

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KAS BİYOPSİLERİ – KLİNİK VE
PATOLOJİK BULGULARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

Dr. Eda ALBAYRAK

**ANKARA
2014**

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA KAS BİYOPSİLERİ – KLİNİK VE
PATOLOJİK BULGULARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Dr. Eda ALBAYRAK

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. BERİL TALİM

ANKARA
2014

TEŐEKKÖR

Eđitim hayatıma baŐladıđım ilk günden itibaren yoluma çıkan, ışık olup geleceğimi aydınlatan, vizyonumu genişleten, üzerimde emeği, desteği, sevgisi olan, daha iyisi için cesaretlendiren, bana her daim inanan başta sevgili annem, babam ve birbirinden değerli hocalarım olmak üzere herkese... Sonsuz saygı, sevgi ve teŐekkürlerimle...

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kas biyopsisi nöromusküler hastalığı olan çocukların araştırılmasında önemli bir tanı aracıdır. Çocukluk dönemi kas hastalıklarının klinik ve histopatolojik özelliklerini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı pediatrik patoloji ünitesinde değerlendirilen kas biyopsilerinin klinik ve histopatolojik profilini incelemek ve klinik ön tanı ile histopatolojik tanı arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Patoloji ünitesinde, 2003-2012 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde değerlendirilen kas biyopsilerini inceleyen bir retrospektif çalışmadır. Klinik olarak nöromusküler hastalık düşünülerek tanısal amaçlı kas biyopsisi yapılan çocuk hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verileri, patoloji ünitesi veri tabanından elde edilen biyopsi raporlarındaki bilgiler doğrultusunda retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 3417 kas biyopsisi değerlendirildi. Verilerimize göre, vakaların 1246'sı (%36,5) kız, 2171'i (%63,5) erkekti, erkek/kız oranı 1,74:1, ortalama yaş 5,3 bulundu (2 gün – 18 yaş). Anne-baba arasında akrabalık oranı %62,2 idi ve vakaların %57,2'sinde aile öyküsü mevcuttu. En sık saptanan histopatolojik tanı musküler distrofilerdi (%27,9) ve bunu sırasıyla miyopatiler (%8,1), mitokondriyal hastalıklar (%3,2), metabolik hastalıklar (%2,8), spinal musküler atrofi (SMA) – denervasyon (%2,5), konjenital miyopatiler (%1,8) ve inflamatuvar miyopatiler (%0,7) izlemekteydi. Vakaların %21,4'ünde biyopside patolojik bulgu saptanmamıştı, %14,9'u ise spesifik olmayan değişiklikler gösteriyordu. Klinik ön tanı ile histopatolojik tanı, hastaların 1386'sında (%40,6) uyumluydu.

Sonuç: Kas biyopsisinin tanısal değeri yeni gelişmeler ışığında yeniden değerlendirildiğinde önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kas biyopsisi, histopatoloji, çocukluk çağı, nöromusküler hastalık

ABSTRACT

Background and Objective: Muscle biopsy is an important diagnostic tool in the investigation of children with neuromuscular disorders. The studies considering the clinical and histopathological features of childhood muscle disease are few in the literature. The aim of this study was to examine the clinical and histopathological profile of childhood muscle biopsies evaluated at our pathology unit and investigate the correlation between clinical and histopathological diagnoses.

Methods: This is a retrospective, single center study including muscle biopsies which were evaluated within 10 years, from 2003 to 2012, at the Hacettepe University Faculty of Medicine, İhsan Doğramacı Children's Hospital Pediatric Pathology Unit. We reviewed the demographic, clinical, laboratory and histological data of muscle biopsies of the patients, using the information from the biopsy reports obtained from our pathology unit database.

Results: 3417 muscle biopsy were evaluated in our study. There were 1246 (36,5%) female and 2171 (63,5%) males, the overall male/female ratio was 1,74:1. The mean age of the patients was 5,3 years (2 days – 18 years). Consanguinity rate was 62,2% and 57,2% had a positive family history. Muscular dystrophies (27,9%) were the most frequent histopathological diagnosis, followed by myopathies (8,1%), mitochondrial diseases (3,2%), metabolic myopathies (2,8%), Spinal muscular atrophy (SMA) – denervation (2,5%), congenital myopathies (1,8%) and inflammatory myopathies (0,7%), respectively. 21,4% of our cases had normal muscle biopsy findings and 14,9% had non-specific histopathological changes. Clinical diagnosis was compatible with histopathological diagnosis in 1386 (40,6%) patients.

