopsinin tanısal değeri	83
4.9. Fizik muayene bulgularına göre biyopsinin tanısal değeri	84
4.10. CK düzeylerine göre biyopsinin tanısal değeri	85

**RESİMLER**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Normal kas histolojisi	16
2.2. Konjenital miyopati tipleri	18
2.3. Distrofin antikoru ile immünohistokimyasal boyanma	25
2.4. Megakoniyal KMD’de bazı liflerin ortasında boyanma olmayan alanlar ve iri mitokondriler	35
2.5. Mitokondriyal miyopatide kas biyopsisinde <i>ragged red</i> lifler	38
2.6. Pompe hastalığında liflerde vakuolizasyon	41
2.7. Lipid miyopatisinde liflerde vakuolizasyon	42
2.8. SMA’da lif tipi gruplaşması ve grup atrofisi	45
2.9. JDM’de perifasiküler atrofi	46

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Kas proteinleri	4
2.2. Kas biyopsilerine uygulanan histokimyasal boyamalar ve başlıca kullanım yerleri	17
2.3. Konjenital miyopatilere yol açan gen mutasyonları ve kalıtım şekilleri	20
2.4. Mitokondriyal miyopati sendromları	39
2.5. SMA tipleri	44
4.1. Tüm hastaların klinik özellikleri	51
4.2. Tüm hastaların laboratuvar bulguları	52
4.3. Musküler distrofi tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	56
4.4. Distrofinopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	58
4.5. KMD tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	60
4.6. Konjenital miyopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	66
4.7. Metabolik miyopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	71
4.8. Nörojenik değişiklik tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	77
4.9. İnflamatuvar miyopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları	79
4.10. Başvuru şikayetlerine göre biyopsi tanıları	83
4.11. Fizik muayene bulgularına göre biyopsi tanıları	84
4.12. CK düzeylerine göre biyopsi tanıları	85
4.13. Ön tanılarla biyopsi tanılarının uyumu (Klinik-patolojik uyum değerlendirmesi)	87

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında kas biyopsileri nöromusküler hastalıkların (NMH) tanısında önemli bir yere sahiptir. Histopatolojik bulgular hastanın öykü, öz ve soygeçmiş bilgileri, fizik inceleme ve diğer tüm laboratuvar bulguları ile birlikte bütüncül olarak değerlendirilerek yorumlandığında kas biyopsisi birçok hastalıkta tanı için yol gösterici bir araçtır. Pediatrik NMH'lerin çoğu genetik geçişli, erken başlangıçlı ve ilerleyici seyirlidir. Bu nedenle hastalıkların erken fark edilerek doğru tanıya ulaşılması, hem zaman kaybetmeden hastalara uygun tıbbi destek verilmesi ve onların yaşam kalitesini artırmaya, hem de aileye uygun genetik danışma verilmesine yardımcı olacaktır. Her ne kadar günümüzde yaygınlaşan genetik incelemelerle bazı NMH'lere kas biyopsisi yapılmadan, doğrudan genetik çalışmalar ile non-invaziv olarak tanı konulabilse de, birçok durumda klinik tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanı için veya genetik çalışmalar ile kesin tanı konulmadığında kas biyopsisi halen en değerli tanı araçlarından biri olarak güncelliğini korumaktadır.

Uygun şekilde alınan ve incelenen bir kas biyopsisi kimi zaman kesin tanı koydururken, bazen de ayırıcı tanı yapmaya ya da tanı koydurucu diğer testlere yönlendirmeye yardımcı olur. Biyopsinin doğru endikasyonla, uygun hastadan, deneyimli bir hekim tarafından, hastalıktan etkilendiği düşünülen bölgeden yeterli doku örnekleme sağlanarak alınması ve uygun şartlarda, hızlı bir şekilde patoloji laboratuvarına ulaştırılması gereklidir. Rutin histopatolojik incelemeler dışında, hastanın klinik bilgileri, ön tanısı ya da biyopsi bulgularına göre ek olarak immünohistokimyasal (İHK) çalışmalar, dokudan enzim analizi veya genetik çalışma yapılarak biyopsinin tanısal değeri artırılabilir.

Kas biyopsisi yapılan hastalarda doğru tanı için histopatolojik bulgularla klinik ve varsa genetik bulgular arasında uyum olup olmadığının değerlendirilmesi önemli ve gereklidir. Son yıllarda biyopsiden önce yapılan genetik analizden sonuç alınmadığı veya elde edilen genetik sonuçlar klinik ile uyumlu olmadığı zaman genetik tanıyı doğrulamak/irdelemek amacıyla da bazı hastalarda kas biyopsisine başvurulmaktadır. Bunun dışında birçok durumda ise biyopsi bulguları ile kesin tanı konulmakta veya tanıyı destekleyen bulgular saptanmakta, sonrasında bu tanıyı doğrulamak ve hastalığın takibi/tedavisi için genetik analiz yapılmaktadır.



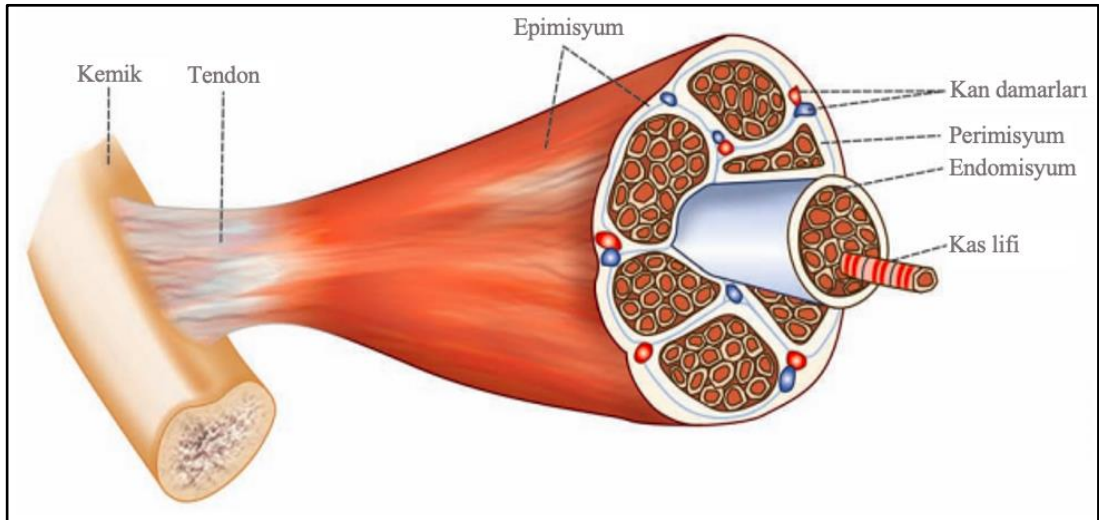
Bu tez çalışmasında amacımız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde Ocak 2011 – Aralık 2020 tarihleri arasındaki 10 yıllık sürede kas biyopsisi değerlendirilen hastaların klinik, laboratuvar ve kas biyopsisi bulgularının retrospektif olarak dökümanete edilmesi; kas biyopsisinin tanıya katkısının belirlenmesi; klinik ön tanı, genetik incelemeler ve kas biyopsisi bulguları arasındaki uyumun değerlendirilmesidir. Bu sayede geniş bir pediatrik seride kas biyopsisinin NMH tanısındaki güncel yeri ve önemi daha iyi anlaşılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kas Histolojisi ve Fizyolojisi

Kaslar iskelet kası (çizgili kas), düz kas ve kalp kası olmak üzere üç farklı tiptedir. İskelet kasları istemli çalışmakta olup en büyük grubu oluşturur (1). Bu bölümde iskelet kasından bahsedilecektir.

İskelet kası yapı taşları olan kas liflerinden oluşmuştur. Her bir kas lifi aynı zamanda bir kas hücrelerini temsil eder. Her hücre sarkoplazma, sarkolemma, sarkolemma'nın altında yerleşen 4-6 çekirdek, kasılmayı sağlayan protein yapıdaki miyofibriller, miyofibrillerin arasını dolduran ve kasılmada rol oynayan düz endoplazmik retikulumlar (sarkoplazmik retikulum; SR), mitokondriler ve glikojen depolayan organellerden oluşur. Kas her aşamada bağ dokusu ile desteklenir. Her bir kas lifi endomisyum ile, bir araya gelen kas lifi demetleri (fasikül) perimisyum ile, kası oluşturan fasiküller ise epimisyum ile sarılmıştır (Şekil 2.1) (2, 3).



Şekil 2.1. İskelet kası anatomisi (2).

Kas lifinden enine kesit alındığında poligonol yapıda olduğu görülür. İskelet kasları yavaş kasılan (aerobik) tip 1 ve hızlı kasılan (anaerobik) tip 2 liflerden oluşur. Bu lifler kasa mikroskop altında “dama tahtası” görünümü verir. Kırmızı renkli olan lifler tip I (yavaş oksidatif) liflerdir. Bunlar yavaş kasılır ve yorulmaya dayanıklıdır. Postürü sağlayan kaslar ve maraton koşucularının kasları çoğunlukla bu liflerden oluşur. Daha açık, pembe renkli olan tip IIb (hızlı glikolitik) lifler hızlı kasılan ve

yorulmaya eğilimli liflerdir. Ekstraoküler ve parmakları hareket ettiren kaslar yüksek oranda bu liflerden oluşur. Ara lifler ise hızlı kasılan ve yorulmaya dirençli tip IIa (hızlı oksidatif glikolitik) liflerden oluşur. Kısa mesafe koşucu ve yüzücü atletlerin kasları çoğunlukla bu tip kas liflerine sahiptir (3).

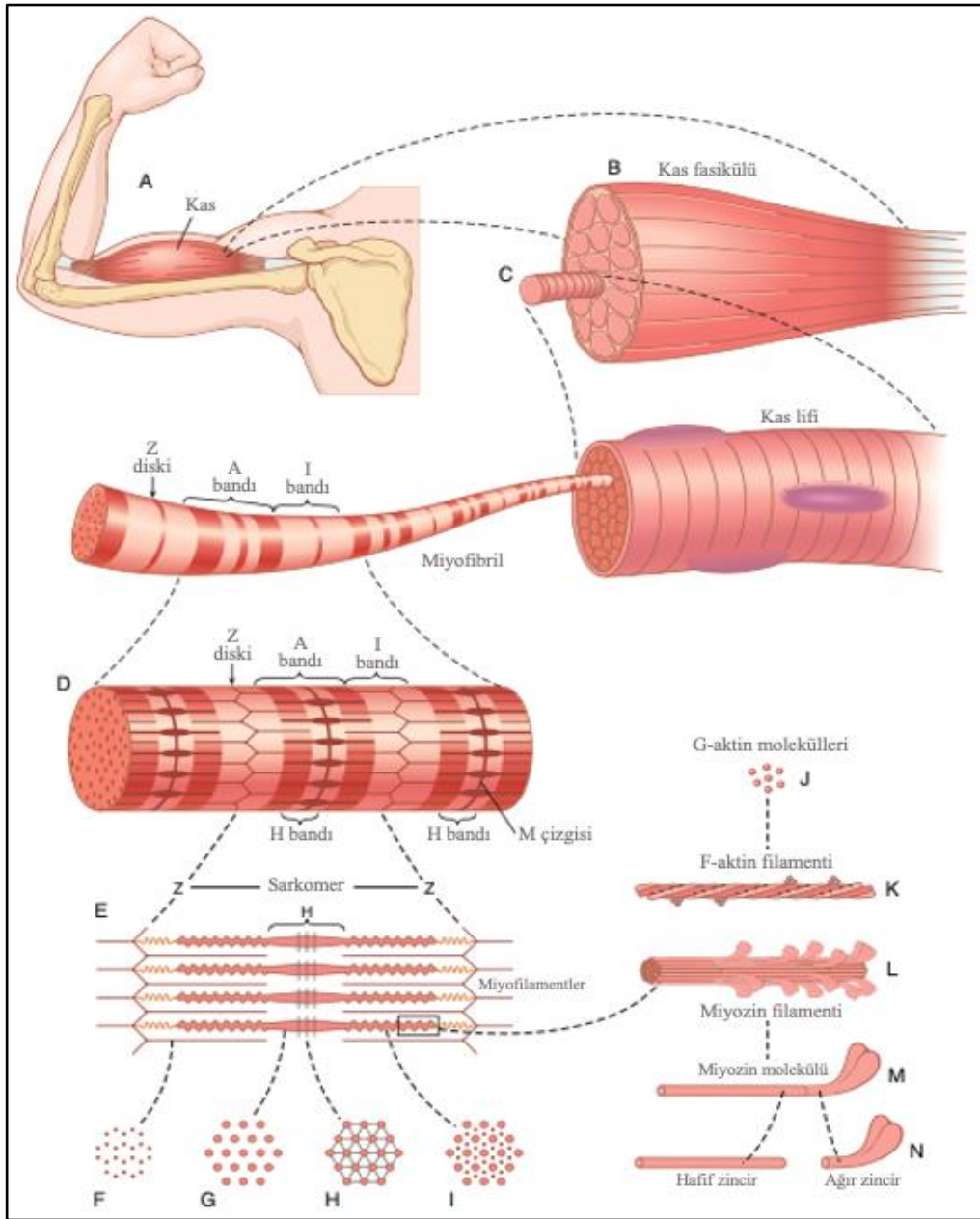
Miyofibriller kasılmayı gerçekleştiren protein yapıdaki miyofilamanlar içerir. Kasılmayı sağlayan başlıca proteinler aktin ve miyozin II'dir. Troponin ve tropomiyozin kasılmaya yardımcı olur. Ayrıca kasa yapısal destek veren, kasılmada rol alan başka proteinler de vardır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Kas proteinleri.

<b>Kasılma proteinleri</b>	
<b>Aktin</b>	Globüler (G) aktinler birleşerek fibriler (F) aktini oluşturur. F-aktin ince filamanın ana proteindir (Şekil 2.2).
<b>Miyozin II</b>	Miyozin protein ailesinin bir üyesidir. İki ağır ve dört hafif zincirden oluşur. Ağır zincirler kendi aralarında kıvrılıp miyozinin kuyruğunu, bir ağır ve iki hafif zincir birleşerek miyozin başlarını oluşturur (Şekil 2.2).
<b>Kasılmayı düzenleyici proteinler</b>	
<b>Tropomiyozin</b>	F-aktin sarmalı üzerinde bulunur. Kasılma sırasında kayarak aktin üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerini açığa çıkarır.
<b>Troponin T</b>	Troponini tropomiyozine bağlar.
<b>Troponin I</b>	Aktin üzerindeki bağlanma noktalarını örtterek aktinin miyozin ile bağlanmasını önler.
<b>Troponin C</b>	Kalsiyumu bağlar, bunun sonucunda troponin-tropomiyozinin kompleksi kayarak aktin üzerindeki miyozin bağlama bölgeleri açığa çıkar.
<b>Yapısal proteinler</b>	
<b>Titin</b>	Z çizgisinden M çizgisine uzanarak miyozine tutunan bir filamandır, sarkomerin aşırı gerilmesini önler ve elastikiyeti sayesinde gevşemede rol alır. İnsan vücudunda bilinen en büyük proteindir.
<b>Alfa aktinin</b>	Z diskini aktine bağlar.
<b>Desmin</b>	Z diskini sarkolemmaya bağlar.
<b>Tropomodulin</b>	İnce filamanların serbest ucuna bağlanıp aktinin boyunu ayarlar.
<b>Nebulin</b>	G-aktinleri birbirini bağlayarak F-aktinleri oluşturur.
<b>Miyomezin</b>	Miyozin kuyruklarını birbirine bağlayıp M çizgisinde hizada tutar.
<b>C proteini</b>	Miyozini M çizgisine bağlar.

Aktin, troponin ve tropomiyozin ince filamanları oluştururken miyozinler kalın filamanları oluşturur. İnce ve kalın filamanlar iç içe geçerek miyofibrilde şerit

görünümü bantları meydana getirirler. Bu bantlar iskelet kasına “çizgili” görünüm verir. Kalın filamanlar ile ince filamanların bir kısmı koyu renkli olan A bandını, ince filamanlar ise tek başına açık renkli olan I bandını oluşturur. A bandının orta kısmında ince filamanların bulunmadığı açık renkli bölge H bandı, bu bölgenin ortasından geçen çizgi M çizgisi olarak adlandırılır. Her I bandının ortasından miyofibrilleri birbirine bağlayan koyu renkli Z diski (çizgisi) geçmekte olup komşu iki Z çizgisi arasında kalan bölüme sarkomer adı verilir (Şekil 2.2) (1, 4).



**Şekil 2.2.** İskelet kasının organizasyonu (4). F, G, H ve I şekilleri belirtilen yerlerden alınan enine kesitlerdeki görünümüdür.

Kasta, kasılmada rol alan proteinlerin dışında farklı işlevleri olan birçok protein vardır. Bunların önemli bir kısmı distrofin glikoprotein kompleksi (DGK) içerisinde, bazıları da ayrı olarak bulunur.

### **Distrofin Glikoprotein Kompleksi**

DGK, kas hücresi içindeki aktin ve hücre dışı ekstraselüler matriks arasında bağlantı kuran; sitoplazmik, transmembran ve hücre dışı proteinlerden oluşan büyük bir çoklu protein kompleksidir (Şekil 2.3). Bu kompleks kas lifinin yapısal bütünlüğünde kritik öneme sahiptir, ayrıca hücre içi sinyal iletiminde ve sinaptik işlevlerde görev alır. Birçok musküler distrofi (MD) ya DGK proteinlerini kodlayan genlerin mutasyonlarından ya da bu proteinlerin sarkolemmadaki uygunsuz etkileşiminden kaynaklanmaktadır. DGK proteinlerinden aşağıda bahsedilmiştir (5, 6).

**Distrofin:** *DMD* geni tarafından kodlanan çubuk şeklinde uzun bir sitoplazmik proteindir. Bir ucu F-aktine diğer ucu beta distroglikana bağlıdır. Tam eksikliğinde Duchenne MD (DMD), parsiyel eksikliğinde Becker MD (BMD) oluşur.

**Utrofin:** Daha çok fetüste bulunan ve doğumda yüksek oranda distrofin ile değiştirilen bir distrofin homologudur, birçok organ ve dokuda bulunur. Distrofinin işlevini taklit edebildiği için bazı ilaçlarla sarkolemmada düşük miktarda bulunan utrofin miktarının artırılmasının distrofinopati tedavisinde kullanılabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (7).

**Distroglikanlar (DG'ler):** *DAG1* geni tarafından kodlanır.  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki alt ünitesi vardır.  $\alpha$ -DG'nin glikozilasyon bozuklukları konjenital musküler distrofi (KMD) ve *limb-girdle* musküler distrofi (LGMD) ile ilişkilidir.  $\alpha$ -DG,  $\beta$ -DG ile sarkolemmaya; laminin-211 (merozin) ile bazal laminaya bağlanarak kas lifini stabilize eder.

**Sarkoglikanlar (SG'ler):** DG ile birleşik halde bulunan transmembran bir proteindir. İnsanda sırasıyla *SGCA*, *SGCB*, *SGCG*, *SGCD*, *SGCE* ve *SGCZ* genleri tarafından kodlanan  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  olmak üzere 6 alt üniteye sahiptir. Sadece kas dokusunda bulunurlar.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  alt ünite anormallikleri otozomal resesif (OR) kalıtılan LGMD'ye yol açar (8).

**Distrobrevinler:** *DTNA* geni tarafından kodlanan  $\alpha$ -distrobrevin esas olarak kaslarda bulunur ve hücre içinde distrofin ile bağlantılıdır, sinyal iletiminde görev alır. *DTNB* geni tarafından kodlanan  $\beta$ -distrobrevin kas dışı dokularda, özellikle beyinde bulunur.

**Sarkospan:** *SSPN* geni tarafından kodlanır. Sarkolemma üzerinde sarkoglikanlar ile yakın ilişki içindedir. Hücreye mekanik destek vermenin yanı sıra zar üzerindeki sinyal iletiminde de görev alır.

**Sintrofinler:** Hücre içinde bulunur ve sinyal iletiminde görev alır.

**Kaveolin-3:** Sarkolemmmanın önemli yapısal ve düzenleyici proteinlerinden biridir. *CAV3* geni tarafından kodlanır. Bu genin mutasyonu sonucu otozomal dominant (OD) kalıtılan distal miyopati ve “*rippling muscle disease*” (eski adıyla LGMD tip 1C) gibi hastalıklar görülür.

### DGK Dışı Proteinler

**Laminin-211:** Eski adı merozindir. Sarkolemmayı  $\alpha$ -DG aracılığıyla bazal membrana bağlar (Şekil 2.3).  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  olmak üzere 3 alt ünitesi vardır. *LAMA2* gen mutasyonuna ikincil  $\alpha_2$  alt ünitesinde oluşan mutasyon *LAMA2* ilişkili KMD (merozin negatif KMD)’ye yol açar (9).

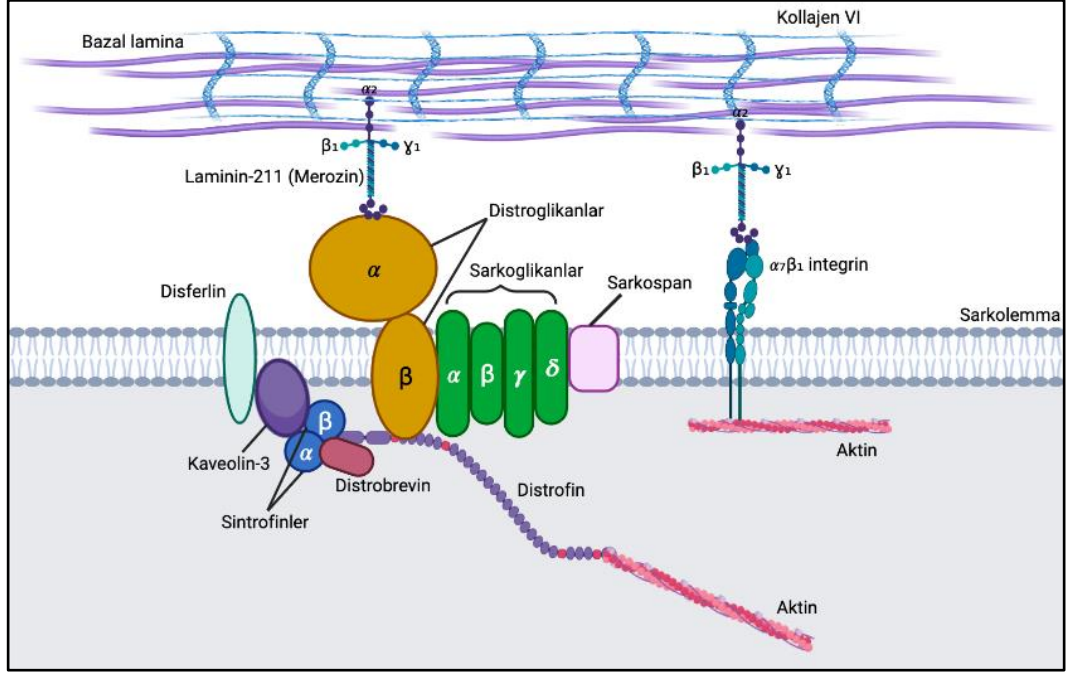
**Disferlin:** Sarkolemma üzerinde bulunan ve *DYSF* geni tarafından üretilen bir proteindir (Şekil 2.3). Eksikliğinde LGMD tip R2, distal miyopati gibi hastalıklar görülür (10).

**$\alpha\beta_1$  integrin:** İntegrin ailesinin kasta bulunan üyesidir. Bir ucu hücre içindeki aktine, diğer ucu laminin-211 aracılığıyla bazal membrana bağlı olan transmembran bir proteindir (Şekil 2.3) (6).

**Kalpain-3:** Miyofibril içinde bulunan bir  $Ca^{2+}$  proteazdır. *CAPN3* geni tarafından kodlanır. Mutasyon otozomal resesif (OR) kalıtıldığında LGMD tip R1, OD kalıtıldığında LGMD tip D4 oluşur (11).

**Lamin A/C:** *LMNA* geni tarafından kodlanan bir nükleer membran proteindir. Hücre içindeki aktin ile bağlantılıdır. Eksikliğinde KMD, Emery-Dreifuss MD, dilate kardiyomiyopati (DKMP), parsiyel lipodistrofi, erken yaşlanma ve periferik nöropati gibi pek çok farklı klinik fenotip görülür (9).

**Kollajen VI:** *COL6A1*, *COL6A2* ve *COL6A3* genleri tarafından kodlanır. Kas liflerinin arasını dolduran bazal membranın yapısına katılan önemli proteinlerden biridir (Şekil 2.3). Şiddetli eksikliğinde Ullrich KMD, hafif-orta eksikliğinde Bethlem miyopatisi görülür (9).



**Şekil 2.3.** Distrofin glikoprotein kompleksi (BioRender.com ile oluşturulmuştur).

## 2.2. Kas Kasılması

Kas liflerinin hemen hepsi tek bir sinir lifi ile innerve edilirken, bir motor nöron birden fazla kas lifini innerve edebilir (4). Kasın hareketi için gerekli uyarı omuriliğin ön boynuzundaki motor nöronlardan gelir (1). Sinir lifi, nöromusküler kavşak ve o sinir lifinin innerve ettiği kas lifi/lifleri birlikte motor üniteyi oluşturur (3). Motor nöron üzerinde oluşan aksiyon potansiyeli (AP), sinir ucuna ulaşarak buradaki kalsiyum kanallarını açar. Aksoplazmaya giren kalsiyum akson ucundaki veziküllerin dışarı açılmasını ve sinir-kas kavşağı denilen sinaptik aralığa asetilkolin serbestleşmesini uyarır. Asetilkolinin nöromusküler kavşakta kendi reseptörüne bağlanması sonucunda sarkolemmadaki voltaj kapılı sodyum kanalları açılır ve içeri giren sodyum iyonu membranda AP başlatır. Membrandaki özelleşmiş tübül sistemi (T tübülleri) ile AP'nin miyofibriller arasına girmesi sağlanır. Tübül lümenindeki voltaj değişikliğini algılayan dihidropiridin reseptörü, aldığı sinyali SR üzerindeki

riyanodin reseptörlerine ileterek SR üzerindeki riyanodin reseptör kanallarının açılmasını ve sarkoplazmaya kalsiyum çıkışını sağlar (sarkotübüler sistem). Kalsiyum aktin üzerinde bulunan troponin C'ye bağlanıp tropomiyozinin pozisyon değiştirmesini sağlar (1). Kasın kasılması sırasında miyozin başı ATPaz enzim fonksiyonu görerek adenzin trifosfat (ATP)'yi adenzin difosfat (ADP) ve inorganik fosfata parçalar. Bu reaksiyon ile elde edilen enerji miyozin başının aktine yönelmesini sağlar. Kalsiyumun troponin C'ye bağlanması sonucu aktin üzerinde bağlanma bölgesinin açığa çıkmasıyla miyozin buraya tutunur. Miyozin başındaki ADP'nin ayrılmasıyla bir "güç vuruşu" oluşur ve aktin ile miyozin birbirleri üzerinde kayarak kasılma sağlanır. Yeni bir ATP molekülünün miyozin başına bağlanmasıyla aktin-miyozin birlikteliği bozulur, sonrasında döngü tekrar eder (1, 4). Troponin C'den ayrılan kalsiyum ise sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz (SERCA) pompası ile geri sarkoplazma içerisine döner (4).

Kas lifleri ve nöronların primer bozuklukları dışında kas hastalığına yol açan diğer nedenler aksiyon potansiyeli oluşumu, sinyal iletimi, kasılma veya gevşemede görev alan sodyum, potasyum ya da kalsiyum kanal bozuklukları olan kanalopatilerdir (3).

### **2.3. Nöromusküler Hastalıklarda Klinik İpuçları ve Yaklaşım**

Nöromusküler hastalıklar (NMH) kas iskelet sisteminde hareketi sağlayan spinal ön boynuz motor nöronları, bunların uzantısı olan periferik sinirler, sinir kas kavşağı veya iskelet kasının herhangi birinden kaynaklanabilir. Hastaların başvuru semptomları sıklıkla kas güçsüzlüğü veya buna ikincil gevşeklik, hareket azlığı, kaba motor gerilik, yürüme bozukluğudur (12). Kas güçsüzlüğü ilerleyici olabilir veya olmayabilir. Kardiyopulmoner sistemin tutulumu prognozu ağırlaştırabilir.

Hastalığın prezentasyonu yaşa göre değişiklik gösterir. Konjenital miyopatiler ve KMD'ler sıklıkla perinatal dönemde semptomatik olurlar. Anne karnında bebek hareketlerinin az hissedilmesi veya doğum sonrası hipotonisite, eklem kontraktürleri ve hareket azlığı dikkat çeker. Kas güçsüzlüğü ile birlikte santral sinir sistemi tutulumu bulguları KMD'yi düşündürürken, yüz ve göz kaslarının tutulumu konjenital miyopatileri düşündürür (9). Bazı LGMD tipleri ve distrofinopatiler genelde erkek çocuklarda yürümenin gecikmesi, parmak ucu yürüyüşü, sakarlık, sık düşme ve



merdiven çıkmada zorluk gibi semptomlarla ortaya çıkarken, bazı LGMD tipleri geç çocukluk dönemi ya da adolesan hatta erişkin çağda bulgu verirler (10, 11, 13). Bazı hastalar herhangi bir nedenle yapılan tetkiklerde tesadüfen saptanan kreatin kinaz (CK) ya da transaminaz yüksekliği ile asemptomatik olarak başvurabilirler. İnflamatuvar miyopatilerden çocukluk çağında görülen juvenil dermatomyozitte (JDM) hastalar, kas güçsüzlüğüne ek olarak döküntü (heliotropik raş, Gottron papülleri) ve miyalji ile başvururlar (14). Egzersiz, açlık, stres veya herhangi bir enfeksiyon ile ortaya çıkan kas güçsüzlüğü, kramplar, miyalji ve rabdomiyoliz ataklarında öncelikle metabolik miyopatiler düşünülmelidir. İstirahatle, enfeksiyon döneminden çıkınca ya da beslenme ile kas gücünün iyileşmesi metabolik miyopati tanısını kuvvetlendirir. İskelet sistemi ile birlikte birden fazla sistemin etkilenmesi; örneğin renal tübüler asidoz, hepatoselüler disfonksiyon, işitme kaybı, oftalmopleji, nöbet, kardiyomyopati (KMP) gibi durumlarda mitokondriyal miyopatiler düşünülmelidir (15). Spinal kaslar atrofilerden (SMA) tip I doğumda ya da ilk 6 ayda gevşeklik, gelişim geriliği, kas güçsüzlüğü, oturmama ile başvururken; tip II SMA'da hastalar oturabilir ve benzer semptomlar 6-18 ay arasında ortaya çıkar. Tip III SMA'da ise hastalar yürümeyi kazanırlar ve 18 aydan sonra kas güçsüzlüğü ile başvururlar (16).

**Soygeçmiş:** Nöromusküler hastalıktan şüphelenildiğinde detaylı bir soy ağacı çizilmelidir. OD kalıtılan hastalıklar ardışık kuşaklardaki kızlar ve erkekleri eşit derecede etkiler. OR kalıtılan hastalıklarda da kızlar ve erkekler eşit derecede etkilenir, ancak burada hastalık ardışık kuşaklar boyunca yayılmaz. Etkilenen bireyin ebeveynleri sıklıkla asemptomatik taşıyıcıdırlar. Akraba evliliği OR kalıtılan hastalıkların ortaya çıkışını kolaylaştırır. X'e bağlı resesif (XR) taşınan hastalıklarda ise mutant geni taşıyan erkek çocuklarının tümü hasta olurken kızlar taşıyıcı olarak ya hasta olmazlar ya da hafif semptomlar gösterirler. XR kalıtılan hastalıktan şüphelenildiğinde ilk olarak hastanın anne tarafındaki erkekler sorgulanmalıdır. Nükleer veya mitokondriyal DNA (nDNA, mtDNA) mutasyonlarıyla oluşan mitokondriyal miyopatilerde hem otozomal kalıtım (nDNA), hem de maternal kalıtım veya sporadik hastalık (mtDNA) görülebilir (17).

**Klinik Bulgular:** Hastalardaki kuvvetsizliğin dağılımının belirlenmesi kas hastalıklarının ayırıcı tanısında oldukça önemlidir. Boyun kuvvetsizliği daha çok

MD'leri; omuz, pelvis, uyluk gibi bölgelerdeki proksimal kas güçsüzlüğü ise başta LGMD olmak üzere JDM, distrofinopatiler ve konjenital miyopatileri düşündürür. Pelvik kuşak kaslarının tutulumunu gösteren Gowers belirtisi NMH'lere özgü olmasa da, özellikle proksimal kas tutulumu yapan NMH'lerde tanıya yardımcıdır. Omuz güçsüzlüğü ve buna eşlik eden kanat skapula fasiyoskapulohumeral MD (FSHMD) ve bazı LGMD tiplerinin karakteristik özelliğidir (17).

Distrofinopatiler ve LGMD tiplerinde bölgesel veya yaygın kas atrofisi ve atrofik kas dokusunun yerini alan yağ dokusu nedeniyle kasta psödohipertrofi görülebilir. Miyotonik musküler distrofide temporal kaslarda ve masseter kaslarında atrofi görülürken, konjenital miyopatili bebek ve çocuklarda yüz kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı çadır ağız dikkat çeker. Alt motor nöron tutulumu bulgusu olan kas fasikülasyonu özellikle SMA hastalarında dil, parmaklar ve ellerde ince tremor şeklinde görülür (9, 10, 16).

NMH'lerde cilt muayenesinin önemi büyüktür. Megakoniyal KMD'de iktiyoz benzeri cilt değişiklikleri sıktır (18). Heliotropik raş ve Gottron papülleri JDM için karakteristik iken ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülen keratozis pilaris özellikle Ullrich KMD için ayırıcı tanı sağlar (17). Yüz kaslarının tutulumu ve dişlerde maloklüzyon sıklıkla KMD, konjenital miyotonik MD, konjenital miyopatiler ve tip II SMA'da görülür. Oftalmoparezi ve pitozda ayırıcı tanıya konjenital miyastenik sendromlar, mitokondriyal miyopatiler ve konjenital miyopatiler girer. FSHMD, okülofarengeal MD, miyastenia gravis, konjenital miyastenik sendromlar ve konjenital miyopatilerde fasiyal güçsüzlük görülür. Birçok NMH'de derin tendon refleksleri (DTR) azalmış ya da kaybolmuştur, ancak normal olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır (12, 17). Skolyoz ve *rigid spine SELENON* ve *RYR1* mutasyonlarına bağlı konjenital miyopatiler ile *LAMA2* ve kollajen VI ilişkili KMD'de; kontraktürler erken yaşta konjenital miyopatiler ve KMD'lerde, geç çocukluk döneminde ise Emery-Dreifuss musküler distrofisi (EDMD)'de sıktır (9, 11). Baş çevresi ölçümü NMH tanısında yarar sağlayabilir. Mikrosefali alfa-distroglikanopatilerde, makrosefali multipl açıl-CoA dehidrojenaz eksikliği (*multiple acyl-coA dehydrogenase deficiency; MADD*)'de görülür. Alfa-distroglikanopatilerde hidrosefaliye bağlı makrosefali de olabilir (19, 20).

**Laboratuvar Bulguları:** NMH'den şüphelenildiğinde ilk bakılması gereken laboratuvar tetkiki CK'dır ve bu şekilde ayırıcı tanı için iyi bir başlangıç yapılmış olur. CK'nın ne kadar yükseldiği ayırıcı tanıda önemlidir. Distrofinopatiler ve bazı LGMD tiplerinde yüzlerce kata kadar yükselebilirken, KMD'lerde 5-15 kat, konjenital miyopatilerde birkaç kat yükselir veya normaldir. Bazı kas hastalarında CK'nın normal olabileceği ve sağlıklı çocuklarda intramusküler enjeksiyon, akut enfeksiyöz miyozit, travma, elektrolit bozukluğu gibi nedenlerle de CK'nın yükselebileceği unutulmamalıdır. Metabolik miyopatilerde rabdomiyoliz atakları sırasında yüzlerce/binlerce kat CK yüksekliği görülebilirken, aynı hastaların iyilik dönemlerinde CK düzeyleri tamamen normal olabilir (21, 22).

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH) ve aldolaz gibi kas hücresi içinde bol bulunan enzimlerin NMH'lerde kas hasarına bağlı olarak dolaşıma artan geçişi nedeniyle CK ile birlikte arttığı görülür. Bu nedenle transaminaz yüksekliği görüldüğünde en kısa zamanda CK kontrolü yapılarak transaminaz yüksekliğinin kas kaynaklı olup olmadığı anlaşılmalıdır (22). Yağ asidi oksidasyon bozukluklarında serum karnitin/açilkarnitin profili (KAKP) ve idrar organik asitlerinde (İOA) bozukluk görülürken, mitokondriyal miyopatilerde sıklıkla serum laktat seviyelerinde artış vardır (23).

**Görüntüleme Bulguları:** Kas hasarını tanımlamak, hasarın derecesini ve dağılımını görmek için kas görüntülemesi son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) kas görüntülemesinde yarar sağlasa da özellikle inflamatuvar miyopatilerde tanısız değeri düşüktür ve ayrıca yüksek doz radyasyon içerir. Ultrasonografi (USG) kas görüntülemesinde kullanılabilecek görüntüleme yöntemlerinden biridir, ancak uygulayıcı deneyimi gerektirir ve derin kasları görüntülemede başarısızdır. USG ve BT'nin dezavantajları nedeniyle günümüzde sıklıkla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılır. MRG sayesinde kas içindeki ödem, atrofi, yağlanma değişikliği ve dağılım şekli ile inflamasyon net olarak görülebilir (24). Bazı NMH'lerde tipik kas MRG bulguları tanıya yardımcı olabilir.

*LAMA2* ilişkili KMD ve infantil Pompe hastalığında beyaz cevher değişiklikleri ile alfa-distroglikanopatilerde santral sinir sistemi (SSS) anomalileri kraniyal MRG ile tespit edilebilir (25). Mitokondriyal miyopatilerde beyinde artmış

laktat kraniyal MR spektroskopisi (MRS) sayesinde grafiksel olarak görüntülenebilir (26). Kardiyak tutulumu olan NMH'lerde kalbin sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek, KMP'yi ve buna bağlı kapak bozukluklarını görmek için tanı anında ve takipte ekokardiyografi (EKO) rutin olarak kullanılmaktadır (27).

**Elektrofizyolojik Çalışmalar:** Kas güçsüzlüğü olan hastalarda elektromiyografi (EMG) kullanımı özellikle nöropatik/miyopatik hastalık ayrımında fayda sağlar. EMG nöropatiler, nöromusküler kavşak bozuklukları ve miyotonik distrofide tanı için çok önemli bilgi verebilir ve hastaya daha invaziv bir tetkik olan kas biyopsisi yapılmasına gerek kalmayabilir. NMH şüphesinde EMG yapılacaksa elektrotlar etkilenen bölgeye veya proksimal kaslara yerleştirilmelidir. Kas hastalıklarındaki heterojen tutulum nedeniyle tek lif EMG kullanımı daha faydalı olabilir (28).

**Solunum Fonksiyon Testleri:** NMH tanılı hastalarda solunum kaslarının etkilenmesine ikincil uykuda solunum bozukluklarından trakeostomi ihtiyacına kadar değişen derecede solunum yetmezliği görülebilir. Uykudaki solunum bozuklukları her yaşta polisomnografi (PSG) ile değerlendirilir. Solunum fonksiyon testi (SFT) teste uyum gösterebilecek çocukların ayaktan izleminde kullanılır. Solunum yetmezliğinin erken tanınması morbiditeyi azaltır. Tüm hastalara tanı sırasında ve takipte yılda bir olmak üzere SFT ve PSG yapılması önerilmektedir. PSG'de hipopne, karbondioksit retansiyonu görülmesi durumunda non-invaziv ventilasyon (NIV) kullanımına başlanmalıdır (29).

**Genetik İncelemeler:** Çocukluk çağında görülen NMH'lerin büyük çoğunluğu kalıtsaldır. Kalıtım paternleri sıklıkla OR, XR veya nadiren OD olup, ayrıca mtDNA mutasyonu veya ebeveynlerde olmayan *de novo* mutasyonlar sonucu da oluşabilirler. Günümüzde başta distrofinopati ve SMA olmak üzere KMD ve LGMD tipleri, konjenital miyopatiler, metabolik ve mitokondriyal miyopatilerde sorumlu birçok gen analizi yapılabilmektedir (9, 11, 15, 16). Hastanın fenotipine göre şüphelenilen gende mutasyon analizi yapmak halen başlıca distrofinopatiler ve SMA için kullanılmakla birlikte, diğer bazı durumlarda yerini birçok genin birden analiz edildiği daha geniş kapsamlı genetik incelemelere bırakmıştır. Miyotonik distrofi, FSHMD gibi hastalıklarda ilgili gendeki tekrar sayısı, distrofinopatilerde *distrofin* geninde delesyon/duplikasyon aranması, mitokondriyal miyopatilerde mtDNA veya nDNA

analizi ilk yaklaşımlar olup, diğer hastalıklarda kalıtsal miyopati genlerini içeren kapsamlı gen panellerinin tüm genom dizileme (*whole genome sequencing*; WGS), tüm ekzom dizileme (*whole exome sequencing*; WES) gibi yeni nesil dizileme (*next generation sequencing*; NGS) yöntemleri ile değerlendirilmesi veya RNA dizi analizi ile mutasyon aranması imkanlar dahilinde yapılabilecek yaklaşımlardır.

Kas biyopsisi ile tanı konabilecek bir hastalık düşünülen hastalarda doğrudan veya genetik inceleme ile mutasyon saptanmadığında kas biyopsisi yapılması gündeme gelmeli, kasın histopatolojik değerlendirmesine ek olarak mutasyon saptama ihtimalinin daha yüksek olması nedeniyle dokuda RNA ve mtDNA analizleri yapılabileceği akılda tutulmalıdır (30). Hastalığa yol açan mutasyonun bilinmesi ailedeki asemptomatik taşıyıcılar ve henüz klinik bulgu vermemiş hasta bireyleri tespit etmeye olanak sağlar. Ayrıca mutasyon tipinin bilinmesi (delesyon, nokta mutasyonu vb.) günümüzde başlıca DMD’de olduğu gibi hastada tedavi seçimi, takip planı ve prognozu belirlemede işe yararken, kalıtım paterninin belirlenmesi sonraki gebelikler için aileye genetik danışmanlık verilmesi açısından önemlidir (31). İndeks vakadaki gen mutasyonu biliniyorsa fetüste koryonik villüs örnekleme ve amniosentez ile antenatal genetik tanı mümkündür. NMH genlerinin bulunması ile bu genlerin kodladığı mutant veya eksik proteinler belirlenmiştir ve bu proteinlere karşı geliştirilen antikolar ile kas biyopsisinde tanıya yardımcı olacak İHK incelemeler önemli bir yer almıştır (32).