Conclusions: The diagnostic value of muscle biopsy remains significant when re-evaluated in the light of new developments.

Keywords: Muscle biopsy, histopathology, childhood, neuromuscular disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kas Fizyolojisi	2
2.2. Kas Biyopsisi	6
2.3. Nöromusküler Hastalıklara Yaklaşım	11
2.4. Musküler Distrofiler	14
2.4.1 Distrofinopatiler	15
2.4.2. Konjenital musküler distrofiler	19
2.4.3. Limb girdle musküler distrofiler (LGMD)	26
2.4.4. Emery-Dreifuss muskuler distrofi (EDMD)	27
2.4.5. Fasioskapulohumeral distrofi	27
2.4.6. Okülofaringeal musküler distrofi	28
2.4.7. Miyotonik distrofiler	30
2.5. Konjenital Miyopatiler	34
2.5.1. Nemalin miyopatisi	37
2.5.2 Kor miyopatiler	38
2.5.3. Sentronükleer (miyotübüler) miyopati	40
2.5.4. Konjenital fiber tip disproporsiyon	40
2.6. Metabolik Miyopatiler	40
2.6.1. Glikojen depo hastalıkları (GDH)	41

2.6.2. Lipid metabolizması bozuklukları	44
2.6.3. Mitokondriyal miyopatiler	46
2.7. İnflamatuar Miyopatiler	48
2.7.1. Dermatomyozit	48
2.7.2. Polimiyozit	49
2.8. Spinal Muskuler Atrofi	49
3. HASTALAR VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
7- KAYNAKLAR	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

Alfa DG	: Alfa distroglukan
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BMD	: Becker musküler distrofi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CK	: Kreatin kinaz
CHKB	: Kolin kinaz beta
COX	: Sitokrom-c-oksidad
COL6A1	: Kollajen 6 alfa 1
COL6A2	: Kollajen 6 alfa 2
COL6A3	: Kollajen 6 alfa 3
DA	: Diaçil gliserol
DAG	: Diaçil gliserid
DAG1	: Distroglukan
DKMP	: Dilate kardiyomiyopati
DMD	: Duchenne musküler distrofi
DMP3	: Dolikol P-mannoz
DM	: Myotonik distrofi
DM1	: Klasik miyotonik distrofi
DMK	: Miyotonin protein kinaz
EMG	: Elektromiyografi
FKMD	: Fukuyama konjenital musküler distrofi
FKRP	: Fukutin ilişkili protein
GDH	: Glikojen depo hastalığı
HKMP	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HE	: Hematoksilen-eozin
ISPD	: İzoprenoid sentaz domain
KMD	: Konjenital musküler distrofi
KMP	: Kardiyomiyopati
LAMA2	: Laminin alfa 2
LGMD	: Limb girdle musküler distrofi
MD	: Musküler distrofi

MEBD	: Kas-göz-beyin hastalığı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi
MÜP	: Motor ünite potansiyeli
NADH-TR	: Nikotinamid adenin dinükleotid-tetrazolyum redüktaz
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
ORO	: Oil-Red-O
PAS	: Periodik asit Schiff
Pmt	: Fosfolipid n-metil transferaz
POMGnT1	: Protein O mannoz beta 1-2 n-asetil glikoz aminil transferaz
POMT1	: Protein O mannozil glikan transferaz 1
POMT2	: Protein O mannozil glikan transferaz 2
RyR1	: Ryanodin reseptörü tip 1
SEPN1	: Selenoprotein N
SDH	: Süksinat dehidrogenaz
SMA	: Spinal musküler atrofi
SMN	: Survival motor nöron
SSS	: Santral sinir sistemi
USG	: Ultrasonografi
WWS	: Walker Warburg Sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İskelet kasının şematizasyonu	3
Şekil 2.2. Kas lifinin şematizasyonu	4
Şekil 2.3. Motor ünite	5
Şekil 2.4. Sinir-kas kavşağı	6
Şekil 2.5. Distrofin-glikoprotein kompleksi	15
Şekil 4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	53
Şekil 4.2. Semptom ve bulguların dağılımı	54
Şekil 4.3. Kas biyopsilerinin histopatolojik tanılara göre dağılımı	55
Şekil 4.4. Hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı	56
Şekil 4.5. Musküler distrofilerin alt gruplarına göre dağılımı	58
Şekil 4.6. Konjenital miyopatilerin alt gruplarına göre dağılımı	60
Şekil 4.7. Metabolik miyopatilerin dağılımı	63