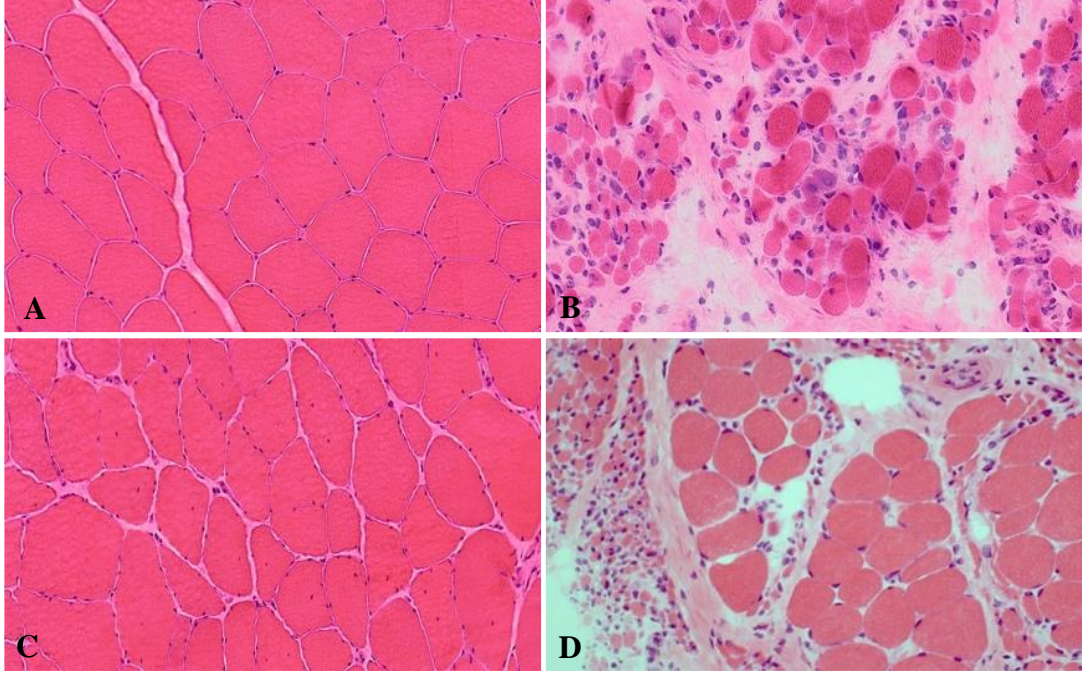
#### **2.4. Kas Biyopsisi**

Kas biyopsisi NMH şüphesinde önemli bir tanı aracıdır. Hastanın öyküsü, klinik bulguları ve laboratuvar sonuçlarına göre ileri basamak bir tetkik olarak ya da var olan genetik tanıdan şüphe duyulduğunda tanıyı kesinleştirmek için kas biyopsisine başvurulabilir. Biyopsi işlemi bu konuda tecrübeli bir hekim için kolaydır ve işlemin komplikasyon riski düşüktür. Çocukluk yaş grubunda biyopsi için en sık kuadriseps kasının vastus lateralis’i tercih edilir. Kas hastalarında riskleri nedeniyle genel anestezi yerine lokal anestezi kullanımı önerilirken; çocuklarda ve yeterince hareketsizliğin sağlanamadığı hastalarda genel anestezi kullanılabilir (33).

Biyopsi yapılacak kas nöromusküler hastalıktan orta derecede etkilenmeli, yakın zamanda EMG ya da intramusküler enjeksiyon gibi sebeplerle travmaya

uğramamış olmalı, biyopsi sırasında fazla gerilmemeli ve klemplenmemelidir. Çok atrofik ya da terminal dönemde veya hastalıktan minimal etkilenmiş bir kasta tanısız patolojik bulgular görülmeyebilir (34). Alınan doku histopatolojik incelemenin yanı sıra yapılması muhtemel moleküler ve biyokimyasal analizler için yeterli büyüklükte olmalıdır. Yeterince doku sağlaması nedeniyle açık biyopsi, iğne biyopsisine tercih edilir. Doku ve organ biyopsilerinin laboratuvara transfer ve tespitinde rutin uygulama olarak sıklıkla formaldehid kullanılmasına karşın, kas dokusunun histokimyasal boyamalar ve enzim çalışmaları için canlılığını koruması gereklidir. Bunun için alınan biyopsi formaldehide konulmadan, serum fizyolojik emdirilmiş ıslak bir gazlı bez arasında, taze olarak, hızlıca patoloji laboratuvarına ulaştırılmalıdır. Laboratuvar uzak ise transfer buz üzerinde yapılmalıdır. Laboratuvarda sıvı nitrojende soğutulmuş izopentanda dondurulan kas biyopsisi  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmalıdır. Patolojik değerlendirmede rutin boyamaların yanı sıra hastanın öyküsüne, klinik bulgularına, klinisyenin ön tanılarına ve biyopsi bulgularına göre ek inceleme veya boyamalar yapılabilir (33).

Kasın mikroskopik incelemesinde öncelikle kas liflerinin yapısı değerlendirilir. Sağlam kasta kas lifleri benzer boyutlarda ve poligonaldır (Resim 2.1). Bu lif grupları birbirlerine benzer olan fasiküller şeklinde düzenlenmiştir. Kesit alanının ilk olarak küçük büyütmede incelenmesi nörojenik veya miyopatik ayrımını hemen yapmayı sağlayabilir. Küçük veya büyük gruplar halinde olan atrofik lifler nörojenik bozuklukların, rastgele dağılmış değişken boyutlu lifler miyopatik bozuklukların karakteristik görünümüdür. Distrofik kasta atrofik/hipertrofik kas lifleri, endomisyal fibrozis, miyonekroz ve rejenere kas lifleri bir arada görülür (Resim 2.1). Yeterli miktarda doku alınsa bile kas biyopsisinin her zaman fokal bir doku örneği olduğu ve bu nedenle biyopsinin patoloji göstermeyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (33-35).



**Resim 2.1.** Normal kas histolojisi (A), distrofik (B), miyopatik (C), nörojenik (D) değişiklikler (Hematoksilen&Eozin) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

Taze dondurulmuş kas biyopsisinden rutin histokimyasal boyamaların yanı sıra, gerekli durumlarda İHK boyamalar, genetik çalışmalar ve biyokimyasal enzim analizleri de yapılabilir. Gluteraldehidde tespit edilen kas biyopsisinin elektron mikroskopik incelemesi bazı hastalıklarda tanıya katkı sağlayabilir. Formaldehidde tespit edilen dokudan hazırlanan parafin kesitlerin inflamatuvar miyopati dışında tanıya katkısı çok kısıtlıdır (34). Kas biyopsisi değerlendirmesinde rutin olarak kullanılan histokimyasal boyalar Tablo 2.2’de verilmiştir.

**Tablo 2.2.** Kas biyopsilerine uygulanan histokimyasal boyamalar ve başlıca kullanım yerleri (Dubowitz ve ark. (36)'dan uyarlanmıştır).

Yöntem	Kullanım nedenleri ve yararları
<b>Hematoksilen ve Eozin</b>	Biyopsi dokusunun genel yapısı, lif boyutları ve şekli, çekirdeğin konumu, fibrozis, inflamasyon, sinirler ve kan damarlarını gösterir.
<b>Gomori Trikrom</b>	Mitokondrileri (kırmızı) ve anormal mitokondri içeren <i>ragged red</i> lifleri gösterir. Nemalin rodlar ve sitoplazmik birikintileri kırmızı gösterir.
<b>Oil Red O (ORO)</b>	Liflerdeki lipid birikimini kırmızı noktalar şeklinde gösterir.
<b>Sudan Black</b>	Kullanım yeri ORO gibidir, ancak lipidleri siyah boyar.
<b>Periyodik asit-Schiff (PAS)</b>	Glikojen içeriği artmış olan lifler yoğun, glikojenden yoksun lifler beyaz boyanır.
<b>ATPaz</b>	Tip 1 ve 2 lifleri gösterir.
<b>NADH-TR</b>	Kas liflerinin ve mitokondrilerin dağılımını, anormal mitokondrileri ve miyofibrillerdeki bozuklukları gösterir.
<b>SDH</b>	Kas liflerinin ve mitokondrilerin dağılımını, anormal mitokondri içeren ve mitokondriyal aktiviteden yoksun lifleri gösterir.
<b>COX</b>	Kas liflerinin ve mitokondrilerin dağılımını, anormal mitokondri içeren ve mitokondriyal aktiviteden yoksun lifleri gösterir.
<b>Fosforilaz</b>	Tip V glikojenoziste ve glikojen yokluğunda boyanmaz.
<b>Fosforuktokinaz</b>	Tip VII glikojenoziste boyanmaz.
<b>Asit fosfataz</b>	Lizozomal depo hastalıklarında ve nekrotik liflerde yoğun boyanır. Lipofuskini gösterir.

ATPaz: adenozin trifosfataz, NADH-TR: nikotinamid adenin dinükleotid-tetrazolyum redüktaz, SDH: süksinat dehidrojenaz, COX: sitokrom-c oksidaz

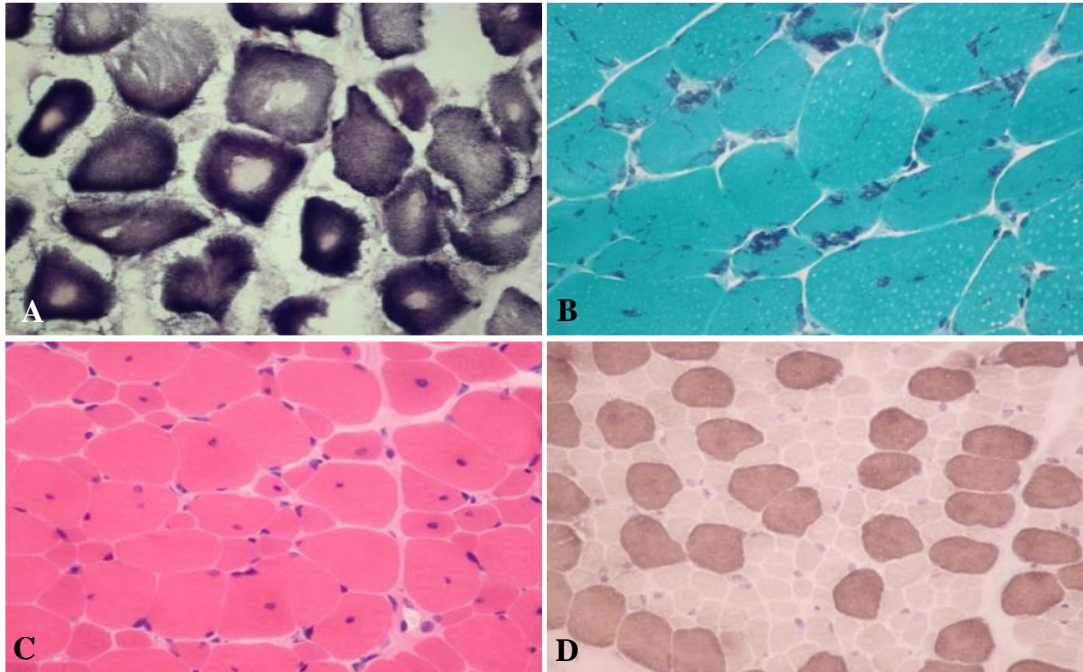
İmmünohistokimyasal çalışmalarda kas dokusu çeşitli proteinlere karşı geliştirilmiş antikorlar ile boyanarak protein eksikliği veya yerleşim yerindeki değişiklikler gösterilebilir. Protein eksikliği, hastanın klinik fenotipi ile uyumlu olarak primer eksiklik olabileceği gibi, İHK incelemede sekonder eksiklikler de görülebilir (sarkoglikanopatilerde görülen distrofin, disferlinopatilerde görülen kalpain eksikliği gibi) (37). Bu nedenle saptanan bir protein eksikliğinin primer mi sekonder mi olduğunun ayırt edilmesi önemlidir. Elektron mikroskopik inceleme sarkolemma, sarkoplazma ve organellerin net olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlar. Konjenital miyopatiler, mitokondriyal miyopatiler ve inflamatuvar miyopatilerin tanısında yararlıdır (37).



Kas dokusunda enzim düzeyi çalışmalarıyla özellikle glikojen depo hastalıkları (GDH) olmak üzere metabolik miyopatiler ve solunum zinciri enzim kompleksi düzeylerinin ölçümü ile mitokondriyal miyopatiler tanınabilir (35).

## 2.5. Konjenital Miyopatiler

Konjenital miyopatiler, statik veya yavaş ilerleyen bir seyir gösteren, sıklıkla doğum sonrası erken infantil dönem veya çocuklukta bulgu veren motor güçsüzlük, hipotoni, gelişim basamaklarında gerilik ile ortaya çıkan, genetik ve klinik olarak heterojen bir kalıtsal iskelet kası hastalıkları grubunu ifade eder. Şiddetli formları erken bulgu verirken, hafif formları erişkin yaşta ortaya çıkabilir. Tahmini prevalansı 1:26.000'dir ve konjenital hipotonilerin %14'ünü oluşturur (38, 39). Histopatolojik değişiklikler (tip 1 lif artışı veya tip 1 lif hipotrofisi) çoğu konjenital miyopatide ortaktır. Baskın patolojik biyopsi bulgularına göre kor miyopatiler, nemalin miyopatiler (NM), sentronükleer miyopatiler (SNM) ve konjenital lif tipi orantısızlığı (*congenital fiber-type disproportion*; CFTD) olmak üzere dört ana gruba ayrılır (Resim 2.2). En sık görülen tipi kor miyopatilerdir (40).



**Resim 2.2.** Konjenital miyopati tipleri: santral kor miyopatisi (NADH-TR) (A), nemalin miyopatisi (Gomori Trikrom) (B), sentronükleer miyopati (H&E) (C), konjenital lif tipi orantısızlığı (ATPaz, pH: 9,5) (D) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

Konjenital miyopatilerde hastaların sıklıkla SSS tutulumu yoktur ve zekaları normaldir. Azalmış kas tonusuna ikincil zor doğumda perinatal hipoksik iskemik ensefalopati olabileceği akılda tutulmalıdır. Yüz ve göz kaslarının tutulumuna bağlı pitoz, oftalmoparezi, açık ağız, yüksek damak ve beslenme problemleri ile skolyoz, kalça çıkığı, ayaklarda şekil bozukluğu, pektus ekskavatum gibi iskelet anomalileri sık görülür. Prenatal dönemde amnion sıvısının yutulmamasına bağlı polihidramnion ve kasların etkilenmesi nedeniyle fetal akinezi; fetal akineziye bağlı olarak da dismorfik yüz, artrogripozis, kalça displazisi ve akciğer hipoplazisi görülebilir. CK seviyesi normal veya hafif artmıştır. KMD'ler, konjenital miyotonik distrofi, konjenital miyastenik sendromlar, SMA, Prader Willi sendromu ve Pompe hastalığı başta olmak üzere metabolik miyopatiler ayırıcı tanılardandır (38).

WGS, WES, hedeflenmiş gen analizi gibi yeni nesil dizileme metotlarının uygulamaya girmesiyle konjenital miyopatilerin tanısında büyük ilerleme kaydedilmiştir. Konjenital miyopatiye yol açan 30'dan fazla gende mutasyon tanımlanmıştır (Tablo 2.3). En sık *RYR1* gen mutasyonu görülür (41). Aynı mikroskopik bulguya neden olan birden çok gen olabileceği gibi aynı gendeki mutasyonlarda farklı kas patolojileri de olabilir. Mutasyonun türü hastalığın şiddetini belirler, organ tutulumu ve prognoz hakkında fikir verir (42).

Konjenital miyopatilerde EMG ve sinir iletim çalışmaları sıklıkla normal veya miyopatik olup bu tanı araçları daha çok denervasyon ile seyreden kas hastalıklarını ayırt etmek için kullanılır. Diğer bir yardımcı tanı aracı olan kas MRG konjenital miyopatilerin tanısında giderek artan yaygınlıkta kullanılmaktadır. Hastalıktan ağırlıklı olarak etkilenen kas ve tutulum paternine göre konjenital miyopati tipleri arasında ayırıcı tanıda bulunulabilir (38).

Günümüzde konjenital miyopatiler için küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Kötü seyir gösteren konjenital miyopatiler (*MTM1*, *ACTA1*) dışında genellikle hastalık iyi gidişli ve stabil bir seyir gösterir. Hastalığın şiddetini sıklıkla kalp ve akciğer tutulumu belirler. *MTM1*, *SEPNI*, *NEB*, *TPM3*, *ACTA1*, *RYR1* mutasyonlarında solunum fonksiyonları; *ACTA1*, *MYH7* ve *TTN* mutasyonlarında kardiyak fonksiyonlar yakın takip edilmelidir (42). İzlemde amaç hastanın mevcut işlevlerini korumak, komplikasyonları önlemek, kardiyak, solunum, beslenme desteklerini ve

hastaya uygun rehabilitasyonu sağlayarak yaşam kalitesini artırmaktır. Bir yaşından küçük çocukların 3-4 ayda bir, daha büyük çocukların 6-12 ayda bir poliklinik kontrolü ve bu hastaların pediatrik nörolog, pediatrik göğüs hastalıkları uzmanı, pediatrik gastroenteroloji ve beslenme uzmanı, pediatrik kardiyoloji uzmanı, ortopedist, fizyoterapist (kas-iskelet ve pulmoner), çocuk psikoloğu veya çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı olan multidisipliner bir merkezde takibi önerilmektedir (43).

Aileye hastanın tanısı açıklanmalı, prognoz, destekleyici tedaviler, takip planı ve sonraki gebeliklerde tekrarlama riski anlatılmalı, genetik mutasyon biliniyorsa kordosentez, amniosentez ya da koryonik villus biyopsisi ile prenatal tanı konabileceği ve ailedeki semptomatik ya da asemptomatik bireylerin de hedef gene yönelik analizleri yapılabileceğinden bahsedilmelidir (43, 44). Küratif tedavi için gen replasmanı ve antisens oligonükleotid ile gen değişimi çalışmaları sürmektedir (45).

**Tablo 2.3.** Konjenital miyopatilere yol açan gen mutasyonları ve kalıtım şekilleri (42).

Konjenital miyopati	Gen	Kalıtım şekli	Konjenital miyopati	Gen	Kalıtım şekli
<b>Kor miyopatiler</b>			<b>Sentronükleer miyopatiler</b>		
Santral kor miyopati	<i>RYR1</i> (%66-90)	OD, OR	Miyotübüler miyopati	<i>MTM1</i>	XR
Multi-minikor miyopati	<i>SEPN1</i>	OR	Sentronükleer miyopati	<i>DNM2</i>	OD
	<i>RYR1</i>	OD, OR		<i>RYR1</i>	OD, OR
	<i>MYH7</i>	OD		<i>BIN1</i>	OD, OR
	<i>TTN</i>	OR		<i>MYF6</i>	OD
	<i>ACTA1</i>	OD		<i>CCDC78</i>	OD
	<i>MEGF10</i>	OR		<i>TTN</i>	OR
	<i>CCDC78</i>	OD		<i>SPEG</i>	OR
	<i>ACTN2</i>	OD		<i>ZAK</i>	OR
<i>FXR1</i>	OR				
<b>Nemalin miyopatiler</b>			<b>Konjenital lif tipi orantısızlığı</b>		
	<i>NEB</i> (%40-50)	OR		<i>TPM3</i> (%25-40)	OD
	<i>ACTA1</i> (%20-25)	OD, OR		<i>RYR</i> (%20)	OR
	<i>TPM2</i>	OD, OR		<i>ACTA1</i> (%5)	OD
	<i>TPM3</i>	OD, OR		<i>TPM2</i>	OD
	<i>RYR1</i>	OR		<i>SEPN1</i>	OR
	<i>TNNT1</i>	OR		<i>MYL2</i>	OR
	<i>CFL2</i>	OR		<i>HACD1</i>	OR
	<i>KBTBD13</i>	OD		<i>MYH7</i>	OD
	<i>KLHL40</i>	OR		<i>TTN</i>	OR
	<i>KLHL41</i>	OR		<i>SCN4A</i>	OR
	<i>LMOD3</i>	OR			
	<i>RYR3</i>	OR			

### 2.5.1. Kor Miyopatiler

Biyopside kas lifleri içinde görülen korlar oksidatif enzim boyalarında (NADH-TR, SDH, COX) enzim aktivitesinin az olduğu bölgeleri gösterir ve korların konumu, büyüklüğü ve sayısına göre santral kor, multikor, minikor, multi-minikor gibi isimler alır (40). Kor miyopati kliniği asemptomatik hafif CK yüksekliğinden rabdomiyoliz ve kas paralizisine kadar geniş bir spektrumda görülebilir. Diğer konjenital miyopatiler gibi erken yaştaki bulgular hipotoni, eklem laksitesi, motor gelişim geriliği, aksiyel ve proksimal kas güçsüzlüğüdür. Artrogripozis şiddetli hastalığı gösterir (46).

Kor miyopatiler en sık görülen konjenital miyopati tipidir ve en büyük grubu *RYR1* mutasyonu oluşturur (41). Santral kor miyopati esas olarak *RYR1* mutasyonu ile ilişkililiken multiminikor miyopati genetik olarak daha heterojendir (42). OD kalıtılan *RYR1* mutasyonu sıklıkla santral kor hastalığına yol açarken, OR kalıtılan mutasyon multiminikor miyopati, SNM ve CFTD'de görülür (Tablo 2.3). *RYR1* mutasyonunun malign hipertermi ile ilişkisi iyi bilinmektedir. OR kalıtılan mutasyon OD kalıtılına göre başta solunum kası tutulumu olmak üzere daha şiddetli klinik seyir gösterir (47). *RYR1*'den sonra ikinci sıklıkta görülen *SEPNI* (yeni adıyla *SELENON*) mutasyonu olan hastalarda konjenital miyopati semptom ve bulgularına ek olarak skolyoz, *rigid spine*, boyun güçsüzlüğü dikkat çekicidir (9).

### 2.5.2. Nemalin Miyopatiler

Nemalin miyopatiler ismini sarkoplazmada kümelenmiş ve Gomori trikrom boyamasıyla görülen küçük nemalin rodlardan almıştır (9). Ciddi konjenital, tipik konjenital, orta şiddetli konjenital, hafif şiddetli çocukluk veya ergenlik çağı başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı form olarak beş tipe ayrılır. Tipik konjenital form en yaygın görülendir (48). Şu ana kadar NM'ye yol açan 13 gen mutasyonu tanımlanmıştır, en sık *NEB* ve *ACTA1* mutasyonları görülür. Tanı koydurucu histopatolojik değişiklik nemalin rodlar olup kas liflerinin çok küçük olduğu veya rodların *ACTA1* ilişkili nemalin miyopatideki gibi intranükleer yerleşimli olduğu biyopsilerde tanı koymak zor olabilir. Bu durumlarda elektron mikroskopi yarar

sağlayabilir (42). Bazı hastalarda nemalin rodler zamanla belirginleşir, bu nedenle hastalığın erken döneminde yapılan biyopsilerde saptanmayabilir (49).

### 2.5.3. Sentronükleer Miyopatiler

Konjenital miyopati semptomlarına ek olarak biyopside kas liflerinin merkezi çekirdeğe sahip olması ile tanınır. Hastalık ilk olarak 1966 yılında Spiro ve ark. (50) tarafından biyopsilerde kas liflerinin fetal miyotüplere benzemesi nedeniyle miyotübüler miyopati (MTM) ismiyle tanımlanmıştır ancak bu isimlendirme günümüzde *MTM1* mutasyonuna ikincil gelişen X'e bağlı ve şiddetli form SNM için kullanılmaktadır. X'e bağlı kalıtım dışında sentronükleer miyopatilerin OD ve OR kalıtılan, daha geç başlangıç gösteren, klinik olarak heterojen formları vardır (42). İnsidans 100.000 canlı doğumda 1-2'dir. Hastalığa yol açan mutasyonların yaklaşık %50'si *MTM1*, %15'i *DNM2*, %3'ü *BIN1*, %12'si ilgili diğer genler ve %20'si bilinmeyen genlerin mutasyonudur (51).

X'e bağlı SNM tanılı hastalar ağır hipotoni ve solunum yetmezliğine sahiptirler. Yutma disfonksiyonu nedeniyle nazogastrik sonda veya gastrotomi ile beslenme, solunum kaslarının tutulumuna bağlı NIV desteği gerekir. Hastalar sıklıkla yaşamın ilk yılı kaybedilirler (52).

### 2.5.4. Konjenital Lif Tipi Orantısızlığı

Konjenital lif tipi orantısızlığı (CFTD) diğer patolojik değişikliklerin yokluğunda tip 1 liflerin atrofisi ile karakterize bir konjenital miyopatidir ve bir dışlama tanısıdır. Diğer konjenital miyopatilerle ortak klinik özelliklere sahiptir. Temel biyopsi bulgusu her alanda tip 1 liflerin tip 2 liflerden %35-40 küçük olmasıdır. Sıklıkla *TPM3*, *RYR1* ve *ACTA1* mutasyonlarına bağlı olarak görülür (42). Konjenital miyopati kliniği olan bir hastanın alınan kas biyopsisinde ilk zamanlar yalnızca tip 1 lif atrofisi görülebilir ve bu hastaya CFTD tanısı konabilir. Halbuki bu hastada konjenital miyopatinin başka bir alt tipi olabilir ve ilerleyen zamanda kas biyopsisi tekrarlanırsa korlar, rodler ya da santral yerleşimli nükleuslar görülebilir (49).

## 2.6. Miyofibriler Miyopati

Miyofibriler miyopati (MFM) farklı klinik bulguları olan heterojen bir grup hastalığı temsil eder. Kas biyopsisindeki distrofik değişiklikler nedeniyle bir dönem MD grubuna alınmış ancak hastalığın daha iyi anlaşılması ile ayrı bir grup hastalık olarak kabul edilmiştir (53). MFM'deki temel histopatoloji miyofibrillerin Z diski seviyesinde parçalanması ve ortaya çıkan protein kalıntılarının kas lifi içerisinde birikmesidir. Biyopside protein birikintileri, vakuoller, merkezi yerleşimli çekirdekler, fibrozis, lif boyutları arasında önemli derecede farklılık vardır. Protein birikintileri içerisinde DGK, Z diski ve bağ dokusu proteinleri bulunabilir. Kas lifinde anormal mitokondriyal dağılım mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. MFM'lerin çoğu geç çocukluk ve ergenlik dönemlerinde, distalde daha baskın olmak üzere ekstremiteleri etkileyen güçsüzlükle ortaya çıkar. OR kalıtılan form OD kalıtılana göre daha şiddetli ve erken başlangıçlıdır. CK genellikle normal, bazen hafif yüksektir. EMG'de hem miyopatik hem nöropatik bulgular görülebilir. Küratif tedavisi yoktur. Kardiyak fonksiyonların yakın takibi gerekir. MFM'de 10'dan fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır ve en sık *DES* gen mutasyonu görülür (40, 54).

## 2.7. Musküler Distrofler

Musküler distrofler, kas biyopsisinde distrofik değişikliklerin görüldüğü; ilerleyici kas atrofsisi, değişen şiddet ve dağılım gösteren kas güçsüzlüğü ile karakterize, klinik ve genetik olarak heterojen bir grup hastalığın ortak adlandırmasıdır (11). Şikayet başlangıç yaşı, iskelet kası tutulum bölgeleri, eşlik eden kas dışı semptomlar ve kas biyopsi bulgularına göre farklı isimler alır. Theadom ve ark. (55) tarafından prevalansı 19,8-25,1/100.000 olarak bildirilmiştir.

### 2.7.1. Distrofinopatiler (DMD, BMD)

Distrofinopatiler Xp21 geni üzerindeki *distrofin* (*DMD*) geni mutasyonuna bağlı distrofin protein bozukluklarından kaynaklanır. DMD hemen her zaman distrofin proteinin tamamen eksik olmasından, BMD ise fonksiyonel olarak azalmış distrofin proteininden kaynaklanır. X'e bağlı kalıtım nedeniyle sıklıkla erkek hastalarda görülse de, mutasyonu taşıyan kızlar da etkilenebilmekte veya asemptomatik taşıyıcı

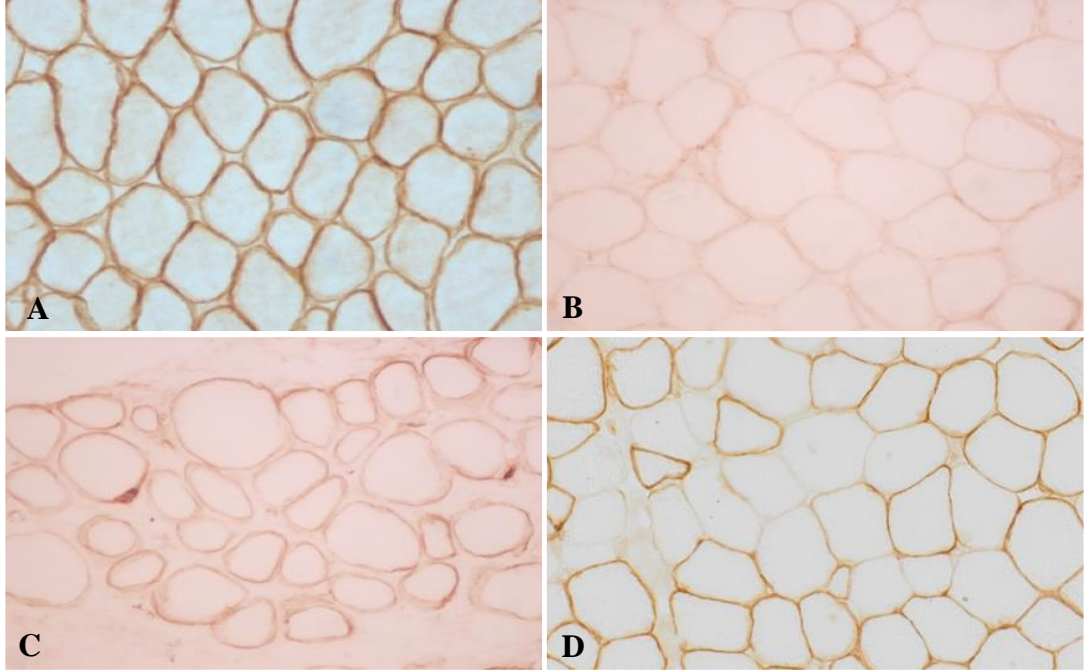
olmaktadırlar. *Distrofin* gen mutasyonları DMD, BMD veya kalıtsal DKMP fenotiplerine yol açabilir. Sıklıkla şiddetli fenotip olan DMD görülürken, BMD daha hafif klinik bulgular gösteren ve geç başlangıçlı formudur (56).

**DMD**, genellikle iki ile beş yaş arasında bulgu veren, ilerleyici kas dejenerasyonu ile karakterize, sıklıkla 13 yaşından önce yürüme kaybına yol açan, ayrıca kardiyak ve pulmoner fonksiyonları etkileyen bir musküler distrofidir (10). Çocukluk çağında en sık görülen kalıtsal NMH'dir; prevalansı 4,78/100.000 olarak bildirilmiştir (57). **BMD**, DMD'ye göre daha hafif klinik semptomlar gösterir ve şikayetlerin başlangıç yaşı 5-60 yaş arasında değişebilir.

Distrofinopatili hastalar sıklıkla yürümede bozulma veya değişme, daha az oranda da kaba motor gelişim geriliği ve sık düşme ile başvururlar. Parmak ucunda yürüme tipiktir ve bu nedenle hastaların ilk başvurusu Ortopedi ya da Fizyoterapi bölümlerine olabilmektedir. Sıklıkla proksimal kaslar etkilenir, muayenede Gowers bulgusu görülür. Özellikle baldırlarda görülen psödohipertrofi kas atrofisine sekonder gelişen yağ infiltrasyonundan kaynaklanır. Aşil tendonunda gerginlik, lordoz ve skolyoz sıktır. DMD'li hastaların üçte birinde bilişsel bozukluk vardır, öğrenme güçlükleri ile davranış sorunları da yaygındır (58). Hastalardaki en büyük mortalite nedeni kardiyak ve solunum kasları tutulumudur. CK düzeyi DMD'de sıklıkla 50-100 kat yükselmiştir, BMD'de daha düşüktür. CK'nın doğumda da yüksek olması yenidoğan taraması için bir fırsat oluşturmuş, ancak distrofinopati taraması rutin yenidoğan tarama programlarına girmemiştir (59). *DMD* gen mutasyonu için heterozigot taşıyıcı olan kadınlar genellikle ömür boyu asemptomatik kalırlar ancak bazı taşıyıcılar kas güçsüzlüğü, yürüme bozukluğu ve egzersiz intoleransı ile başvurabilir, tipik DMD/BMD bulguları gösterebilirler. Kardiyak ve bilişsel etkilenim olabilir. Bu nedenle CK yüksekliği olan kız çocuklarda *distrofin* gen analizi ve gerekirse kas biyopsisi yapılması önerilmektedir (60).

Distrofin eksikliğinde sarkolemmanın hasarlara karşı artmış duyarlılığı kasta sürekli dejenerasyon ve rejenerasyon döngülerine neden olur, interstisyumda fibrozis ve yağ dokusu replasmanı görülür. Histopatolojik bulgular hafif değişikliklerden şiddetli fibrozis ve yağ dokusu artışına kadar geniş bir spektrumda olabilir. BMD'de histopatoloji genellikle daha hafiftir. İHK incelemede distrofin antikoru ile DMD'de

kas liflerinde boyanma görülmezken, BMD'de soluk, yamalı ve kas lifini tam çevrelemeyen boyanma görülür. Ancak distrofindeki çok hafif azalmalar İHK inceleme ile fark edilemeyebilir. DMD taşıyıcılarında mozaik paternde boyanma tipiktir (Resim 2.3) (61).

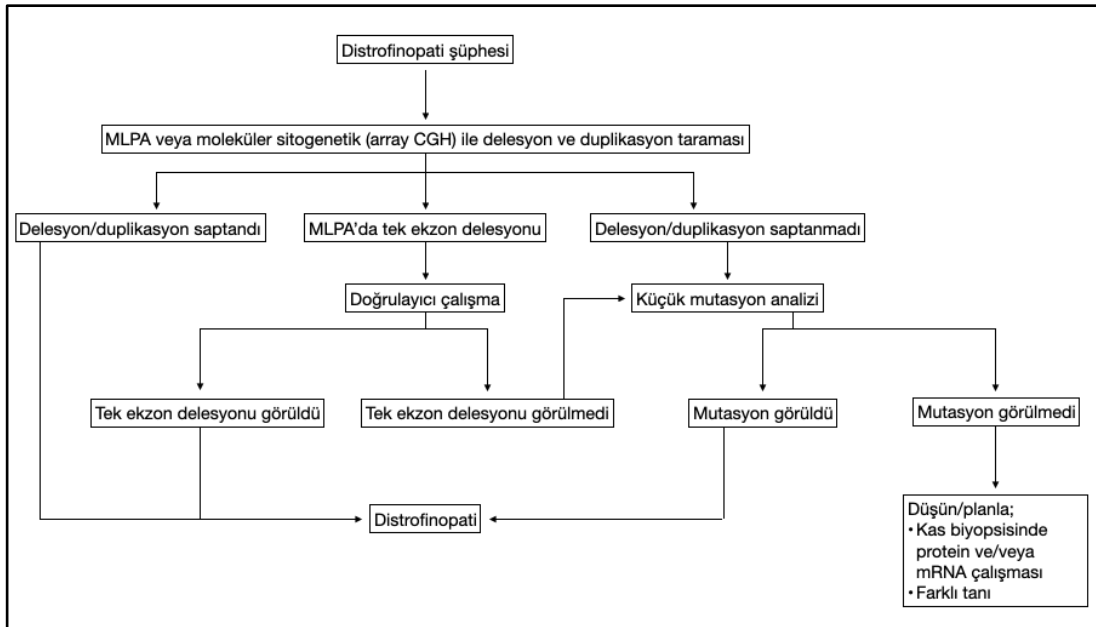


**Resim 2.3.** Distrofin antikoruna immünohistokimyasal boyanma: pozitif kontrol (A), negatif (DMD) (B), soluk (BMD) (C), mozaik patern (distrofinopati taşıyıcısı) (D). (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

Distrofinopatili hastalardaki mutasyonların yaklaşık %60-70'i delesyonlar, %20'si nokta mutasyonları, küçük delesyonlar ve eklemeler, %5-15'i duplikasyonlardır (62, 63). Multidisipliner bakımı başlatmak, anne ve ailedeki taşıyıcılığı belirlemek, genetik danışma ve uygun hastayı belirleyerek mutasyona özgü tedavi vermek için mutasyonun tanımlanması gereklidir (31). *DMD* genindeki 79 ekzonun varlığı ilk olarak kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olması nedeniyle *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) ya da *array comparative genomic hybridization* (aCGH) kullanılarak değerlendirilir. Hastaların %75'inde delesyon ya da duplikasyon olduğu için bu şekilde hastaların çoğuna tanı konulabilecektir. MLPA yöntemi ile tek ekzonda delesyon görülürse bu sonucu ikinci bir testle doğrulamak önemlidir. MLPA veya aCGH bir mutasyonu tanımlayamazsa,



Sanger dizileme (sekanslama) ile 79 ekzonun ve yan intronik bölgelerin her birinde küçük mutasyon analizi gereklidir. Distrofinopati şüphesinde önerilen tanıya yaklaşım algoritması Şekil 2.4'te verilmiştir. Delesyonların sık görüldüğü ekzonlar multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (m-PCR) yöntemi ile de saptanabilmektedir, ancak bu testin yalnızca belirli ekzonlara uygulanabilmesi ve sadece delesyonları göstermesi nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. MLPA, aCGH, ekzon sekanslama gibi tetkiklerin olmadığı yerlerde genetik analiz yapmamaktansa m-PCR kullanmak tercih edilebilir. Günümüzde çoğu hastada distrofinopati tanısı için kas biyopsisinden önce genetik inceleme yapılmaktadır. Biyopsi yalnızca MLPA, aCGH veya Sanger dizileme kullanılarak herhangi bir mutasyon saptanmadığında endikedir (64).



**Şekil 2.4.** Distrofinopati şüphesinde tanıya yaklaşım (64). MLPA; *multiplex ligation-dependent probe amplification*, CGH; *comparative genomic hybridization*, mRNA; *messenger RNA*.

Hastalığa yol açan mutasyon tespit edildiğinde, annenin taşıyıcı olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Annede taşıyıcılık saptanırsa, annenin annesi, kız kardeşleri, teyzeleri ve kız kuzenleri taşıyıcı; erkek kardeşleri hasta olabilir. Bu nedenle bir soy ağacı çizilmeli, taşıyıcılık ve hastalık açısından riskli olan kişiler sorgulanmalı, gerekirse klinik değerlendirme yapılmalıdır. Aileye genetik danışmanlık verilmesi sonraki gebelikler için önemlidir. Taşıyıcı annelerin DMD'li başka bir oğlu veya aynı zamanda taşıyıcı olan bir kızı olma olasılığı %50'dir. Annede taşıyıcılık

olmasa dahi germ hattı mozaisizmi nedeniyle başka bir DMD'li erkek çocuk sahibi olmaları açısından %14'e varan bir risk taşırlar (64, 65).

Son 30 yıldaki önemli gelişmelere rağmen henüz DMD için küratif bir tedavi bulunamamıştır. Semptomlara yönelik multidisipliner tıbbi, cerrahi, fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları ile hastalığın doğal seyri değiştirilebilir, hastaların yaşam kalitesi ve süresi artırılabilir. Uzun yıllardır tanı anında ve sonraki her yılda, yürüme kaybı yaşandıktan sonra ise altı ayda bir solunum fonksiyon testi yapılmasını önermektedir (66). Pulmoner bakım ve solunum destekleyici cihazların kullanımı ile esas mortalite sebebi pulmoner olaylardan kardiyak olaylara kaymıştır. Kardiyak nedenli ölüm sıklıkla aritmi, DKMP, kardiyak fibrozis ya da kalp yetmezliğine bağlıdır. DMD tanılı hastalarda iletim kusurları, dilate veya hipertrofik KMP 10 yaşından sonra elektrokardiyografi (EKG) ve EKO'da saptanır. 18 yaşına kadar hastaların neredeyse tamamı kardiyak açıdan etkilenir. Kardiyak tutulum iskelet kası tutulum şiddetinden bağımsızdır (67). BMD hastalarının %15'inde 16 yaş öncesi, %73'inde 40 yaşına kadar kardiyak tutulum görülür (68). Bir yakınma olmasa dahi tanı ve yılda bir EKG ve EKO ile kardiyak değerlendirme, gerekirse kalp MRG ile görüntüleme önerilir. DMD hastalarında motor gelişimde durma veya yavaşlama olduğunda prednizolon, deflazakort gibi glukokortikosteroidlerin kullanımı ve yaşam boyu tedaviye devam edilmesi şiddetle önerilmektedir (69). Steroid tedavisi kas gücü kaybı, pulmoner ve kardiyak etkilenmeyi geciktirir, skolyoz için cerrahi tedavi ihtiyacını azaltır ve yürüme kaybını erteler (70).

DMD için genetik tedavi çalışmaları sürmektedir. *Distrofin* geninde *nonsense* nokta mutasyonunu ihmal eden Ataluren ve ekzon atlaması yapan *antisense* oligonükleotidler (Eteplirsene ekzon 51'de, golodirsene ve viltolarsene ekzon 53'te atlama yapar) az da olsa distrofin üretimi sağlayıp hastanın kliniğini BMD gibi hafifletebilir. Hatalı ekzonu silip okuma çerçevesini yeniden oluşturan CRISPR-Cas9 gen tedavisi deneme aşamasında ve umut vericidir (71).

### 2.7.2. Emery-Dreifuss Musküler Distrofisi

EDMD, kas hücresi nükleer zarf proteinlerinin bozukluğundan veya eksikliğinden kaynaklanır. Hastalıktan sorumlu olan dokuz farklı gen tanımlanmıştır. X'e bağlı, OD veya OR kalıtım görülebilir. En sık *LMNA* ve *EMD* mutasyonları

görülür. Klasik triad sıklıkla ilk 10 yaşta başlayan eklem kontraktürleri, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofisi ile kardiyak anormalliklerdir. Kontraktürler özellikle boyun ekstansiyonu, dirsek fleksiyonu ve aşil tendonu gerginliği şeklinde görülür (72). İlk semptomlar genelde yürüme ve koşmada zorluktur. Kas güçsüzlüğü ve atrofisi ikinci ile üçüncü dekadlarda belirginleşir. Üst ekstremitede proksimal, alt ekstremitede distal tutulum (humeroperoneal) gösterir. Boyun zayıflığı her hastada görülür, skapulada kanatlanma yaygındır (73). Hastalarının çoğunda kardiyak tutulum vardır. Atrial/ventriküler taşiaritmiler ve KMP en sık saptanan bulgulardır. Hastalar genellikle 20 yaşından sonra çarpıntı, presenkop/senkop, egzersiz intoleransı ve kalp yetmezliği semptomları ile başvururlar. Bu şikayetler sıklıkla belirgin kas güçsüzlüğünden önce başlar (74). CK düzeyi 15 kata kadar yükselebilir. Kas biyopsisinde distrofik değişiklikler görülür. Lamin A/C ve emerinin eksikliği gibi EDMD türlerinde immünohistokimyasal çalışmalar yararlıdır. Tanıda altın standart genetik analiz ile mutasyonu saptamaktır. Özellikle *LMNA* gen mutasyonuna bağlı EDMD için genetik tedavi çalışmaları sürmektedir (72).

### 2.7.3. Miyotonik Distrofi

Miyotoni, kasın tekrarlayan depolarizasyonlarla istemli olarak kasılması ancak gevşemesinin bozulması ile karakterizedir. Miyotonik distrofi (DM), erişkin yaşta semptom gösteren en sık kas hastalığıdır. Miyotonik distrofi tip 1 (DM1, Steinert hastalığı) ve tip 2 (DM2) olmak üzere iki tiptir. DM1, DM2'den daha yaygındır. OD kalıtılan DM1, kromozom 19q13.3'te kodlanan DM1 protein kinaz (*DMPK*) genindeki CTG tekrar sayısında artış sonucu oluşur. DM2 erişkinlerin hastalığıdır (75).

DM1'in üç alt tipi vardır: hafif, klasik ve konjenital form. Konjenital miyotonik distrofi vakaların %15'ini oluşturur. Fetal başlangıçlı formda SSS tutulumu ile birlikte >1000 CTG tekrarı mevcuttur. İnsidans 47.619 canlı doğumda birdir ve yenidoğan döneminde mortalite %40 kadardır. Mortalite sebebi sıklıkla solunum yetmezliğidir (76). İnfantil dönemde miyotoniden daha çok hipotoni dikkat çeker. Annenin kas semptomlarının sorgulanması ve annede miyotonik reaksiyon bakılması tanıya yardımcı olur (77). Hafif form genelde 40 yaşından sonra hafif kas güçsüzlüğü, miyotoni ve katarakt ile; klasik form 10-30 yaş arasında miyotoni ile kendini gösterir. Miyotoni aktiviteyle azalır, dinlenmekle artar. Kas güçsüzlüğü özellikle

ekstremitelerin distalindedir. Yüz ve çiğneme kaslarının tutulumuyla hastalarda klasik “miyopatik yüz” görülür (78).

Miyotonik distrofi hastalarının bazılarında CK hafif yüksek olabilir ancak genellikle normaldir. EMG’de miyotonik deşarjlar spesifiktir. Kas biyopsisinde merkezi çekirdekler, halka lifleri, subsarkolemmal birikimler ve küme yapmış atrofik tip 1 lifler görülür. İleri dönem hastalığı olanlarda miyopatik değişiklikler görülebilir (79). Konjenital formda kas biyopsisi bulguları X’e bağlı MTM’ye benzer (50). Fizik muayene ve genetik testler ile ayırıcı tanı yapılabilir. DM tanısı ilgili genlerdeki nükleotid tekrar artışının gösterilmesi ile konulur. Spesifik EMG bulguları ve nükleotid tekrar analizi sayesinde kas biyopsisine nadiren ihtiyaç duyulur. Küratif bir tedavisi yoktur (78).

#### **2.7.4. Limb-Girdle Musküler Distrofileri**

İlk defa 1954 yılında Walton ve Natrass (80) tarafından; 20’li yaşlarda ortaya çıkan, yüz kaslarının korunduğu, ekstremitte kuşaklarındaki proksimal kasların zayıflığı ve atrofisiyle karakterize, her iki cinsiyetin etkilendiği ve orta derecede hızlı seyir gösteren kas hastalığı olarak tariflenerek limb-girdle musküler distrofisi olarak isimlendirilmiştir. Tahmini prevalansı 1,63/100.000’dir (57). Daha önce OD kalıtılan formlar LGMD tip 1, OR kalıtılanlar LGMD tip 2 olarak isimlendirilmekteyken, 2017 yılında kabul edilen yeni sınıflamayla OD kalıtılanlar LGMD D (beş alt tip), OR kalıtılanlar LGMD R (24 alt tip) olarak adlandırılmıştır (53, 81). En sık görülen LGMD tipleri R1-6 (sırasıyla kalpain, disferlin,  $\alpha$ -SG,  $\beta$ -SG,  $\gamma$ -SG ve  $\delta$ -SG ilişkili), R9 (FKRP ilişkili) ve R12 (anoktamin ilişkili)’dir. LGMD’lerin %84’ü OR, kalanı OD kalıtlıdır (82).

LGMD alt tiplerinde semptomların başlangıç yaşı, hastalığın ilerleme hızı ve şiddeti oldukça değişkendir ve ilerleyici ekstremitte kuşağı zayıflığı her zaman ana klinik semptom değildir (83). Bir hastaya LGMD tanısı konulabilmesi için, semptomların bağımsız yürümeden sonra ortaya çıkması, hastada yüksek CK düzeyi olması, kas görüntülemesinde dejeneratif değişiklikler saptanması ve histopatolojik olarak kasta distrofik değişiklikler (fibrozis, yağ dokusunda artış, lif nekrozu, rejenerasyon) görülmesi gerekir (53). LGMD’de semptomlar erken çocukluktan

(sarkoglikanopatiler, alfa-distroglikanopatiler) geç erişkinliğe (LGMD R2, R12) kadar herhangi bir zaman içerisinde başlayabilir. Bazı LGMD tipleri (R12, R19) hafif klinik bulgularla seyrederek ve yürüme becerisi yaşam boyu korunurken, diğerleri daha ilerleyicidir ve yürüme kaybına yol açar. Kardiyak ve solunumsal etkilenme morbidite ve mortalitenin ana belirleyicisidir. LGMD R4, R5 ve R9 yaşamın ilk on yılında başlayan ciddi kardiyopulmoner tutulum ile DMD benzeri klinik tablo gösterebilirler (10). LGMD’de kardiyopulmoner tutulum genelde yürüme kaybı yaşandıktan sonra görülür ve sarkoglikanopatili (özellikle  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ) hastalarda daha siktir (84). *LAMA2*, distroglikanopati (*DAG1*) ve distroglikanopati ilişkili gen (*POMT1-2*, *POMGNT1-2*, *ISPD*, *GMPPB*, *FKTN*, *FKRP*) mutasyonu görülen LGMD tiplerinde SSS tutulumu görülür (10). Başvurudaki semptom ve fizik muayene bulguları belirli bir LGMD alt tipine yönlendirebilir ancak genellikle hiçbir bulgu o alt tip için spesifik değildir. LGMD hastalarında EMG sıklıkla miyopatik özellikler gösterir. Genetik tanı imkanları yanında sarkoglikanopati, alfa-distroglikanopati, disferlinopati gibi bazı LGMD’lerde kas biyopsisinde İHK boyaması yapılarak protein eksikliği gösterilebilir. Çeşitli tedavi stratejilerini test eden klinik deneyler devam etse de, şu anda LGMD'nin herhangi bir alt tipi için FDA onaylı, hastalık modifiye edici tedavi bulunmamaktadır (85). Diğer NMH’lerde olduğu gibi kardiyopulmoner destek, fizik tedavi ve rehabilitasyon, ortez/korse kullanımı gibi destekleyici tedaviler morbidite ve mortaliteyi azaltır.

### 2.7.5. Fasiyoskapulohumeral Musküler Distrofi

FSHMD, kromozom 4q35 üzerindeki *D4Z4* makrosatellit tekrarının azalması sonucu oluşan ve OD kalıtım gösteren bir MD’dir. Vakaların %95’i *D4Z4* tekrarlarının kaybolduğu tip 1, kalanı aynı bölgedeki diğer epigenetik değişikliklerden kaynaklanan tip 2 FSHMD’dir. Alt tiplerin klinik prezentasyonları aynıdır (30). Adından da anlaşılacağı üzere başta yüz, omuz kuşağı kasları ve alt ekstremitelere doğru yayılım gösteren kas güçsüzlüğü karakteristik özelliğidir. Skapular kanatlanma, uyurken gözlerin tam kapanmaması (lagoftalmi) aileler tarafından bildirilen semptomlardır. Fizik muayenede en sık görülen bulgu asimetrik tutulum ile birlikte omuz abduksiyonunda kısıtlılıktır. CK düzeyi normal veya hafif yükselmiştir (11). Kas

biyopsisinde lifler arasında değişen derecelerde dejenerasyon ve rejenerasyon, liflerde yuvarlaklaşma, fibrozis, iç çekirdeklerde artış ve lenfositik infiltrasyon görülür (86). Histopatolojik bulgular tanı koydurucu değildir, tanıyı destekleyebilir. Tanı 4q35 gen analizi ile konulur (30).

### 2.7.6. Konjenital Musküler Distrofiler

KMD doğumdan hemen sonra veya erken çocukluk döneminde yürümenin başlamasından önce ortaya çıkan ve ilerleyici kas yıkımı ile seyreden; buna bağlı hipotoni, güçsüzlük, kaba motor gelişim basamaklarında gecikme veya duraklama ile başlayan ve kas biyopsisinde distrofik özellikler gösteren kalıtsal bir NMH grubudur (9). Prevalansı 0,82-0,99/100.000 olarak bildirilmiştir (57). Konjenital miyopatilerden farkı yaşla birlikte kas yıkımının artarak devam etmesi ve süreğen kas yıkımına ikincil CK değerinin sıklıkla yüksek olmasıdır. Eksik/kusurlu proteine göre başlıca sınıflandırma alfa-distroglikanopatiler, merozin (*LAMA2*) ilişkili ve kollajen VI ilişkili KMD olarak yapılabilmekle birlikte, selenoprotein N (*SELENON*) ilişkili, *LMNA* ilişkili, megakoniyal değişikliklerle giden (*CHKB*) KMD, vd. gibi daha nadir alt tipler ve bunlarla ilişkili 40'a yakın gen mutasyonu ile klinik fenotipler tanımlanmıştır (87). Burada sadece daha sık görülen ve kas biyopsisi ile tanı verilebilen formlardan kısaca bahsedilecektir.

#### Alfa-Distroglikanopatiler

Alfa-distroglikanopatiler  $\alpha$ -DG üreten genin mutasyonu (primer) veya  $\alpha$ -DG'nin O-mannozilasyonunun kusurlu olduğu (sekonder) bir grup hastalığı temsil eder. Protein oluşumu sırasındaki glikozilasyon kusurunun meydana geldiği reaksiyon basamağına göre farklı fenotipler ortaya çıkar (87). Hastalar sıklıkla proksimal kas güçsüzlüğü ve CK yüksekliğine ek olarak değişen derecelerde göz ve beyin tutulumu ile başvururlar. En şiddetli fenotipler Walker Warburg sendromu (WWS), kas-göz-beyin hastalığı (*muscle-eye-brain*; MEB) ve Fukuyama tipi KMD (FKMD)'dir. WWS en şiddetli KMD tipidir ve hastaların çoğu yaşamın ilk yılında kaybedilirler. MEB, WWS'ye göre daha hafif bir klinik seyir gösterir, erişkin yaşta bulgu verebilir. *FKTN* gen mutasyonu ile oluşan FKMD başta Japonya olmak üzere Asya ülkelerinde siktir ve DMD'den sonra en sık musküler distrofidir (88). Alfa-distroglikanopatilerde göz

tutulumu kırma kusuru ile katarakttan, kornea/lens anomalileri, optik sinir hipoplazisi ve mikroftalmiye kadar değişkenlik gösterebilir. Beyin tutulumu kortikal malformasyonlar, sulkus-girus anormallikleri, beyaz cevher değişiklikleri, beyin sapı ve serebellum anomalileri şeklinde olabilir. Bilişsel ve kaba motor gerilik ile nöbetler sıktır (89). Alfa-distroglukanopati grubunda beyin ve göz tutulumu olmadan daha hafif şiddette ve erişkinlikte bulgu veren LGMD'ler de bulunmaktadır (53). Kas biyopsisinde değişik derecede distrofik bulgular ve İHK incelemesinde  $\alpha$ -DG eksikliği (soluk veya negatif boyanma) görülür. *DAG1*, *POMT1/2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP* gibi alfa-distroglukanopatiye neden olan 15'ten fazla gen mutasyonu bilinmektedir (87). Kesin tanı mutasyon incelemesiyle konulur.

### **LAMA2 (Merozin) İlişkili KMD**

Laminin-2 proteininin  $\alpha$ -2 alt ünitesini kodlayan *LAMA2* genindeki patojenik mutasyonlar OR kalıtılan KMD'ye sebep olur (9). *LAMA2* gen mutasyonlarının %90'ı daha şiddetli ve erken başlangıçlı fenotip olan KMD'ye, kalanı daha hafif ve geç başlangıçlı fenotip olan LGMD'ye (LGMD R23) yol açar (90). *LAMA2* ilişkili KMD tüm KMD'lerin 1/3'ünü oluşturur. Tahmini prevalansı 0,6/100.000 olarak bildirilmiştir (91). Merozin ekspresyonuna göre hastalığın şiddeti değişir. Klinik bulgular proteinin hafif eksikliğinde tam eksikliğine göre daha hafiftir. Şiddetli *LAMA2* ilişkili KMD'de hipotoni, aksiyel güçsüzlük, bağımsız yürümenin hemen hiçbir zaman sağlanamaması, yüksek CK düzeyleri görülür. Hastaların 2/3'ü doğumda, kalanı ilk 6 ayda bulgu verir. Hemen tüm hastalarda solunum yetmezliği, eklem kontraktürleri ve skolyoz görülür (92, 93). Oftalmoparezi, uzun yüz, makroglossi, dilin sürekli dışarıda olması diğer özelliklerdir. Morbidite ve mortalitenin belirleyicisi solunum kasları tutulumudur. Hastaların 1/3'ü erken çocukluk döneminde NIV'ye ihtiyaç duyar. Kardiyak etkilenme belirgin değildir ancak yıllık takip önerilir (94). Hastaların birçoğunda beyinde beyaz cevher etkilenimi, bazılarında bilişsel gerilik ve nöbetler görülür (95). Parsiyel merozin eksikliğinde hastalığın şiddeti daha hafiftir ve hastaların %60'tan fazlası bağımsız veya destekli yürümeyi kazanır (92). *LAMA2* gen mutasyonunun gösterilmesi tanı için altın standarttır. Kas biyopsisindeki distrofik değişikliklere ek olarak, kas veya cilt biyopsisinde İHK incelemede tam veya parsiyel merozin eksikliği gösterilebilir (90).

Merozin eksikliği olan hastanın ailesine genetik danışmanlık verilmeli ve prenatal tanı imkanlarından bahsedilmelidir. Prenatal genetik tanının yanı sıra, merozinin trofoblastlarda da eksprese edilmesi nedeniyle koryonik villüs biyopsisinin İHK incelemesi ile de prenatal tanı mümkündür; ancak bu sadece indeks vakada tam merozin eksikliği olması durumunda yapılabilir (96). *LAMA2* ilişkili KMD için modifiye edici veya küratif bir tedavi yoktur.

### **Kollajen VI İlişkili KMD**

Kollajen VI ekstraselüler matriksin yapısına katılır ve *COL6A1*, *COL6A2* ve *COL6A3* genleri tarafından üretilir. Kollajen VI ilişkili KMD'ler OD ve OR kalıtım gösterebilir. Kollajen VI ilişkili kas hastalıklarının en iyi bilineni Ullrich KMD olup erken başlangıçlı kas güçsüzlüğü, proksimal eklemlerde kontraktür, distal eklemlerde laksite, cilt değişiklikleri, skolyoz ve solunum fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (97). Avrupa'da *LAMA2* ilişkili KMD'den sonra ikinci sıklıkla görülen KMD olup (98) Kuzey İngiltere'de prevalansı milyonda 1,3 olarak bildirilmiştir (91). Hastalığın Bethlem miyopati olarak isimlendirilen daha hafif fenotipi 2017'de LGMD grubu içine alınmıştır (LGMD R22, D5) (53). Ullrich KMD tanılı hastaların öykü ve fizik muayenesinde fetal hareketlerde azalma, gelişimsel kalça displazisi, eklem kontraktürleri (hastaların %20'sinde artrogripozis multipleks), kaba motor gelişim basamaklarında gecikme, proksimal kas güçsüzlüğü, boyun ve yüz kaslarında güçsüzlük görülür. Hastaların çoğu iki yaşına kadar bağımsız yürümeyi kazanır. Dil gelişimi ve bilişsel düzey genelde etkilenmez. Başlangıçta el ve ayak parmakları/bileklerindeki laksite zamanla yerini kontraktürlere bırakır. Üst ve alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde foliküler hiperkeratoz, avuç içi ve ayak tabanı derisinin sertliğinde azalma ve yara iyileşmesi sırasında keloid oluşumuna yatkınlık hastalığın diğer özellikleridir. Serum CK düzeyleri sıklıkla normal veya hafif yükselmiştir. Hastalık ilerledikçe solunum yetmezliği ortaya çıkabilir ancak kardiyak tutulum bildirilmemiştir (98-100). Motor ve pulmoner fonksiyonlarda gerileme hayatın ilk dekadında sonraki yıllara göre daha belirgindir. Bir çalışmada hastaların yarısının 10 yaşına kadar yürümeyi kaybettiği ve NIV'ye ihtiyaç duyulan yaşın ortalama 11,3 olduğu bildirilmiştir (101).



Kas biyopsisinde diğ er MD'lere göre nekrotik, rejeneratif liflerin azlığı, interstisyel fibrozisin belirgin olması dikkat çeker. İHK incelemede lifler, kapiller damarlar ve sinirlerin bazal membranlarında; ayrıca fibroblast kültürlerinde ve ciltte tam veya kısmi kollajen VI eksikliği gösterilebilir (102). Kollajen VI ilişkili KMD tanılı hastaların ailelerine genetik danışmanlık verilmeli, kalıtım paternine göre tekrarlama olasılığının ne olduğu söylenmeli ve prenatal tanı imkanlarından bahsedilmelidir. Koryonik villüs biyopsisinde genetik mutasyonu veya İHK ile kollajen VI eksikliğini göstererek (indeks vaka kollajen VI negatif olduğu durumda) prenatal tanı koymak mümkündür (103).

### **Selenoprotein N İlişkili Miyopati**

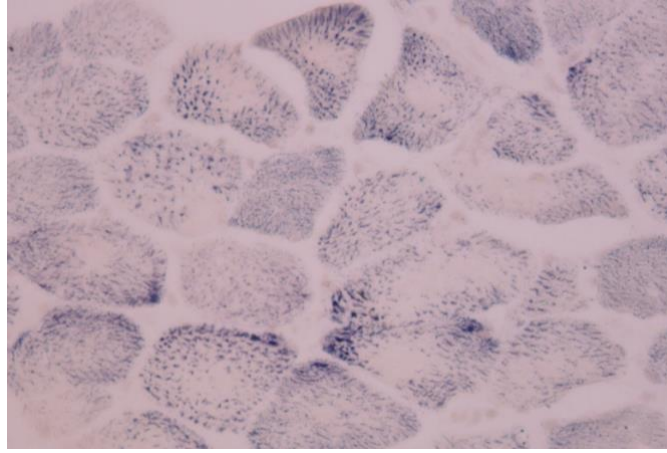
Selenoprotein N tüm dokularda endoplazmik retikulumda ve kas dokusunda sarkoplazmik retikulumda bulunan, azalan kalsiyuma cevap olarak endoplazmik retikulumdan sarkoplazmaya kalsiyum geçişini sağlayan ve *SELENON* (eski adıyla *SEPNI*) geni tarafından kodlanan bir transmembran proteindir (104). *SELENON* gen mutasyonu, “*rigid spine*” KMD, multi-minikor miyopati , desmin ilişkili miyopati ve CFTD olmak üzere farklı fenotip ve histopatolojik değişikliklere yol açabilir (9, 42). Hastalığın çarpıcı bulguları hipotoni ve kas güçsüzlüğüne ek olarak baş ve boyun kontrolünde zorluk, erken başlangıçlı solunum fonksiyonlarında azalma, skolyoz ve omurga sertliğidir. Geç de olsa hastaların hemen hepsi bağımsız yürümeyi kazanır. Hafif kas güçsüzlüğü olan hastalar adolesan veya erişkin yaşlarda skolyoz, solunum zorluğu gibi şikayetlerle başvurabilirler (87, 105).

### **LMNA İlişkili KMD**

*LMNA* geni tarafından üretilen Lamin A ve C proteinleri nükleer zarfta bulunurlar ve çekirdeğe yapısal destek sağlama, DNA replikasyonu ve sinyal iletiminde görev alırlar. *LMNA* gen mutasyonu sonucu oluşan laminopatiler heterojen bir grup hastalıktır. OD veya OR kalıtım gösterebilir. *LMNA* gen mutasyonu erken çocuklukta semptom veren KMD veya genç yaşta başlayan EDMD fenotipine yol açabilir. KMD fenotipinde genelde semptomlar yürüme kazanımından önce başlar. Aksiyel güçsüzlük, baş düşüklüğü, skolyoz, omurga sertliği, kontraktürler, solunum yetmezliği, DKMP ve aritmiler dikkat çeken özellikleridir (106, 107).

### Mitokondriyal (Megakoniyal) KMD

Nishino ve ark. (108) tarafından merozin (+) KMD tanılı hastaların kas biyopsisinde distrofik değişikliklere ek olarak mitokondriyal değişikliklerin (iri mitokondriler, oksidatif enzim boyaları ile kas liflerinin ortasında solukluk, çevresinde anormal iri granüler boyanma) görülmesi ile tanımlanmış, megakoniyal değişiklikler olarak isimlendirilmiştir. Mitsuhashi ve ark. (109) tarafından bu hastalığa fosfotidilkolin biyosentezinde rol alan ve *CHKB* geni tarafından kodlanan kolin kinaz beta enzim defektinin yol açtığı bulunmuştur. Tahmini prevalansı <1/1.000.000 olan çok nadir bir hastalıktır (110). Megakoniyal KMD'de diğer KMD'lerde olduğu gibi erken başlangıçlı hipotoni, kas güçsüzlüğü, gelişim basamaklarında gecikme ve KMP'ye ek olarak bilişsel gerilik, davranış problemleri, otizm, iktiyozis, hafif-orta CK yüksekliği (üst sınırın dokuz katına kadar) görülebilir (18). Biyopside distrofik bulguların yanı sıra genellikle lifin çevresine doğru yoğunlaşan iri mitokondriler görülmesi ayırıcı tanı için önemli bir bulgudur (Resim 2.4).



**Resim 2.4.** Megakoniyal KMD'de bazı liflerin ortasında boyanma olmayan alanlar ve iri mitokondriler (SDH) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

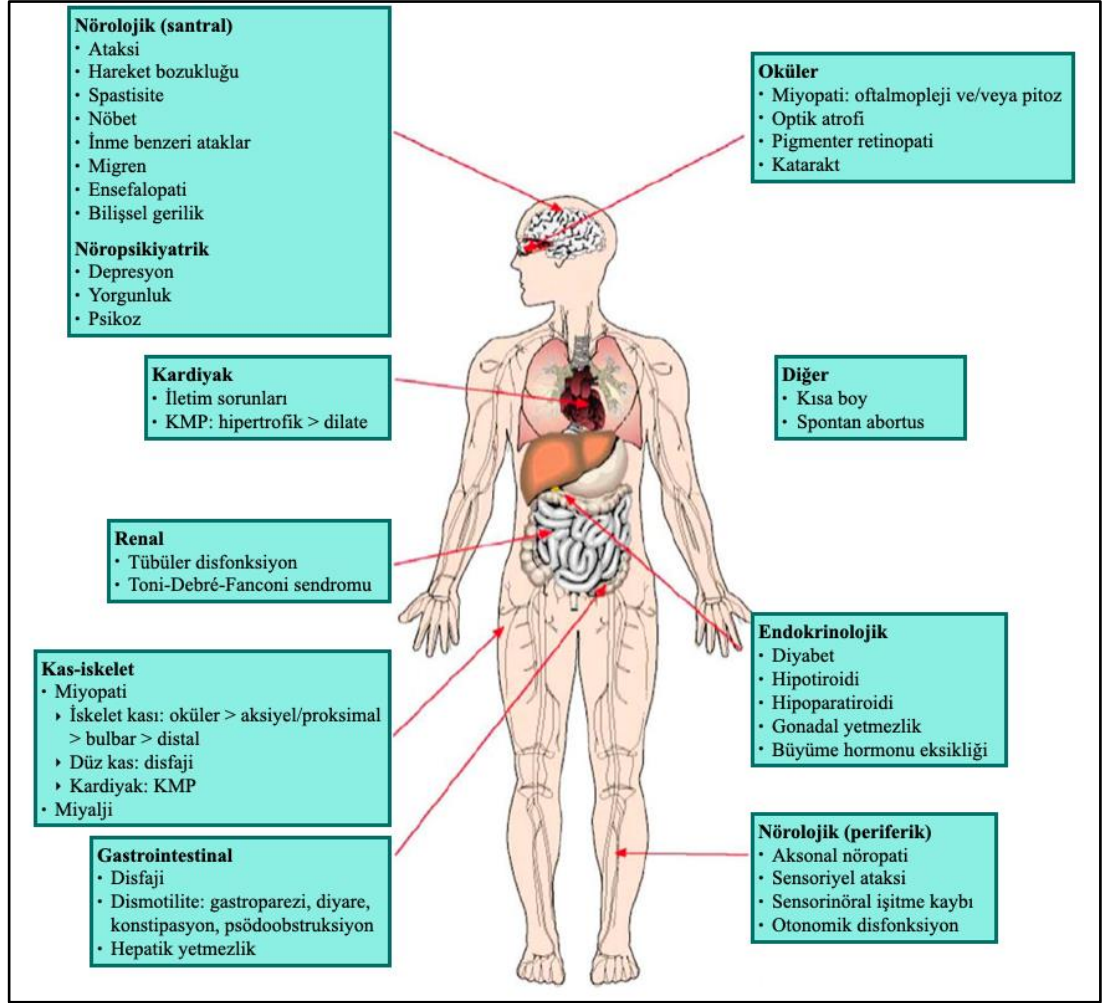
### 2.8. Metabolik Miyopatiler

Metabolik miyopatiler kas içindeki enzimatik yollarda anormallik sonucu çeşitli metabolik ürünlerde eksiklik veya bu ürünlerin kasta birikmesi ile oluşan bir grup kalıtsal hastalıktır. Bu grup içinde sadece iskelet kasının etkileyen hastalıklar dışında kas dışı organ etkilenimi yapan hastalıklar da vardır. Metabolik miyopatilerde

başlıca ekstremiteler kasları etkilenir ancak ekstraoküler kaslar, solunum, yutma ve yüz kasları da tutulabilir. Bu grup içinde başlıca glikojen depo hastalıkları, lipid metabolizması bozuklukları ve mitokondriyal hastalıklar yer alır (15). Hastalığın kas tutulumuna bağlı olarak ya kalıcı, stabil seyreden kas güçsüzlüğü, miyalji, kramp ve yorgunluk ya da aralıklı egzersiz intoleransı, miyalji, kramp, rabdomiyoliz görülebilir. Ataklar şeklinde semptomatik olan hastaların genellikle ataklar arasında şikayeti olmaz ve nörolojik muayeneleri normaldir. Kısa süreli ve ağır egzersizlerle ortaya çıkan semptomlarda glikojen metabolizması bozuklukları; uzun süreli dayanıklılık egzersizleri, açlık ve enfeksiyonlar ile ortaya çıkan semptomlarda lipid metabolizması bozuklukları akla gelmelidir (23).

### 2.8.1. Mitokondriyal Miyopatiler

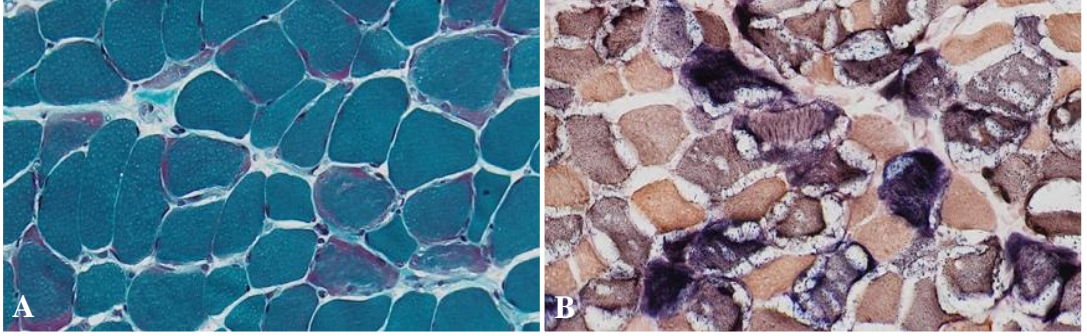
Mitokondriyal hastalıklar mitokondri içindeki metabolik yollarda bozulma sonucu oluşan bir grup hastalıktır. Bu grup içinde en iyi bilinen ve en sık karşılaşılanlar solunum zinciri enzim eksiklikleridir. Patofizyolojisinde nDNA veya mtDNA mutasyonları yer alır (15). *United Mitochondrial Disease Foundation*'a göre “dünya üzerinde her 5000 kişiden birinde mitokondriyal bir hastalık vardır ve her 30 dakikada bir 10 yaşına kadar mitokondriyal hastalık geliştirecek bir çocuk doğar”. Hemen hemen tüm hücrelerin enerji kaynağı mitokondridir ve bu nedenle mitokondriyal patolojilerde fazla enerji gereksinimi olan dokular etkilenir. En sık etkilenen sistemler sinir sistemi (merkezi, periferik, otonom, optik sinir, retina), kaslar (özellikle ekstraoküler), kalp ve endokrin sistemdir (Şekil 2.5) (26). Semptom başlangıcı herhangi bir yaşta olabilir. Sıklıkla şiddetli fenotipler (Örn., Pearson sendromu) yaşamın erken dönemlerinde, orta şiddetli fenotipler (Örn., Kearns-Sayre sendromu) erkek çocukluk veya adolesan dönemlerinde, hafif şiddetli fenotipler (Örn., progresif eksternal oftalmopleji; PEO) çocukluktan erişkinliğe kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Pitoz ve oftalmoparezi ile prezente olan PEO tek başına görülebileceği gibi, başka mitokondriyal hastalıkların bileşeni de olabilir (Tablo 2.4) (26). COX eksikliği, Leigh ve Pearson sendromları infantil dönemde bulgu veren ve hipotoniye yol açan mitokondriyal hastalıklardır.



Şekil 2.5. Mitokondriyal hastalıklarda organ tutulumları (26).

Mitokondriyal miyopatide CK genellikle normal ya da hafif yükselmiştir. Mitokondriyal disfonksiyona bağlı hücre içi aerobik enerji üretimi etkilenir ve enerji sağlamak için glikoliz yolağı baskınlaşır. Bu şekilde artan laktat laktik asidoza yol açar. Laktat yüksekliğinde laktat/piruvat oranının (LA/PA) da yüksek olması (>20) tanıyı destekler. Mitokondriyal disfonksiyon ve yetersiz substratlara ikincil olarak krebs döngüsü, mitokondriyal beta oksidasyon ve aminoasit metabolizması etkilenir. Bu nedenle idrar ve kan aminoasitleri (İKAA), İOA, KAKP tanıda yararlıdır. Santral etkilenmesi olan hastalarda BOS laktat, piruvat, aminoasit ve 5-metiltetrahidrofolat düzeyleri analiz edilmelidir. Kranial MRG'de gecikmiş miyelinizasyon, Leigh hastalığına özgü derin gri maddede simetrik lezyonlar, MELAS'ı düşündürülen iskemi benzeri lezyonlar görülebilir. Beyindeki laktat yüksekliği kranial MRS ile gösterilebilir (111, 112). Sinir iletim çalışmalarında aksonal polinöropati, EMG'de

miyopati görülebilir. Kas biyopsisinde başlıca histopatolojik değişiklik COX aktivitesi azalmış liflerdir. Kas dokusu önce COX, sonrasında SDH ile boyanarak COX negatif, SDH pozitif liflerin gösterilmesi yüksek duyarlılık ve özgüllükle mitokondriyal miyopati tanısı koydurabilir (Şekil 2.5, B) (113). Sarkolemma altında biriken mitokondriler de mitokondriyal miyopatinin klasik histopatolojik bulgusu olup bu mitokondriler SDH ile mavi (*ragged blue* lifler), gomori trikrom ile kırmızı (*ragged red* lifler) olarak boyanır (Resim 2.5). SDH ile soluk boyanma kompleks II eksikliği için önemli bir bulgudur. Ayrıca kas liflerinde lipid artışı sıklıkla eşlik eden bir bulgu olabilir (35). Periferik sinir sistemi tutulumu biyopside nörojenik değişiklikler olarak kendini gösterebilir. Kas biyopsisi dokudan solunum zinciri enzim analizi ve dokudan mtDNA analizi yapılarak da tanı için önemli katkılar sağlar (26).



**Resim 2.5.** Mitokondriyal miyopatide kas biyopsisinde *ragged red* lifler (Gomori trikrom) (A), lacivert renkte görülen *ragged blue* ve COX negatif lifler (SDH+COX) (B) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

**Tablo 2.4.** Mitokondriyal miyopati sendromları (26).

Sendrom	Semptom ve bulgular	Başlangıç yaşı	Genetik etioloji
Progresif eksternal oftalmopleji (PEO)	Pitoz, oftalmopleji, proksimal miyopati	Herhangi bir yaş. Erken yaşta başlayanlarda daha şiddetli fenotip	mtDNA'da delesyon veya nokta mutasyonu, nDNA mutasyonları ( <i>POLG</i> , <i>ANT</i> , <i>PEO1</i> , <i>OPAI</i> )
Kearns-Sayre sendromu	PEO, pitoz, pigmenter retinopati, kardiyak iletim sorunları, ataksi, BOS'ta protein artışı, diabetes mellitus, sensorinöral işitme kaybı, miyopati	<20 yaş	mtDNA'da delesyon
Ataksi nöropati sendromları: MIRAS, SCAE, SANDO, MEMSA	SANDO: PEO, dizartri, sensoriyel nöropati, serebellar ataksi Diğerleri: değişken PEO ve/veya miyopati	Genç veya erişkin yaş	nDNA mutasyonları ( <i>POLG</i> , <i>PEO1</i> )
Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalopati (MNGIE)	PEO, pitoz, gastrointestinal dismotilite, proksimal miyopati, aksonal polinöropati, lökodistrofi	Çocukluktan erken erişkinliğe kadar herhangi bir yaş	nDNA mutasyonu ( <i>TYMP</i> )
MELAS	Ensefalopati ile birlikte inme benzeri ataklar, migren, nöbet, değişken miyopati, KMP, işitme kaybı, endokrinopati, ataksi, nadiren PEO	Çocukluk çağında daha sık olmak üzere <40 yaş	mtDNA nokta mutasyonları
MERRF	Uyarana duyarlı miyoklonus, jeneralize nöbet, ataksi, KMP, nadiren PEO	Çocukluk çağı	mtDNA nokta mutasyonları
İzole mitokondriyal miyopati	Aksiyel/proksimal miyopati. Ataksi, polinöropati gibi mitondrial hastalık semptomları da olabilir	Herhangi bir yaş	mtDNA delesyon ve nokta mutasyonları
Mitokondriyal DNA deplezyon sendromu	Yaygın miyopati ve hepatoserebral sendrom	Konjenital ya da infantil başlangıç (hipotoni, solunum yetmezliği ile erken ölüm)	nDNA mutasyonları ( <i>DGK</i> , <i>TK2</i> , <i>TWINKLE</i> , <i>POLG</i> )
COX eksikliği ile giden infantil miyopati	Yaygın miyopati, laktik asidoz, ensefalopati	Konjenital ya da infantil başlangıç (ilk yaşta ölüm veya ilk yaştan sonra semptomlarda düzelme)	Düzelme olan formda mtDNA mutasyonu

MEMSA; miyoklonik epilepsi, miyopati, sensoriyel ataksi, MIRAS; mitokondriyal resesif ataksi sendromu, SANDO; sensoriyel ataksi, nöropati, dizartri, oftalmopleji, SCAE; *spinocerebellar ataxia with epilepsy*, MELAS; *myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke like episodes*, MERRF; *myoclonus, epilepsy, and ragged red fibres*.

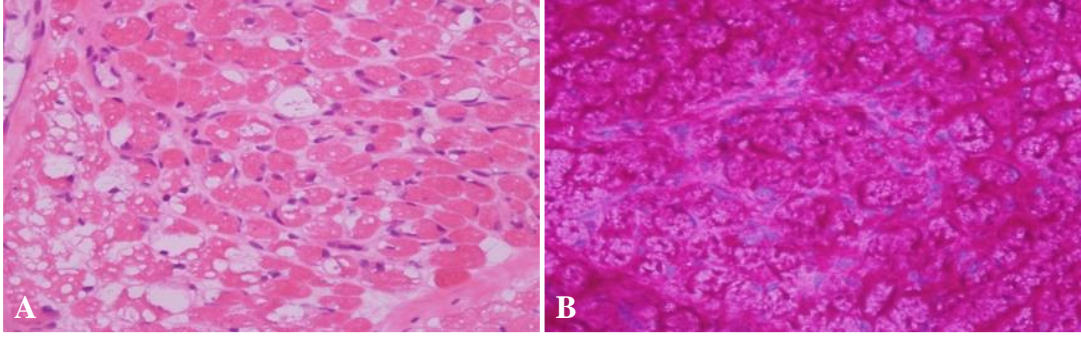
### 2.8.2. Glikojen Depo Hastalıkları

Günümüze kadar 16 tip GDH tanımlanmış ve bunların 11'inde kas tutulumu gösterilmiştir. Bunlar; GDH tip 0, II, III, IV, V, VII, XII, XIII, XIV, XV ve poliglukoza miyopatisidir (23). Burada en sık görülen GDH tip II (Pompe hastalığı) ve tip V (McArdle hastalığı)'ten bahsedilecektir.

#### GDH Tip II (Pompe Hastalığı)

Pompe hastalığı tüm dokuların lizozomlarında glikojen depolanması ile seyreden ve OR kalıtılan metabolik bir hastalıktır. Hastalığın ana nedeni glikojenolizde görev alan *GAA* geni tarafından kodlanan lizozomal alfa-glukosidaz (asit maltaz) enzim eksikliğidir. Tahmini insidansı 1/14.000-40.000'dir. Lizozomal glikojen birikimi ve enerji yetmezliği çizgili kasta harabiyete yol açar (114). Erken (infantil, klasik) ve geç (klasik olmayan) başlangıçlı olarak iki fenotip tanımlanmıştır. Genotiple fenotip arasında uyum vardır (115). İnfantil formda alfa-glukosidaz enzim aktivitesi hiç yok veya minimaldir; en dikkat çeken semptom ve bulgular hipotoni, HKMP ve hepatomegalidir. Geç başlangıçlı formda alfa-glukosidaz enzim aktivitesi değişen derecelerde azalma gösterir; semptomlar sıklıkla çocuklukta, bazen erişkinlikte, ortaya çıkar. En belirgin özelliği proksimal kas güçsüzlüğüdür, hastalığın progresyonu yavaştır ve dikkat çekici kardiyak tutulum yoktur. Zamanla alt ekstremitte zayıflığına bağlı yürüme bozukluğu ve diyafram tutulumuna bağlı solunum yetmezliği ortaya çıkabilir (116). CK sıklıkla yüksek, lökosit alfa-glukosidaz aktivitesi düşüktür (117). EMG'de miyopatik bulgular veya miyotonik deşarj görülebilir (118). Tanı için altın standart fibroblast kültürü veya kasta düşük enzim aktivitesinin gösterilmesidir. Enzim aktivitesinin %1'in altında olması infantil form, %2-40 arasında olması geç başlangıçlı formu gösterir. *GAA* gen mutasyonunun gösterilmesi tanıyı doğrular. Kas biyopsisinde liflerde vakuolizasyon ve PAS boyası ile glikojen birikimi gösterilebilir (Resim 2.6) (116, 117). Pompe hastalarında alfa-glukosidaz enzim replasman tedavisi semptomlarda belirgin iyileşme sağlar ve sağ kalımı uzatır (15).





**Resim 2.6.** Pompe hastalığında liflerde vakuolizasyon (H&E) (A) ve artmış glikojen birikimi (PAS) (B) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

### GDH Tip V (McArdle Hastalığı)

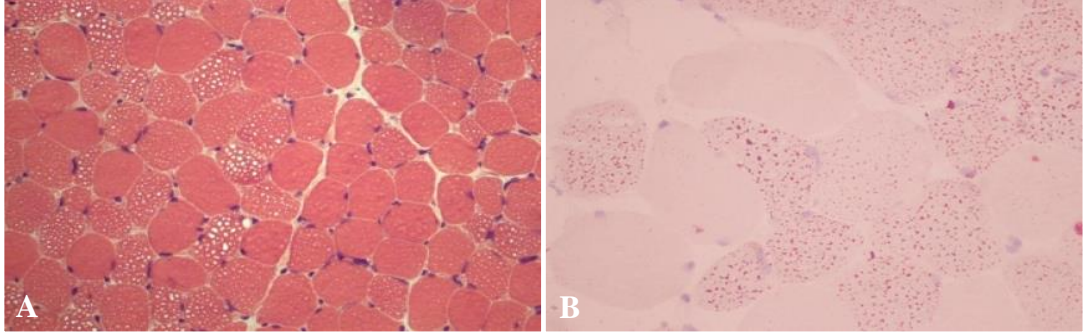
McArdle hastalığı *PYGM* geni tarafından üretilen glikojen fosforilaz (miyofosforilaz) enzim eksikliğinden kaynaklanan ve OR kalıtılan metabolik bir hastalıktır. Hastalık başlıca iskelet kasını etkiler. Prevalansı 1/50.000-200.000 arasında değişmektedir (119). Semptomlar genelde ikinci veya üçüncü dekatta ortaya çıkar. Hastalarda en sık görülen semptom egzersiz intoleransıdır. Ağrılı kramplar, halsizlik ve yorgunluk da görülebilir. Egzersizle başlayan miyalji, çabuk yorulma ve güçsüzlük dinlenmekle geriler, kas gücünde artma olur (*second wind* fenomeni). Egzersizle CK yüksekliği (>1000 U/L), rabdomiyoliz ve miyoglobüri görülebilir. İstirahat durumunda hastalar tamamen asemptomatik olabilirler (120, 121). Kas lifinde sarkolemma altındaki glikojen birikimi PAS boyası ile saptanabilir. Kesin tanı *PYGM* gen mutasyonunun veya miyofosforilaz boyası ile kas biyopsisinde enzim eksikliğinin gösterilmesiyle konulur (37, 119).

### 2.8.3. Lipid Miyopatiler

Lipid miyopatiler; lipid metabolizmasındaki bozukluklara ikincil gelişen, sıklıkla kaslarda lipid birikimine yol açan, erken çocukluktan geç erişkinliğe kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, egzersiz, enfeksiyon veya metabolik stres ile tetiklenen rabdomiyolize yol açan ve aralıklı kas güçsüzlüğü ile seyreden bir grup metabolik hastalıktır. Bazı hastalarda ataklar dışında süregelen miyopati de olabilir. Her doku ve organı etkileyebilen bu hastalık grubundan esas olarak iskelet ve kalp kası etkilenir. Hastaların CK düzeyleri ataklar dışında normal veya hafif yüksekken



rabdomiyoliz atakları sırasında yüzlerce, hatta binlerce kat yükselebilir. Kas liflerinde biriken lipid ORO ve Sudan Black boyalarıyla gösterilebilir (Resim 2.7). Bazı hastalarda laboratuvar tetkikleri ve kas biyopsisi tamamen normal olabilir (15). Şimdiye kadar 15'ten fazla lipid miyopatisi yapan gen tanımlanmış olup, burada en sık görülen karnitin palmitoil transferaz II (*carnitine palmitoyl transferase II*; CPT-II) eksikliği ve MADD'den ve bahsedilecektir (20, 122).



**Resim 2.7.** Lipid miyopatisinde liflerde vakuolizasyon (H&E) (A) ve lipid birikimi (ORO) (B) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

### **Karnitin Palmitoil Transferaz II eksikliği**

CPT-II, *CPT2* geni tarafından kodlanan ve iç membran üzerinde bulunan mitokondriyal bir enzimdir. Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon için sitozolden mitokondriye geçişini sağlar. Gendeki bir mutasyon en sık görülen lipid miyopatisi olan CPT-II eksikliğine yol açar (123). Hastalık sıklıkla gençlerde uzun süreli egzersiz, açlık, enfeksiyonla tetiklenen miyalji ve rabdomiyoliz atakları ile ortaya çıkar. Ataklar sırasında CK değeri binlerce kat yükselebilir ve akut böbrek hasarına yol açabilir (122). Uzun zincirli açilkarnitinlerde artma görülür. Ataklar arasında CK düzeyi ve kas biyopsisi genelde normaldir. Atak sırasında alınan kas biyopsisinde spesifik olmayan miyopatik değişiklikler ve nekrotik kas lifleri görülür. Lipid depolanması çok az veya hiç yoktur (20).

### **Multipl Açıl-CoA Dehidrojenaz Eksikliği**

Diğer adı glutarik asidüri tip II (GA-II)'dir. Açıl-CoA dehidrojenazlardan solunum zincirine elektron transferi yapan elektron transfer flavoprotein (ETF) veya

ETF-koenzim Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) oksidoredüktazda (ETFQO) sorun vardır. ETF, *ETFA* ve *ETFB*; ETFQO ise *ETFDH* genleri tarafından üretilir (124). Konjenital anomalili yenidoğan başlangıçlı, anomalisiz yenidoğan başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere üç fenotip görülebilir. Yenidoğan başlangıçlı olanlar en şiddetli fenotiplerdir ve hipoglisemi, hepatomegali, metabolik asidoz ve hipotoni ortak bulgulardır. Konjenital anomalili formda makrosefali, beyin anomalileri, ürogenital anomaliler, dismorfik yüz, ayak deformiteleri olabilir. Anomalili bebekler genelde ilk haftada, anomalisiz bebekler ilk birkaç ayda KMP nedeniyle kaybedilirler. Geç başlangıçlı formda hastalık fenotipi proksimal miyopatiden egzersizin indüklediği rbdomyoliz ve metabolik asidoza kadar geniş bir spektrumda olabilir (20). Ayrıca Gempel ve ark. tarafından (125) MADD ile allelik olan, *ETFDH* gen mutasyonuna ikincil gelişen izole miyopatik CoQ<sub>10</sub> eksikliği bildirilmiştir. Bu hastalarda egzersiz intoleransı, CK yüksekliği, proksimal miyopati görülür. MADD’de KAKP’de artmış açilkarnitinlere kıyasla total karnitinde azalma, İOA’da dikarboksilik asidüri, kas biyopsisinde lipid birikimi, COX negatif lifler ve *ragged red* lifler görülür. CoQ<sub>10</sub> eksikliğinde kasta solunum zinciri enzim aktivitelerinde ve CoQ<sub>10</sub> düzeyinde azalma vardır (20, 125) MADD tanılı hastalarda düşük yağlı diyet, riboflavin ve CoQ<sub>10</sub> desteği ile uzun süre aç kalmaktan kaçınmak semptomları hafifletir (125-127).