RESİMLER

Resim 2.1.	Kasın normal yapısı	8
Resim 2.2.	Kas biyopsisinde spinal musküler atrofi ile uyumlu kronik denervasyon bulguları	11
Resim 2.3.	Kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler	11
Resim 2.4.	Gastrokinemius hipertrofisi	16
Resim 2.5.	Kas dokusunda distrofik değişiklikler	17
Resim 2.6.	Distrofinopati	18
Resim 2.7.	İmmünfloresan incelemede alfa-distroglukan eksikliğiyle uyumlu kas biyopsisi	20
Resim 2.8.	KMD-mitokondriyal tip (Megakonial KMD)	26
Resim 2.9.	Distrofilerin farklı tiplerinde kas tutulumu	29
Resim 2.10.	Nemalin miyopatisi	38
Resim 2.11.	Santral kor hastalığı	39
Resim 2.12.	Pompe hastalığı	42
Resim 2.13.	Lipid birikimi	45
Resim 2.14.	Mitokondriyal miyopatide biyopsi bulguları	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Kas lifinin yapısal elemanları	3
Tablo 2.2.	Musküler distrofilerin sınıflaması	31
Tablo 2.3.	Konjenital miyopatiler	36
Tablo 2.4.	En yaygın görülen mitokondriyal miyopatiler	48
Tablo 4.1.	Hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı	56
Tablo 4.2.	Ön tanı-histopatolojik tanı uyumu	66
Tablo 4.3.	Mitokondriyal hastalık kriterleri	80

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında görülen nöromusküler hastalıkların çoğu genetik geçişli, erken başlangıçlı ve ilerleyici seyirli hastalıklar olup zamanında doğru tanı konulması, tedavinin yönlendirilmesi, hastaların takibi ve aileye verilecek genetik danışmanlık açısından önemlidir. Bu hastalıkların birçoğunda kas biyopsisi tanısal açıdan önemlidir. Histopatolojik inceleme bazı hastalıklarda kesin tanı verirken, bazı durumlarda ise kesin tanı için gerekli ileri tetkikleri yönlendirerek veya ayırıcı tanıda yer alan bazı hastalıkları dışlayarak tanıya katkı sağlamaktadır. Bilgilerin her geçen gün artması ve gelişen teknolojiyle birlikte hastalıkları araştırmada yeni teknikler ve moleküler çalışmalar gittikçe önem ve yaygınlık kazanmıştır. Ancak kas biyopsisinin tanısal değeri, yeni gelişmeler ışığında yeniden değerlendirildiğinde önemini korumakta ve sık başvuru alan kesin ya da yardımcı tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Uygun şekilde alınan ve incelenen bir kas biyopsisi çok önemli bilgiler sağlayabilir.

Kas biyopsisinden doğru sonuç almak ve tanısal değerini arttırmak için, hasta seçimi (şikayet, bulgular, özgeçmiş, aile öyküsü, laboratuvar incelemeleri), biyopsi alınacak kasın seçimi, biyopsi tekniği, biyopsi materyalinin uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılması, teknik olarak bu konuda donanımlı özel bir laboratuvarda incelenmesi ve deneyimli hekimlerce değerlendirilmesi önemlidir. Histopatolojik değerlendirmede, uygun teknik ve yöntemlerin yanı sıra, bulguların yorumlanmasında klinik-patolojik korelasyon, klinisyen ve patolog arasında iletişim ve bilgi alışverişi önemlidir. Böylece hastaya özel ek incelemeler de planlanabilir.

Literatürde referans merkezlerinde değerlendirilen çocukluk dönemi kas hastalıklarının genel klinik ve histopatolojik özelliklerini irdeleyen çalışmalar az sayıdadır. Amacımız son 10 yılda pediatrik patoloji ünitesinde incelenen kas biyopsilerini değerlendirerek, vakaların klinik ve histopatolojik özelliklerini belirlemek, tanılara göre hastalıkların sıklığını ortaya koymak, klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular arasındaki korelasyonu araştırmaktır. Böylelikle çocukluk çağında kas biyopsisinin nöromusküler hastalıkların tanısındaki yerini ve tanısal değerini belirleyerek, kas biyopsilerinin panoramasını ortaya koyup, kas hastalıklarının değerlendirilmesinde farkındalık yaratmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kas Fizyolojisi

Vücutun yaklaşık %40'ı çizgili kas, %10'u düz kastan oluşmaktadır.