## 2.9. Spinal Musküler Atrofi

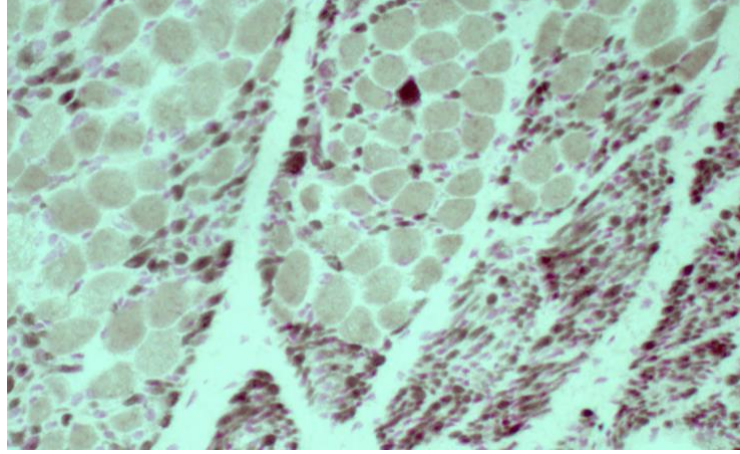
SMA, 11.000 doğumda bir görülen ve kromozom 5q üzerindeki *SMN1* gen mutasyonunun neden olduğu OR kalıtılan bir motor nöron hastalığıdır. *SMN1* geni *survival motor neuron* (SMN) proteini üretir ve SMA hastalarında bu protein işlevsizdir. Hastaların %95’inde *SMN1* geninin her iki kopyası da yoktur. Geri kalan hastalarda *SMN1*’de anlamsız, yanlış anlamlı veya çerçeve kayması mutasyonları vardır (128). Kromozom 5q dışı SMA’lar ve SMA *plus* sendromlar da tanımlanmıştır, ancak bunlar oldukça nadirdir (129). SMA, ulaşılan maksimum motor kapasiteye göre sınıflandırılır (Tablo 2.8). SMA tip 1 (infantil form) en sık görülendir. Doğumda asemptomatik olan bebeklerde yaşamın ilk altı ayında gevşeklik, kaba motor gelişim basamaklarında gerilik ve yutma güçlüğü ortaya çıkar. Fizik muayenede aksiyel hipotoni, proksimal kas güçsüzlüğü, arefleksi, dilde fasikülasyon görülür. Tüm hastalarda solunum kasları tutulur ve ölümün ana nedenidir. SMA tip 2’de semptomlar

daha hafiftir. Hastalar desteksiz oturmayı sağlayabilirler ancak yürüyemezler. Yürüme becerisini kazanabilen hastalar SMA tip 3 ve tip 4 olarak sınıflandırılır. Prenatal dönemde fetal hareketlerde azalma öyküsü olan ve doğumda hipotoni ile prezente olan SMA tip 0 en şiddetli SMA tipidir. *SMN2* geni *SMN1* kaybı olduğunda eksik geni üreterek fonksiyon kaybını azaltır. Bu nedenle *SMN2* kopya sayısı ne kadar fazlaysa hastalık şiddeti o kadar azdır (Tablo 2.5) (130, 131). SMA’da üst sınırın iki-dört katına kadar CK yüksekliği görülebilir, ancak 10 katın üzerinde artış beklenmez (16). Kas biyopsisinde kronik denervasyona bağlı grup atrofisi ve reinnervasyona bağlı lif tipi gruplaşması görülebilir (Resim 2.8) (132). Moleküler teknolojinin gelişmesinden önce SMA hastalarındaki denervasyon bulgularının gösterilmesi için EMG ve kas biyopsisi sıklıkla kullanılmaktaydı, ancak günümüzde *SMN1* genindeki homozigot fonksiyon kaybının genetik olarak gösterilmesi tanı için altın standart ve ilk başvuru tanı testidir. Her iki *SMN1* geninin silinmesi dışındaki kromozom 5q ve non-5q mutasyonları daha ileri genetik incelemeler (WES, WGS vb.) ile gösterilebilir (133, 134). Trakeostomi, gastrostomi kullanımı, mekanik solunum desteği ve fizyoterapi hastaların mortalite ve morbiditesini azaltır. *SMN2* geninin SMN üretimini artıran ve intratekal uygulanan Nusinersen ile viral vektör kullanılarak intravenöz olarak verilen rekombinant *SMN1* geni *onasemnogene abeparvovec* (AVXS-101, Zolgensma) hastalığın şiddetini azaltıp sağ kalımı uzatır ve normalde kazanılmayan motor fonksiyonların kazanılmasını sağlar (135, 136).

**Tablo 2.5.** SMA tipleri (131).

	<b>Başlangıç yaşı</b>	<b>Maksimum motor kapasite</b>	<b>Yaşam beklentisi*</b>	<b>Sıklık</b>	<b><i>SMN2</i> kopya sayısı</b>
<b>Tip 0</b>	Doğumda	Hiç oturamaz	<6 ay	<%1	1
<b>Tip 1</b>	<6 ay	Hiç oturamaz	8-24 ay	%50-60	2-3
<b>Tip 2</b>	6-18 ay	Oturabilir	3-4. dekad	%30	2-4
<b>Tip 3</b>	18 ay-30 yaş	Yürüyebilir	Normal	%10	3-5
<b>Tip 4</b>	>30 yaş	Yürüyebilir	Normal	%5	3-5

\*herhangi bir tedavi veya ventilasyon desteği olmadan.



**Resim 2.8.** SMA'da lif tipi gruplaşması ve grup atrofisi (ATPaz, pH: 9,5 boyasında hipertrofik lifler tip 1, atrofik lifler tip 2 özelliğinde) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

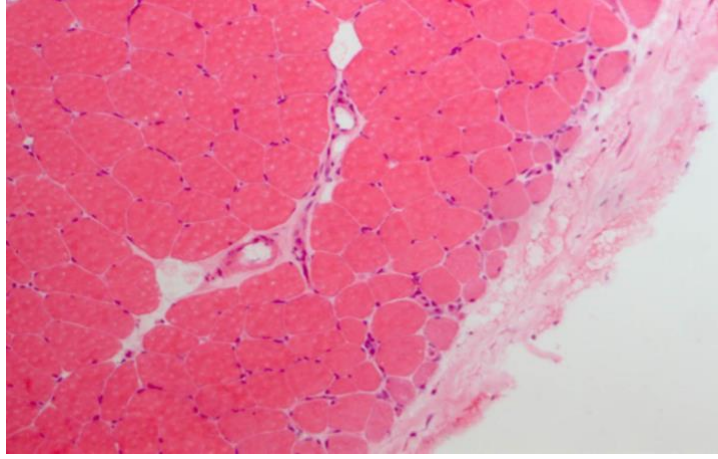
## 2.10. İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) kas güçsüzlüğü ve kas dokusunda enflamasyonla karakterize, genetik geçişli olmayan bir hastalık grubudur. Bu grup içinde polimiyozit, dermatomiyozit, JDM, immün aracılı nekrotizan miyopati (*immune-mediated necrotizing myopathy*; IMNM), inklüzyon cisimciği miyoziti (*inclusion body myositis*; IBM), amiyopatik dermatomiyozit yer alır (137). En sık görülenler erişkinlerde dermatomiyozit ve IBM; çocuklarda JDM'dir (138). Burada JDM ve ve IMNM'den bahsedilecektir.

### 2.10.1. Jüvenil Dermatomiyozi

JDM cilt ve kas tutulumu yapan, mikrovasküler hasara sekonder gelişen bir inflamatuvar kas hastalığıdır. 2-17 yaş arası insidansı milyon çocuk başına 3,2, kız/erkek oranı 2,3'tür (139). Ortalama tanı yaşı kızlarda 6,7, erkeklerde 7,3 yıl olarak bildirilmiştir (140). Hastalığın karakteristik cilt bulguları yüzde oluşan heliotropik raş ve eklemlerin (el parmakları, dirsekler, dizler) ekstansör yüzlerinde oluşan Gottron papülleridir. Kas güçsüzlüğü simetrik ve ekstremitelerin proksimalindedir. Tipik bulgulara ek olarak miyalji, kaslarda hassasiyet, kilo kaybı, yutma güçlüğü, artrit, saç dökülmesi, interstisyel akciğer hastalığı, cilt ödemi görülebilir. Mikrovasküler hasar tırnak yatağında kapilleroskopi ile gösterilebilir. Kas MRG ile ödem ve inflamasyon tespit edilebilir. Kas enzimlerine ek olarak eritrosit sedimentasyon hızı ve antinükleer

antikor (ANA) düzeyi yüksektir. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde miyozite özgü antikorlar (anti p155/140, anti NXP-2 vb) saptanır (14, 141). Cilt biyopsisinde epidermal atrofi, hiperkeratoz, bazal membranda kalınlaşma, mûsin birikimi, perivasküler lenfosit infiltrasyonu görülür. Kas biyopsisinde perifasiküler atrofi karakteristiktir (Resim 2.9). Ayrıca perivasküler ve perimisyal inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Perifasiküler artmış *major histocompatibility complex class I* (MHC-I) aktivitesi İHK inceleme ile saptanabilir (33, 142). Biyopside inflamatuvar hücre birikimi, damar, kas lifi ve bağ dokusundaki değişimlere göre geliştirilen skorlama sistemi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (143, 144).



**Resim 2.9.** JDM'de perifasiküler atrofi (H&E) (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Patoloji arşivinden alınmıştır).

### 2.10.2. İmmün Aracılı Nekrotizan Miyopati

Kas biyopsisinde genellikle belirgin inflamasyon olmaksızın lif nekrozu ile karakterize, çocukluk çağında oldukça nadir ancak son yıllarda dikkati çekmeye başlayan bir İİM'dir. Hastalık SRP ve HMGCR otoantikorlarıyla ilişkilidir ancak antikor negatif olan IMNM'ler de vardır. Diğer İİM'lerden klinik olarak ayırt edilemez. Geç çocukluk ve erişkin yaşta ortaya çıkması, proksimal kas güçsüzlüğü ve CK yüksekliği ile hastalar LGMD benzeri klinik gösterebilirler. Kas biyopsisi ve antikor ölçümü ayırıcı tanıyı sağlar. Diğer İİM'lerde olduğu gibi artmış MHC-1 aktivitesi kas biyopsisinde İHK boyamasıyla gösterilebilir. Perifasiküler atrofi nadirdir (145).

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi'nde Ocak 2011 – Aralık 2020 tarihleri arasında incelenen toplam 2242 kas biyopsisi dahil edildi. Tüm veriler retrospektif olarak incelendi; yeniden değerlendirme yapılmadı.

Hastalara ait klinik bilgiler, başka merkezlerden gönderilen kas biyopsilerinde biyopsi raporlarında bulunan klinik özetten, hastanemizde yapılan biyopsilerde hastane otomasyon sistemi ve biyopsi raporlarındaki klinik özetten elde edildi.

Klinik bulgular olarak, cinsiyet, başvuru şikayeti (güçsüzlük/gevşeklik, yürüme bozukluğu, gelişim geriliği, nöbet, asemptomatik CK yüksekliği, miyalji ve diğer) şikayet başlangıç yaşı, prenatal (oligo/polihidramnioz, intrauterin büyüme geriliği, azalmış fetal hareket, anormal prezentasyon), natal (prematürite, zor doğum) ve postnatal (mekanik ventilasyon ihtiyacı) öyküdeki önemli bilgiler, kaba motor gelişim basamakları, bilişsel durum, anne-baba arasında akrabalık, ailede kas hastalığı öyküsü, başvurudaki (biyopsi zamanındaki) fizik muayene bulguları (hipotoni, kas güçsüzlüğü, Gowers bulgusu, kasta atrofi/psödohipertrofi, ekstremitelerde kontraktür/laksite, spastisite, serebellar bulgu varlığı ve diğer), kan ve idrar tetkikleri (CK, İKAA, KAKP, İOA, LA/PA), görüntüleme bulguları (EKO, kraniyal BT/MRG/MRS ve kas MRG), EMG sonuçları ve genetik çalışmalar (*distrofin* ve *SMN* gen analizleri, genetik sonuçlar) değerlendirmeye alındı.

Laboratuvar tetkiklerinden serum CK düzeyleri normal (<250 U/L), hafif yüksek (250-750 U/L) ve çok yüksek (>750 U/L); metabolik tetkik (İKAA, KAKP ve İOA) sonuçları normal ve normal olmayan sonuçlar olarak gruplandırıldı. Normal olmayan sonuçların yorumu (anlamli veya spesifik olmayan değişiklikler gibi) ve tanısal değeri bu çalışma kapsamının dışında bırakıldı. EKO bulguları normal, yapısal bozukluk (septal defektler, kapak bozuklukları vb.), HKMP ve DKMP olarak dörde ayrıldı. Kraniyal görüntülemelerde sulkus-girus anomalileri, parankim patolojileri, anatomik bozukluklar vb.; kraniyal MRS'de laktat piki; kas MRG'de ödem, inflamasyon, fibrozis vb. bulgular anlamli patolojik bulgular olarak kabul edildi. Biyopsi yapıldığı sırada mevcut olan nöromusküler genetik inceleme sonuçları ile biyopsi sonrasında hastanemizde izlemi devam eden ya da sonradan izleme giren

hastaların varsa biyopsiyi takiben yapılan ve bir kas hastalığına yol açan genetik çalışma sonuçları kaydedildi. Saptanmış genetik varyasyonlar üzerinde yeniden kapsamlı bir değerlendirme/yorum yapılmadı, sadece genlerin nöromusküler hastalık ile ilişkili olup olmadığına bakıldı.

Biyopsi raporlarından kas biyopsisinin hangi ön tanı/tanımlar ile yapıldığı, biyopsi yaşı, biyopsinin alındığı yer, biyopsinin yapıldığı merkez, İHK boyaması yapılıp yapılmadığı ve biyopsi tanısı bilgilerine ulaşıldı. Tüm veriler Microsoft Excel sürüm 16.56 kullanılarak kayıt edildi.

Biyopsi sonuçları tanısal, kesin tanı vermeyen ancak bir tanıya yönlendiren bulgular, spesifik olmayan değişiklikler, patolojik bulgu saptanmayan biyopsi ve değerlendirme için elverişli olmayan biyopsi (kas dokusu olmaması veya artefaktlı olması) olarak beş gruba ayrıldı. Biyopsi ile tanı alan hastalar musküler distrofi, konjenital miyopati, metabolik miyopati, nörojenik değişiklikler, miyofibriler miyopati ve inflamatuvar miyopati olarak altı ana gruba ayrıldı. Histopatolojik bulguları ile konjenital miyopati grubuna konulamayan, ancak kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler saptanan hastalar ayrı bir tanı grubu olarak sınıflandırıldı. Bazı ana gruplar da biyopsi bulgularına göre alt gruplara ayrıldı (Konjenital miyopati: nemalin miyopatisi, kor miyopatisi vb. gibi). Hastaların klinik bilgileri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları her ana ve alt gruptaki hastalıklarda ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastaların biyopsi yaşı, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar (CK, EMG, EKO) sonuçlarına göre kas biyopsinin tanıya katkısı / tanı değeri (tanı verme ve bir tanıya yönlendiren bulgu gösterme oranı) belirlendi. Yine bu parametrelerin her birinin biyopsi tanılarına göre dağılımı değerlendirildi.

Klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için biyopsi raporlarında belirtilen ön tanımlar biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Buna göre biyopsiler; 1) ön tanımla uyumlu veya ön tanıyı destekleyen biyopsi bulguları, 2) ön tanıdan farklı bir tanı veren biyopsiler, 3) ön tanıyı destekleyen bulgu veya farklı bir tanı saptanmayan biyopsiler olarak sınıflandırıldı. Musküler distrofi, konjenital miyopati gibi çeşitli alt grupları olan hastalıklarda klinik-patolojik uyum değerlendirmesinde alt gruplar değil ana gruplar göz önüne alındı (Örn., ön tanı KMD, biyopsi sonucu DMD, her ikisi de

musküler distrofi olduğu için uyumlu kabul edildi). Üçüncü gruba biyopside patolojik bulgu saptanmayan veya spesifik olmayan değışiklikler saptanan hastalar dahil edildi.

Genetik-patolojik uyum değlendirmesi için mevcut genetik inceleme sonuçları biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırıldı; uyumlu ve uyumsuz olarak iki grupta değlendirildi.

İstatistiksel analizler Microsoft Excel sürüm 16.56 ile yapıldı. Verilerin değlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik yöntemleri (ortalama, medyan, standart sapma, minimum/maksimum değerler, sayı ve yüzdeler) kullanıldı. Verilerin heterojen olması, yıllar içinde ortaya çıkan veri kayıplarının olması, birçok hastanın verilerine kayıtlardan ulaşılamaması, farklı merkezlerden gelen klinik bulgular, görüntülemeler ve laboratuvar sonuçlarındaki değlendirme farklılıkları daha ileri istatistiksel yöntemlerin kullanılmasında kısıtlılık oluşturmuştur.

Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (GO 21/643).



#### 4. BULGULAR

1 Ocak 2011 – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Patoloji Ünitesinde 2202 hastaya ait 2242 kas biyopsisi değerlendirilmiştir. Hastaların 40'ında iki kez biyopsi yapılmıştır. Kas biyopsilerinin 1274'ü (%56,8) hastanemizde yapılmış, 968'i (%43,2) ise şehir içi ve dışı diğer sağlık merkezlerinde yapılarak bölümümüze gönderilmiştir. Diğer merkezlerden gönderilen biyopsilerin 18'i hazır preparat ve/veya parafin bloktu.

Hastaların 1310'u (%58,4) erkek, 932'si (%41,6) kızdı (E/K: 1,4). Biyopsi yaşları 1 gün ile 21 yaş arasındaydı. Ortalama biyopsi yaşı 5,6, medyan yaş 4,0 idi. Şikayet başlangıç yaşı bilinen hastaların (n=1360) en küçüğü doğum sonrası hemen, en büyüğü 19 yaşında semptom göstermişti. Ortalama şikayet başlangıç yaşı 3,6, medyan yaş 1,5 idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Burada verilen klinik bilgiler dışında nadir olan başvuru şikayetleri (Örn., pitoz, döküntü, rabdomiyoliz vb.) “diğer” grubunda değerlendirildi. Ayrıca prenatal öyküsü bilinen 203 hastanın 100'ünde (%49,3) fetal hareketlerde azalma, 74'ünde (%36,4) oligohidramnion, 47'sinde (%23,1) polihidramnion, 43'ünde (%21,2) anormal fetal prezentasyon ve 22'sinde (%10,8) intrauterin büyüme geriliği mevcuttu. 172 hasta preterm doğmuş, 146 hastanın doğum sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Fizik muayenede hastaların 80'inde dismorfik bulgular, 54'ünde mikrosefali, 52'sinde oftalmoparezi, 52'sinde gelişimsel kalça displazisi, 51'inde nistagmus, 49'unda pitoz, 38'inde ayak deformitesi, 25'inde dilde fasikülasyon ve beşinde ensefalopati mevcuttu.

**Tablo 4.1.** Tüm hastaların klinik özellikleri.

	<b>Bulgular</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yaş</b>	≤2 yaş: n=809	36,1
	≤28 gün: n=59	2,6
	2-5 yaş: n=460	20,5
	5-10 yaş: n=478	21,3
	10-18 yaş: n=480	21,4
	≥18 yaş: n=15	0,7
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=1360)</b>	≤2 yaş: n=795	58,4
	≤28 gün: n=245	18,0
	Doğumda: n=235	17,3
	2-5 yaş: n=202	14,9
	5-10 yaş: n=202	14,9
	10-18 yaş: n=160	11,8
<b>Başvuru şikayeti (n=2237)</b>	Güçsüzlük veya gevşeklik	35,8
	Gelişim geriliği	19,9
	Nöbet	14,0
	Yürüme bozukluğu	12,7
	Asemptomatik CK yüksekliği	12,2
	Diğer	7,5
	Gelişim geriliği + nöbet	4,7
	Miyalji	4,0
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=1317)</b>	Normal	36,3
	Gecikme	7,8
	Gerileme	55,9
<b>Bilişsel düzey (n=777)</b>	Normal	60,8
	Gerisi	39,2
<b>Soy geçmiş</b>	Ailede kas hastalığı öyküsü (196/640)	30,6
	Anne-baba arasında akrabalık (883/1538)	57,4
<b>Fizik muayene</b>	Eklem laksitesi (173/243)	71,2
	Kas psödohipertrofisi (253/379)	66,7
	Kas güçsüzlüğü (614/933)	65,8
	Hipotoni (623/995)	62,6
	Gowers bulgusu (345/570)	60,5
	Kas atrofisi (116/194)	59,8
	Spastisite (164/286)	57,3
	Eklem kontraktürü (136/290)	46,9
	Anormal serebellar bulgu (110/408)	27,0

CK; kreatin kinaz.

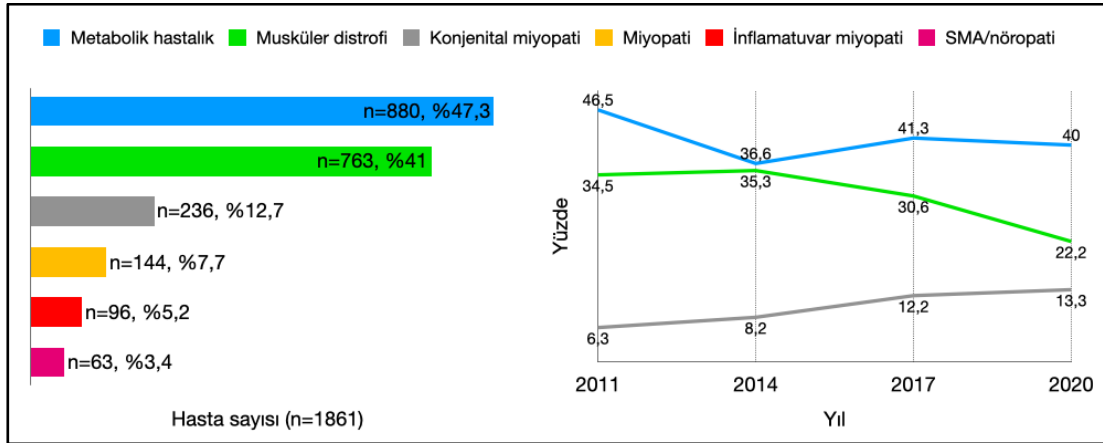
Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Tüm hastaların laboratuvar bulguları.

Laboratuvar ve görüntüleme	Bulgular	Yüzde
<b>CK düzeyi</b> (n=1481)	Normal (<250 U/L)	43,8
	Hafif yüksek (250-750 U/L)	11,5
	Çok yüksek (>750 U/L)	44,7
<b>İKAA</b> (n=636)	Normal	92,9
<b>KAKP</b> (n=655)	Normal	78,6
<b>İOA</b> (n=608)	Normal	57,4
<b>LA/PA</b> (n=484)	>20	25,4
<b>EMG</b> (n=551)	Normal	35,6
	Miyopatik	49,4
	Nöropatik	15,0
<b>EKO</b> (n=636)	Normal	56,4
	Yapısal	31,6
	HKMP	9,0
	DKMP	3,0
<b>Kraniyal BT/MRG</b> (n=989)	Anlamlı patolojik bulgu	59,0
<b>Kraniyal MRS</b> (n=175)	Anlamlı patolojik bulgu	53,1
<b>Kas MRG</b> (n=34)	Anlamlı patolojik bulgu	67,6

CK; kreatin kinaz, İKAA; idrar ve kan aminositleri, KAKP; karnitin/açilkarnitin profili, İOA; idrar organik asitleri, LA/PA; laktat/piruvat oranı, EMG; elektromiyografi, EKO; ekokardiyografi, HKMP; hipertrofik kardiyomyopati, DKMP; dilate kardiyomyopati, BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme, MRS; manyetik rezonans spektroskopisi.

Biyopsilerin 1861’inde (%83) ön tanı(lar)da bir NMH bulunuyordu. Biyopsilerin 223’ü (%9,9) ön tanı belirtilmeden, 102’si (%4,6) ön tanıda kas tutulumu yapmayan bir hastalık (Lennox-Gastaut sendromu, West sendromu vb.) ya da bir fizik muayene ve laboratuvar bulgusu gibi tanı olmayan durumlar (gelişim geriliği, hipotoni, CK yüksekliği vb.), 56’sı (%2,5) kasta histopatolojik değişiklik yapabilen NMH dışı bir hastalık (vaskülit, Ehlers Danlos sendromu vb.) belirtilerek gönderilmişti. Ön tanı(lar) içinde bulunan NMH’lerin en büyük bölümünü sırasıyla metabolik hastalık, MD ve konjenital miyopati ön tanıları oluşturmaktaydı (Şekil 4.1). Biyopsilerin yıllar içindeki dağılımına bakıldığında en sık bildirilen ön tanıların mevcut sıralarını koruduğu saptandı (Şekil 4.1).

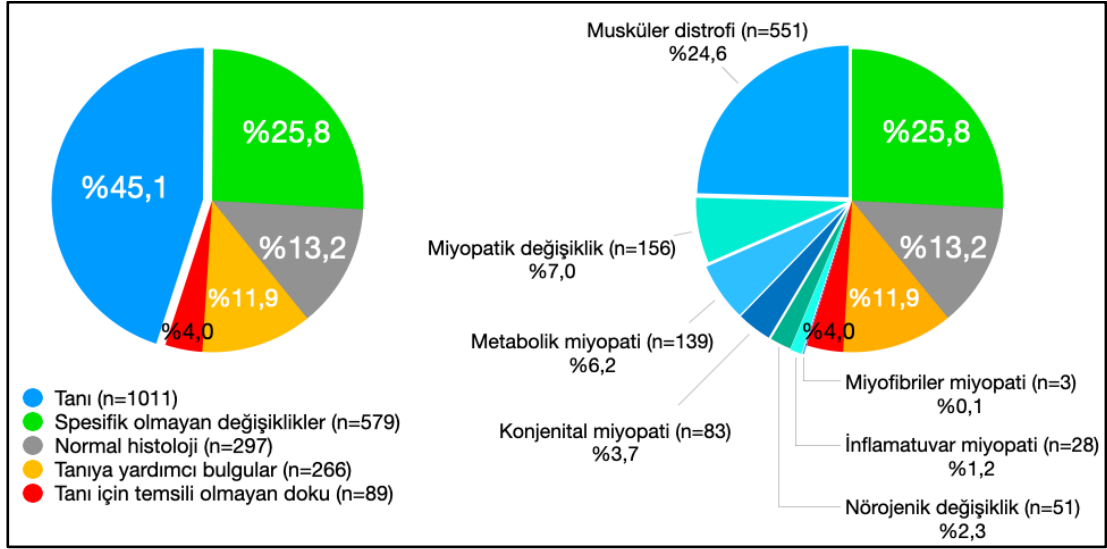


**Şekil 4.1** Hastaların ön tanıların dağılımı ve en sık ön tanıların yıllar içindeki değişimi.

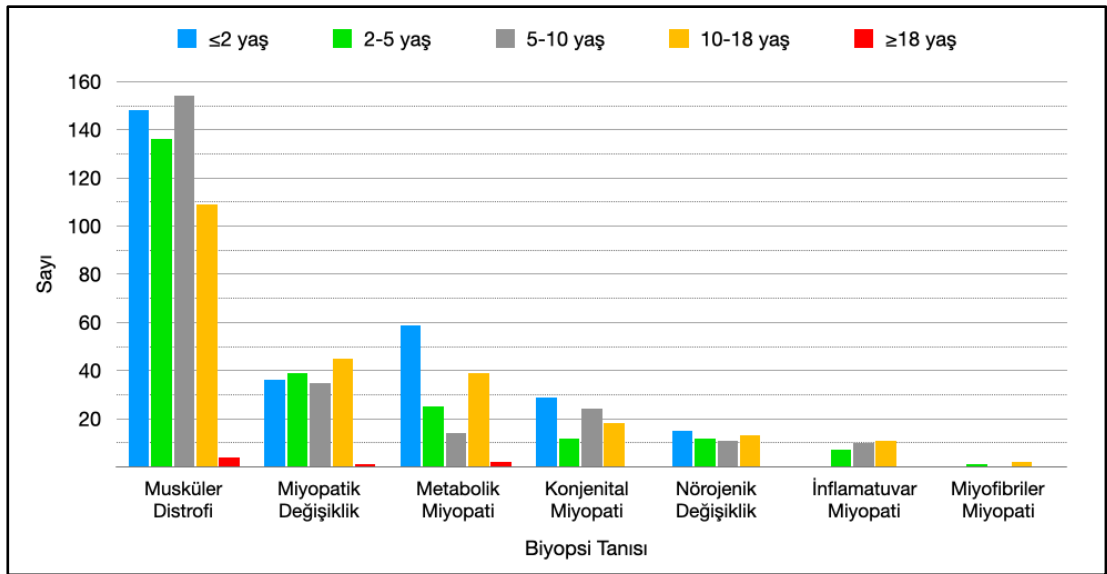
Biyopsi yapılan kas genellikle belirtilmemiş olmakla birlikte, 12 hastanın biyopsisi kuadriseptsten başka bir kastan (ör: deltoid, paravertebral kas vb.) yapılmıştı. Hastanemiz dışından gönderilen kas biyopsilerinin (n=968) 13'ü hazır preparat, beşi parafin blok halindeydi. Hazır preparat ve parafin blokların dışındaki tüm biyopsilere histokimyasal ve oksidatif enzim boyaları uygulanmıştı. Biyopsilerin 1446'sında (%64,5) İHK boyaması yapılmıştı.

Biyopsi sonuçlarına bakıldığında, histopatolojik değerlendirme 2242 kas biyopsisinin 1011'inde (%45,1) tanı vermiş, 266'sında (%11,9) kesin tanı vermemiş ancak bir tanıya yönlendirebilecek anlamlı değişiklikler göstermişti. Biyopsilerin 579'unda (%25,8) spesifik olmayan değişiklikler görülmüş, 297'sinde (%13,2) patolojik bulgu saptanmamıştı. Kas dokusu içermeyen, belirgin artefaktlı veya çok az kas dokusu içeren toplam 89 (%4) biyopsi tanı için temsili olmayan / yetersiz biyopsi olarak değerlendirilmişti (Şekil 4.2).

Kas biyopsisi ile tanı alan hastaların 551'i (%24,6) MD, 156'sı (%7) miyopatik değişiklik, 139'u (%6,2) metabolik miyopati, 83'ü (%3,7) konjenital miyopati, 51'i (%2,3) nörojenik değişiklik, 28'i (%1,2) inflamatuvar miyopati, üçü (%0,1) MFM tanısı almıştı (Şekil 4.2). Bu hastaların 17'si (%1,7) yenidoğan döneminde, 287'si (%28,4) 0-2 yaş, 232'si (%22,9) 2-5 yaş, 248'i (%24,5) 5-10 yaş, 237'si (%23,4) 10-18 yaş arasında, yedisi (%0,7) 18 yaş ve üzerindedir. Kas biyopsisindeki tanıların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.3'te verilmiştir.



Şekil 4.2. Biyopsi sonuçlarının ve biyopsi ile tanı alan hastaların tanılarına göre dağılımı.



Şekil 4.3. Kas biyopsisi ile tanı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

#### 4.1. Musküler Distrofiler

Kas biyopsisi ile MD tanısı alan 551 hastanın 359'u (%65,1) erkek, 192'si (%34,9) kızdı; E/K oranı 1,87 bulundu. Biyopsi yaşları 7 gün ile 20 yaş arasındaydı. Ortalama biyopsi yaşı 6,0, medyan yaş 5,0 idi. Yaş gruplarına göre dağılım Şekil 4.3'te verilmiştir. Şikayet başlangıç yaşı bilinen hastaların en küçüğü doğum sonrası hemen, en büyüğü 16 yaşında semptom göstermişti. Ortalama şikayet başlangıç yaşı 4,3, medyan yaş 2,7 idi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.3'te verilmiştir.

En sık başvuru şikayeti güçsüzlük veya gevşeklikti (n=222, %40,3), %53,4'ünde (n=180) kaba motor fonksiyonlar gecikmişti. En sık fizik muayene bulgusu iki yaş altında hipotoni (75/91, %82,4) ve kasta psödohipertrofi (16/20, %80), 2-10 yaş arasında kasta psödohipertrofi (122/141, %86,5) ve Gowers bulgusu (126/169, %74,6), 10-18 yaş arasında kasta psödohipertrofi (36/44, %81,8) ve kas güçsüzlüğü (56/77, %72,7) idi.

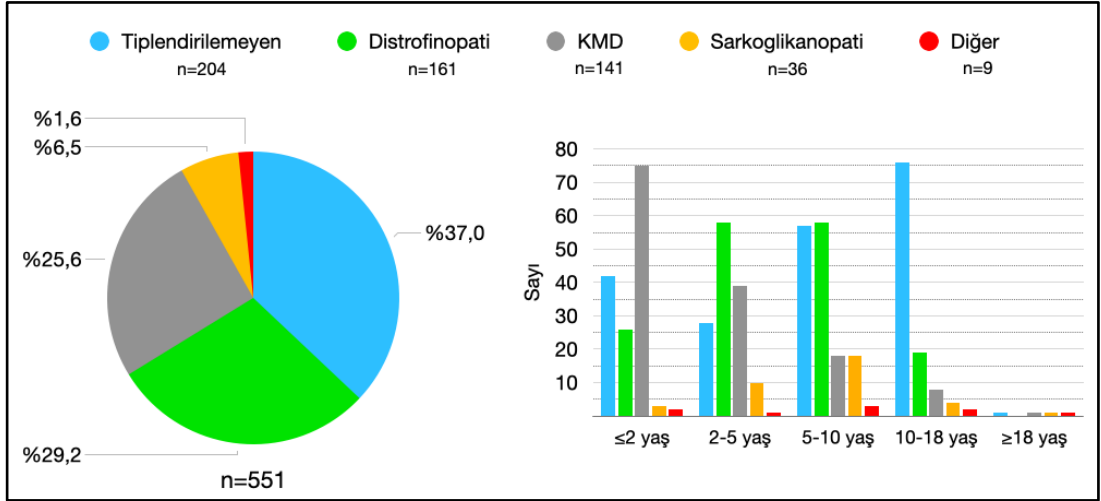
**Tablo 4.3.** Musküler distrofi tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

	<b>Bulgular</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yaş</b>	≤2 yaş: n=148	26,9
	≤28 gün: n=7	1,3
	2-5 yaş: n=136	24,7
	5-10 yaş: n=154	28,0
	10-18 yaş: n=109	19,7
	≥18 yaş: n=4	0,7
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=314)</b>	≤2 yaş: n=144	45,9
	Doğumda: n=39	12,4
	2-5 yaş: n=65	20,7
	5-10 yaş: n=64	20,4
	10-18 yaş: n=41	13,0
<b>Başvuru şikayeti (n=551)</b>	Güçsüzlük veya gevşeklik	40,3
	Asemptomatik CK yüksekliği	28,3
	Yürüme bozukluğu	15,2
	Gelişim geriliği	12,7
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=337)</b>	Normal	45,1
	Gecikme	53,4
	Gerileme	1,5
<b>Bilişsel düzey (n=231)</b>	Normal	70,1
	Geri	29,9
<b>Soy geçmiş</b>	Ailede kas hastalığı öyküsü (93/220)	42,3
	Anne-baba arasında akrabalık (223/381)	58,5
<b>Fizik muayene</b>	Kasta psödohipertrofi (174/206)	84,5
	Gowers bulgusu (169/240)	70,4
	Kas güçsüzlüğü (160/241)	66,4
	Eklemlerde laksite (40/62)	64,5
	Hipotoni (106/202)	52,5
<b>CK düzeyi (n=486)</b>	Normal	7,0
	Hafif yüksek	7,8
	Çok yüksek	85,2
<b>EMG (n=115)</b>	Normal	19,2
	Miyopatik	71,3
	Nöropatik	9,5
<b>EKO (n=187)</b>	Normal	78,1
	Yapısal	19,8
	HKMP	1,6
	DKMP	0,5
<b>Kraniyal BT/MRG (n=125)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	48,9
<b>Kas MRG (n=5)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	80,0

CK; kreatin kinaz, EMG; elektromiyografi, EKO; ekokardiyografi, HKMP; hipertrofik kardiyomyopati, DKMP; dilate kardiyomyopati, BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme.

Biyopsi ile MD tanısı alan 551 hastanın 204'ü (%37) MD (tiplendirilemeyen), 161'i (%29,2) distrofinopati, 141'i (%25,6) KMD, 36'sı (%6,6) sarkoglikanopati, beşi kalpainopati (LGMD Tip R1/D2), ikisi disferlinopati (LGMD R2), ikisi konjenital miyotonik distrofi tanısı almıştı (Şekil 4.4). Toplam 79 hastanın MD düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

MD ön tanısıyla yapılan biyopsilerin 714'ü klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu. Buna göre biyopside MD tanısı alan veya MD düşündürülen bulguları olan 568 (%79,6) hastada ön tanı ile biyopsi sonucu uyumlu iken 40 (%5,6) hastada biyopsi farklı bir tanı vermişti.



**Şekil 4.4.** Kas biyopsisinde musküler distrofi tanısı alan hastaların dağılımı. KMD; konjenital musküler distrofi

#### 4.1.1. Distrofinopatiler

Kas biyopsisinde distrofinopati tanısı alan 161 hastanın (90'ı DMD) 26'sı kız olup, E/K oranı 5,2 idi. En küçük hasta 24 günlük, en büyüğü ise 17 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,7, medyan değer 5,0 yaştı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.4'te verilmiştir. En sık başvuru şikayeti asemptomatik CK yüksekliği (%44,7), en sık fizik muayene bulgusu kas psödohipertrofisiydi (%90,5).



**Tablo 4.4.** Distrofinopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

	<b>Bulgular</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yaş</b>	≤2 yaş: n=26	16,2
	≤28 gün: n=1	0,6
	2-5 yaş: n=58	36,0
	5-10 yaş: n=58	36,0
	10-18 yaş: n=19	11,8
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=77)</b>	≤2 yaş: n=29	37,7
	Doğumda: n=2	2,6
	2-5 yaş: n=29	37,7
	5-10 yaş: n=15	19,4
	10-18 yaş: n=4	5,2
<b>Başvuru şikayeti (n=161)</b>	Asemptomatik CK yüksekliği	44,7
	Güçsüzlük veya gevşeklik	29,8
	Yürüme bozukluğu	17,4
	Gelişim geriliği	6,2
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=93)</b>	Normal	61,3
	Gecikme	37,6
	Gerileme	1,1
<b>Bilişsel düzey (n=63)</b>	Normal	55,6
	Gerisi	44,4
<b>Soy geçmiş</b>	Ailede kas hastalığı öyküsü (38/68)	55,9
	Anne-baba arasında akrabalık (31/101)	30,7
<b>Fizik muayene</b>	Kas psödohipertrofisi (86/95)	90,5
	Gowers bulgusu (72/97)	74,2
	Kas güçsüzlüğü (26/56)	46,4
<b>CK düzeyi (n=138)</b>	Normal	0
	Hafif yüksek	0,7
	Çok yüksek	99,3
<b>EMG (n=32)</b>	Normal	18,5
	Miyopatik	81,5
	Nöropatik	0
<b>EKO (n=64)</b>	Normal	87,5
	Yapısal	12,5
<b>Kraniyal BT/MRG (n=13)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	38,5

CK; kreatin kinaz, EMG; elektromiyografi, EKO; ekokardiyografi, BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme.

Dokuz hastanın distrofinopati düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Serimizde *distrofin* gen analizi yapılan ve biyopside distrofin boyaması yapılan 285 hasta genetik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu. Hastaların 246'sına

biyopsi öncesi, 21'ine biyopsi sonrası, 18'ine hem biyopsi öncesi hem biyopsi sonrası genetik analiz yapılmıştı.

Biyopsi öncesi yapılan *distrofin* gen analizi normal bulunan 260 hastanın 84'ünde (%32,3) biyopside distrofin eksikliği saptanmıştı. Bu 84 hastanın 61'inde genetik analiz yöntemi belirtilmemiş olup, 20'sinde MLPA, üçünde sekanslama yöntemleri kullanılmıştı. Bu hastaların 12'sine biyopsiden sonra tekrar genetik analiz yapılmış ve 11'inde *distrofin* mutasyonu saptanmıştı. Mutasyon saptanan hastaların 10'unda sekanslama, birinde MLPA yöntemi; mutasyon saptanmayan hastada MLPA yöntemi kullanılmıştı.

İlk genetik analizde mutasyon saptanmayan ve biyopside distrofin pozitif boyanan dört hastada biyopsi sonrasında sekanslama ile mutasyon saptanmıştı. Hastaların dördünde ise biyopsi öncesi yapılan genetik analizde *distrofin* mutasyonu saptanmasına rağmen kas biyopsisi yapılmıştı ve bu hastaların üçünde biyopside distrofin eksikliği görülmüş, birinde distrofin pozitif boyanmıştı.

Biyopside distrofin eksikliği saptanan ve bundan sonra *distrofin* gen analizi yapılan 14 hastanın 13'ünde *distrofin* mutasyonu saptanmıştı. Bu hastaların genetik analiz yöntemi altısında belirtilmemiş, dördünde sekanslama, üçünde MLPA yöntemi kullanılmıştı. Mutasyon saptanmayan hastanın genetik analiz yöntemi belirtilmemişti. Biyopsileri distrofin pozitif boyanan iki hastada (biri kız) biyopsi sonrası MLPA yöntemi ile *distrofin* mutasyonu saptanmıştı.

#### **4.1.2. Konjenital Musküler Distrofiler**

KMD tanısı alan 141 hastanın 82'si (%58,2) erkek, 59'u (%41,8) kız hasta olup E/K oranı 1,4 idi. En küçük hasta dokuz günlük, en büyüğü ise 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 3,2, medyan yaş 1,9 idi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.5'te verilmiştir.

KMD tanılı hastaların 40'ı (%28,4) merozin eksikliği ile seyreden KMD, 35'i (%24,8) kollajen VI eksikliği ile seyreden (Ullrich) KMD, dokuzu (%6,4) megakoniyal KMD tanısı almıştı. Bir hastada KMD tanısı tiplendirilememişti. Bunlara ek olarak, 56 hasta kas biyopsisi ile alfa-distroglukanopati tanısı almıştı. Bu retrospektif çalışmada yeni klinik değerlendirme-sınıflama yapılmadığından, bu

hastaların ne kadarının KMD, ne kadarının LGMD fenotipinde olduğu ayrımı yapılamamıştır. Alfa-distroglikanopati hastalarının bulguları KMD grubunun içinde verilmiştir.

**Tablo 4.5.** KMD tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

	Bulgular	Yüzde
<b>Yaş</b>	≤2 yaş: n=75	53,2
	≤28 gün: n=3	2,1
	2-5 yaş: n=39	27,6
	5-10 yaş: n=18	12,8
	10-18 yaş: n=8	5,7
	≥18 yaş: n=1	0,7
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=82)</b>	≤2 yaş: n=67	81,7
	Doğumda: n=22	26,8
	2-5 yaş: n=7	8,5
	5-10 yaş: n=4	4,9
	10-18 yaş: n=4	4,9
<b>Başvuru şikayeti (n=141)</b>	Güçsüzlük veya gevşeklik	46,8
	Gelişim geriliği	25,5
	Asemptomatik CK yüksekliği	15,6
	Yürüme bozukluğu	9,9
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=104)</b>	Normal	16,4
	Gecikme	81,7
	Gerileme	1,9
<b>Bilişsel düzey (n=71)</b>	Normal	70,4
	Geri	29,6
<b>Soy geçmiş</b>	Ailede kas hastalığı öyküsü (10/39)	25,6
	Anne-baba arasında akrabalık (72/97)	74,2
<b>Fizik muayene</b>	Eklem laksitesi (25/29)	86,2
	Hipotoni (65/76)	85,5
	Kas güçsüzlüğü (37/46)	80,4
	Gowers bulgusu (18/26)	69,2
	Eklem kontraktürü (28/42)	66,7
	Kas psödohipertrofisi (14/21)	66,7
<b>CK düzeyi (n=126)</b>	Normal	16,7
	Hafif yüksek	15,9
	Çok yüksek	67,4
<b>EMG (n=23)</b>	Normal	26,1
	Miyopatik	56,5
	Nöropatik	17,4
<b>EKO (n=49)</b>	Normal	65,3
	Yapısal	30,7
	HKMP	2,0
	DKMP	2,0
<b>Kraniyal BT/MRG (n=65)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	55,4

CK; kreatin kinaz, EMG; elektromiyografi, EKO; ekokardiyografi, HKMP; hipertrofik kardiyomiyopati, DKMP; dilate kardiyomiyopati, BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme.