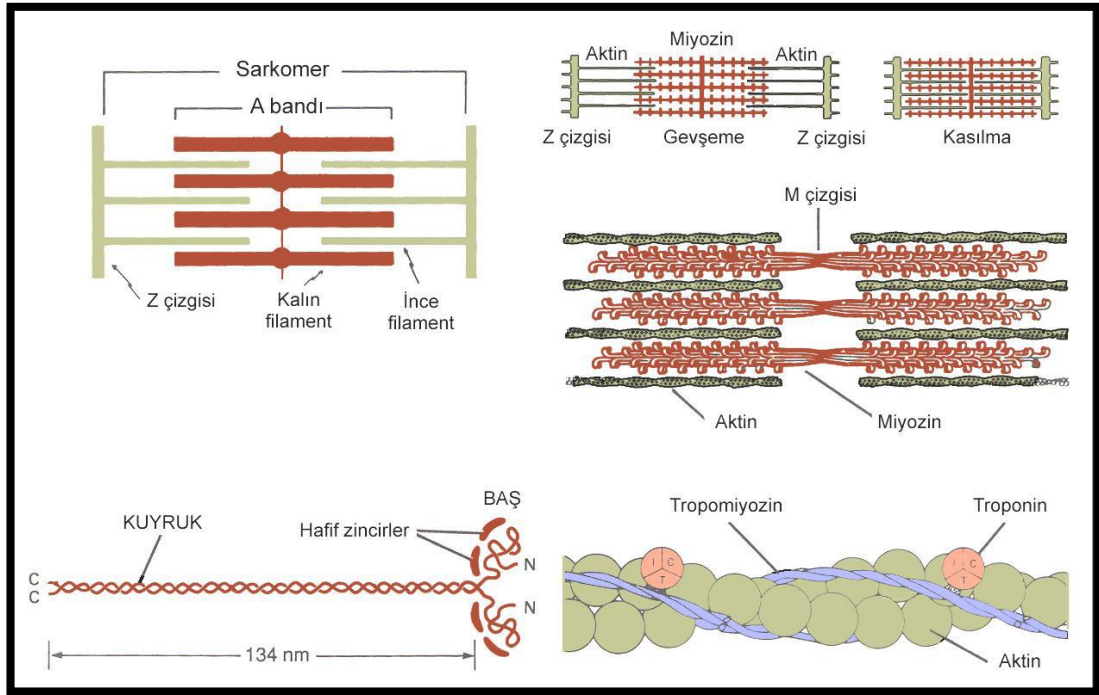
İnsan vücudunda üç tip kas vardır:

- İskelet kası
- Kalp kası
- Düz kas

Kas hücreleri kasılma yeteneğine sahiptir. İskelet kaslarının kasılıp gevşemesi konuşma, yazma, yürüme, koşma gibi istemli hareketlerin yapılmasını sağlar. Burada başlıca iskelet kaslarının işlevi üzerinde durulacaktır.