**Merozin eksikliği ile seyreden KMD** (bundan sonra *LAMA2-KMD* olarak bahsedilecektir) tanılı 40 hastanın ikisinde parsiyel, 38'inde tam merozin eksikliği saptanmıştı. Hastaların 21'i erkek, 19'u kız olup, E/K oranı 1,1 idi. Hastaların 37'si (%92,5) 0-2 yaş arasında, diğerleri 2,5, yedi ve dokuz yaşlarında idi. En küçük hasta 1,5 aylık, en büyüğü ise dokuz yaşında; ortalama yaş 13,9 ay, medyan değer 8,0 aydı. Şikayet başlangıç yaşı bilinen 25 hastanın 12'si doğumda, kalanı ilk beş ay içinde semptom göstermişti; hastaların %67,5'i (n=27) güçsüzlük/gevşeklik, %22,5'i (n=9) gelişim geriliği ile başvurmuştu. Gelişim öyküsü bilinen 28 hastanın hepsinde kaba motor gelişim geriliği vardı. Bilişsel düzey 20 hastada biliniyordu ve hepsinde normaldi. Soy geçmiş özellikleri bilinen 28 hastanın %82,1'inde (n=23) anne-baba arasında akrabalık, dokuz hastanın %33,3'ünde (n=3) ailede bir kas hastalığı mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların tümünde hipotoni (32/32) ve kas güçsüzlüğü (10/10), %93,3'ünde eklem kontraktürü (14/15) vardı. Ayrıca hastaların yedisinde ayak deformitesi, beşinde dilde fasikülasyon görülmüştü. CK düzeyi bilinen 37 hastanın 35'inde (%94,6) CK çok yüksek, ikisinde (%5,4) hafif yüksekti. EMG sonucu bilinen altı hastanın üçünde (%50) nöropatik, ikisinde (%33,3) miyopatik, birinde (%16,7) normal EMG bulguları vardı. EKO sonucu bilinen 16 hastanın dokuzunda (%56,3) normal bulgular, altısında (%37,5) yapısal bir bozukluk ve birinde (%6,2) HKMP; kraniyal MRG'si olan 17 hastanın 14'ünde (%82,4) anlamlı patolojik bulgular mevcuttu.

Bir hastanın *LAMA2-KMD* düşündürdüren ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Hastaların birinde biyopsi sonrası *LAMA2* mutasyonu saptanarak tanı doğrulanmıştı.

**Kollajen VI eksikliği ile seyreden (Ullrich) KMD** tanısı alan 35 hastanın 20'si erkek, 15'i kız olup, E/K oranı 1,33 idi. Hastaların dokuzu (%25,7) 0-2 yaş, 19'u (%54,3) 2-5 yaş, yedisi (%20) 5-10 yaş aralığındaydı. En küçük hasta altı aylık, en büyüğü ise yedi yaşındaydı. Ortalama tanı yaşı 3,5, medyan yaş 3,2 idi. Şikayet başlangıç zamanı bilinen 16 hastanın 14'ü (%87,5) ilk iki yaş içinde (üçü doğumda) semptomatik olmuştu. Hastaların %51,4'ü (n=18) güçsüzlük/gevşeklik, %28,6'sı (n=10) gelişim geriliği, %20'si (n=7) yürüme bozukluğu ile başvurmuştu. Yedi

hastada fetal hareketlerde azalma öyküsü vardı. Gelişim öyküsü bilinen hastaların %76,7'sinde kaba motor gelişim geriliği (23/30), tümünde yaşına uygun bilişsel düzey (14/14) vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %60,9'unda anne-baba arasında akrabalık (14/23) mevcuttu. 10 hastanın aile öyküsü biliniyordu ve hiçbirinde kas hastalığı yoktu. Fizik muayenede hastaların tümünde eklem laksitesi (18/18), hipotoni (15/15), kas güçsüzlüğü (13/13) ve Gowers bulgusu (7/7), %60'ında eklem kontraktürü (12/20) mevcuttu. Ayrıca hastaların 15'inde gelişimsel kalça displazisi, 10'unda dermatit/cilt kuruluğu vardı. 30 hastanın CK düzeyi biliniyordu ve 19'unda (%63,3) normal, 11'inde (%36,7) hafif yüksekti. EMG sonucu bilinen yedi hastanın dördünde (%57,1) miyopatik, birinde (%14,3) nöropatik, ikisinde (%28,6) normal EMG bulguları; EKO sonucu bilinen 11 hastanın 10'unda (%90,9) normal bulgular, birinde (%9,1) yapısal bir bozukluk; kraniyal görüntülemesi olan 10 hastanın ikisinde (%20) anlamlı patolojik bulgular vardı.

Üç hastanın Ullrich KMD düşündürden ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Genetik – patolojik uyum değerlendirmesi için, hastalarda genetik çalışmaya ait bir bilgi saptanmadı.

**Megakoniyal KMD** tanısı alan dokuz hastanın beşi erkek, dördü kız olup, E/K oranı 1,25 idi. Hastaların üçü (%33,3) 0-2 yaş, ikisi (%22,2) 2-5 yaş, ikisi (%22,2) 5-10 yaş, ikisi (%22,2) 10-18 yaş aralığındaydı. En küçük hasta beş aylık, en büyüğü ise 14 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,5, medyan değer 4,8 yaştı. Beş hastanın şikayet başlangıç yaşı biliniyordu ve dördü (%80) iki yaşın altındaydı. Hastaların dördü (%44,5) güçsüzlük/gevşeklik, üçü (%33,3) gelişim geriliği, biri (%11,1) yürüme bozukluğu ve biri (%11,1) asemptomatik CK yüksekliği ile başvurmuştu. Öz geçmiş özellikleri bilinen hastaların %75'inde kaba motor gelişim geriliği (6/8), %83,3'ünde bilişsel gerilik (5/6) vardı. Hastaların %85,7'sinde anne-baba arasında akrabalık (6/7) vardı. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların tümünde laksite (2/2), %75'inde Gowers bulgusu (3/4), %66,7'sinde spastisite (2/3), %50'sinde hipotoni (3/6) mevcuttu. İki hastada cilt kuruluğu, bir hastada dismorfik yüz bulguları vardı. CK düzeyi hastaların dördünde (%50) hafif yüksek, üçünde (%37,5) çok yüksek, bir (%12,5) hastada ise normaldi.

İki hastada biyopsi sonrası genetik analiz yapılmış ve ikisinde de *CHKB* mutasyonu saptanmıştı.

Biyopsi ile tanı alan dokuz hastanın yanı sıra, dokuz hastanın biyopsisinde megakoniyal KMD düşündürülen bulgular saptanmıştı. Bu hastaların üçüne biyopsi sonrası *CHKB* gen analizi yapılmış, ikisinde mutasyon saptanmıştı.

**Alfa-distroglukanopati** tanısı alan 56 hastanın %64,3'ü erkek, %35,7'si kız olup E/K oranı 1,8 idi. Hastaların 25'i (%44,6) 0-2 yaş, 17'si (%30,4) 2-5 yaş, yedisi (%12,5) 5-10 yaş, altısı (%10,7) 10-18 yaş aralığındaydı (Şekil 4.4). En küçük hasta dokuz günlük, en büyüğü 18 yaşındaydı. Ortalama tanı yaşı 4,2, medyan yaş 2,5 idi. Şikayet başlangıç yaşı 35 hastada biliniyordu. Semptom gösterilen en erken yaş doğum sonrası hemen, en geç ise 13 yaştı. Ortalama şikayet başlangıç zamanı 2,7 yaş, medyan değer 1,1 yaştı. Alfa-distroglukanopati tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayeti 18'inde (%32,1) asemptomatik CK yüksekliği, 17'sinde (%30,3) güçsüzlük veya gevşeklik, 13'ünde (%23,2) gelişim geriliği, altısında (%10,7) yürüme bozukluğu idi. İki (%3,5) hasta nöbet ile başvurmuştu.

Öz geçmiş özellikleri bilinen hastaların %77,1'inde kaba motor gelişim geriliği (28/37), %53,3'ünde bilişsel gerilik (16/30) vardı. İki hastada gelişim basamaklarında gerileme öyküsü vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %73,7'sinde anne-baba arasında akrabalık (28/38), %35,3'ünde ailede bir kas hastalığı (6/17) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların %81,2'sinde kas psödohipertrofisi (13/16), %68,4'ünde kas güçsüzlüğü (13/19), %63,6'sında hipotoni (14/22) ve %53,3'ünde Gowers bulgusu (8/15) vardı. Ayrıca hastaların dördünde hidrosefali, dördünde yapısal göz bozukluğu, üçünde katarakt, ikisinde nistagmus, birinde ensefalosel ve birinde Dandy-Walker anomalisi vardı.

CK düzeyi bilinen 49 hastanın 45'inde (%91,8) CK düzeyi çok yüksek, üçünde (%6,1) hafif yüksek, birinde (%2,1) normaldi. EMG sonucu bilinen dokuz hastanın altısında (%66,7) miyopatik, üçünde (%33,3) normal EMG bulguları vardı. EKO sonucu bilinen 16 hastanın sekizinde (%50) normal bulgular, yedisinde (%43,7) yapısal bir bozukluk ve birinde (%6,3) DKMP; kraniyal görüntüleme sonucu bilinen 32 hastanın 18'inde (%58) anlamlı patolojik bulgular vardı.

Hastaların 40'ında alfa-distroglikanopati düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Biyopsi ile alfa-distroglikanopati tanısı alan yedi hastada ve biyopside alfa-distroglikan pozitif boyanan bir hastada biyopsi sonrası çeşitli  $\alpha$ -DG ilişkili genlerde mutasyon (*FKRP*, *POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*), ayrıca bir hastada biyopsi sonrası *CAPN3*, bir hastada *SGCA* gen mutasyonu saptanmıştı.

#### 4.1.3. Sarkoglikanopatiler

Sarkoglikanopati tanısı alan 36 hastanın %52,8'i erkek, %47,2'si kızdı. Hastaların üçü (%8,3) 0-2 yaş, 10'u (%27,8) 2-5 yaş, 18'i (%50) 5-10 yaş, beşi (%13,9) 10-18 yaş aralığındaydı (Şekil 4.4). Ortalama tanı yaşı 6,8, medyan yaş 6,4 idi. Hastaların en küçüğü 1,5, en büyüğü 20 yaşındaydı. Şikayet başlangıç yaşı 25 hastada biliniyordu; en erken dokuz ay, en geç 11 yaştı. Sarkoglikanopati tanısı alan hastaların tümünde başvuru şikayeti biliniyordu ve en sık başvuru şikayeti 15'inde (%41,7) güçsüzlük, 15'inde (%41,7) asemptomatik CK yüksekliği, beşinde (%13,9) yürüme bozukluğuydu. Öz geçmiş özellikleri bilinen hastaların %80,8'inde yaşına uygun kaba motor gelişim (21/26), %94,1'inde yaşına uygun biliş düzeyi (16/17) vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %83,3'ünde anne-baba arasında akrabalık (25/30), %30'unda ailede bir kas hastalığı (6/20) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların tümünde kas psödohipertrofisi (25/25), %84,2'sinde Gowers bulgusu (16/19), %68,7'sinde kas güçsüzlüğü (11/16) saptanmıştı. CK düzeyi bilinen 31 hastanın 30'unda (%96,8) CK düzeyi çok yüksek, birinde (%3,2) hafif yüksekti. EKO sonucu bilinen 12 hastanın dokuzunda (%75) normal bulgular, üçünde (%25) yapısal bir bozukluk vardı. Üç hastaya kraniyal görüntüleme yapılmış ve hiçbirinde anormal bulgu saptanmamıştı.

Kas biyopsisi ile sarkoglikanopati tanısı alan hastaların sekizi gama-sarkoglikanopati (LGMD R5), biri alfa-sarkoglikanopati (LGMD R3) olarak tiplendirilmişti.

Biyopside sarkoglikanopati tanısı alan bir hastada ve  $\alpha$ -SG pozitif boyanan üç hastada biyopsi sonrası *SGCA* gen mutasyonu saptanmıştı.

#### 4.1.4. Diğer Musküler Distrofiler

Dört biyopside kalpainopati düşündüren bulgular görülmüş, bu hastaların birine biyopsi sonrası genetik analiz yapılmış ve *CAPN3* gen mutasyonu saptanmıştı. İki hasta biyopsi ile disferlinopati tanısı alırken, üç hastanın biyopsisinde disferlinopati düşündüren, ancak kesin tanı için yeterli olmayan değişiklikler görülmüştü. İki hasta konjenital miyotonik distrofi tanısı almış; sekiz hastanın kas biyopsisindeki değişiklikler konjenital miyotonik distrofi düşündürmüştü ancak histopatolojik değişikliklerin benzerliği nedeniyle bu hastaların altısında ayırıcı tanıda miyotübüler miyopatiye de yer verilmişti.

Biyopside MD düşündüren ancak kesin tanı için yeterli bulguları olmayan iki hastada biyopsi sonrası *POMT1* ve *CAPN3* mutasyonları saptanmıştı.

#### 4.2. Konjenital Miyopatiler

Konjenital miyopati tanısı alan 83 hastanın 41'i (%49,4) erkek, 42'si (%50,6) kızdı; E/K oranı 0,97 bulundu. En küçük hasta 12 günlük, en büyüğü ise 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,6, medyan yaş 5,1 idi. Ortalama şikayet başlangıç zamanı 14,3 ay, medyan değer 1,5 aydı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.6'da verilmiştir. Ayrıca prenatal öyküsü bilinen 15 hastanın dokuzunda fetal hareketlerde azalma, beşinde anormal fetal prezentasyon, dördünde polihidramniöz öyküsü vardı. Yedi hasta preterm doğmuş, 13 hastanın doğum sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu.



**Tablo 4.6.** Konjenital miyopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

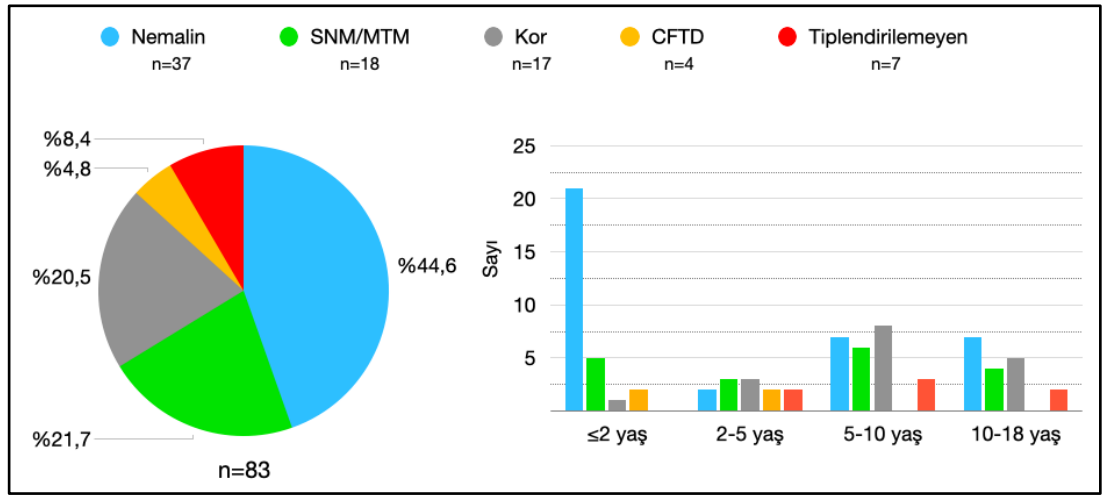
	<b>Bulgular</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yaş</b>	≤2 yaş: n=29	34,9
	≤28 gün: n=6	7,2
	2-5 yaş: n=12	14,5
	5-10 yaş: n=24	28,9
	10-18 yaş: n=18	21,7
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=46)</b>	≤2 yaş: n=37	80,5
	Doğumda: n=22	47,8
	2-5 yaş: n=6	13,0
	5-10 yaş: n=3	6,5
<b>Başvuru şikayeti (n=83)</b>	Güçsüzlük veya gevşeklik	68,7
	Gelişim geriliği	18,1
	Yürüme bozukluğu	10,8
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=52)</b>	Normal	21,2
	Gecikme	75,0
	Gerileme	3,8
<b>Bilişsel düzey (n=23)</b>	Normal	78,3
	Geri	21,7
<b>Soy geçmişi</b>	Ailede kas hastalığı öyküsü (12/34)	35,3
	Anne-baba arasında akrabalık (33/68)	48,5
<b>Fizik muayene</b>	Eklem laksitesi (17/18)	94,4
	Kas güçsüzlüğü (40/43)	93,0
	Kas atrofisi (12/14)	85,7
	Hipotoni (32/39)	82,0
<b>CK düzeyi (n=71)</b>	Normal	91,6
	Hafif yüksek	5,6
	Çok yüksek	2,8
<b>EMG (n=30)</b>	Normal	43,3
	Miyopatik	46,7
	Nöropatik	10,0
<b>EKO (n=29)</b>	Normal	65,6
	Yapısal	27,6
	HKMP	3,4
	DKMP	3,4
<b>Kraniyal BT/MRG (n=25)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	12,0
<b>Kas MRG (n=1)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	100,0

CK; kreatin kinaz, EMG; elektromiyografi, EKO; ekokardiyografi, HKMP; hipertrofik kardiyomiyopati, DKMP; dilate kardiyomiyopati, BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme.

Konjenital miyopati tanılı hastaların 37'si (%44,6) NM, 18'i (%21,7) SNM/MTM, 17'si (%20,5) kor miyopati (ikisi santral kor), yedisi (%8,4) konjenital miyopati (tiplendirilmemiş), dördü (%4,8) CFTD tanısı almıştı (Şekil 4.5).

Hastaların 22'sinde konjenital miyopati düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Konjenital miyopati ön tanısıyla yapılan biyopsilerin 197'si klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu. Buna göre biyopside konjenital miyopati tanısı alan veya konjenital miyopati düşündürülen bulguları olan 98 (%49,7) hastada ön tanı ile biyopsi tanısı uyumlu iken 33 (%16,8) hastada biyopsi farklı bir tanı vermişti.



**Şekil 4.5.** Kas biyopsisinde konjenital miyopati tanısı alan hastaların dağılımı. SNM; sentronükleer miyopati, MTM; miyotübüler miyopati, CFTD; *congenital fiber-type disproportion*.

#### 4.2.1. Nemalin Miyopatiler

Nemalin miyopati tanısı alan 37 hastanın 14'ü (%37,8) erkek, 23'ü (%62,2) kızdı; E/K oranı 0,6 bulundu. Hastaların 21'i (%56,8) 0-2 yaş, ikisi (%5,4) 2-5 yaş, yedisi (%18,9) 5-10 yaş, yedisi (%18,9) 10-18 yaş aralığındaydı (Şekil 4.5). En küçük hasta 12 günlük, en büyüğü ise 15 yaşındaydı. Ortalama yaş 4,2, medyan yaş 1,3 idi. Şikayet başlangıç yaşı bilinen 24 hastanın 20'si (%83,3) ilk altı ayda (14'ü doğum sonrası hemen) semptom göstermişti. Hastaların en sık başvuru şikayeti 24'ünde (%64,9) güçsüzlük/gevşeklik, sekizinde (%21,6) gelişme geriliği idi. Yedi ve 15 yaşlarındaki iki çocuk yürüme bozukluğu ile beş aylık bir bebek nöbet ile başvurmuştu. Öz geçmiş özellikleri bilinen hastaların %80,8'inde kaba motor gelişim basamaklarında gecikme (15/17), %75'inde yaşına uygun bilişsel düzey (6/8) vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %61,3'ünde anne-baba arasında akrabalık

(19/31), %21,4'ünde ailede bir kas hastalığı (3/14) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların %95,6'sında hipotoni (22/23), %92,3'ünde kas güçsüzlüğü (12/13), %55,5'inde kontraktür (5/9) vardı. CK düzeyi hastaların 31'inde (%94) normal, birinde (%3) hafif yüksek, birinde (%3) çok yüksekti. EKO sonucu bilinen 13 hastanın sekizinde (%61,5) normal bulgular, beşinde (%38,5) yapısal bir bozukluk; kraniyal görüntüleme sonucu bilinen 14 hastanın ikisinde (%14,3) anlamlı patolojik bulgular vardı.

Bir hastanın NM düşündüreren ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

NM tanısı alan bir hastada biyopsi sonrası *ACTA1*, bir hastada *SEPNI* gen mutasyonu saptanmış, bir hasta fibroblast kültürü ile mitokondriyal miyopati tanısı almıştı.

#### 4.2.2. Sentronükleer/Miyotübüler Miyopatiler

Sentronükleer/miyotübüler miyopati tanısı alan 18 hastanın 12'si (%66,7) erkek, altısı (%33,3) kızdı; E/K oranı 2,0 bulundu. Hastaların beşi (%27,8) 0-2 yaş, üçü (%16,7) 2-5 yaş, altısı (%33,3) 5-10 yaş, dördü (%22,2) 10-18 yaş aralığındaydı (Şekil 4.5). En küçük hasta üç aylık, en büyüğü ise 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 6,4, medyan yaş 5,6 idi. Şikayet başlangıç yaşı bilinen 13 hastanın 10'u (%76,9) ilk iki yaşta (sekizi ilk altı ayda, altısı doğumda) semptom göstermişti. Hastaların 13'ü (%72,2) güçsüzlük/gevşeklik, üçü (%16,7) yürüme bozukluğu ve ikisi (%11,1) gelişim geriliği ile başvurmuştu. Öz geçmiş özellikleri bilinen hastaların %76,9'unda kaba motor gelişim basamaklarında gecikme (10/13), tümünde yaşına uygun biliş düzeyi (5/5) vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %37,5'inde anne-baba arasında akrabalık (6/16), %50'sinde ailede bir kas hastalığı (4/8) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların tümünde kas güçsüzlüğü (12/12) ve eklem laksitesi (6/6), %85,7'sinde Gowers bulgusu (6/7), %36,4'ünde hipotoni (4/11) vardı. CK düzeyi hastaların 13'ünde normal, birinde hafif yüksek, birinde çok yüksekti. EKO sonucu bilinen yedi hastanın beşinde (%71,4) normal bulgular, birinde (%14,3) yapısal bir bozukluk ve birinde (%14,3) DKMP; kraniyal görüntüleme sonucu bilinen 14 hastanın ikisinde (%14,3) patolojik bulgular vardı.

Hastaların altısında kas biyopsisindeki değişiklikler MTM düşündürmüş ancak histopatolojik değişikliklerin benzerliği nedeniyle bu hastaların beşinde ayırıcı tanıda konjenital miyotonik distrofiye de yer verilmişti. SNM tanısı alan bir hastada biyopsi sonrası *SPEGL* gen mutasyonu saptanmıştı.

#### 4.2.3. Kor Miyopatiler

Kor miyopati tanısı alan 17 hastanın 10'u (%58,8) erkek, yedisi (%41,2) kızdı; E/K oranı 1,4 bulundu. Hastaların biri (%5,9) 0-2 yaş, üçü (%17,6) 2-5 yaş, sekizi (%47,1) 5-10 yaş, beşi (%29,4) 10-18 yaş aralığındaydı (Şekil 4.5). En küçük hasta 10 aylık, en büyüğü ise 14 yaşındaydı. Ortalama yaş 7,7, medyan yaş 7,9 idi. Altı hastanın şikayet başlangıç yaşı biliniyordu ve en küçüğü sekiz aylık, en büyüğü altı yaşında semptom göstermişti. Hastaların dokuzu (%52,9) güçsüzlük/gevşeklik, dördü (%23,5) yürüme bozukluğu ve üçü (%17,6) gelişim geriliği ile başvurmuştu. Öz geçmiş özellikleri bilinen hastaların %60'ında kaba motor gelişim basamaklarında gecikme (9/15), %77,8'inde yaşına uygun biliş düzeyi (7/9) vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %35,7'sinde anne-baba arasında akrabalık (5/14), %44,4'ünde ailede bir kas hastalığı (4/9) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların %80'inde eklem laksitesi (4/5), %77,8'inde kas güçsüzlüğü (7/9), %75'inde Gowers bulgusu (6/8) vardı. CK düzeyi hastaların 13'ünde (%92,9) normal, birinde (%7,1) hafif yüksekti. Kraniyal görüntüleme sonucu bilinen altı hastanın tümünde normaldi. Kas MRG sonucu bilinen bir hastada anlamlı patolojik bulgular mevcuttu.

Hastaların üçünde kor miyopati düşündüren ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Kor miyopati tanısı alan bir hastada biyopsi sonrası *SELENON* gen mutasyonu saptanmıştı.

#### 4.2.4. Konjenital Lif Tipi Orantısızlığı

Konjenital lif tipi orantısızlığı tanısı alan dört hastada erkek ve kız sayısı eşitti. Hastaların ikisi 0-2 yaş, ikisi 2-5 yaş aralığındaydı. Şikayet başlangıç yaşı bilinen iki hastanın ikisi de doğumda semptom göstermişti. Hastaların ikisi gelişim geriliği, ikisi

güçsüzlük/gevşeklik şikayetiyle başvurmuştu. Üç hastanın CK düzeyi biliniyordu ve üçü de normaldi.

### **4.3. Metabolik Miyopatiler**

Metabolik miyopati tanısı alan 139 hastanın %55,4'ü erkek, %44,6'sı kız, E/K oranı 1,2 idi. En küçük hasta 17 günlük, en büyüğü ise 21 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,7, medyan yaş 2,7 idi. Şikayet başlangıç yaşı 86 hastada biliniyordu; en erken doğum sonrası hemen, en geç ise 19 yaştı. Ortalama şikayet başlangıç zamanı 4,3 yaş, medyan değer 1,3 yaştı. Hastaların diğer klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.7'de verilmiştir. Ayrıca üç hasta miyalji, bir hasta rabdomiyoliz ve 25 hasta da asidoz, pitoz, sarılık, ataksi gibi diğer şikayetlerle başvurmuştu. Tabloda verilen fizik muayene bulguları dışında, 10 hastada oftalmoparezi, sekiz hastada pitoz, altı hastada hepatomegali mevcuttu.

**Tablo 4.7.** Metabolik miyopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

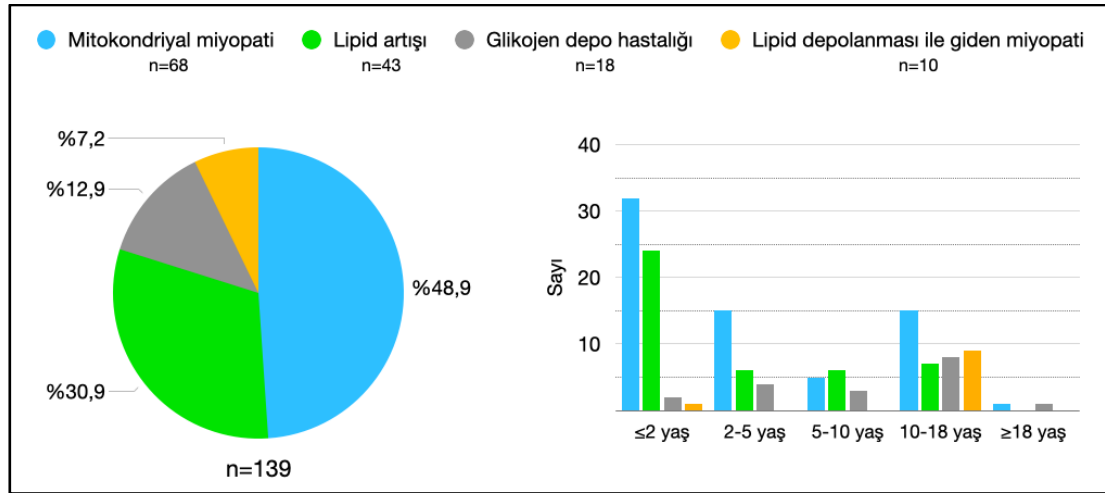
	<b>Bulgular</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yaş</b>	≤2 yaş: n=59	42,4
	≤28 gün: n=3	2,1
	2-5 yaş: n=25	18,0
	5-10 yaş: n=14	10,0
	10-18 yaş: n=39	28,1
	≥18 yaş: n=2	1,4
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=86)</b>	≤2 yaş: n=50	58,1
	Doğumda: n=7	8,1
	2-5 yaş: n=10	11,6
	5-10 yaş: n=8	9,3
	10-18 yaş: n=17	19,8
	≥18 yaş: n=1	1,2
<b>Başvuru şikayeti (n=139)</b>	Güçsüzlük veya gevşeklik	36,2
	Gelişim geriliği	18,8
	Nöbet	17,4
	Yürüme bozukluğu	8,7
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=77)</b>	Normal	49,3
	Gecikme	32,5
	Gerileme	18,2
<b>Bilişsel düzey (n=42)</b>	Normal	83,3
	Geri	16,7
<b>Soy geçmişi</b>	Ailede kas hastalığı öyküsü (10/34)	29,4
	Anne-baba arasında akrabalık (57/92)	62,0
<b>Fizik muayene</b>	Kas güçsüzlüğü (41/53)	76,9
	Hipotoni (43/61)	70,5
	Gowers bulgusu (16/24)	66,7
	Anormal serebellar bulgu (9/29)	32,1
<b>CK düzeyi (n=77)</b>	Normal	49,3
	Hafif yüksek	16,9
	Çok yüksek	33,8
<b>EMG (n=31)</b>	Normal	38,7
	Miyopatik	41,9
	Nöropatik	9,7
	Miyopatik + nöropatik	9,7
<b>EKO (n=61)</b>	Normal	39,3
	Yapısal	37,7
	HKMP	23,0
<b>Kraniyal BT/MRG (n=69)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	69,6
<b>Kraniyal MRS (n=14)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	85,7

CK; kreatin kinaz, EMG; elektromiyografi, EKO; ekokardiyografi, HKMP; hipertrofik kardiyomyopati, BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme, MRS; manyetik rezonans spektroskopisi.

Biyopsi ile metabolik miyopati tanısı alan 139 hastanın 68'i (%48,9) mitokondriyal miyopati, 18'i (%13) glikojen depo hastalığı, 10'u (%7,2) lipid depolanması ile giden miyopati tanısı almıştı. Kas biyopsisinde lipid artışı görülen 43 (%30,9) hasta da metabolik miyopati grubuna dahil edildi (Şekil 4.6).

Hastaların 82'sinde metabolik miyopati düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı. Bu hastalardan birine biyopsi sonrası genetik analiz yapılmış ve ANO5 mutasyonu saptanmıştı.

Metabolik miyopati ön tanısıyla yapılan biyopsilerin 780'i klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu. Buna göre biyopside metabolik miyopati tanısı alan veya metabolik miyopati düşündürülen bulguları olan 171 (%21,9) hastada ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluyken 74 (%9,5) hastada biyopsi farklı bir tanı vermişti. Hastaların 535'inde (%68,6) metabolik miyopatiyi destekleyen veya başka bir tanıyı düşündürülen biyopsi bulgusu saptanmamıştı.



Şekil 4.6. Kas biyopsisinde metabolik miyopati tanısı alan hastaların dağılımı.

#### 4.3.1. Mitokondriyal Miyopatiler

Mitokondriyal miyopati tanısı alan 68 hastanın %52,9'u erkek, %47,1'i kız olup, E/K oranı 1,1 bulundu. Hastaların 32'si (%47,1) 0-2 yaş, 15'i (%22,1) 2-5 yaş, beşi (%7,3) 5-10 yaş, 16'sı (%23,5) 10-18 yaş aralığındaydı. En küçük hasta 18 günlük, en büyük hasta ise 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,0, medyan değer 2,3 yaştı. Şikayet başlangıç yaşı bilinen 42 hastanın 27'sinin (%64,3) şikayetleri iki yaşından önce başlamıştı. Ortalama şikayet başlangıç zamanı 3,0 yaş, medyan değer 1,1 yaştı.

Hastaların en sık başvuru şikayetleri 16'sında (%23,5) güçsüzlük veya gevşeklik, 14'ünde (%20,6) gelişme geriliği, 11'inde (%16,2) nöbet, dokuzunda (%13,2) yürüme bozukluğu idi. Yedi hasta asidoz, üç hasta pitoz, iki hasta dismorfik bulgular, bir hasta sarılık ile başvurmuştu. Gelişim öyküsü bilinen hastaların %31,7'sinde kaba motor gelişim basamaklarında gecikme (13/41), %19,5'inde gerileme (8/41); %77,3'ünde yaşına uygun biliş düzeyi (16/21) vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %62,8'inde anne-baba arasında akrabalık (27/43), %30'unda ailede bir kas hastalığı (6/20) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların %78,3'ünde kas güçsüzlüğü (18/23), %80,8'inde hipotoni (21/26), %66,7'sinde anormal serebellar bulgu (8/12) mevcuttu. Ayrıca hastaların 10'unda oftalmoparezi, yedisinde pitoz saptanmıştı.

CK düzeyi bilinen 28 hastanın 15'inde (%53,6) normal, sekizinde (%28,6) çok yüksek, beşinde (%17,8) hafif yüksekti. LA/PA oranı bilinen 22 hastanın 15'inde (%68,2) >20 idi. İKAA ve KAKP bakılan 19 hastanın tümünde İKAA sonuçları normal iken, 14'ünde KAKP normaldi. İOA sonucu bilinen 20 hastanın yedisinde (%35) normal İOA atılımı mevcuttu. EMG sonucu bilinen 11 hastanın beşinde (%45,5) miyopatik, üçünde (%27,3) nöropatik, ikisinde (%18,2) hem nöropatik hem miyopatik, birinde (%9) normal EMG bulguları vardı. EKO sonucu bilinen 30 hastanın 13'ünde (%43,3) yapısal bir bozukluk, 11'inde (%36,7) normal bulgular, altısında (%20) HKMP saptanmıştı. Kranial görüntüleme sonucu bilinen 38 hastanın 30'unda (%78,9), kranial MRS sonucu bilinen 10 hastanın dokuzunda (%90) anlamlı patolojik bulgular vardı.

Hastaların 53'ünde mitokondriyal miyopati düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı. Bu hastaların birinde biyopsi sonrası *SURF1* mutasyonu saptanmıştı.

Mitokondriyal miyopati tanısı alan üç hastada biyopsi sonrası *SARS2*, *NDUFS1* ve *COX3* (mtDNA) gen mutasyonları saptanmıştı. Ayrıca beş hastanın biyopsilerindeki değişiklikler ile mtDNA deplesyon sendromu yapan *TK2* gen mutasyonundan şüphelenilmiş, biyopsi sonrası iki hastada bu gene yönelik çalışma yapılmış ve birinde *TK2* mutasyonu saptanmıştı.



### 4.3.2. Glikojen Depo Hastalıkları

GDH tanısı alan 18 hastanın dokuzu GDH Tip V (McArdle hastalığı), dördü GDH Tip II (Pompe hastalığı), dördü GDH (tiplendirilmemiş), biri poliglukozan miyopatisi olarak değerlendirilmişti. Hastaların 10'u (%55,5) erkek, sekizi (%44,5) kız olup, E/K oranı 1,25 bulundu.

GDH Tip V tanısı alan hastaların en küçüğü dokuz, en büyüğü 21 yaşındaydı. Hastaların dördü güçsüzlük, ikisi miyalji, ikisi asemptomatik CK yüksekliği ve biri rabdomiyoliz ile başvurmuştu. Fizik muayenede hastaların %28,6'sında kas güçsüzlüğü (2/7), %16,7'sinde Gowers bulgusu (1/6) saptanmıştı. EKO sonucu bilinen dört hastanın üçünde normal bulgular, birinde HKMP vardı. Hastaların sekizinde CK çok yüksek, birinde hafif yüksekti.

GDH Tip II tanısı alan hastalar üç, dört ay ve beş, sekiz yaşlarında idi. Tüm hastalar güçsüzlük ile başvurmuştu. Fizik muayenede infantlarda hipotoni, çocuklarda Gowers bulgusu saptanmıştı. Üç ve dört aylık bebeklerde HKMP varken, diğerlerinde EKO bulguları normaldi. Hastaların üçünde CK düzeyi biliniyordu ve ikisinde çok yüksek, birinde hafif yüksekti.

Poliglukozan miyopatisi tanısı alan hasta 8,5 yaşındaydı ve güçsüzlük ile başvurmuştu. Fizik muayenesinde kas güçsüzlüğü ve Gowers bulgusu mevcuttu. CK düzeyi ve EKO sonucu normaldi. Hastanın ön tanısında Pompe hastalığı belirtilmiş, biyopsi sonrası *RBCK1* gen mutasyonu saptanmıştı.

GDH tanısı alan tüm hastaların altısında yaşına uygun, ikisinde yaşına göre gecikmiş kaba motor gelişim basamakları vardı. Beş hastanın bilişsel düzeyi biliniyordu ve tümü yaşına uygundu. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %69,2'sinde anne-baba arasında akrabalık (9/13), %66,7'sinde ailede bir kas hastalığı (2/3) mevcuttu.

Hastaların 11'inde GDH düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Pompe hastalığı tanısı alan hastaların üçünde kas dokusunda alfa-glukosidaz enzim düzeyi ölçümü ile tanı kesinleşmişti. Biyopside GDH tanısı tiplendirilemeyen bir hastaya biyopsi sonrası genetik analiz ile Pompe hastalığı tanısı konulmuştu.

### 4.3.3.Lipid Depolanması ile Giden Miyopatiler

Lipid depolanması ile giden miyopati tanısı alan 10 hastanın altısı kız, dördü erkek, K/E oranı 1,5 idi. Hastaların dokuzu (%90) 10-18 yaş aralığında, bir hasta ise beş aylıktı. Hastaların altısı güçsüzlük, biri miyalji, biri yürüme bozukluğu, biri asemptomatik CK yüksekliği ile başvururken beş aylık bir hasta yutma bozukluğu ile başvurmuştu. Kaba motor gelişim basamakları bilinen altı hastanın beşinde yaşına uygun gelişim, bilişsel düzeyi bilinen beş hastanın tümünde yaşına uygun biliş düzeyi vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %50'sinde anne-baba arasında akrabalık (4/8), %20'sinde ailede bir kas hastalığı (1/5) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların %90'ında kas güçsüzlüğü (9/10), %80'inde Gowers bulgusu (4/5), ayrıca bir hastada hepatomegali mevcuttu. CK düzeyleri hastaların dördünde (%40) normal, dördünde (%40) çok yüksek, ikisinde (%20) hafif yüksekti. EMG sonucu bilinen altı hastanın üçünde miyopatik, üçünde normal EMG bulguları vardı. EKO sonucu bilinen beş hastanın dördünde normal bulgular, birinde yapısal bir bozukluk vardı.

Hastaların yedisinde biyopsi bulguları *ETFDH* mutasyonuna bağlı lipid depolanması ile giden miyopatiyi düşündürmüştü. Bu hastaların üçünde hedef gene yönelik analiz yapılmış ve üçünde de mutasyon saptanmıştı.

### 4.3.4.Lipid Artışı İzlenen Kas Biyopsileri

Kas biyopsisinde lipid artışı izlenen 43 hasta metabolik miyopati grubu altında değerlendirilmiş, ancak bu bulgu hem lipid depolanmasıyla giden miyopatinin erken dönem bulgusu, hem de mitokondriyal miyopatide görülebilecek bir bulgu olduğu için bu hastalar ayrı bir grup olarak sınıflandırılmıştır.

Biyopside lipid artışı görülen 43 hastanın %52,9'u erkek, %47,1'i kız olup, E/K oranı 1,1 bulundu. Hastaların 24'ü (%55,8) 0-2 yaş, altısı (%14) 2-5 yaş, altısı (%14) 5-10 yaş, yedisi (%16,2) 10-18 yaş aralığındaydı. En küçük hasta 17 günlük, en büyük hasta ise 17 yaşındaydı. Ortalama yaş 3,9, medyan değeri 1,6 yaştı. Hastaların en sık başvuru şikayetleri 17'sinde (%39,5) güçsüzlük veya gevşeklik, 13'ünde (%30,2) nöbet, 12'sinde (%27,9) gelişim geriliği idi. Fizik muayenede hastaların %81'inde hipotoni (17/21), %88,9'unda güçsüzlük (8/9), ayrıca dört hastada

hepatomegali, üç hastada dismorfik yüz bulguları vardı. CK düzeyi bilinen 22 hastanın 18'inde (%81,8) normal, ikisinde (%9,1) hafif yüksek, ikisinde (%9,1) çok yüksekti. Kraniyal görüntüleme sonucu bilinen 26 hastanın 17'sinde (%65,4) anlamlı patolojik bulgular vardı.

Biyopside lipid artışı görülen beş hastada biyopsi sonrası genetik analiz yapılmış ve *ETFDH*, *CHCHD10* (mitokondriyal miyopati), *TTN* (titinopati) mutasyonları saptanmış, bir hasta *vanishing white matter* hastalığı tanısı almıştı.

#### 4.4. Nörojenik Değişiklik

Nörojenik değişiklik tanısı alan 51 hastanın 28'i (%54,9) erkek, 23'ü (%45,1) kızdı; E/K oranı 1,2 bulundu. En küçük hasta dört aylık, en büyüğü 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 6,1, medyan yaş 4,7 idi. Şikayet başlangıç yaşı 31 hastada biliniyordu; en erken doğum sonrası hemen, en geç ise 13 yaştı. Ortalama şikayet başlangıç zamanı 2,7 yaş, medyan değer 1,5 yaştı. Hastaların diğer klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4.8'de verilmiştir. Ayrıca iki hastada dilde fasikülasyon, beş hastada trakeostomi vardı.

**Tablo 4.8.** Nörojenik değişiklik tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

	<b>Bulgular</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yaş</b>	≤2 yaş: n=15	29,4
	2-5 yaş: n=12	23,5
	5-10 yaş: n=11	21,6
	10-18 yaş: n=13	25,5
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=31)</b>	≤2 yaş: n=20	64,5
	Doğumda: n=4	12,9
	2-5 yaş: n=5	16,1
	5-10 yaş: n=4	12,9
<b>Başvuru şikayeti (n=51)</b>	10-18 yaş: n=2	6,5
	Güçsüzlük veya gevşeklik	43,1
	Yürüme bozukluğu	29,4
	Nöbet	11,8
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=28)</b>	Gelişim geriliği	9,8
	Normal	37,1
	Gecikme	48,1
<b>Bilişsel düzey (n=22)</b>	Gerileme	14,8
	Normal	71,4
<b>Soy geçmiş</b>	Ger	28,6
	Ailede kas hastalığı öyküsü (7/18)	38,9
<b>Fizik muayene</b>	Anne-baba arasında akrabalık (27/41)	65,8
	Eklem kontraktürü (8/8)	100,0
	Eklem laksitesi (6/6)	100,0
	Kas atrofisi (10/11)	91,0
	Hipotoni (14/18)	78,0
<b>CK düzeyi (n=32)</b>	Kas güçsüzlüğü (18/24)	76,9
	Normal	84,3
<b>EMG (n=31)</b>	Hafif yüksek	15,7
	Normal	22,6
	Miyopatik	12,9
<b>EKO (n=16)</b>	Nöropatik	64,5
	Normal	50,0
<b>Kraniyal BT/MRG (n=30)</b>	Yapısal	50,0
	Anlamlı patolojik bulgu	63,3
<b>Kraniyal MRS (n=4)</b>	Anlamlı patolojik bulgu	75,0

CK; kreatin kinaz, EMG; elektromiyografi, EKO; ekokardiyografi, BT; bilgisayarlı tomografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme, MRS; manyetik rezonans spektroskopisi.

Serimizdeki tüm hastaların 165'inde (%7,4), biyopside nörojenik değişiklikler görülen hastaların 11'inde *SMN* gen analizi yapılmış ve üçünde delesyon saptanmıştı. Bu üç hastanın ikisinde *SMN* delesyonu saptanmasına rağmen biyopsi yapılmış ve ikisinde de biyopside nörojenik değişiklikler görülmüştü. Bir hastada ise biyopside

nörojenik değişiklikler görüldükten sonra *SMN* analizi yapılmış ve mutasyon saptanmıştı.

Toplam 35 hastanın nörojenik değişiklik düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı. Bu hastalardan birine biyopsi sonrası genetik analiz yapılmış ve *AIFM* (Charcot-Marie-Tooth hastalığı; CMT) mutasyonu saptanmıştı.

SMA/nöropati ön tanısıyla yapılan biyopsilerin 48'i klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu. Buna göre biyopside nörojenik değişiklik tanısı alan veya nörojenik değişiklik düşündürülen bulguları olan 22 (%45,9) hastada ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu. Ayrıca mitokondriyal miyopati ön tanısıyla yapılan 15 biyopside saptanan nörojenik değişikliklerin mitokondriyal hastalığın periferik sinir sistemi tutulumunu gösterebileceği düşünülerek biyopsi tanısı ön tanı ile uyumlu kabul edildi. SMA/nöropati ön tanısıyla yapılan biyopsilerin 10'unda (%20,8) biyopsi farklı bir tanı vermişti.

Biyopsisinde nörojenik değişiklikler görülen hastalardan birinde biyopsi sonrası *MPV17* mutasyonu (CMT ve mtDNA deplezyon sendromu geni), birinde *IGHMBP2* mutasyonu (distal SMA tip 1), birinde *DOK7* mutasyonu (konjenital miyastenik sendrom) saptanmıştı.

#### **4.5. İnflamatuvar Miyopati**

İnflamatuvar miyopati tanısı alan 28 hastanın 17'si (%60,7) kız, 11'i (%39,3) erkekti. K/E oranı 1,5 bulundu. En küçük hasta 2,5, en büyüğü 16 yaşındaydı. Ortalama yaş 8,3, medyan yaş 8,4 idi. Şikayet başlangıç yaşı 24 hastada biliniyordu; en erken yaş 1,5, en geç yaş 15'ti. Ortalama ve medyan şikayet başlangıç yaşları 6,6 yaştı. Hastaların diğer klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.9'da verilmiştir. Ayrıca hastaların yedisinde Gottron papülleri, dördünde heliotropik raş, ikisinde gelişimsel kalça displazisi ve birinde kalsinozis vardı.

**Tablo 4.9.** İnflamatuvar miyopati tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

	<b>Bulgular</b>	<b>Yüzde</b>
<b>Yaş</b>	2-5 yaş: n=7	25,0
	5-10 yaş: n=10	35,7
	10-18 yaş: n=11	39,3
<b>Şikayet başlangıç yaşı (n=24)</b>	≤2 yaş: n=1	4,2
	2-5 yaş: n=8	33,3
	5-10 yaş: n=10	41,7
	10-18 yaş: n=5	20,8
<b>Başvuru şikayeti (n=28)</b>	Güçsüzlük	53,6
	Miyalji	17,8
	Yürüme bozukluğu	14,3
	Döküntü	10,7
<b>Kaba motor gelişim basamakları (n=14)</b>	Normal	85,8
	Gecikme	7,1
	Gerileme	7,1
<b>Bilişsel düzey (n=9)</b>	Normal	100,0
<b>Soy geçmiş</b>	Ailede kas hastalığı öyküsü (1/10)	10,0
	Anne-baba arasında akrabalık (5/18)	27,8
<b>Fizik muayene</b>	Eklem kontraktürü (3/3)	100,0
	Gowers bulgusu (4/5)	80,0
	Kas güçsüzlüğü (14/18)	77,8
<b>CK düzeyi (n=24)</b>	Normal	37,5
	Hafif yüksek	16,7
	Çok yüksek	45,8
<b>EMG (n=12)</b>	Normal	16,7
	Miyopatik	83,3
<b>Kas MRG (n=5)</b>	Anlamli patolojik bulgu	100,0

CK; kreatin kinaz, EMG; elektromiyografi, MRG; manyetik rezonans görüntüleme.

Serimizdeki 26 hasta JDM tanısı alırken, iki hasta inflamatuvar miyopati olarak değerlendirilmişti. Ayrıca 26 hastanın inflamatuvar miyopati düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

İnflamatuvar miyopati ön tanısıyla yapılan biyopsilerin 83'ü klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu. Buna göre biyopside inflamatuvar miyopati tanısı alan veya inflamatuvar miyopati düşündürülen bulguları olan 48 (%57,8) hastada ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluyken 18 (%21,7) hastada biyopsi farklı bir tanı vermişti.

JDM tanısı alan veya biyopsisinde JDM düşündürülen değişiklikleri olan 15 hastada inflamatuvar miyopatiye yönelik olarak antikor çalışması yapılmış ve 12

hastada klinikle uyumlu antikor pozitifliği görülmüştü. Biyopside spesifik olmayan değişiklikler görülen bir hasta antikor çalışması ile JDM tanısı almıştı.

#### 4.6. Miyofibriler Miyopati

MFM tanısı alan üç hasta dört, 10, ve 13 yaşlarındaydı. Sadece 10 yaşındaki hastanın şikayet başlangıç yaşı biliniyordu ve sekiz yaş idi. Hastaların üçü de kızdı ve hepsi güçsüzlük ile başvurmuştu. Dört yaşındaki hasta hipotonikti ve diğer iki hastada Gowers bulgusu vardı. İki hastada CK düzeyi biliniyordu ve biri normal, diğeri çok yüksekti.

Bir hastanın MFM düşündürülen ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

#### 4.7. Miyopatik Değişiklik

Biyopside miyopatik değişiklikler saptanan ve musküler distrofi ya da diğer miyopati gruplarına girmeyen 156 hastanın %58,3'ü erkek, %41,7'si kız, E/K oranı 1,4 idi. Hastaların 36'sı (%23,1) 0-2 yaş, 39'u (%25) 2-5 yaş, 35'i (%22,4) 5-10 yaş, 46'sı (%29,5) 10-18 yaş aralığındaydı (Şekil 4.3). En küçük hasta 27 günlük, en büyüğü 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 6,7, medyan yaş 5,7 idi. Şikayet başlangıç yaşı 91 hastada biliniyordu; en erken doğum sonrası hemen, en geç ise 16 yaştı. Ortalama şikayet başlangıç zamanı 4,0 yaş, medyan değer 2,0 yaştı. Hastaların 53'ünün (%58,2) şikayeti iki yaşından önce başlamıştı. Hastaların en sık başvuru şikayeti 70'inde (%45,2) güçsüzlük ya da gevşeklik, 25'inde (%16) yürüme bozukluğu, 24'ünde (%15,3) gelişim geriliği, 19'unda (%12,1) CK yüksekliği idi. Başvuru şikayetleri arasında hastaların 10'unda nöbet, dokuzunda miyalji bulunuyordu.

Öz geçmiş özellikleri bilinen hastaların %52,4'ünde kaba motor gelişim geriliği (54/103), %25,4'ünde bilişsel gerilik (18/70) vardı. İki hastada gelişim basamaklarında gerileme öyküsü vardı. Soy geçmiş özellikleri bilinen hastaların %66,7'sinde anne-baba arasında akrabalık (82/123), %29,1'inde ailede bir kas hastalığı (16/55) mevcuttu. Fizik muayene bulguları bilinen hastaların %79,3'ünde laksite (23/29), %73,3'ünde spastisite (11/15), %70'inde Gowers bulgusu (41/59),

%62,1’inde kas güçsüzlüğü (58/94), %55,1’inde hipotoni (37/68), %52’sinde kas psödohipertrofisi (13/25) ve %50’sinde eklem laksitesi (14/28) vardı.

CK düzeyi bilinen 121 hastanın 69’unda (%57) normal, 33’ünde (%27,3) çok yüksek, 19’unda (%15,6) hafif yüksekti. EMG sonucu bilinen 52 hastanın 30’unda (%57,7) miyopatik, 19’unda (%36,5) normal, üçünde (%5,8) nöropatik EMG bulguları; EKO sonucu bilinen 49 hastanın 31’inde (%62,5) normal bulgular, 14’ünde (%29,1) yapısal bir bozukluk, üçünde (%6,3) DKMP, birinde (%2,1) HKMP; kraniyal görüntüleme sonucu bilinen 57 hastanın 22’sinde (%38,6) anlamlı patolojik bulgular vardı.

Toplam 31 hastanın miyopatik değişiklik tanısına yönlendiren ancak kesin tanı için yeterli olmayan biyopsi bulguları vardı.

Hastaların 10’una biyopsi sonrası genetik analiz yapılmıştı; ikisinde *CAV3*, birer hastada ise *SGCA*, *SERCA1*, *SCNA*, mtDNA mutasyonu gibi NMH ilişkili genlerde mutasyon saptanmıştı.

Miyopati ön tanısıyla yapılan biyopsilerin 132’si klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu. Buna göre biyopside miyopatik değişiklik saptanan 70 (%53) hastada ön tanı ile biyopsi tanısı uyumlu iken 15 (%11,4) hastada biyopsi farklı bir tanı vermişti.

#### **4.8. Kas Biyopsisinin Kliniğe Katkısı**

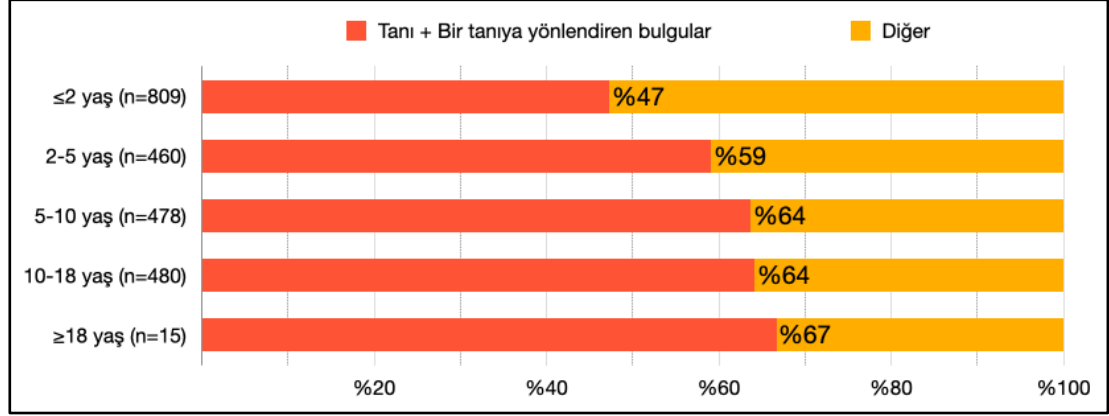
Kas biyopsisinin daha çok hangi hastalarda tanıya katkı sağladığını, bir tanı veya tanıya yönlendiren bulgular gösterdiğini belirlemek amacıyla hastaların biyopsi yaşı, başvuru şikayeti, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Ayrıca her birine göre tanıların dağılımına bakıldı.

##### **4.8.1. Yaşlara Göre Biyopsinin Tanısal Değeri**

Yaşlara göre biyopsinin tanısal değeri Şekil 4.7’de verilmiştir. Çalışmamızdaki yaş aralıklarına göre en büyük hasta grubunu iki yaşın altındaki hastalar oluşturuyordu (%36,1) (Tablo 4.1) ancak kas biyopsisi en az bu yaş grubunda tanısal katkı vermişti (%47). Yaş ilerledikçe biyopsinin tanı verme oranı artmıştı. Ayrıca değerlendirilen yenidoğan grubunda da biyopsinin tanı değeri ilk iki yaş ile benzer (%49) idi.



Tüm yaş gruplarındaki en sık biyopsi tanısı MD idi. Bunu ilk iki yaşta metabolik miyopatiler, diğer yaş gruplarında miyopatik değişiklikler izliyordu (Şekil 4.3)

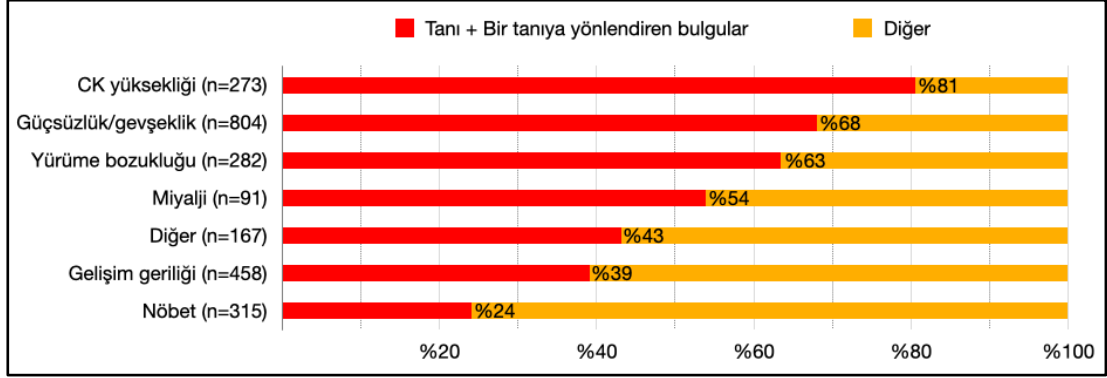


Şekil 4.7. Yaşlara göre biyopsinin tanısal değeri.

Serimizdeki hastaların 59'una yenidoğan döneminde (0-28 gün) kas biyopsisi yapılmıştı. Biyopsilerin 17'si (%28,8) tanı vermiş, 12'sinde (%20,3) bir tanıya yönlendiren bulgular saptanmıştı. Biyopsilerin 18'inde (%30,5) spesifik olmayan değişiklikler görülmüş, yedisinde (%11,9) patolojik bulgu saptanmamıştı. Beş (%8,5) biyopsi tanı koymak için elverişli değildi. Hastaların yedisi MD (üçü alfa-distroglikanopati, ikisi konjenital miyotonik distrofi, biri DMD, biri tiplendirilmemiş), altısı konjenital miyopati (tümü NM), üçü metabolik miyopati (ikisi mitokondriyal, biri lipid artışı), biri miyopatik değişiklik tanısı almıştı. Yenidoğan döneminde kas biyopsisinin tanı değeri %28,8, buna bir tanıya yönlendiren biyopsi bulguları da eklendiğinde %49,1 bulunmuştu.

#### 4.8.2. Semptom ve Bulgulara Göre Biyopsinin Tanısal Değeri

Çalışmamızdaki hastalar başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde asemptomatik CK yüksekliği ile başvuran hastaların tanı alma oranı (%81) en yüksekti. Bunu sırasıyla güçsüzlük/gevşeklik, yürüme bozukluğu ve miyaljisi olan hastalar takip etmekteydi. Nöbet dışındaki başvuru şikayetlerinin tümünde en sık saptanan biyopsi tanısı MD idi. Bunların içinde en çok (%57,1) asemptomatik CK yüksekliği ile başvuran hastalar MD tanısı almıştı. Başvuru şikayetlerine göre biyopsinin tanısal değeri ve biyopsi tanıları Şekil 4.8 ve Tablo 4.10'da verilmiştir.



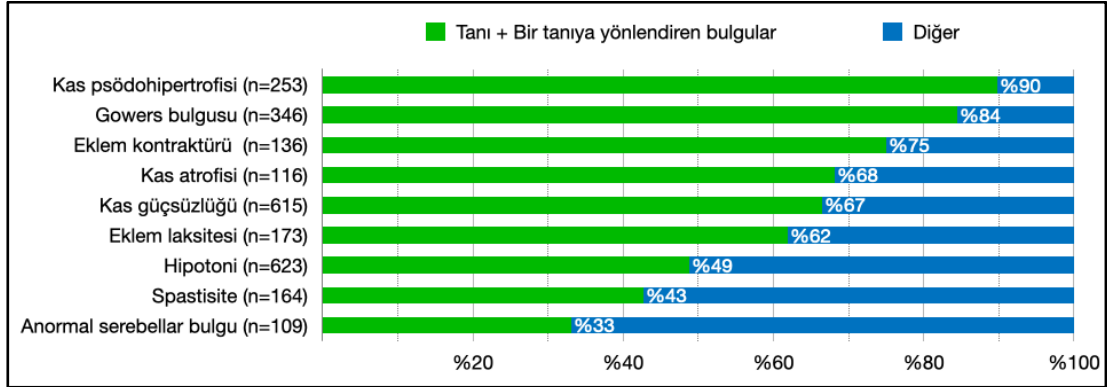
Şekil 4.8. Başvuru şikayetlerine göre biyopsinin tanısal değeri. CK; kreatin kinaz.

Tablo 4.10. Başvuru şikayetlerine göre biyopsi tanıları.

Şikayet \ Tanı	Musküler distrofi	Konjenital miyopati	Metabolik miyopati	Nörojenik değişiklik	İnflamatuvar miyopati	Miyopatik değişiklik
CK yüksekliği (n=273) (%)	57,1	0	1,8	0	0	7,0
Güçsüzlük/gevşeklik (n=804) (%)	27,6	7,5	6,2	2,7	1,9	8,8
Yürüme bozukluğu (n=282) (%)	29,8	3,2	4,2	5,3	1,4	8,9
Miyalji (n=91) (%)	9,9	2,2	3,3	0	5,5	9,9
Gelişim geriliği (n=448) (%)	15,6	3,3	5,8	1,1	0	5,4
Nöbet (n=315) (%)	2,9	0,3	7,6	1,9	0	3,2

CK; kreatin kinaz

Hastalar fizik muayene bulgularına göre değerlendirildiğinde en sık (%90) kas psödohipertrofisi olan hastaların biyopsi ile tanı aldığı saptandı. Bunu sırasıyla Gowers bulgusu, eklem kontraktürü ve kas atrofisi olan hastalar takip etmekteydi. Spastisite ve anormal serebellar bulgusu olan hastalar dışındaki patolojik fizik muayene bulguları olan hastalar en sık MD tanısı almıştı. Spastisite ve anormal serebellar bulgusu olan hastalar en sık metabolik miyopati tanısı almıştı. Fizik muayene bulgularına göre biyopsinin tanısal değeri ve biyopsi tanıları Şekil 4.9 ve Tablo 4.11’de verilmiştir.



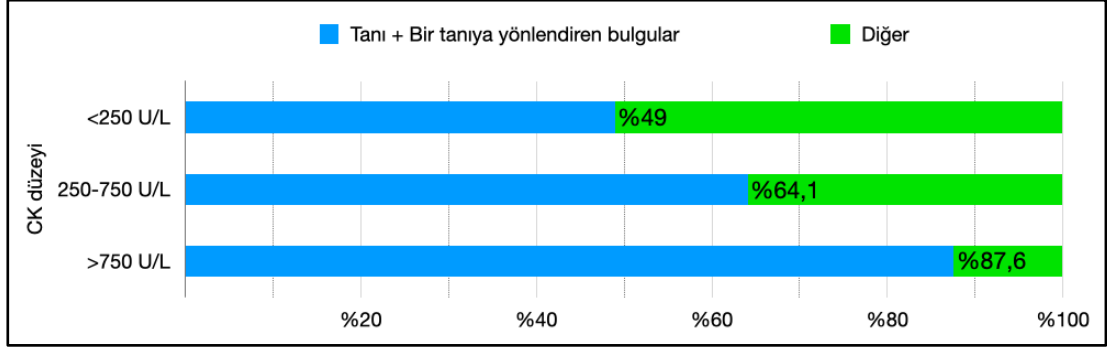
Şekil 4.9. Fizik muayene bulgularına göre biyopsinin tanısal değeri.

Tablo 4.11. Fizik muayene bulgularına göre biyopsi tanıları.

Bulgu \ Tanı	Musküler distrofi	Konjenital miyopati	Metabolik miyopati	Nörojenik değişiklik	İnflamatuvar miyopati	Miyopatik değişiklik
Psödohipertrofi (n=253) (%)	68,8	1,6	1,6	0,8	0,4	5,1
Gowers (n=345) (%)	49,0	6,7	4,6	2,6	1,2	11,9
Kontraktür (n=136) (%)	34,6	5,8	2,9	5,8	2,2	10,3
Atrofi (n=116) (%)	21,6	10,3	6,9	8,6	0,9	11,2
Güçsüzlük (n=614) (%)	26,1	7,0	6,7	2,9	2,2	9,4
Laksite (n=173) (%)	23,1	9,8	3,5	3,5	0	13,3
Hipotoni (n=623) (%)	17,0	5,3	6,9	2,2	0,2	6,1
Spastisite (n=164) (%)	14,6	1,2	24,0	4,2	1,8	6,7
Serebellar bulgu (n=110) (%)	3,6	1,8	8,2	4,5	0	2,7

#### 4.8.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Sonuçlarına Göre Biyopsinin Tanısal Değeri

CK düzeyi çok yüksek olan hastaların (n=662) %73,6'sı, hafif yüksek olan hastaların (n=170) %48,8'i, normal olan hastaların (n=649) %37,4'ü biyopsi ile tanı almıştı. Bir tanıya yönlendiren bulgular saptanan biyopsiler de eklendiğinde, CK düzeylerine göre biyopsinin tanısal değeri sırasıyla %87,6, %64,1 ve %49'a yükseldi (Şekil 4.10). CK düzeylerine göre biyopsi tanıları Tablo 4.12'de verilmiştir.



**Şekil 4.10.** CK düzeylerine göre biyopsinin tanısal değeri. CK; kreatin kinaz.

**Tablo 4.12.** CK düzeylerine göre biyopsi tanıları.

CK \ Tanı	Musküler distrofi	Konjenital miyopati	Metabolik miyopati	Nörojenik değişiklik	İnflamatuvar miyopati	Miyopatik değişiklik
Normal (%)	5,2	10,2	5,7	4,2	1,4	10,8
250-750 U/L (%)	22,3	2,3	7,6	2,9	2,3	4,2
>750 U/L (%)	62,5	0,4	3,9	0	16,6	5,0

CK; kreatin kinaz

Hastaların 551'inde EMG sonucu biliniyordu. Bunların 272'sinde (%49,4) miyopatik, 196'sında (%35,6) normal, 83'ünde (%15) nöropatik bulgular görülmüştü. Miyopatik EMG bulguları olan hastaların %55,9'unda biyopside distrofik veya distrofik olmayan bir miyopati, %1,4'ünde nörojenik değişiklikler; nöropatik EMG bulguları olan hastaların %24,1'inde biyopside nörojenik değişiklikler, %22,9'unda distrofik veya distrofik olmayan bir miyopati saptanmıştı. EMG'sinde anormallik saptanmayan hastaların %38,8'inde biyopsi tanı vermişti.

EKO sonucu bilinen 789 hastanın 72'sinde (%9) HKMP, 24'ünde (%3) DKMP saptanmıştı. HKMP'si olan hastaların 14'ü metabolik miyopati, üçü MD, biri miyopati, biri konjenital miyopati tanısı almış, 12'sinde bulgular bir tanıya yönlendirmişti. DKMP'si olan hastaların üçü miyopati, biri SNM, biri alfa-distroglikanopati tanısı almış, altısında bulgular bir tanıya yönlendirmişti.

Hastaların 989'unda MRG ya da BT ile kraniyal görüntüleme yapılmış olup, 583'ünde (%59) anlamlı patolojik bulgular saptanmıştı. Bunların 61'i (%10,5) MD, 48'i (%8,2) metabolik miyopati, 23'ü (%3,9) miyopatik değişiklik, 19'u (%3,3) nörojenik değişiklik, üçü (%0,5) konjenital miyopati tanısı almıştı; 55 (%9,4) hastanın biyopsi bulguları kesin tanı vermemiş ancak bir tanıya yönlendirmişti. 349 (%59,9)

hastanın biyopsisinde patolojik bulgu saptanmamış veya spesifik olmayan değişiklikler görülmüştü; 25 (%4,3) hastanın biyopsisi tanı koymak için elverişli değildi.

Kraniyal MRS sonucu bilinen 175 hastanın 93'ünde (%53,1) patoloji saptanmıştı. Patolojik MRS sonucu olan hastaların dokuzu mitokondriyal miyopati, üçü nörojenik değişiklik, biri miyopatik değişiklik tanısı almış, üç hastanın biyopsisinde lipid artışı görülmüştü. Hastaların sekizinde biyopsi bulguları kesin tanı vermemiş ancak bir tanıya (beşinde mitokondriyal miyopati) yönlendirmişti. 65 (%69,9) hastanın biyopsisinde patolojik bulgu saptanmamış veya spesifik olmayan değişiklikler görülmüştü ve dört hastanın biyopsisi tanı koymak için elverişli değildi.

Hastaların 34'ünde MRG ile kas görüntülemesi yapılmış olup 23'ünde (%67,6) patolojik bulgular saptanmıştı. Patolojik kas MRG'si olan hastaların beşi inflamatuvar miyopati, dördü MD, biri konjenital miyopati tanısı almış, sekiz hastada biyopsi kesin tanı vermemiş ancak bulgular bir tanıya (altısında JDM) yönlendirmişti. Kas MRG'sinde anormal bulgular olan hastaların dördünde biyopside spesifik olmayan değişiklikler görülmüş, birinde patolojik bulgu saptanmamıştı.

#### **4.8.4. Rebiyopsilerin Tanısal Değeri**

Çalışma kapsamındaki 10 yıllık süre içinde, toplam 40 hastaya iki kas biyopsisi yapılmıştı. Rebiyopsiler arasındaki süre 12 gün ile üç yıl arasında değişiyordu (medyan: 2,0 ay). Bu hastaların ilk biyopsilerinin sonuçlarına bakıldığında, 30'unun (%75) tanı için temsili olmayan biyopsi, dördünün (%10) tanı için yeterli bulgu göstermeyen biyopsi olduğu, üçünün (%7,5) spesifik olmayan değişiklikler gösterdiği (biri formaldehid içinde gönderilmişti), birinin (%2,5) patolojik bulgu göstermediği, birinde biyopsi tanısı ile hastanın klinik bulgularının uyuşmadığı ve birinde sadece hazır preparat gönderildiği için ek boyamalar yapılamamış olduğu saptandı. Rebiyopsi sonucunda, ilk biyopsi ile tanı alamayan 37 hastanın 17'si (%45,9) tanı almıştı. Bir hastanın tanısı değişmişti. Hazır preparat incelemesi ile, İHK yapılamadan MD tanısı alan bir hasta, rebiyopsi ile DMD tanısı almıştı. Rebiyopsi hastaların %50'sinde tanı vermişti. Beş rebiyopsideki bulgular kesin tanı koymak için yeterli olmamıştı ancak bulgular bir tanıya yönlendirmişti. Bu grup da dahil edildiğinde rebiyopsinin tanı değerinin %62,5'e yükseldiği görüldü.

#### 4.8.5. Ön Tanılar ile Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması (Klinik-Patolojik Uyum Değerlendirmesi)

Serimizdeki 1858 (%82,9) hasta klinik-patolojik uyum değerlendirme için uygundu. Hastaların 958'inde (%51,6) ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu. 171 (%9,2) biyopsi ön tanıdan farklı bir tanı vermişti. Biyopside spesifik olmayan değişiklikler saptanan ya da patolojik bulgu görülmeyen 729 (%39,2) hastada ön tanıyı destekleyen biyopsi bulgusu görülmemişti. Biyopsi sonucunun uyumlu olduğu en sık ön tanı MD (n=568, %79,6) ve inflamatuvar miyopati (n=48, %57,8) idi. Biyopsinin farklı tanı verdiği en sık ön tanı inflamatuvar miyopati (n=18, %21,7) ve SMA/nöropati (n=10, %20,8) idi. En sık (n=535, %68,6) metabolik miyopati ön tanısıyla yapılan biyopsilerde ön tanıyı destekleyen bulgu saptanmamıştı. Ön tanılara göre klinik-patolojik uyum değerlendirme Tablo 4.13'te verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Ön tanılarla biyopsi tanıların uyumu (Klinik-patolojik uyum değerlendirme).

ÖN TANI	BİYOPSİ TANISI		
	Uyumlu (%)	Farklı tanı (%)	Destekleyen bulgu yok (%)
Metabolik miyopati (n=780)	21,9	9,5	68,6
Musküler distrofi (n=714)	79,6	5,6	14,8
Konjenital miyopati (n=197)	49,7	16,8	33,5
Miyopati (n=132)	53,0	11,4	35,6
İnflamatuvar miyopati (n=83)	57,8	21,7	20,5
SMA/nöropati (n=48)	45,9	20,8	33,3

SMA; spinal musküler atrofi.

#### 4.8.6. Genetik İncelemeler ile Biyopsi Sonuçlarının Karşılaştırılması (Genetik-Patolojik Uyum Değerlendirmesi)

*Distrofin* ve *SMN* gen analizleri ilgili bölümlerde (4.1.1 ve 4.4) verilmiştir. Bu genler dışında 158 (%7) hastada çeşitli genetik çalışmalara ait bilgiler saptandı. Bunların 81'i WGS/WES gibi NGS yöntemleri, altısı mikrodizin analizi ve üçü

mtDNA analiziydi. Kalan hastalarda tek gen analizi, miyopati gen paneli gibi çalışmalar yapılmış veya genetik çalışma yöntemi belirtilmemiştir. Bu genetik incelemelerin 128'i (%81) biyopsiden sonra yapılmış, 133'ünde (%84,2) genetik bir tanı konulmuştur. Genetik tanı konan 74 hastada mutasyon saptanan genin kasa özgü bulgusu olmadığı veya bilinmediği için bu hastalar genetik-patolojik uyum değerlendirmesine alınmadı. NMH ilişkili genlerde patoloji saptanan hastaların 59'unda genetik-patolojik uyum değerlendirildi, 47'sinde (%79,7) genetik ve patolojik sonuçlar birbiriyle uyumlu bulundu. Sekiz (%13,6) hastanın genetik tanısının beklenen histopatolojik değişiklikleri biyopsilerinde saptanmamış (Örn., genetik tanısı MFH, biyopsi sonucu spesifik olmayan değişiklikler), dört (%6,8) hastada biyopsi ile konulan tanının gen mutasyonu genetik çalışmada görülmemiştir (Örn., biyopsi tanısı alfa-distroglikanopati, WES'te herhangi bir mutasyon yok).

## 5. TARTIŞMA

Pediyatrik nöromusküler hastalıklar çocukluk çağında herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, büyük çoğunluğu kalıtsal olan bir grup hastalıktır. Günümüzde nöromusküler hastalığı olan çocuklar için sıklıkla küratif bir tedavi olmasa da hastalara tanı konulması hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olmak ve aileyi bilgilendirmek, organ tutulumlarına göre izlem planı yapmak ve aileye genetik danışmanlık vermenin yanı sıra hastanın konforunu artırmak, semptomlarını azaltmak ve yaşam süresini uzatmak için birçok destek tedavisi uygulamaya imkan sağlar. Genetik testlerin giderek artması ve daha kolay ulaşılabilir olması kas biyopsisi ihtiyacını azaltsa da, pediyatrik yaş grubunda halen başvuru olan bir tanı testi olarak güncelliğini ve önemini korumaktadır. Çalışmamızda büyük bir pediyatrik grupta kas biyopsisi yapılan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularını ortaya koyduk. Ayrıca kas biyopsisinin tanıya katkısını belirledik ve biyopsi bulgularını klinik ön tanı ve genetik inceleme sonuçları ile karşılaştırdık.

Ocak 2011 – Aralık 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediyatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesinde değerlendirilen kas biyopsisi sayısı 2242 idi. Literatürde çocukluk çağı kas biyopsilerinin değerlendirildiği benzer çalışmalar (146-159) olmakla birlikte çalışmamızda olduğu kadar büyük bir hasta kohortu bulunmamaktadır. Ünitemiz Türkiye’de pediyatrik kas biyopsileri için önemli bir referans merkezidir. Bunun bir göstergesi olarak, çalışma kapsamındaki biyopsilerin %43,2’si Ankara’daki veya şehir dışındaki diğer merkezlerden gönderilmişti.

Serimizdeki hastaların %36’sına 0-2 yaş, %20,5’ine 2-5 yaş arasında, kalanına 10 yaş üzerinde kas biyopsisi yapılmıştı. Cuisset ve arkadaşlarının (152) 415 hastanın kas biyopsilerini değerlendirdikleri çalışmada ortalama biyopsi yaşı 6,5 olup, biyopsilerin %37’si beş yaşın altında yapılmıştı. Skram ve arkadaşlarının (149) 58 pediyatrik kas biyopsisini incelediği çalışmada ise vakaların %53’ü iki yaşın altındaydı. Serimizdeki hastaların üçte birinden fazlasını ilk iki yaştaki, yarısından fazlasını beş yaş altındaki çocuklar oluşturmaktaydı. Pediyatrik NMH’lerin önemli bir kısmında erken çocukluk döneminde kas biyopsisine gerek duyulduğu görülmektedir. Buna paralel olarak, serimizde semptomların başlama yaşı da hastalarımızın %58,4’ünde ilk



iki yaşta, bunların da %30'unda hemen doğum sonrasındaydi. Medyan şikayet başlangıç yaşı 1,5, biyopsi yaşı 4,0 idi.

Serimizdeki hastaların en sık başvuru şikayeti kas güçsüzlüğü veya gevşekliği (%35,8) idi. Bunu sıklık sırasına göre gelişim geriliği, nöbet, yürüme bozukluğu, asemptomatik CK yüksekliği ve miyalji takip ediyordu. Gibreel ve arkadaşlarının (153) 169 vakalık serisinde hastaların başvuru anındaki semptom ve bulguları %54'ünde kas ile ilgili semptomlar (güçsüzlük, kramp, rabdomiyoliz), %36'sında gelişim geriliği, %23'ünde hipotoni, %19'unda nöbet, %14'ünde asemptomatik CK yüksekliği, %11'inde yürüme bozukluğu idi. Çalışmamızda nöbet, yürüme bozukluğu ve asemptomatik CK yüksekliği ile başvuran hastaların sayısı benzerdi.

Prenatal ve postnatal öyküsü bilinen hastalardaki en sık semptom fetal hareketlerde azalmaydı. Bunu sıklık sırasına göre oligohidramnioz, polihidramnioz, anormal fetal prezentasyon, intrauterin büyüme geriliği ve zor doğum öyküsü izliyordu. 146 hastada doğum sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Yenidoğan döneminde hipotoni ve kas güçsüzlüğü NMH için yüksek şüphe uyandıran semptomlar olup, intrauterin etkilenme fetal hareketlerde ve büyüme hızında azalmaya, anormal fetal prezentasyona ve yutma kaslarının etkilenmesi ile polihidramnioza yol açabilir. Solunum kaslarının tutulumu doğum sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı doğurabilir (160). Serimizde fetal hareketlerde azalma öyküsü olan hastaların %54'ü, zor doğum öyküsü olan hastaların %50'si, oligohidramnioz öyküsü olan hastaların %46'sı biyopsi ile tanı almıştı. Bu sonuçlar, bu klinik bulgularla gelen hastalarda kas biyopsisi ile tanı konabilen bir NMH olma ihtimalinin yüksek olduğunu desteklemektedir.

Kaba motor gecikme erken başlangıçlı NMH'lerde sık görülen bir bulgu olup, serimizde de kaba motor gelişim basamakları bilinen hastaların yarısından fazlasında gelişimsel gecikme vardı. Ayrıca bazen santral etkilenme ve/veya giderek artan kas güçsüzlüğü gibi olaylara ikincil olarak da kazanılmış motor becerilerde gerileme veya kayıp görülebilir. Bu durum özellikle mitokondriyal hastalıklarda ve MD'lerde dikkat çekicidir (11, 15). Kaba motor becerilerde gerilemesi olduğu bilinen 103 hastanın 28'ine (%27,2) biyopsi ile tanı konulmuş, bunların 14'ü mitokondriyal miyopati, beşi MD tanısı almıştı. Diğer tanıları arasında nörojenik değişiklik, miyopatik değişiklik ve

konjenital miyopati vardı. Bilişsel gerilik serimizdeki hastaların %39,2'sinde vardı. Özellikle distrofinopatiler, santral tutulum yapan KMD'ler ve mitokondriyal hastalıklarda bilişsel etkilenme olduğu bilinmektedir (161). Bununla uyumlu olarak, çalışmamızda bilişsel geriliği olan hastaların 105'ine (%34,4) biyopsi ile tanı konulmuş ve bu hastaların 28'i distrofinopati, 16'sı alfa-distroglikanopati, yedisi mitokondriyal miyopati, beşi megakoniyal KMD tanısı almıştı. Bilişsel geriliği olan diğer hastalar sıklık sırasıyla tiplendirilmemiş MD, miyopatik değişiklik, nörojenik değişiklik, konjenital miyopati ve sarkoglikanopati tanıları almıştı.

Hastaların %57,4'ünde anne-baba arasında akrabalık, %30,6'sında ailede bir kas hastalığı mevcuttu. Çocukluk çağında görülen NMH'lerin sıklıkla OR kalıtım göstermesi nedeniyle anne-baba arasında akrabalık olması önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızdaki anne-baba arasında akrabalık bilgisi bilinen hastalar değerlendirildiğinde akrabalık oranı OR kalıtım gösteren sarkoglikanopatilerde %83, KMD'de %74, metabolik miyopatilerde %62 iken, XR kalıtım gösteren distrofinopatilerde %30 idi. Hemen tüm NMH alt gruplarında pozitif aile öyküsü oranı %30-40 arasında iken distrofinopatilerde bu oran %56 idi. Diniz ve arkadaşlarının (150) Ege bölgesinden bildirdikleri çalışmada hastaların %25,1'inde anne-baba arasında akrabalık, %22,6'sında ailede kas hastalığı öyküsü bulunuyordu. Serimizdeki kas biyopsilerinin çok büyük çoğunluğu Ankara'da yapılmıştı. Üçüncü basamak bir sağlık merkezi olan hastanemize NMH şüphesiyle başvuran hastaların önemli bir kısmı coğrafi yakınlık nedeniyle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinden gelmiş olabilir ve çalışmamızdaki yüksek akrabalık oranı, ülkemizin batısına kıyasla Orta, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'daki akraba evliliği oranlarının dikkat çekici derecede fazla olmasından kaynaklanabilir (162). Yang ve arkadaşlarının (158) Dallas/Tektaş'tan bildirdikleri çalışmada hastaların %4,1'inde anne-baba arasında akrabalık, %10,6'sında ailede kas hastalığı öyküsü bulunuyordu. Tektaş ve birçok ABD eyaletinde birinci derece kuzen evliliklerinin yasaklanmış olması birçoğu OR kalıtılan nöromusküler hastalıkların ortaya çıkışını ve kuşaklar arası aktarımını kuvvetle muhtemel azaltmaktadır (163).

Hastanın kliniğe başvuru şikayeti, prenatal, natal ve postnatal öyküsü, soygeçmiş, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve varsa genetik test sonuçları ile ön tanı/tanıların biyopsi istek formuna yazılması patoloğun tanıya katkısı olacak doğru

histopatolojik incelemeler ve immünohistokimyasal boyaları seçmesine ve bulguları daha iyi yorumlamasına yardımcı olur. Serimizdeki kas biyopsilerinin 1861'inde (%83) ön tanıda bir veya birden fazla NMH bulunuyordu. Bu biyopsilerin %47,3'ü metabolik hastalık, %41'i MD, %12,7'si konjenital miyopati, %7,7'si miyopati, %5,2'si inflamatuvar miyopati, %3,4'ü SMA/nöropati ön tanısıyla yapılmıştı. Ön tanıların yıllar içindeki dağılımına bakıldığında özellikle son yıllarda MD ön tanısıyla yapılan biyopsilerde azalma olduğu ve yıllar içinde konjenital miyopati ön tanısında artma olduğu görüldü. Buna pediatrik yaş grubunda en sık MD olan distrofinopatilerin tanısında yaygın olarak kullanılan genetik incelemelerin ön plana çıkmasıyla kas biyopsisine olan ihtiyacın azalması ve zamanla konjenital miyopati fenotiplerinin daha iyi tanınıp bu hastalıkların her yaşta görülebileceğinin anlaşılmasının yol açtığı düşünülmüştür. Metabolik miyopatilerin ön tanılar içinde her zaman en büyük grubu oluşturduğu ve yıllar içinde önemli bir değişiklik göstermediği saptandı. Bu durum metabolik miyopatilerin geniş ve heterojen bir NMH grubu olması, ayrıca bu grubun büyük kısmını oluşturan mitokondriyal miyopatilerin çok farklı klinik sunumları nedeniyle NMH şüphesi olan birçok hastada ayırıcı tanıya girmiş olabileceğini düşündürmüştür. Thavorntanaburt ve arkadaşlarının (156) 92 kas biyopsisini değerlendirdikleri çalışmada ön tanılarının %89,2'si kas hastalığı olup bunların; %56,1'i MD, %30,5'i konjenital miyopati, %8,5'i inflamatuvar miyopati, %4,9'u mitokondriyal hastalıktı. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın ön tanı dağılımı arasındaki farkın nedeni, bizim çalışmamızdaki hasta kohortunun çok daha geniş olması ve ülkemizde sık görülen metabolik hastalıkların NMH'lerin ayırıcı tanısında önemli yer tutması olabilir.

Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına bakıldığında, kas biyopsilerinin %45,1'inin tanı verdiği, %11,9'unun kesin tanı vermediği ancak bir tanıya yönlendirdiği saptandı. Kas biyopsisi her zaman kesin tanı vermeyebilir; bazen histopatolojik değişikliklerle bir tanıya yönlendirerek veya ayırıcı tanıları dışlayarak, bazen de tanı koymak için daha ileri testler önererek klinisyenin tanıya ulaşmasına yardımcı olur. Biyopsilerin %25,8'inde spesifik olmayan değişiklikler görülmüş, %13,2'sinde patolojik bulgu saptanmamıştı. Gibreel ve arkadaşlarının (153) çalışmasında hastaların %60'ına patolojik tanı konulmuş, %27'sinde patolojik bulgu saptanmamış, %14'ünde spesifik olmayan değişiklikler görülmüştü. Yang ve

arkadaşlarının (158) çalışmasında hastaların %62,9'una patolojik tanı konulmuş, %19'unda patolojik bulgu saptanmamış, %18,1'inde spesifik olmayan değişiklikler görülmüştü. Serimizde kas biyopsisinin tanı koyma veya bir tanıya yönlendirme oranı %57 olup sonucumuz literatür çalışmalarıyla benzerdi.

Biyopside görülen spesifik olmayan değişiklikler olası bir kas hastalığının erken dönem değişiklikleri olabilir veya biyopsi daha az oranda etkilenmiş kastan alınmış olabilir. İtalya'da yapılan ve hipotonik bebeklerde kas biyopsisinin rolünün değerlendirildiği çalışmada 197 bebeğin 92'sinde (%46,7) biyopside spesifik olmayan değişiklikler görülmüş veya patolojik bulgu saptanmamıştı. Bu hastaların 89'unda daha sonra genetik analiz yapılmış, üçüne tanı konulmuştu (164). Biyopside patolojik bulgu görülmemesi veya spesifik olmayan histopatolojik değişiklikler saptanması hastada NMH olmadığını göstermez. Böyle hastaların klinik izlemine devam edilmelidir. Daha detaylı değerlendirme, farklı tetkikler ve genetik testlerle hastalara daha sonrasında tanı konabilir. Özellikle mitokondriyal miyopatilerde kas biyopsisinin normal olabileceği unutulmamalı ve kas dokusunda solunum zinciri enzimlerinin ölçümü veya mtDNA mutasyonlarının araştırılması ile tanı elde edilebileceği akılda tutulmalıdır (26). Ayrıca hastada NMH dışı bir hastalık olabileceği de düşünülmeli ve tekrar değerlendirme yapılmalıdır. NMH şüphesinin devam ettiği bazı durumlarda tanı için rebiyopsi yapmak da gündeme gelebilir. Biyopsinin hastalıktan etkilenmeyen bölgeden alındığı, biyopsi sırasında dokunun travmatize edildiği, tanı için yeterli veya hiç kas dokusu elde edilemediği, kasta yeni bulguların ortaya çıkmış olabileceğinin düşünüldüğü, ya da kapsamlı genetik incelemenin yapılamadığı durumlarda da rebiyopsi yapılabilir. Çalışmamızda biyopsisinde spesifik olmayan değişiklikler görülen hastaların 63'ü ve patolojik bulgu görülmeyen hastaların 27'si klinik izlemlerinde rebiyopsi, genetik analiz, antikor çalışması veya kas dokusunda solunum zinciri enzim ölçümü gibi testlerle tanı almıştı.

Tüm kas biyopsilerinin %4'ü tanı koymaya elverişli değildi. Buna etki eden pek çok faktör olabilir. Alınan biyopsinin sadece fasya-yağ dokusu olması veya çok az kas lifi içermesinin yanı sıra, biyopsi yapılan kasın yakın zamanda EMG ya da intramusküler enjeksiyon gibi sebeplerle travmaya uğraması, biyopsi sırasında koter kullanılması, kasın fazla gerilmesi veya klemlenmesi, yakın zamanda rabdomiyoliz geçirme öyküsü, biyopsi materyalinin formaldehid veya serum fizyolojik gibi

uygunsuz sıvılar içinde transfer edilmesi veya transfer süresinin uzaması alınan dokuda artefakta ve enzimatik aktivitenin azalmasına yol açabilir. Doğru değerlendirme için rabdomiyolizden sekiz hafta sonra kas biyopsisi yapılması önerilir (165). Çalışmamızdaki artefaktlı biyopsilerin tümü hastanemiz dışından gelmişti. Tanı için temsili olan kas biyopsilerini arttırmak için cerrahi sırasında fasya-yağ-kas dokusu ayrımının iyi yapılması ve biyopsinin laboratuvara uygun şartlarda transferinin sağlanması önemlidir. Ülkemiz şartlarında kas biyopsisi değerlendiren merkez sayısının az olduğu göz önüne alındığında, özellikle şehirler arası transfer gereken durumlarda mümkünse biyopsinin değil hastanın gönderilmesi, biyopsinin laboratuvar olan merkezde yapılması saklama ve taşıma sırasındaki hataların önüne geçecektir. Taze veya donmuş doku laboratuvara uygun şekilde ulaştırıldığı takdirde, diğer merkezlerden gönderilen biyopsilerin hastanemizde yapılanlara göre değerlendirme aşamasında bir dezavantajları olmadığı görülmüştür. Taze veya donmuş doku yerine diğer merkezlerde değerlendirilmiş kas biyopsilerinin boyalı preparatlarının ikinci görüş için gönderildiği durumlar ise tüm preparatların gönderilmemesi, kontrol boyamaların görülebilmesi, ek olarak yeni boyama yapma imkanı olmaması nedeniyle değerlendirmede kısıtlılıklar yaratmaktadır.

Kas tutulumu yapan herhangi bir hastalığın ön tanı olarak belirtildiği ve biyopsi materyalinde kas dokusundan sağlıklı değerlendirme yapılabilen, klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygun olan hastaların %51,6'sında ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluyken, %9,2'sinde biyopsi ön tanıdan farklı bir tanı vermişti. Biyopside spesifik olmayan değişiklikler görülen ya da patolojik bulgu görülmeyen 729 (%39,2) hastada ön tanıyı destekleyen biyopsi bulgusu görülmemiştir. Thavorntanaburt ve arkadaşlarının (156) çalışmasında hastaların %64'ünde biyopsi tanısı klinik tanıyı doğrulamış olup bu bildirilen en yüksek orandır. Chang ve ark. (147) klinik-patolojik uyumu hastaların %40'ında göstermişlerdir. İki farklı pediatrik çalışmada ön tanıdan farklı biyopsi tanısı oranı %6 ve %36 idi. (146, 156). İyi bir klinik değerlendirme ve ayırıcı tanı yapılması, biyopsi için doğru hasta seçimini sağlayarak biyopsinin ön tanı(lar)dan farklı tanı verme ihtimalini azaltabilir. Pediatrik yaş grubunda klinik-patolojik uyum değerlendirmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda iyi klinik değerlendirme ile birçok hastada birden fazla ön tanı ve ayırıcı tanı belirtilmesinin biyopsi sonucu ile uyumu artırdığı düşünüldü.

Biyopsi sonuçlarının en sık uyumlu olduğu ön tanı grubu MD idi. MD'lerin en sık görülen NMH'ler olması, sıklıkla onlarca/yüzlerce kat CK yüksekliği yapması ve klinik sunumlarının bilinirliği nedeniyle hastalarda kolaylıkla tanınabildiği düşünüldü. Ayrıca bu yüksek klinik-patolojik uyumda MD tipleri arasında ayırım yapmadan, farklı tipler de olsa, tüm MD'leri uyumlu kabul etmemiz de rol oynamış olabilir (Örn., ön tanı alfa-distroglikanopati, biyopsi tanısı sarkoglikanopati olduğunda da musküler distrofi grubu olarak uyumlu kabul edildi). Farklı tanı alan hastalarda biyopsi daha çok inflamatuvar miyopati ve SMA ön tanılarıyla yapılmıştı. Benzer yaşlarda ortaya çıkan metabolik miyopatiler ve MD'lere kıyasla tanı koydurucu semptomları (heliotropik raş, Gottron papülleri) olan inflamatuvar miyopatilerde farklı tanı oranının diğer ön tanılarına kıyasla yüksek olması şaşırtıcı bir bulgudur. Bu hastaların biyopsi ile %40'ının metabolik miyopati, %30'unun MD tanısı olduğu görüldü. Bu da tipik cilt bulguları olmayan hastalarda kas güçsüzlüğünün metabolik ve distrofik olaylarla karışabileceğini düşündürmektedir. İyi öykü ve fizik muayenenin yanı sıra metabolik tetkikler ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Metabolik miyopati grubundaki hastaların yarısı lipid depolanması ile giden miyopatiydi. SMA ön tanısıyla biyopsi yapılan 10 hastadan altısının yaşı altı aydan küçüktü. Bunlarda biyopsi tanıları Ullrich KMD, nemalin miyopati ve Pompe hastalığıydı. SMA bebeklik döneminde hipotoniye yol açan en sık hastalık olsa da, klinik ve laboratuvar bulgularının benzerliği nedeniyle bu hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Ön tanıyı destekleyen bulgu saptanmayan biyopsilerin daha çok metabolik miyopati ön tanısıyla yapıldığı görüldü. Metabolik miyopatilerin büyük kısmını mitokondriyal hastalıkların oluşturması ve mitokondriyal hastalıkların da çok farklı klinik sunumlarla gelmesi hem tanıyı zorlaştırmakta hem de bunların birçok hastada ayırıcı tanıya girmesine neden olmaktadır. Ayrıca mitokondriyal miyopatilerde kas biyopsisi tamamen normal olabilir veya spesifik olmayan değişiklikler içerebilir (26). Bu nedenle biyopside tanıyı destekleyen mikroskopik bulgu olmasa da, hastada mitokondriyal miyopatinin dışlanamayacağı unutulmamalıdır.

Serimizdeki hastaların %24,6'sı MD (bunların da %29'u distrofinopati), %7'si miyopatik değişiklik, %6,2'si metabolik miyopati, %3,7'si konjenital miyopati, %2,3'ü SMA/nörojenik değişiklik, %1,2'si inflamatuvar miyopati ve %0,1'i MFM tanısı almıştı. Ünitimizde 2003-2012 yılları arasındaki 3417 kas biyopsisinin

değerlendirildiği uzmanlık tezinde de hastaların %27,9'u MD, %8,1'i miyopatik değişiklik, %6'sı metabolik miyopati, %2,5'i SMA/nörojenik değişiklik, %1,8'i konjenital miyopati, %0,7'si inflamatuvar miyopati tanısı almış olup, hastalıkların dağılımı benzerlik göstermektedir (166). Diniz ve arkadaşlarının (150) 323 biyopsiyi değerlendirdiği çalışmada hastaların %45,8'i MD (üçte ikisi distrofinopati), %8,7'si nörojenik değişiklik, %7,1'i konjenital miyopati, %5,9'u metabolik miyopati ve %5'i inflamatuvar miyopati tanısı almıştı. 2012 yılında yapılan bu çalışmada distrofinopatiler, nörojenik değişiklikler ve inflamatuvar miyopatilerin bizim çalışmamıza göre daha sık saptanması o yıllarda bu hastalıklarda tanı için kas biyopsisinin daha sık kullanılmasından kaynaklanabilir. Aynı çalışmada konjenital miyopati tanısı alan hastaların oranının bizim serimizden yüksek olması biyopside görülen spesifik olmayan miyopatik değişikliklerin de konjenital miyopati grubunda değerlendirilmesi nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Cuisset ve arkadaşlarının (152) 2012 yılında pediatrik kas biyopsilerini değerlendirdiği çalışmada hastaların %47'si konjenital miyopati, %18'i MD (dörtte üçü distrofinopati), %7,7'si metabolik miyopati, %4'ü KMD, %2,7'si dermatomiyozit, %2,2'si SMA tanısı almıştı. Bu çalışmada en sık tanının konjenital miyopati olması şaşırtıcı bulunmuştur. Seriler arasında konjenital miyopati - miyopati gibi sınıflamalardaki farklılıklar biyopsi tanılarının dağılımını etkilemiş olabilir.

Serimizde MD her yaş grubunda en sık saptanan NMH idi. Bu hastaların %29,2'si distrofinopati, %25,6'sı KMD, %6,5'i sarkoglikanopati tanısı almış, %37'sinde tiplendirme yapılamamıştı. Kas biyopsisinde distrofik değişiklikler görüldüğünde tiplendirme için İHK boyaması yapılmalıdır. Ayrıca bazı MD hastalarında erken dönemde kasta fokal etkilenme veya normal histopatolojik görünüm olabileceği akılda tutulmalı ve biyopside distrofik değişiklikler görülme bile MD düşünülen hastalarda her zaman uygun antikorlarla İHK incelemesi yapılmalıdır. Bununla birlikte, birçok MD'de İHK incelemesi normal sonuç verebilir (35).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da tiplendirilebilen MD'ler içinde en sık distrofinopati grubu olduğu görüldü (91, 150, 152). Theadom ve ark. (55) tarafından yapılan, pediatrik ve erişkin yaş grubunda MD prevalansının değerlendirildiği meta-analizde MD sıklığı sırasıyla distrofinopatiler, LGMD,

FSHMD ve KMD olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda MD tanısı alan hastalar içinde distrofinopatilerden sonra KMD grubu gelmekteydi. Bunun FSHMD'nin çocukluk yaş grubunda nadir görülmesi, tanı için kas biyopsisinin tercih edilmemesi ve birçok LGMD alt tipinin spesifik biyopsi bulgusu olmaması nedeniyle olduğu düşünüldü. Serimizdeki KMD tanılı hastaların %39,7'si alfa-distroglikanopati, %28,4'ü *LAMA2*-KMD, %24,8'i Ullrich KMD, %6,4'ü megakonyal KMD olarak tiplendirilmişti. Literatürde KMD tanılı hastaların değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde KMD alt tiplerinin sıklık sıralaması ülkemizde ve Çin'de *LAMA2*-KMD, Ullrich KMD ve alfa-distroglikanopati; İtalya'da alfa-distroglikanopati, *LAMA2*-KMD ve Ullrich KMD olarak bildirilmiştir (167-169). İngiltere'de 440 KMD tanılı hastanın genetik yönden incelendiği çalışmada sorumlu genlerin sıklık sırasına göre *LAMA2*,  $\alpha$ -DG genleri, *COL6A1-2-3*, *SELENON* ve *LMNA* olduğu saptanmıştır (170). Serimizde alfa-distroglikanopati tanısı alan hastaların yarısından fazlası iki yaşın üzerinde olup, şikayet başlangıç yaşı bilinen hastaların üçte biri iki yaşın üzerinde semptomatik olmuştu. Bu hastaların büyük bölümünün KMD değil LGMD spektrumunda olduğu düşünüldü ancak ortak protein eksikliği nedeniyle tüm hastalar KMD grubunda değerlendirildi. Tahmini prevalansı milyonda birden daha az olan megakonyal KMD'nin serimizdeki dokuz hastada tanımlanması ünitemizin bu hastalık ve biyopsi bulgularına ait deneyimini ortaya koymaktadır (110). Ayırt edici klinik bulguların ortaya çıkmadığı hastalarda biyopsi bulguları tanı için çok önemli bir yol gösterici olabilir.

Serimizdeki MD tanısı alan hastalar kendi içinde incelendiğinde iki yaşından sonra tanı alan hastaların büyük oranda distrofinopatiler olduğu görüldü. Distrofinopati tanısı alan hastaların %72'si 2-10 yaş arasında idi. DMD hastaları sıklıkla iki ile beş yaş arası semptom gösterirler (61, 91). Çalışmamızda 2-5 yaş arası distrofinopati tanısı alan hastaların %67,2'si, 5-10 yaş arası tanı alan hastaların %51,7'si biyopside distrofin antikoru ile hiç boyanma göstermemesi nedeniyle DMD tanısı almıştı.

Çalışmamızdaki 0-2 yaş arası MD tanısı alan hastaların %71'i KMD idi. Ancak KMD histopatolojik tanıdan ziyade klinik bir tanı olduğu için, iki yaş altı hastalarda biyopsi ile tiplendirilememiş MD'lerin de büyük kısmının KMD olması olasıdır. 0-2 yaş arası KMD'lerin %49'unu *LAMA2*-KMD, %33'ünü alfa-distroglikanopatiler



oluşturmaktayken, 2-5 yaş arasında KMD tanısı alan hastaların %49'u Ullrich KMD, %43'ü alfa-distroglikanopati idi. Ullrich KMD *LAMA2-KMD*'ye kıyasla daha geç semptom verir ve daha geç tanı alır. Hastaların medyan şikayet başlangıç ve biyopsi yaşları sırasıyla *LAMA2-KMD*'de bir ve sekiz ay, Ullrich KMD'de 1,5 ve 3,2 yaş idi. *LAMA2-KMD* hastalarının %90'u bağımsız yürümeyi kazanamazken Ullrich KMD tanılı hastalar hemen her zaman bağımsız yürümeyi kazanırlar (97, 171).

Çalışmamızda MD tanısı alan hastaların %85'inde çok yüksek CK düzeyi vardı. Beklendiği üzere, distrofinopatilerin %99,3'ünde, sarkoglikanopatilerin %96,8'inde, *LAMA2-KMD*'lerin %94,6'sında ve alfa-distroglikanopatilerin %91,8'inde CK düzeyi çok yüksekti. KMD alt tiplerinden Ullrich ve *SELENON* ilişkili KMD'de CK düzeylerinin normal veya hafif yüksek seyrettiği bilinmektedir (172). Bununla uyumlu olarak, çalışmamızdaki Ullrich KMD tanılı hastaların 30'unda CK düzeyi biliniyordu ve 19'unda normal, 11'inde hafif yüksekti. MD tanısı alan 34 hastanın CK düzeyi ise normaldi. Yüksek CK düzeyi, belli klinik bulgular eşliğinde musküler distrofiyi destekleyen bir bulgu olmakla birlikte, normal CK düzeyinin MD tanısını dışlamadığı unutulmamalıdır.

Musküler distrofilerde kardiyak tutulum sık görülür ve pulmoner sorunlarla birlikte NMH'lerde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. Çalışmamızda MD tanılı hastalardan 187'sine EKO yapılmış; üçünde HKMP, birinde DKMP saptanmıştı. Özellikle distrofin glikoprotein kompleksinin etkilendiği musküler distrofiler ve *FKRP*, *CHKB*, *LMNA* mutasyonlarına bağlı KMD'lerde kardiyak tutulum gözlenir (27, 87). Çalışmamızda MD'ler içinde HKMP'si olan hastaların ikisi tiplendirilmemiş MD, biri *LAMA2-KMD* tanısı alırken, DKMP'si olan hasta alfa-distroglikanopati tanısı almıştı. Megakoniyal KMD'de KMP eşlik eden bir bulgu olabilir; serimizdeki dokuz hastanın altısına EKO yapılmış, ancak KMP saptanmamıştı (18). MD'lerde KMP'nin sık görülebilmesine rağmen çalışmamızda EKO sonucu bilinen hastaların %97,9'unda KMP saptanmamıştı. Bunun distrofinopati başta olmak üzere, MD'lerde KMP'nin tanı anında değil, sıklıkla izlemde, 10 yaştan sonra veya semptomların başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkmasından kaynaklandığı düşünüldü.

MD tanısı alan 125 hastanın kraniyal görüntülemesi yapılmış, 61'inde (%48,9) anlamlı patolojik değişiklikler görülmüştü. Patolojik kraniyal görüntülemesi olan MD'ler içinde en büyük grubu KMD'ler oluşturuyordu ve bunun da %89'u LAMA2-KMD ve alfa-distroglikanopati idi. LAMA2-KMD'de beyinde beyaz cevher tutulumu ve buna bağlı bilişsel gerilik ve nöbet sıklığıdır. Leite ve ark. (95) merozin eksikliği olan 25 hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların 23'ünde (%92) beyin tutulumu olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonucun aksine çalışmamızdaki merozin eksikliği ile seyreden KMD tanılı hastaların %65'inde kraniyal görüntüleme patoloji saptanmamıştı. Görüntülemelerin farklı merkezlerde yapıp raporlanması, MRG'nin yanı sıra BT'nin de kullanılması, bulguların görüntüleme raporlarından elde edilmesi nedeniyle bu konuda sağlıklı yorum yapılamamıştır.

*Distrofin* gen analizi günümüzde rahatlıkla ulaşılabilen ve distrofinopati şüphesi olan hastalarda artık ilk tercih olarak kullanılan bir tetkiktir. Serimizde *distrofin* gen analizi 294 (%13,1) hastada yapılmıştı ve özellikle son 5-6 yılda distrofinopati için kas biyopsisi yapılan hastaların çok azaldığı görüldü. Genetik inceleme ve biyopside İHK ile distrofin boyaması arasında saptanan uyumsuzluklar kullanılan genetik yöntem, dokunun yeterliliği ve distrofin ekspresyonundaki azalmanın miktarıyla açıklanabilir (173). Örneğin *distrofin* mutasyonu saptanmamış, biyopside İHK ile distrofin pozitif boyanmış dört hastada biyopsi sonrası sekanslama yöntemi kullanılarak gen analizi tekrarlanmış ve mutasyon saptanmıştı. Ayrıca *distrofin* mutasyonu olan (biri kız) üç hastanın biyopsisi distrofin pozitif boyanma göstermişti. Özellikle yamalı tutulum yapan NMH'lerde kasın etkilenmeyen ya da diğer bölgelere göre daha az etkilenen bölgesinden alınan biyopsilerde veya kasta distrofin proteininin çok hafif azaldığı hastalarda immünohistokimyasal yöntemle tanı gözden kaçabilir. Na ve arkadaşları (173) 24 distrofinopati hastasını genetik ve patolojik olarak inceledikleri seride hastaların birinde biyopside distrofin boyanması pozitif olmasına rağmen bu hastanın genetik inceleme ile BMD tanısı aldığını bildirmişlerdir. Ayrıca genetik test sonuçlarında yanlış pozitiflik ihtimali de göz önünde bulundurularak hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile genetik ve histopatolojik sonuçları bir arada değerlendirilmelidir. Kim ve ark. (174) çalışmalarında MLPA yöntemi ile distrofin gen analizinde %3,8 oranında yanlış

pozitiflik olduğunu bildirmişlerdir. Genetik ve patolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi birbirini doğrular ve tamamlar.

Çalışmamızda biyopsiden önce *distrofin* mutasyonu saptanmayan ve genetik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygun olan 260 hastanın 84'ünde (%32,3) biyopside distrofin eksikliği saptanmıştı. Bu hastaların distrofin gen analizi 20'sinde MLPA, üçünde sekanslama yöntemleri ile yapılmış, kalanında çalışma yöntemi belirtilmemişti. Bu hastalardan 12'sinde biyopsi sonrası gen analizi tekrarlanmış ve 11'inde mutasyon saptanmıştı. Genetik çalışma ile biyopsi tanısı doğrulanan hastaların sekizinde ilk analiz MLPA ile yapılmış, biyopsi sonrası 10 hastada sekans analizi kullanılmıştı. Burada da görüldüğü üzere bazen genetik çalışmalar kullanılan yöntemlere göre tanı için yetersiz kalabilmektedir. *Distrofin* gen mutasyonlarının %75'ini delesyon ve duplikasyonlar oluşturmaktadır. M-PCR ile yalnızca belirli ekzonlardaki delesyonlar; MLPA ve aCGH yöntemleri ile nokta mutasyonları, delesyonlar, duplikasyonlar; Sanger sekanslama ve NGS yöntemleri ile bunların dışında küçük/anlamsız mutasyonlar saptanabilir (64). Sbiti ve ark. (175) m-PCR'ın distrofinopatili hastaların %51'inde delesyon saptadığını bildirmişlerdir. Lalik ve arkadaşlarının (176) 133 distrofinopati tanılı hastayı genetik olarak değerlendirdikleri çalışmada m-PCR ile hastaların %53'ünde, MLPA ile %66'sında mutasyon gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının (177) 70 şüpheli MD olan hastayı değerlendirdikleri çalışmada MLPA ile hastaların %73'ünde, NGS ile %89'unda *distrofin* geninde mutasyon saptanmıştır. Genetik çalışmaların tanı başarısı kullanılan yöntemlere göre değişmekte olup tanı doğruluğu en yüksek yöntemin bile her zaman kesin tanı vermeyeceği akılda tutulmalıdır. Genetik çalışma ile gözden kaçabilecek kadar küçük mutasyonların olduğu hastalarda azalmış protein ekspresyonu kas biyopsisinde İHK ile gösterilebilir.

Hastalara kas biyopsisi ile tanı konulsa da, mutasyon türünün ve genin hangi bölgesinde olduğunun belirlenmesi için genetik çalışma yapılması günümüzde özellikle önemlidir, çünkü hedef ekzona yönelik bazı tedaviler mevcuttur ve bu şekilde uygun hasta seçimi yapılabilecektir (71). Ayrıca moleküler genetik yöntemlerle tanının doğrulanması aileye genetik danışmanlık verilmesine ve annenin sonraki gebeliklerinde prenatal tanıya imkan sağlar (178).

Konjenital miyopati tanısı alan hastalarda E/K oranı 0,97, ortalama tanı yaşı 5,6, medyan yaş 5,1 idi. Şikayet başlangıç zamanı bilinen hastaların %80'i ilk iki yaşta, tüm hastaların yarıya yakını doğum sonrası hemen semptomatik olmuştu. Benito ve arkadaşlarının (179) 104 konjenital miyopati vakasını inceledikleri seride E/K oranı 1,2, ortalama tanı yaşı 6,5, medyan değer 5,0 yaş bulunmuş, hastaların %56'sı yenidoğan döneminde bulgu vermişti. Bulgularımız benzerdir. Serimizde konjenital miyopati tanısı alan iki yaşından küçük hastaların %72'si, tüm konjenital miyopatilerin %45'i nemalin miyopatiydi. Bunu SNM/MTM ve kor miyopatiler takip etmekteydi. Konjenital miyopatilerin histopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmalarda Benito ve arkadaşları (179) hastaların %42'sinin kor miyopati, %16'sının nemalin miyopati, %14'ünün SNM/MTM; Maggi ve arkadaşları (41) %54'ünün kor miyopati, %17'sinin nemalin miyopati, %13'ünün SNM/MTM; Nonaka ve arkadaşları (180) %27'sinin nemalin miyopati, %20'sinin CFTD, %16'sının SNM/MTM, %6'sının kor miyopati olduğunu bildirmişlerdir. Konjenital miyopati prevalansı ile ilgili bir meta-analizde ise sıklık sırası kor miyopati (milyonda 3,7), CFTD (milyonda 2,3), nemalin miyopati (milyonda 2) ve SNM (milyonda 0,8) olarak bildirilmiştir (181). Bu meta-analize dahil edilen çalışmaların %73'ü Avrupa'da yapılmış olup ülkemiz ve Japonya gibi Asya ülkelerinde konjenital miyopatiler içinde nemalin miyopati baskınlığı olabilir.

Konjenital miyopati tanısı alan 71 hastanın CK düzeyi biliniyordu ve %91,6'sında normaldi. CK düzeyinin ölçümü konjenital miyopatileri özellikle musküler distrofilere ayırmak için değerli bir tanı aracıdır. Konjenital miyopatilerde sıklıkla CK düzeyi normal ya da hafif (üst sınırın beş katına kadar) yükselmiştir (9, 21). Hastalarımızın dördünde CK hafif, ikisinde çok yüksekti. CK'sı çok yüksek olan hastalar nemalin miyopati ve SNM tanısı almıştı.

Konjenital miyopati tanısı alan iki hastada KMP saptanmıştı. Konjenital miyopatilerde hastalığın şiddetini sıklıkla kalp ve akciğer tutulumu belirler. *ACTA1*, *MYH7* ve *TTN* mutasyonlarında kardiyak etkilenme daha yüksek oranda görülürken; nemalin miyopati, *MTM1* mutasyonuna bağlı SNM ve *RYR1* mutasyonuna bağlı konjenital miyopatilerin şiddetli formlarında doğum sonrası solunum yetmezliği sık görülür (42). Çalışmamızda SNM tanısı alan bir hastada DKMP, tiplendirilmemiş konjenital miyopati tanısı alan bir hastada HKMP vardı. Doğum sonrası mekanik

ventilasyon ihtiyacı olan 14 hastanın dokuzu nemalin miyopati, üçü SNM/MTM tanısı almıştı.

Mitokondriyal miyopati tanısı alan hastaların en sık başvuru şikayeti güçsüzlük/gevşeklik idi. Bunu sırasıyla gelişim geriliği, nöbet ve yürüme bozukluğu takip ediyordu. Eom ve arkadaşlarının (182) mitokondriyal hastalığı olan çocukları değerlendirdiği çalışmada hastaların ilk semptomu %49’unda nöbet, %42’inde gelişim geriliği idi. Bir başka çalışmada ise mitokondriyal hastalığı olan pediatrik ve erişkin yaş grubu hastaların %47’inde epilepsi saptanmıştır (183). SSS’nin etkilenmesine sekonder nöbetler bu grupta beklenen bir durumdur. Kas güçsüzlüğü veya gevşekliğinin en sık başvuru şikayeti olması çalışmamızda mitokondriyal miyopati tanısı alanların özellikle kas biyopsisi için seçilen hastalar olmasından kaynaklanabilir. Hastalarımızdaki düşük nöbet oranı hastaların tüm klinik özelliklerini değil yalnızca başvuru şikayetlerini kayıt aldığımız için olabilir. Çalışmamızda hastaların %64’ü iki yaşından önce semptomatik olmuş, yaklaşık yarısı iki yaşından önce tanı almıştı. Özellikle SSS ve kasların etkilenmesi erken çocukluk döneminde hipotoniye, her yaşta kas güçsüzlüğüne yol açar. Çalışmamızda hastaların %80’inde hipotoni, %78’inde güçsüzlük, 10’unda oftalmoparezi, yedisinde pitoz mevcuttu. Oftalmoparezi ve pitoz mitokondriyal hastalıklarda görülme olasılığı yüksek semptomlar olup bu bulgulara sahip hastalarda konjenital miyopatiler ve konjenital miyastenik sendromlar da ayırıcı tanıya girer (17). Mitokondriyal DNA deplezyon sendromu ve COX eksikliği ile seyreden miyopati gibi şiddetli mitokondriyal hastalık formları büyümenin hızlı, enerji ihtiyacının fazla olduğu erken çocukluk döneminde semptomatik olur ve daha agresif seyreder (26). Hastalarımızın 44’ünde COX eksikliği saptanmış, beşinde biyopsi bulguları ile mtDNA deplezyon sendromundan şüphelenilmiş, *TK2* gen mutasyonu çalışılması önerilmişti. Bu hastaların ikisinde *TK2* gen analizi yapılmış, birinde mutasyon saptanmıştı.

Mitokondriyal miyopati tanısı alan hastaların CK düzeyleri %53,6’sında normal, %28,6’sında çok yüksek, %17,8’inde hafif yüksekti. Belirgin CK yüksekliği mitokondriyal miyopatinin de uyarıcı bir bulgusu olabilir. Hu ve arkadaşlarının (184) çalışmasında hastaların %71’inde CK düzeyi hafif veya çok yüksek olup medyan değer 900 U/L idi. Mitokondriyal hastalıklarda CK ve laktat düzeyleri sıklıkla metabolik kriz esnasında çok yüksek, hasta stabilken daha düşük veya normaldir.

Çalışmamızda hastaların %68'inde LA/PA >20 idi. Laktat yüksekliğinin sebebi mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle enerji üretiminin anaerobik glikolize kaymasındandır. Laktat ve piruvat arasındaki dengeyi göstermesi ve mitokondriyal NADH aktivitesinin dolaylı göstergesi olması nedeniyle LA/PA oranı tek başına laktat düzeyi ölçümünden daha değerlidir (185). Ancak LA/PA oranının artmamış olması mitokondriyal miyopati olasılığını dışlamaz (186).

Mitokondriyal miyopati tanısı alan 11 hastanın 10'unda (%90,9) EMG sonucu patolojik olup vakaların beşinde miyopati, üçünde nöropati, ikisinde hem nöropati hem de miyopati bulguları vardı. EMG'de kas lifinin etkilenmesi sonucu miyopati bulguları görülürken, PSS'nin etkilenmesi nedeniyle duyuşal/motor nöropati ya da polinöropati bulguları görülebilir. Nöropati beklenen mitokondriyal hastalık formları SANDO, MNGIE ve izole mitokondriyal miyopatidir (26). Serimizde mitokondriyal miyopati ön tanısıyla kas biyopsisi yapılan 15 hastada nörojenik değişiklikler görülmüştü. Biyopsideki bu bulgular mitokondriyal miyopatinin PSS tutulumunu temsil edebilir.

Serimizde GDH Tip V tanısı alan hastaların sekizi 10-18 yaş aralığında, biri ise 21 yaşında ve çalışma grubundaki en büyük hasta idi. McArdle hastalığında semptomlar genelde 10-30 yaş arasında çıkar ve hastalarda en sık görülen semptom egzersiz intoleransıdır. Kas güçsüzlüğü, miyalji ve kramplar da sık görülür ve egzersizle bu şikayetlerde artma olur. Hastalar istirahat durumunda tamamen asemptomatik olabilir (120). Benzer şekilde, hastalarımızın altısı güçsüzlük ve miyalji ile başvurmuş, bir hasta geçirdiği rabdomiyoliz sonrası tanı almıştı. McArdle hastalığı özellikle geç çocukluk döneminde egzersiz ilişkili semptomlar ve rabdomiyoliz ile başvuran hastalarda ilk akla gelen metabolik miyopatilerden biridir. *PYGM* gen analizi sayesinde günümüzde bu hastalık için kas biyopsisi ihtiyacı neredeyse ortadan kalkmıştır ancak genetik inceleme imkanı olmadığında veya ayırıcı tanıda başka NMH'ler varsa biyopsi fayda sağlayabilir. Biyopside miyofosforilaz boyasında boyanma olmaması ile tanı konulur (33). Hastalarımızın dördünün ön tanıları arasında GDH olup, birinde spesifik olarak McArdle hastalığı belirtilmişti. Diğer ön tanıları arasında MD, mitokondriyal hastalık ve SMA tip 3 bulunmaktaydı.

Çalışmamızda GDH Tip II tanısı alan hastalar üç, dört ay ve beş, sekiz yaşlarında idi. Pompe hastalığının erken (infantil, klasik) ve geç (klasik olmayan)

başlangıçlı olarak iki fenotipi tanımlanmıştır (115). İnfantil formda en dikkat çeken semptom ve bulgular hipotoni, HKMP ve hepatomegali; geç başlangıçlı formda proksimal kas güçsüzlüğüdür. Geç başlangıçlı formda hastalığın progresyonu yavaştır ve dikkat çekici kardiyak tutulum yoktur (116). Çalışmamızdaki üç ve dört aylık hastalarda hipotoni ve HKMP mevcuttu; beş ve sekiz yaşlarındaki geç başlangıçlı formdaki hastalarda ise Gowers bulgusu vardı ve EKO'ları normaldi. Pompe hastalığının tanısında altın standart fibroblast kültürü veya kasta düşük enzim aktivitesinin gösterilmesidir (116). Biyopside tanı alan iki hasta ve biyopsi bulguları Pompe hastalığını düşündüren bir hastada kas dokusunda enzim aktivitesi düşük bulunarak tanı doğrulanmıştı.

Serimizdeki 10 hasta lipid depolanması ile giden miyopati tanısı almıştı. Bu hastaların dokuzu (%90) 10-18 yaş aralığında, bir hasta beş aylıktı. Lipid miyopatiler lipid metabolizma bozukluklarına ikincil gelişen ve kasta lipid depolanması ile seyreden bir grup metabolik hastalıktır. Lipid miyopatiler erken çocukluktan geç erişkinliğe kadar her yaşta ortaya çıkabilir. Lipid miyopati çocuk ve erişkin hastalardan oluşan bir çalışmada semptomların başlangıç yaşı 0-62 yaş (ortalama 21 yaş) arasında değişmekteydi (187). Hastaların altısında klinik ve laboratuvar bulguları da göz önüne alınarak biyopsi bulgularıyla *ETFDH* gen mutasyonuna bağlı miyopati (geç başlangıçlı MADD/GA-II) düşünülmüş, bu yönden genetik inceleme yapılması önerilmişti. Bu hastaların üçüne biyopsi sonrası genetik çalışma yapılmış ve hepsinde *ETFDH* mutasyonu bulunmuştu. Geç başlangıçlı MADD boyun ve proksimal kas tutulumu ile seyreden, bozulmuş KAKP sonucu (artmış açilkaritinlere kıyasla total karnitinde azalma) olan bir hastalıktır (20). Hastalarımızın beşinde proksimal, birinde aksiyel kas güçsüzlüğü mevcuttu. Hastaların dördünde KAKP bakılmış, hepsinde patolojik sonuçlar elde edilmişti. *ETFDH* mutasyonu ayrıca MADD ile alelik olan izole miyopatik CoQ<sub>10</sub> eksikliğine yol açtığı için bu hastalar riboflavin ve CoQ<sub>10</sub> tedavisine dramatik yanıt verir, bu nedenle tanı koymak çok önemlidir (125, 126).

Biyopside nörojenik değişiklik saptanan hastaların medyan şikayet başlangıç yaşı 1,5, tanı yaşı 4,7 idi. Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı benzerdi. Serebral korteksteki nöronlardan periferik sinirlere kadar motor sinirlerin herhangi bir seviyesindeki hastalık kasta nörojenik değişikliklere yol açabilir. Bu hastalıkların çocuklardaki prototipi SMA'dır, ancak çocukluk çağı nöropatilerinde ya da

mitokondriyal miyopatilerin sinir tutulumunda da kas biyopsisinde benzer bulgular görülebilir (132). Biyopside nörojenik değişiklik görülen hastaların takipte ileri incelemelerde hangi tanıyı aldıkları bilinmediğinden, spesifik hastalıklara göre yorum yapılamamıştır.

Biyopside nörojenik değişiklik saptanan hastaların 32'sinde CK değeri biliniyordu; sadece beş hastada hafif yüksek olup, diğerlerinde normaldi. Kasın innervasyonunun etkilendiği durumlarda sıklıkla kas lifinde dikkat çekici yıkım olmaz bu nedenle hastalarda genelde CK düzeyi normal veya hafif yükselmiştir. SMA'da üst sınırın iki ila dört katına kadar CK yüksekliği görülebilir, ancak 10 katın üzerinde artış beklenmez (16). SMA tanılı 504 hastanın değerlendirildiği çalışmada hastaların CK düzeyinin yüksek oranda 1-3 SDS arasında olduğu, özellikle SMA tip 3'te tip 1 ve 2'ye göre anlamlı CK yüksekliği olduğu gösterilmiştir (188).

Biyopsisinde nörojenik değişiklikler saptanan ve EMG'si olan hastaların yaklaşık %65'inde nöropatik, %13'ünde miyopatik, kalanında normal EMG bulguları vardı. SMA'da ön boynuz hücrelerinin kaybına bağlı olarak motor ünite aksiyon potansiyellerinde (MÜAP) azalma veya yok olma, diğer taraftan da reinnervasyona bağlı düşük genlikli MÜAP'ler görülür. Denervasyona bağlı MÜAP azalması en belirgin olarak miyelinli aksonların yoğun olarak kaybolduğu tip 1 SMA'da görülür. Ayrıca denervasyona ikincil kas lifi dejenerasyonu miyopatik EMG bulgularına yol açabilir (28). Russell ve arkadaşlarının (189) hipotonik bebeklerde EMG'nin tanısal değerini değerlendirdiği çalışmada SMA tanılı hastaların %65'inde EMG'de nörojenik bulgular görülmüş olup sonuçlar çalışmamızla uyumludur.

SMA tanısında altın standart *SMN* gen kaybının gösterilmesidir. Kromozom 5q mutasyonuna bağlı SMA'da hastaların %95-98'inde *SMN1* geninde homozigot delesyon, kalanında genin bir alelinde delesyon, diğer alelinde bir intragenik mutasyonun olduğu bileşik heterozigosite mevcuttur. Tüm SMA grubu hastaların %4'ünü kromozom 5q dışı mutasyonlar oluşturur (16). Serimizde 150 hastada *SMN* gen analizi normaldi ve kas biyopsisinde nörojenik değişiklik saptanmamıştı. *SMN* gen delesyonu olan üç hastanın biyopsisinde ise genetik sonuçla uyumlu olacak şekilde nörojenik değişiklikler mevcuttu. SMA'da biyopside lif grubu atrofisinin olduğu nörojenik değişiklikler görülür, ancak bu bulgular SMA için spesifik değildir ve kasın



motor uyarımının bozulduğu diğer nöropatilerde de görülebilir (16). Serimizde de biyopsisinde nörojenik değişiklik görülen ve *SMN* gen analizi normal olan sekiz hastanın birinde *MPVI7* mutasyonu (CMT hastalığı), birinde *IGHMBP2* mutasyonu (distal SMA tip 1) saptanmıştı. *SMNI* gen delesyonunun SMA vakalarının büyük kısmını oluşturması ve m-PCR ile MLPA gibi kolay ulaşılabilir yöntemlerle delesyonların tespiti SMA için kas biyopsisi ihtiyacını hemen hemen ortadan kaldırmıştır. Özellikle geç yaşta ortaya çıkan, tipik bulguların olmadığı veya miyopatileri taklit eden atipik SMA formlarında ayırıcı tanı için kas biyopsisine başvurulabilir. Çalışmamızdaki hastaların biri biyopsi ile MD tanısı almış ancak biyopsi sonrası *UBAI* mutasyonu saptanmış ve X'e bağlı SMA tanısı almıştı.

Serimizde inflamatuvar miyopati tanısı alan 28 hastada K/E oranı 1,5, ortalama semptom başlangıç yaşı 6,6, tanı yaşı 8,3 idi. İnflamatuvar miyopatinin çocuklardaki prototipi olan JDM milyon çocuk başına 3,2 prevalansı olan ve her zaman kız cinsiyette daha sık görülen inflamatuvar miyopatilerin çocuklarda en sık görülen formudur (139). Pachman ve ark. (140) çalışmalarında K/E oranını 2,1, ortalama şikayet başlangıç yaşını kızlarda 6,7, erkeklerde 7,3 yıl olarak bildirmişlerdir. JDM'de kasla ilgili başlıca yakınma özellikle ekstremitelerin proksimalini etkileyen kas güçsüzlüğüdür. Heliotropik raş ve Gottron papülleri hastalık için karakteristiktir ancak her zaman olmak zorunda değildir. Serimizde kas gücü bilinen 18 hastanın sekizinde yaygın, altısında proksimal kas güçsüzlüğü mevcuttu. Gottron papülleri olan 10 hastanın hepsi, heliotropik döküntüsü olan sekiz hastanın yedisi JDM tanısı almış veya biyopsilerinde JDM düşündürülen değişiklikler görülmüştü. Özellikle tanı için histopatolojik bulguların tek başına yeterli olmadığı durumlarda bu klinik özellikler tanıyı desteklemek için önem kazanmaktadır. Hastanemizden bildirilen ve 58 JDM tanılı hastanın incelendiği çalışmada hastaların %74'ünde Gottron papülü, %48'inde heliotropik döküntü mevcuttu (190).

Çalışmamızda 59 hastaya yenidoğan döneminde (0-28 gün) kas biyopsisi yapılmış; altısı nemalin miyopati, üçü alfa-distroglikanopati, ikisi konjenital miyotonik distrofi, ikisi mitokondriyal miyopati, biri DMD, biri tiplendirilmemiş MD, biri miyopatik değişiklik, biri lipid artışı tanısı almıştı. Kas biyopsisinin tanısal değeri yaklaşık %29, buna bir tanıya yönlendiren bulguları olan biyopsiler de eklendiğinde %49 idi. Vasta ve ark. (191) hipotonik yenidoğanların %47'sinde NMH olduğunu ve

en büyük grubu konjenital miyopatilerin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada azalmış fetal hareket, oligo/polihidramnion, kas güçsüzlüğü ve eklem kontraktürlerinin yüksek NMH şüphesi uyandıran bulgular olduğu belirtilmiştir. Hastalarımızın hepsi doğumda semptomatik olmuştu. Hipotoni (46/46), kas güçsüzlüğü (21/21) ve eklem kontraktürü (16/18) en sık görülen patolojik fizik muayene bulgularıydı. Kontraktürü olan bebeklerin %56,2'si, kas güçsüzlüğü olan bebeklerin %33,3'ü, polihidramnion ve fetal hareketlerde azalma öyküsü olan bebeklerin %50'si biyopside tanı almış veya NMH düşündüran bulgular saptanmıştı. Hastanemizde 23 yenidoğan kas biyopsisinin incelendiği daha önceki bir çalışmada ise hastaların %43'üne spesifik bir tanı konulduğu görülmüştür (192). Çalışmamızda spesifik tanı alan hastalar daha küçük bir grubu oluşturuyordu ancak bir tanıya yönlendiren biyopsi değişiklikleri (n=12) olan hastalar da bu gruba dahil edildiğinde bulgularımızın literatürle uyumlu olduğunu görüldü. Biyopsinin tanı verme oranları değerlendirilirken, hasta seçimi ve biyopsi endikasyonunun da önemli bir parametre olduğu unutulmamalıdır.

Serimizde 12 gün ile üç yıl (medyan: 2,0 ay) aralıkla yapılan 40 rebiyopsi mevcuttu. Rebiyopsi sıklıkla ilk biyopside spesifik olmayan değişiklikler görüldüğünde, patolojik bulgu saptanmadığında, metabolik veya mitokondriyal tetkikler için ek doku gerektiğinde ve alınan biyopsi tanı için elverişli olmadığında yapılır (193). Rebiyopsi yapılan hastaların ilk biyopsilerinin sonuçlarına bakıldığında, %75'inin tanı için temsili olmayan biyopsi, %10'unun tanı için yeterli bulgu göstermeyen biyopsi olduğu, %7,5'inin spesifik olmayan değişiklikler gösterdiği, %2,5'inin patolojik bulgu göstermediği saptandı. İlk biyopsi ile tanı alamayan hastaların %45,9'u rebiyopsi ile tanı almıştı. Biyopsi anında, dokunun saklanması, transportu ve boyanması sırasında önerilere uyulması tanı olasılığını artıracak ve hastada ikinci bir biyopsi ihtiyacını azaltacaktır (35). İlk biyopside mitokondriyal miyopati tanısı alan ve biyopsi sonucu ile kliniği uyumlu olmayan bir hasta rebiyopsi ile dermatomiyozit tanısı almıştı. Bu hastada rebiyopsi yapmak yerine ilk biyopsinin yeniden değerlendirilmesi daha uygun bir yaklaşım olurdu. Hazır parafin kesit incelemesi ile İHK yapılamadan MD tanısı alan bir hasta rebiyopsi ile DMD tanısı almıştı. Bu hastanın biyopsisini değerlendiren merkezde İHK yapılmış olsaydı rebiyopsiye ihtiyaç duyulmayacaktı. Bir aylıkken yapılan biyopside spesifik olmayan

miyopatik değişiklikler görülen bir hasta beş aylıkken yapılan rebiyopside CFTD tanısı almıştı. Özellikle konjenital miyopatilerde erken dönemde yapılan kas biyopsisinde histopatolojik bulgular belirginleşmemiş olabilir. Bu hastalarda ilerleyen yıllarda korlar, rodlar ve merkezi yerleşimli çekirdekler ortaya çıkabilir (49). Bunlar ve rebiyopsisi bir tanıya yönlendiren hastalar da eklendiğinde rebiyopsinin tanı değeri %62,5'e yükselmişti.

Uygun hasta seçimi, klinik ve laboratuvar bulgularına göre biyopsi kararı vermek biyopsinin tanı değerini artırır. Hangi klinik ve laboratuvar bulgularda kas biyopsisinin tanıya daha çok yardımcı olduğuna bakıldığında, genelde literatür verileri ile uyumlu bulgular saptandı. Çalışmamızdaki hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık (%64) 10-18 yaş arasındaki hastaların biyopsi ile bir tanı aldığı, biyopsi yaşı düştükçe tanı değerinin azaldığı görüldü. Bu, geç çocukluk döneminde NMH semptom ve bulgularının tam olarak yerleşmesiyle hastalıkların daha iyi tanınmasına ve biyopsi için uygun hasta seçimine olanak vermesinden kaynaklanabilir. Çalışmamızda iki yaştan altındaki çocuklarda en sık fizik muayene bulgusu hipotonydi. Erken çocukluk döneminde hipotoni NMH için önemli bir bulgudur ancak çeşitli sendromik durumlar, SSS hastalıkları veya kasta bulgu vermeyen metabolik hastalıklar gibi birçok başka hastalıkta da olabilir (160).

Kas biyopsisi asemptomatik CK yüksekliği olan hastaların %81'inde tanıya yardımcı olmuş, bunu güçsüzlük/gevşeklik ve yürüme bozukluğu ile başvuran hastalar takip etmişti. Asemptomatik CK yüksekliği ile başvuran hastaların %57,1'i MD tanısı almıştı. Verilerimizle uyumlu olarak, rastlantısal saptanan CK yüksekliği, sıklıkla çok yüksek CK düzeyine yol açan MD tanılı hastalarda önemli bir başvuru nedenidir (11, 194). MD grubunda distrofinopati tanısı alanların %44,7'si, sarkoglikanopati tanısı alanların %41,7'si, alfa-distroglikanopati tanısı alanların %32,1'i asemptomatik CK yüksekliği ile başvurmuştu.

Biyopsi yapılan hastalarda en sık fizik muayene bulguları sıklık sırasına göre hipotoni, kas güçsüzlüğü ve Gowers bulgusu iken, biyopsi en çok kas psödohipertrofisi ve Gowers bulgusu olan hastalarda tanı vermişti (sırasıyla %90 ve %84). Kas güçsüzlüğü ve hipotoni NMH'lerde sık görülen fizik muayene bulgularıdır ancak ikisinde de birçok ayırıcı tanı vardır. Kas güçsüzlüğü olan hastalarda başka sistemik

hastalıklar, hipotonik bebeklerde kromozomal bozukluklar, metabolik hastalıklar da ayırıcı tanıya girer (160, 195). Kas psödohipertrofisi olan hastaların %68,8'i, Gowers bulgusu olan hastaların %49'u MD tanısı almıştı.

Bir çocukta kas hastalığı düşünüldüğünde ilk bakılması gereken tetkik CK düzeyidir. CK'nın yüksek olup olmaması ve ne kadar yükseldiği ayırıcı tanıda yardımcıdır (21). Çalışmamızda hastaların CK düzeyi arttıkça biyopsinin tanısal değerinin arttığı görüldü. CK'sı >750 U/L olan hastaların %87,6'sı biyopside bir tanı almış veya bulgular bir tanıya yönlendirmişti. Abraham ve ark. (196) düşük CK'nın NMH'leri dışlamadığını ve >1000 U/L CK düzeyinin yüksek ihtimalle bir miyopati ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Kural olmasa da distrofik kas hastalıklarında ciddi CK yükseklikleri görülürken, konjenital ve metabolik miyopatilerde normal CK düzeyleri veya daha ılımlı yükseklikler görülür. Normal CK'sı olan hastaların %49'unda biyopsi tanı vermişti.

EMG sonucu bilinen hastaların %49,4'ünde miyopatik, %35,6'sında normal, %15'inde nöropatik bulgular saptanmıştı. Miyopatik EMG sonucunun miyopati tanısına (nörojenik değişiklik dışı biyopsi tanıları) göre duyarlılığı %63,3, özgüllüğü %87,1; nöropatik EMG sonucunun nörojenik değişiklik tanısına göre duyarlılığı %64,5, özgüllüğü %92,1 idi. Constantinides ve arkadaşlarının (197) çalışmasında bu oranlar sırasıyla miyopatik EMG'de %76,4 ve %58,8; nöropatik EMG'de %100 ve %92,9 idi. Hafner ve ark. (198) kas biyopsisi ve EMG'nin birlikte kullanımında hastada miyopati saptanmaması halinde miyopati olma olasılığının <%2, EMG'de nöropatik bulgu görülmezse nöropati olma olasılığının %0,5, kas biyopsisinde nörojenik değişiklik görülmediğinde nöropati olasılığının %5-10 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamız ve literatür örneklerinden görüldüğü üzere kas biyopsisi EMG'nin tespit edemediği miyopatileri saptar ve iki tanı yönteminin birlikte kullanılması yüksek oranda tanı koymayı sağlar. Nöropatilerde EMG'nin tanı doğruluğu %100'e kadar çıkabilmektedir ve nöropatik EMG bulguları olmayan hastalarda bir nöropati olma ihtimali düşüktür (197, 198).

Serimizde *DMD* ve *SMN* gen analizleri dışında genetik çalışma (WES, WGS, mikrodizin vb.) sonuçlarına ulaşılan hastaların 59'u genetik-patolojik uyum değerlendirmesi için uygundu ve %79,7'sinde genetik ve patolojik sonuçlar birbiriyle

uyumlu idi. Genetik çalışmalar farklı tanı değerlerine sahiptirler ve her zaman kesin tanı vermeyebilirler. Genetik ve patolojik bulguların birbirini desteklemediği durumlara da farklı şekillerde rastlanabilir. Serimizde hastaların dördünde biyopsi tanısını (Örn., alfa-distroglikanopati gibi) destekleyecek bir gen mutasyonu saptanmamıştı. Bunun sebebi ilgili protein eksikliğine yol açacak mutasyonun kullanılan yöntemle saptanamaması, sorumlu olabilecek tüm genlerde bakılmaması veya protein eksikliğine henüz tanımlanmamış bir gen mutasyonunun yol açması olabilir. Ayrıca ilgili gen(ler)de mutasyon yokken kasta o genin proteininde azalma olmasının başka bir protein eksikliğine ikincil gelişmiş olabileceği akılda tutulmalıdır (Örn., disferlinopatilerde görülen kalpain eksikliği gibi) (37). Sekiz hastanın genetik tanısında beklenen bulgular biyopside saptanmamıştı. Örneğin MD'ye neden olan bir genin ilgili proteininde hafif bir azalma varsa kalitatif olarak değerlendirilen İHK boyamasında bu eksiklik gözden kaçabilir ya da bulgular fokal olup, biyopsi kasın etkilenmemiş bölümünden alınmış olabilir. Ayrıca bazı mitokondriyal miyopatilerin kas biyopsilerinin ışık mikroskopik olarak normal görünümde olabileceği ve solunum zinciri enzim ölçümü yapılmadan tanı konulamayacağı unutulmamalıdır (26).

Yang ve arkadaşlarının (158) NMH'lerde kas biyopsisi ve genetik sonuçları inceledikleri çalışmada patolojik biyopsi sonuçları olan hastaların %22'sinde hastalığa yol açan bir gen mutasyonu saptanmıştı. Bu çalışmada biyopsi sonrası yapılan genetik çalışmaların biyopsi öncesi yapılanlara göre patolojik genetik varyant elde etme olasılığının 5,9 kat fazla olduğuna dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda genetik-patolojik uyumu olan 47 hastanın 41'inde genetik çalışma biyopsi sonrası yapılmıştı, yani biyopsi bulgularının yönlendirmesi %90'a yakın oranda genetik tanıya katkı sağlamıştı. Biyopsi sonucuna göre hedef gen ya da gen paneli çalışılması geniş kapsamlı testlere gerek kalmadan daha kolay tanı imkanı verebilir. Serimizde bazı hastalarda İHK inceleme dışındaki biyopsi bulgularıyla da doğrudan tek bir gene yönelik (*TK2*, *ETFDH*, *CHKB* gibi) çalışma yapılması önerilmiş ve bunlarda da yüksek oranda mutasyon saptanmıştı. Bu da klinik bulgularla histopatolojik bulguların birlikte yorumunun genetik tanıya yüksek katkı sağladığını desteklemektedir.

Genetik incelemelerin sonuçları ile ilgili olarak; Chae ve ark. (199) beş yaşından küçük 43 NMH tanılı hastada NGS'nin tanı değerini %49 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada klinik ekzom sekanslama ile

NMH'lerde tanı değerini %63 olarak bildirilmiştir (200). Genetik incelemeler ve kas biyopsisinin birbirlerine üstünlüğünü düşünmek yerine bu tanı yöntemlerinin birlikte kullanımı, klinik ve diğer laboratuvar bulgularla birlikte yorumlanması birbirini tamamlayıcı olacak, çocukluk çağında NMH düşünülen hastalarda tanısal değeri artıracaktır.

Birçok kas hastalığının küratif ya da semptomatik tedavisi olmasa da, tedavisi olan hastalıkların erken tanı alması hastalığın ilerleyişini önleyebilir ve hastanın konforunu artırabilir. Örneğin, JDM'de immünsüpresif tedavi çok başarılıdır. Hastada yutma disfonksiyonu, akciğer tutulumu gibi ciddi tutulumlar varsa tanı ve tedavi acildir. Antikor çalışması ve kas MRG ile tanı konulamadığında ya da bu tetkiklere ulaşamadığında hızlı bir şekilde kas biyopsisi yapmak tanı için büyük yarar sağlayacaktır. *ETFDH* gen mutasyonuna bağlı izole miyopatik CoQ<sub>10</sub> eksikliği ve MADD'de CoQ ve riboflavin tedavileri dramatik iyileşme sağlar (125, 126). Bu hastalıklarda da genetik teste ulaşamadığı ya da testin tanı verme süresi uzun olduğunda hızlı tanı için kas biyopsisinden faydalanılabilir.

Bu çalışmanın bazı önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Retrospektif olarak yapıldığı için verilerde ortak standartlar sağlanamamıştır, sadece ulaşılabilen mevcut verilerin dökümantasyonu yapılmıştır. On yıllık uzun bir döneme ait, farklı merkezlerden gelen hastalar/kas biyopsileri çalışmaya alınmıştır. Hem klinik değerlendirme hem de tüm laboratuvar sonuçlarında bilgilerin kayıtlarda yazanlarla sınırlı olması, klinik ve histopatolojik olarak yeniden değerlendirme yapılmaması, mevcut laboratuvar verilerinin (görüntüleme, elektrofizyoloji, genetik gibi) sonuçlarının değerlendirmesinde yeniden yorumlama yapılmaması, biyopsi sonrası genetik inceleme sonuçlarının sadece hastanemizde izleme gelen hastalarda bakılabilmesi bu kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Ayrıca histopatolojik tanıya/bulgulara göre sınıflama yapıldığı için, bazı hastalık gruplarında klinik tanıyla farklılıklar olabilir (Örn. alfa-distroglikanopati ve Ullrich-KMD tanısı alan hastaların hepsi KMD olmayıp, klinikte LGMD olarak sınıflandırılabilirler).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Nöromusküler hastalıkların tanısında kas biyopsisinin kullanımı, günümüzde genetik testler ve görüntüleme tekniklerinin gelişmesine rağmen halen önemini ve güncelliğini korumakta, tanı koyma veya dışlama konusunda klinisyene yol göstermektedir.
2. Çalışmamızda değerlendirilen 2242 kas biyopsisinin 1011'i (%45,1) tanı vermiş, %25,8'inde spesifik olmayan değişiklikler görülmüş, %13,2'sinde patolojik bulgu görülmemiştir.
3. Biyopsi ile hastaların %24,6'sı MD, %7'si miyopatik değişiklik, %6,2'si metabolik miyopati, %3,7'si konjenital miyopati, %2,3'ü nörojenik değişiklik, %1,2'si inflamatuvar miyopati, %0,1'i MFM tanısı almıştı. Ek sık MD distrofinopatiler, en sık konjenital miyopati nemalin miyopatiler, en sık metabolik miyopati mitokondriyal miyopatiler idi.
4. Biyopsilerin %11,9'unda bazı anlamlı histopatolojik değişiklikler görülmüş, bulgulara göre ayırıcı tanı yapılmış veya belirli bir tanıya yaklaşılmış ancak bulgular kesin tanı için tek başına yeterli olmamıştı. Tanıya yönlendiren, ipuçları veren bu biyopsilerle birlikte biyopsinin tanı değeri %57'ye yükselmışti. Kas biyopsisi her zaman kesin tanı vermeyebilir; histopatolojik bulgular bazı hastalıkları dışlayarak veya bir tanıya yönlendirerek de klinisyene yardımcı olabilir. Bu nedenle biyopsi raporlarında yalnızca sonuç bölümü değil mikroskopik bulgular ve yorum/öneriler kısmı da dikkatle incelenmelidir.
5. Biyopsilerin %4'ü artefaktlı olması, yeterli veya hiç kas dokusu içermemesi nedeniyle tanı için elverişsizdi. Tanı için temsili olan kas biyopsilerini arttırmak için biyopsinin alınması ve transferi sırasında önerilere uyulması veya biyopsinin değerlendirileceği merkeze biyopsinin değil hastanın gönderilmesi (biyopsinin laboratuvar olan merkezde yapılması) saklama ve taşıma sırasındaki hataların önüne geçebilir.

6. Kas biyopsisi ile tanı alan hastaların en büyük bölümünü (%28,4) iki yaşından küçük çocuklar oluşturmaktaydı. İlk iki yaşta biyopsinin tanısız değeri %47, 10-18 yaş arasında %64'tü. Biyopsi yaşı ilerledikçe biyopsinin tanı verme oranının arttığı görüldü.
7. Biyopsinin tanı verdiği veya bir tanıya yönlendirdiği hastaların %51,5'inde şikayetler iki yaşın altında başlamıştı (medyan 2,0 yaş). Medyan şikayet başlangıç yaşı tüm çalışma grubunda 1,5 yaştı. Kas hastalığı olan hastaların erken çocukluk döneminde semptomatik olduğu görüldü.
8. Biyopsi yapılan hastalar en sık (%35,8) güçsüzlük veya gevşeklik ile başvurmuş, bu başvuru şikayetini sırasıyla, gelişim geriliği, nöbet, yürüme bozukluğu ve asemptomatik CK yüksekliği izlemişti. Biyopsi en çok (%81) asemptomatik CK yüksekliği ile başvuran hastalarda tanı vermiş/tanıya yönlendirmiş, bunu sırasıyla güçsüzlük/gevşeklik ve yürüme bozukluğu ile başvuran hastalar takip etmişti.
9. Hastaların en sık fizik muayene bulguları sırasıyla hipotoni, kas güçsüzlüğü ve Gowers bulgusu idi. Biyopsinin tanısız değeri kas psödohipertrofisi olan hastalarda %90, Gowers bulgusu olan hastalarda %84 idi.
10. Normal CK'sı olan hastaların %49'u, hafif yüksek CK'sı olan hastaların %64,1'i, çok yüksek CK'sı olan hastaların %87,6'sı biyopsi ile tanı almış veya bulgular bir tanıya yönlendirmişti. CK düzeyi arttıkça biyopsinin tanı değeri artmış, CK'sı normal olan hastaların yaklaşık yarısında bir NMH olduğu dikkat çekmişti.
11. Hastaların %85'inde tanıya yardımcı olabilecek bir ön tanı verilmişti. Öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına göre klinisyenin vereceği ön tanı patoloğun bazı ek boyalamaları planlamasına ve tanı koymasına yardımcı olacaktır. Bu nedenle tüm kas biyopsilerinde ön tanı/tanılar not edilmelidir.
12. Hastaların %51,6'sında ön tanı ile biyopsi sonucu uyumluyken, hastaların %9,2'sinde biyopsi farklı bir tanı vermişti. Biyopsi sonuçlarının en sık uyumlu olduğu ön tanı grubu MD (%79,6) iken, farklı tanı alan hastalarda biyopsi daha çok inflamatuvar miyopati (%21,7) veya SMA (%20,8) ön tanılarıyla yapılmıştı. Biyopsilerin %39,2'si ön tanıyı destekleyen bulgu göstermemiş olup, bu grupta en yüksek oran (%68,6) metabolik miyopati ön tanısındaydı. Bu hastalarda kas dokusundan enzim çalışmaları yapılması tanı değerini artırabilir.



13. *Distrofin* gen analizinde mutasyon saptanmayan hastaların %32,3'ünde biyopsi distrofinopati tanısı vermişti. Kas biyopsisi distrofinopati tanısı için ilk tercih olmasa da, hala değerli bir tanı testidir.
14. Çalışma kapsamında yapılan rebiyopsilerde tanı değeri %62,5 idi. Rebiyopsinin tanı değeri yüksektir ancak, bir biyopsiyi yapmadan önce bunun gerekliliği tekrar düşünülmeli, mümkünse ilk biyopside yeniden inceleme veya değerlendirme yapıp yapılamayacağı gözden geçirilmelidir. Bu şekilde rebiyopsi ihtiyacı azalabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Excitable Tissue: Muscle. In: Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan J, editors. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 26 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 246-96.
2. Muscle Physiology. In: Sembulingam K, Sembulingam P, editors. *Essentials of Medical Physiology*. 6 ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. p. 167-75.
3. Peripheral Nerves and Muscles. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins Basic Pathology*. 9 ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013. p. 801-6.
4. Contraction of Skeletal Muscle. In: Hall JE, editor. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 75-88.
5. Belhasan DC, Akaaboune M. The role of the dystrophin glycoprotein complex on the neuromuscular system. *Neurosci Lett*. 2020;722:134833.
6. Bhat HF, Mir SS, Dar KB, Bhat ZF, Shah RA, Ganai NA. ABC of multifaceted dystrophin glycoprotein complex (DGC). *J Cell Physiol*. 2018;233(7):5142-59.
7. Soblechero-Martín P, López-Martínez A, de la Puente-Ovejero L, Vallejo-Illarramendi A, Arechavala-Gomez V. Utrophin modulator drugs as potential therapies for Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(6):711-23.
8. Tarakci H, Berger J. The sarcoglycan complex in skeletal muscle. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21:744-56.
9. Butterfield RJ. Congenital muscular dystrophy and congenital myopathy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1640-61.
10. Domingos J, Sarkozy A, Scoto M, Muntoni F. Dystrophinopathies and limb-girdle muscular dystrophies. *Neuropediatrics*. 2017;48(04):262-72.
11. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *The Lancet*. 2019;394(10213):2025-38.
12. Lee HN, Lee Y-M. Integrated diagnostic approach of pediatric neuromuscular disorders. *J Gene Med*. 2018;15(2):55-63.
13. Carter JC, Sheehan DW, Prochoroff A, Birnkrant DJ. Muscular dystrophies. *Clin Chest Med*. 2018;39(2):377-89.
14. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016;280(1):24-38.
15. Cohen BH. Mitochondrial and metabolic myopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(6):1732-66.
16. Darras BT, Markowitz JA, Monani UR, De Vivo DC. Spinal Muscular Atrophies. In: Darras BT, Jones HR, Ryan MM, De Vivo DC, editors. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*. 2 ed. San Diego: Academic Press; 2015. p. 117-45.

17. McDonald CM. Clinical approach to the diagnostic evaluation of hereditary and acquired neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3):495-563.
18. Haliloglu G, Talim B, Sel CG, Topaloglu H. Clinical characteristics of megaconial congenital muscular dystrophy due to choline kinase beta gene defects in a series of 15 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1099-108.
19. Vajsar J, Schachter H. Walker-Warburg syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:29.
20. Pennisi EM, Garibaldi M, Antonini G. Lipid Myopathies. *J Clin Med.* 2018;7(12):472.
21. Renard D. Serum CK as a guide to the diagnosis of muscle disease. *Pract Neurol.* 2015;15(2):121.
22. Ansari R, Katirji B. Serum muscle enzymes in neuromuscular disease. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Springer;* 2014. p. 39-50.
23. Finsterer J. Update Review about Metabolic Myopathies. *Life.* 2020;10(4):43.
24. Gómez-Andrés D, Oulhissane A, Quijano-Roy S. Two decades of advances in muscle imaging in children: from pattern recognition of muscle diseases to quantification and machine learning approaches. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(10):1038-50.
25. Angelini C, Pinzan E. Advances in imaging of brain abnormalities in neuromuscular disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1-24.
26. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med.* 2013;45(1):4-16.
27. Limpitikul W, Ong CS, Tomaselli GF. Neuromuscular disease: cardiac manifestations and sudden death risk. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(4):731-47.
28. Lipa BM, Han JJ. Electrodiagnosis in neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3):565-87.
29. Chiang J, Mehta K, Amin R. Respiratory diagnostic tools in neuromuscular disease. *Children.* 2018;5(6):78.
30. Nicolau S, Milone M, Liewluck T. Guidelines for genetic testing of muscle and neuromuscular junction disorders. *Muscle Nerve.* 2021;64(3):255-69.
31. Verhaart IE, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(7):373-86.
32. Laing NG. Genetics of neuromuscular disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2012;49(2):33-48.
33. Joyce NC, Oskarsson B, Jin L-W. Muscle biopsy evaluation in neuromuscular disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3):609.
34. Weidenheim KM. Optimizing the Skeletal Muscle Biopsy. In: Day CE, editor. *Histopathology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* New York: Humana Press; 2014. p. 397-410.
35. Talim B. Kas Histopatolojisi. In: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer Y, editors. *Çocuk Nörolojisi.* 2 ed. Ankara: Anıl Grup Matbaacılık; 2010. p. 489-96.

36. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. Histological and Histochemical Stains and Reactions. In: Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A, editors. *Muscle Biopsy (Fifth Edition)*. London: Elsevier; 2020. p. 14-23.
37. Cotta A, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL, Valicek J, Navarro MM, Junior SB, et al. Muscle biopsy essential diagnostic advice for pathologists. *Surg Exp Pathol*. 2021;4(3).
38. North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(2):97-116.
39. Amburgey K, McNamara N, Bennett LR, McCormick ME, Acsadi G, Dowling JJ. Prevalence of congenital myopathies in a representative pediatric united states population. *Ann Neurol*. 2011;70(4):662-5.
40. Sarnat HB, Haliloglu G. Developmental Disorders of Muscle. In: Kliegman RM, Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21 ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 4589-98.
41. Maggi L, Scoto M, Cirak S, Robb S, Klein A, Lillis S, et al. Congenital myopathies—clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(3):195-205.
42. Claeys KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(3):297-302.
43. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol*. 2012;27(3):363-82.
44. Massalska D, Zimowski J, Bijok J, Kucińska-Chahwan A, Łusakowska A, Jakiel G, et al. Prenatal diagnosis of congenital myopathies and muscular dystrophies. *Clin Genet*. 2016;90(3):199-210.
45. Maani N, Karolczak S, Dowling JJ. Genetic therapy for congenital myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(5):727-37.
46. Topaloglu H. Core myopathies - a short review. *Acta Myol*. 2020;39(4):266-73.
47. Romero NB, Monnier N, Viollet L, Cortey A, Chevally M, Leroy JP, et al. Dominant and recessive central core disease associated with RYR1 mutations and fetal akinesia. *Brain*. 2003;126(Pt 11):2341-9.
48. Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Report of the 70th ENMC International Workshop: nemaline myopathy, 11-13 June 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(4-5):299-306.
49. Clarke NF. Congenital fiber-type disproportion. *Semin Pediatr Neurol*. 2011;18(4):264-71.
50. Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. Myotubular myopathy: persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Arch Neurol*. 1966;14(1):1-14.
51. Biancalana V, Beggs AH, Das S, Jungbluth H, Kress W, Nishino I, et al. Clinical utility gene card for: Centronuclear and myotubular myopathies. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(10):1101.

52. Amburgey K, Tsuchiya E, de Chastonay S, Glueck M, Alvarez R, Nguyen C-T, et al. A natural history study of X-linked myotubular myopathy. *Neurology*. 2017;89(13):1355-64.
53. Straub V, Murphy A, Udd B. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(8):702-10.
54. Olivé M, Kley RA, Goldfarb LG. Myofibrillar myopathies: new developments. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(5):527-35.
55. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3-4):259-68.
56. Morales JA, Mahajan K. Dystrophinopathies [Internet] 2021 [cited 2022 January 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534245/>.
57. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(1):163-77.
58. Thangarajh M, Hendriksen J, McDermott MP, Martens W, Hart KA, Griggs RC. Relationships between DMD mutations and neurodevelopment in dystrophinopathy. *Neurology*. 2019;93(17):e1597-e604.
59. Chrzanowski SM, McAnally MM, Kang PB. An Opportune Time for Newborn Screening in Duchenne Muscular Dystrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(8):901-2.
60. Papa R, Madia F, Bartolomeo D, Trucco F, Pedemonte M, Traverso M, et al. Genetic and Early Clinical Manifestations of Females Heterozygous for Duchenne/Becker Muscular Dystrophy. *Pediatr Neurol*. 2016;55:58-63.
61. Flanigan KM. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin*. 2014;32(3):671-88.
62. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):135-44.
63. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol*. 2011;258(9):1610-23.
64. Duan D, Goemans N, Takeda Si, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):1-19.
65. Helderma-van den Enden A, De Jong R, Den Dunnen J, Houwing-Duistermaat J, Kneppers A, Ginjaar H, et al. Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet*. 2009;75(5):465-72.
66. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):456-65.

67. Hermans MCE, Pinto YM, Merkies ISJ, de Die-Smulders CEM, Crijns HJGM, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(8):479-92.
68. Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol.* 2008;24(10):786-92.
69. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251-67.
70. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5).
71. Himič V, Davies KE. Evaluating the potential of novel genetic approaches for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Hum Genet.* 2021;29(9):1369-76.
72. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2020;61(4):436-48.
73. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, Urtizbera A, Becane H, Recan D, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol.* 2000;48(2):170-80.
74. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke.* 2003;34(4):901-8.
75. Ranum LP, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nat Genet.* 1998;19(2):196-8.
76. Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr.* 2015;4(4):66-80.
77. Echenne B, Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1387-93.
78. Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin.* 2014;32(3):705-8.
79. Lieberman AP, Fischbeck KH. Triplet repeat expansion in neuromuscular disease. *Muscle Nerve.* 2000;23(6):843-50.
80. Walton JN, Natrass F. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain.* 1954;77:169-231.
81. Bushby K, Beckmann J. The limb-girdle muscular dystrophies--proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord.* 1995;5(4):337-43.
82. Magri F, Nigro V, Angelini C, Mongini T, Mora M, Moroni I, et al. The italian limb girdle muscular dystrophy registry: Relative frequency, clinical features, and differential diagnosis. *Muscle Nerve.* 2017;55(1):55-68.
83. Angelini C. LGMD. Identification, description and classification. *Acta Myol.* 2020;39(4):207-17.

84. Kirschner J, Lochmüller H. Sarcoglycanopathies. *Handb Clin Neurol*. 2011;101:41-6.
85. Chu ML, Moran E. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies: Is Treatment on the Horizon? *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):849-62.
86. Statland JM, Shah B, Henderson D, Van Der Maarel S, Tapscott SJ, Tawil R. Muscle pathology grade for facioscapulohumeral muscular dystrophy biopsies. *Muscle Nerve*. 2015;52(4):521-6.
87. Zambon AA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies: What is new? *Neuromuscul Disord*. 2021;31(10):931-42.
88. Watanabe M, Kobayashi K, Jin F, Park KS, Yamada T, Tokunaga K, et al. Founder SVA retrotransposal insertion in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and its origin in Japanese and Northeast Asian populations. *Am J Med Genet A*. 2005;138(4):344-8.
89. Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, Parano E, Rizzo R, Corsello G, et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):78.
90. Sarkozy A, Foley AR, Zambon AA, Bönnemann CG, Muntoni F. LAMA2-related dystrophies: clinical phenotypes, disease biomarkers, and clinical trial readiness. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:123.
91. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009;132(Pt 11):3175-86.
92. Geranmayeh F, Clement E, Feng LH, Sewry C, Pagan J, Mein R, et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(4):241-50.
93. Xiong H, Tan D, Wang S, Song S, Yang H, Gao K, et al. Genotype/phenotype analysis in Chinese laminin- $\alpha$ 2 deficient congenital muscular dystrophy patients. *Clin Genet*. 2015;87(3):233-43.
94. Finsterer J, Ramaciotti C, Wang CH, Wahbi K, Rosenthal D, Duboc D, et al. Cardiac findings in congenital muscular dystrophies. *Pediatrics*. 2010;126(3):538-45.
95. Leite CC, Lucato LT, Martin MG, Ferreira LG, Resende MB, Carvalho MS, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy (CMD): a study of 25 Brazilian patients using MRI. *Pediatr Radiol*. 2005;35(6):572-9.
96. Vainzof M, Richard P, Herrmann R, Jimenez-Mallebrera C, Talim B, Yamamoto LU, et al. Prenatal diagnosis in laminin alpha2 chain (merosin)-deficient congenital muscular dystrophy: a collective experience of five international centers. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(9-10):588-94.
97. Nadeau A, Kinali M, Main M, Jimenez-Mallebrera C, Aloysius A, Clement E, et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2009;73(1):25-31.
98. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(10):635-49.

99. Yonekawa T, Komaki H, Okada M, Hayashi YK, Nonaka I, Sugai K, et al. Rapidly progressive scoliosis and respiratory deterioration in Ullrich congenital muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(9):982-8.
100. Mercuri E, Yuva Y, Brown SC, Brockington M, Kinali M, Jungbluth H, et al. Collagen VI involvement in Ullrich syndrome: a clinical, genetic, and immunohistochemical study. *Neurology*. 2002;58(9):1354-9.
101. Foley AR, Quijano-Roy S, Collins J, Straub V, McCallum M, Deconinck N, et al. Natural history of pulmonary function in collagen VI-related myopathies. *Brain*. 2013;136(12):3625-33.
102. Yonekawa T, Nishino I. Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):280-7.
103. Brockington M, Brown SC, Lampe A, Yuva Y, Feng L, Jimenez-Mallebrera C, et al. Prenatal diagnosis of Ullrich congenital muscular dystrophy using haplotype analysis and collagen VI immunocytochemistry. *Prenat Diagn*. 2004;24(6):440-4.
104. Chernorudskiy A, Varone E, Colombo SF, Fumagalli S, Cagnotto A, Cattaneo A, et al. Selenoprotein N is an endoplasmic reticulum calcium sensor that links luminal calcium levels to a redox activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(35):21288-98.
105. Silwal A, Sarkozy A, Scoto M, Ridout D, Schmidt A, Laverty A, et al. Selenoprotein N-related myopathy: a retrospective natural history study to guide clinical trials. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2288-96.
106. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, Jeannet PY, Colomer J, Clarke NF, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2008;64(2):177-86.
107. Ben Yaou R, Yun P, Dabaj I, Norato G, Donkervoort S, Xiong H, et al. International retrospective natural history study of LMNA-related congenital muscular dystrophy. *Brain Commun*. 2021;3(3):fcab075.
108. Nishino I, Kobayashi O, Goto Y, Kurihara M, Kumagai K, Fujita T, et al. A new congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities. *Muscle Nerve*. 1998;21(1):40-7.
109. Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet*. 2011;88(6):845-51.
110. Megaconial congenital muscular dystrophy [Internet] [cited 2022 January 29]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=280671](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=280671).
111. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17(9):689-701.
112. Friedman SD, Shaw DW, Ishak G, Gropman AL, Saneto RP. The use of neuroimaging in the diagnosis of mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev*. 2010;16(2):129-35.



113. Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, McFarland R, Turnbull DM. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord*. 2004;14(4):237-45.
114. Van den Hout HM, Hop W, Van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112(2):332-40.
115. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160c(1):59-68.
116. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267-88.
117. Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, Cooper A, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008;93(3):275-81.
118. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. Pompe disease: literature review and case series. *Neurol Clin*. 2014;32(3):751-76.
119. Khattak ZE, Ashraf M. McArdle Disease [Internet] 2022 [cited 2022 January 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560785/>.
120. Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, Martín MA, Andreu AL, Arenas J. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(10):568-77.
121. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(3):322-8.
122. Angelini C, Pennisi E, Missaglia S, Taviani D. Metabolic lipid muscle disorders: biomarkers and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1-15.
123. Martín MA, Rubio JC, del Hoyo P, García A, Bustos F, Campos Y, et al. Identification of novel mutations in Spanish patients with muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Hum Mutat*. 2000;15(6):579-80.
124. Goodman SI, Bemelen KF, Frerman FE. Human cDNA encoding ETF dehydrogenase (ETF:ubiquinone oxido-reductase), and mutations in glutaric acidemia type II. *Prog Clin Biol Res*. 1992;375:567-72.
125. Gempel K, Topaloglu H, Talim B, Schneiderat P, Schoser BG, Hans VH, et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain*. 2007;130(Pt 8):2037-44.
126. Henriques BJ, Rodrigues JV, Olsen RK, Bross P, Gomes CM. Role of flavinylation in a mild variant of multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency: a molecular rationale for the effects of riboflavin supplementation. *J Biol Chem*. 2009;284(7):4222-9.
127. Olsen RK, Olpin SE, Andresen BS, Miedzybrodzka ZH, Pourfarzam M, Merinero B, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency. *Brain*. 2007;130(Pt 8):2045-54.

128. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat.* 2000;15(3):228-37.
129. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. 93rd ENMC international workshop: non-5q-spinal muscular atrophies (SMA) - clinical picture (6-8 April 2001, Naarden, The Netherlands). *Neuromuscul Disord.* 2003;13(2):179-83.
130. Crawford TO, Paushkin SV, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS, et al. Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PloS One.* 2012;7(4):e33572.
131. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2021;37:100878.
132. Cai C, Anthony DC, Pytel P. A pattern-based approach to the interpretation of skeletal muscle biopsies. *Mod Pathol.* 2019;32(4):462-83.
133. Arnold WD, Flanigan KM. A practical approach to molecular diagnostic testing in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(3):589-608.
134. Darras BT. Non-5q spinal muscular atrophies: the alphanumeric soup thickens. *Neurology.* 2011;77(4):312-4.
135. Adams L. Motor neuron disease: Nusinersen potentially effective in SMA. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(2):66.
136. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-22.
137. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955-64.
138. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1734-47.
139. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995–1998: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):300-5.
140. Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Shamiyeh E, Abbott K, Mendez EP, et al. History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Research Registry. *Arthritis Rheum.* 2005;53(2):166-72.
141. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J Autoimmun.* 2017;84:55-64.
142. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):267-81.
143. Wedderburn LR, Varsani H, Li CK, Newton KR, Amato AA, Banwell B, et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in

- patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1192-201.
144. Varsani H, Charman SC, Li CK, Marie SK, Amato AA, Banwell B, et al. Validation of a score tool for measurement of histological severity in juvenile dermatomyositis and association with clinical severity of disease. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):204-10.
  145. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;20(4):21.
  146. Miller S, Shevell M, Silver K, Kramer M. The diagnostic yield of the nerve–muscle skin biopsy in paediatric neurology practice. *Pediatr Rehabil.* 1998;2(2):95-100.
  147. Chang XZ, Zhou JY, Yuan Y, Wu Y, Li YX, Zhang W, et al. [Diagnostic value of muscle, sural nerve and skin biopsies in childhood neuromuscular disorders]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2006;44(12):909-12.
  148. Jamshidi R, Harrison MR, Lee H, Nobuhara KK, Farmer DL. Indication for pediatric muscle biopsy determines usefulness. *J Pediatr Surg.* 2008;43(12):2199-201.
  149. Skram MK, Gulati S, Larsson E, Lindal S, Torp SH. Muscle biopsies in children--an evaluation of histopathology and clinical value during a 5-year period. *Ups J Med Sci.* 2009;114(1):41-5.
  150. Diniz G, Yıldırım HT, Ünalp A, Barutçuoğlu M, Güzel O, Polat M, et al. The evaluation of muscle biopsy findings in children with neuromuscular disorders. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi.* 2012;2(2):62-7.
  151. Nilipor Y, Shariatmadari F, Abdollah Gorji F, Rouzrokh M, Ghofrani M, Karimzadeh P, et al. Evaluation of one hundred pediatric muscle biopsies during a 2-year period in mofid children and toos hospitals. *Iran J Child Neurol.* 2013;7(2):17-21.
  152. Cuisset JM, Maurage CA, Carpentier A, Briand G, Thévenon A, Rouaix N, et al. [Muscle biopsy in children: Usefulness in 2012]. *Rev Neurol (Paris).* 2013;169(8-9):632-9.
  153. Gibreel WO, Selcen D, Zeidan MM, Ishitani MB, Moir CR, Zarroug AE. Safety and yield of muscle biopsy in pediatric patients in the modern era. *J Pediatr Surg.* 2014;49(9):1429-32.
  154. Pant I, Chaturvedi S, Bala K, Kushwaha S. Muscle histopathology in today's era of molecular genetics: role and limitations. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(4):398.
  155. Cotta A, Paim JF, Carvalho E, da-Cunha-Júnior AL, Navarro MM, Valicek J, et al. The relative frequency of common neuromuscular diagnoses in a reference center. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75:789-95.
  156. Thavorntanaburt S, Tanboon J, Likasitwattanakul S, Sangruchi T, Nishino I, Ngercham M, et al. Impact of muscle biopsy on diagnosis and management of children with neuromuscular diseases: A 10-year retrospective critical review. *J Pediatr Surg.* 2018;53(3):489-92.
  157. Sujka JA, Le N, Sobrino J, Benedict LA, Rentea R, Alemayehu H, et al. Does muscle biopsy change the treatment of pediatric muscular disease? *Pediatr Surg Int.* 2018;34(7):797-801.

158. Yang K, Iannaccone S, Burkhalter LS, Reisch J, Cai C, Schindel D. Role of Nerve and Muscle Biopsies in Pediatric Patients in the Era of Genetic Testing. *J Surg Res.* 2019;243:27-32.
159. Grenho-Rodrigues S, Silva D, Machado M, Roque R, Pimentel J. Diagnostic yield of muscle biopsies in pediatric population: a tertiary center experience. *Rev Neurol.* 2021;72(8):283-7.
160. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:435-48.
161. D'Angelo MG, Bresolin N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2006;34(1):16-33.
162. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması [Internet] Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2018 [Available from: [http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf)].
163. Family Code [Internet] Texas: Texas Constitution and Statutes; 1997 [Available from: <https://statutes.capitol.texas.gov/Docs/SDocs/familycode.pdf>].
164. Veneruso M, Fiorillo C, Broda P, Baratto S, Traverso M, Donati A, et al. The Role of Muscle Biopsy in Diagnostic Process of Infant Hypotonia: From Clinical Classification to the Genetic Outcome. *Front Neurol.* 2021;12(1725).
165. Walters J, Baborie A. Muscle biopsy: what and why and when? *Pract Neurol.* 2020;20(5):385-95.
166. Albayrak E. Çocukluk çağında kas biyopsileri – klinik ve patolojik bulguların retrospektif değerlendirmesi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2014.
167. Talim B, Akcoren Z, Halilolu G, Orhan D, Gucer S, Kale G, et al. Frequency of different forms of congenital muscular dystrophies in a referral center. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(9):735.
168. Ge L, Zhang C, Wang Z, Chan SHS, Zhu W, Han C, et al. Congenital muscular dystrophies in China. *Clin Genet.* 2019;96(3):207-15.
169. Graziano A, Bianco F, D'Amico A, Moroni I, Messina S, Bruno C, et al. Prevalence of congenital muscular dystrophy in Italy. *Neurology.* 2015;84(9):904-11.
170. Sframeli M, Sarkozy A, Bertoli M, Astrea G, Hudson J, Scoto M, et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(9):793-803.
171. Jones KJ, Morgan G, Johnston H, Tobias V, Ouvrier RA, Wilkinson I, et al. The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet.* 2001;38(10):649-57.
172. Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol.* 2012;72(1):9-17.
173. Na S-J, Kim W-J, Kim SM, Lee KO, Yoon B, Choi Y-C. Clinical, immunohistochemical, Western blot, and genetic analysis in dystrophinopathy. *J Clin Neurosci.* 2013;20(8):1099-105.

174. Kim MJ, Im Cho S, Chae J-H, Lim BC, Lee J-S, Lee SJ, et al. Pitfalls of multiple ligation-dependent probe amplifications in detecting DMD exon deletions or duplications. *J Mol Diagn.* 2016;18(2):253-9.
175. Sbiti A, El Kerch F, Sefiani A. Analysis of Dystrophin Gene Deletions by Multiplex PCR in Moroccan Patients. *J Biomed Biotechnol.* 2002;2(3):158-60.
176. Lalic T, Vossen RHAM, Coffa J, Schouten JP, Guc-Scekic M, Radivojevic D, et al. Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(11):1231-4.
177. Wang D, Gao M, Zhang K, Jin R, Lv Y, Liu Y, et al. Molecular Genetics Analysis of 70 Chinese Families With Muscular Dystrophy Using Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification and Next-Generation Sequencing. *Front Pharmacol.* 2019;10(814).
178. Esposito G, Ruggiero R, Savarese M, Savarese G, Tremolaterra MR, Salvatore F, et al. Prenatal molecular diagnosis of inherited neuromuscular diseases: Duchenne/Becker muscular dystrophy, myotonic dystrophy type 1 and spinal muscular atrophy. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(12):2239-45.
179. Natera-de Benito D, Ortez C, Jou C, Jimenez-Mallebrera C, Codina A, Carrera-García L, et al. The Phenotype and Genotype of Congenital Myopathies Based on a Large Pediatric Cohort. *Pediatr Neurol.* 2021;115:50-65.
180. Nonaka I. Clinical and pathologic aspects of congenital myopathies. *Neurol J Southeast Asia.* 2001;6:99-106.
181. Huang K, Bi F-F, Yang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Congenital Myopathy. *Front Neurol.* 2021;12(1959).
182. Eom S, Lee Y-M. Long-term Developmental Trends of Pediatric Mitochondrial Diseases: The Five Stages of Developmental Decline. *Front Neurol.* 2017;8(208).
183. Ticci C, Sicca F, Ardisson A, Bertini E, Carelli V, Diodato D, et al. Mitochondrial epilepsy: a cross-sectional nationwide Italian survey. *Neurogenetics.* 2020;21(2):87-96.
184. Hu C, Li X, Zhao L, Shi Y, Zhou S, Wang Y. Clinical Profile and Outcome of Pediatric Mitochondrial Myopathy in China. *Front Neurol.* 2020;11(1000).
185. Debray FG, Mitchell GA, Allard P, Robinson BH, Hanley JA, Lambert M. Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem.* 2007;53(5):916-21.
186. Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH, Hakonen AH, Sevastianova K, Korpela M, et al. FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):806-18.
187. Nilipor Y, Karimzadeh P, Nafissi S, Taghdiri MM, Saneifard H, Shakiba M, et al. Clinical and pathological features of lipid storage myopathy; a retrospective study of a large group from Iran. *Int Clin Neurosci J.* 2021;8(1):26-9.
188. Rudnik-Schöneborn S, Lützenrath S, Borkowska J, Karwanska A, Hausmanowa-Petrusewicz I, Zerres K. Analysis of Creatine Kinase Activity in 504 Patients with

- Proximal Spinal Muscular Atrophy Types I–III from the Point of View of Progression and Severity. *Eur Neurol.* 1998;39(3):154-62.
189. Russell JW, Afifi AK, Ross MA. Predictive value of electromyography in diagnosis and prognosis of the hypotonic infant. *J Child Neurol.* 1992;7(4):387-91.
  190. Sag E, Demir S, Bilginer Y, Talim B, Haliloglu G, Topaloglu H, et al. Clinical features, muscle biopsy scores, myositis specific antibody profiles and outcome in juvenile dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):95-100.
  191. Vasta I, Kinali M, Messina S, Guzzetta A, Kapellou O, Manzur A, et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr.* 2005;146(1):73-9.
  192. Serdaroglu E, Haliloglu G, Talim B, Yigit S, Yurdakok M, Topaloğlu H. Etiological yield of muscle biopsy in the newborn period. *Neuromuscul Disord.* 2015;25:S286.
  193. Goutman SA, Prayson RA. Role of repeat skeletal muscle biopsy: how useful is it? *Muscle Nerve.* 2013;47(6):835-9.
  194. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology.* 2006;66(10):1585-7.
  195. Migita R. Etiology and evaluation of the child with weakness UpToDate [Internet] [updated Aug 3, 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-the-child-with-weakness>.
  196. Abraham A, Katzberg HD, Lovblom LE, Bril V. European Federation of Neurological Societies cutoff values significantly reduce creatine kinase sensitivity for diagnosing neuromuscular disorders. *Muscle Nerve.* 2019;60(6):748-52.
  197. Constantinides VC, Papahatzaki MM, Papadimas GK, Karandreas N, Zambelis T, Kokotis P, et al. Diagnostic accuracy of muscle biopsy and electromyography in 123 patients with neuromuscular disorders. *In Vivo.* 2018;32(6):1647-52.
  198. Hafner P, Phadke R, Manzur A, Smith R, Jaiser S, Schutz P, et al. Electromyography and muscle biopsy in paediatric neuromuscular disorders – Evaluation of current practice and literature review. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(1):14-20.
  199. Chae JH, Vasta V, Cho A, Lim BC, Zhang Q, Eun SH, et al. Utility of next generation sequencing in genetic diagnosis of early onset neuromuscular disorders. *J Med Genet.* 2015;52(3):208-16.
  200. Börklü-Yücel E, Demiriz Ç, Avcı Ş, Vanlı-Yavuz EN, Eraslan S, Oflazer P, et al. Clinical exome sequencing in neuromuscular diseases: an experience from Turkey. *Neurol Sci.* 2020;41(8):2157-64.