İskelet Kası

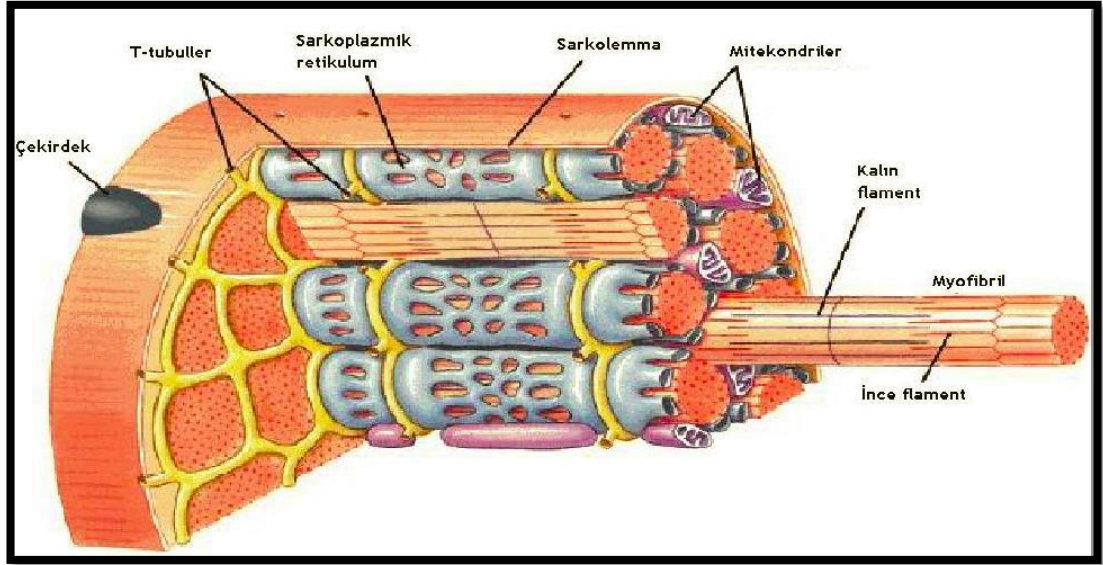
İskelet kasları, kemik ve eklemlerle birlikte hareket etmemizi sağlamaktadır. Çizgili kas hücreleri diğer kas hücrelerinden daha uzundur ve istemli kontrolümüz altındadır. Her bir çizgili kas lifi çok sayıda miyofibril içerir (Kas lifinin yapısal elemanları için bkz. tablo 2. 1, şekil 2. 1 ve şekil 2. 2). Miyofibriller kasın kasılmasını sağlayan yapılardır. Her bir miyofibril yaklaşık 3000 aktin filament ve 1500 miyozin filamentinin bir araya gelmesinden oluşur. Aktin ve miyozinler yan yana ardışık bir düzen içinde sıralanarak "çizgili" görüntüyü oluştururlar. Bunlar kas kasılmasından sorumlu olan büyük polimerize proteinlerdir. Miyozin ve aktin arasındaki yanyana ilişkiyi *titin* adı verilen filamentöz molekül sağlar. Miyozinlerden meydana gelen koyu renkli, kalın bant "**A**" *bandı*, aktinlerden meydana gelen açık renkli, ince bant "**I**" *bandı* adını alır. "**I**" bandının ortasında koyu renkli bir "**Z**" *çizgisi* bulunur. Ardışık iki "**Z**" çizgisinin arasında kalan bölgeye "**sarkomer**" adı verilir. "**A**" bandının ortasında "**M**" *çizgisi* bulunur (Şekil 2. 1 ve şekil 2. 2). M çizgisi birbirine tutunmuş olan miyozin proteinlerinin tam orta hattında tutunma bölgelerine denk gelir (1).



Şekil 2. 1. İskelet kasının şematizasyonu (Guyton A, Hall JE. Skeletal muscle. In: Guyton A, Hall JE (eds). Textbook of Medical Physiology, 11th edition. China, Saunders Elsevier, 2007'den alınmıştır) (1).

Tablo 2. 1. Kas lifinin yapısal elemanları.

Bir Kas Lifinin Yapısı	
Sarkolemma	Kas lifinin hücre membranıdır.
Sarkoplazma	Kas lifinin sitoplazmasıdır.
Sarkoplazmik retikulum	Kas lifinin endoplazmik retikulumudur. Kalsiyum depolar.
T Tübülü	Hücre membranının uzantısıdır, aksiyon potansiyelinin hızlı yayılmasını sağlar.
Miyofibril	Her kas lifi birkaç yüz/bin miyofibrilden oluşur. Miyofibrillerde de aktin ve miyozin proteinleri bulunur.
Sarkomer	İki Z çizgisi arasında kalan ve bir A bandını içeren birim, her miyofibril birçok sarkomerdan oluşur.



Şekil 2. 2. Kas lifinin şematizasyonu (Marieb NE, Skeletal muscle. Essentials of Human Anatomy and Physiology [electronic resource]. 7th edition. San Francisco, Benjamin Cummings, 2003'den alınmıştır) (2).

Aktin filamenti üç protein bileşeninden oluşan bir komplekstir: **aktin, tropomiyozin ve troponin**. *Tropomiyozin*, *F- aktin* sarmalının etrafına spiral olarak sarılmıştır (Şekil 2. 1). Dinlenme durumunda tropomiyozin molekülleri, aktin ipliklerinin aktif bölgelerini kapatarak aktin ile miyozin arasında kasılmaya neden olacak çekimi engeller. Tropomiyozin molekülünün bir ucuna tutunmuş olan troponin, birbirine zayıf bağlı üç alt birimden oluşmuş bir komplekstir (1).

Troponin I aktin, *Troponin T* tropomiyozin, *Troponin C* ise Ca^{+2} iyonları için yüksek afiniteye sahiptir. Bu kompleksin tropomiyozini aktine bağladığı düşünülmektedir (1).

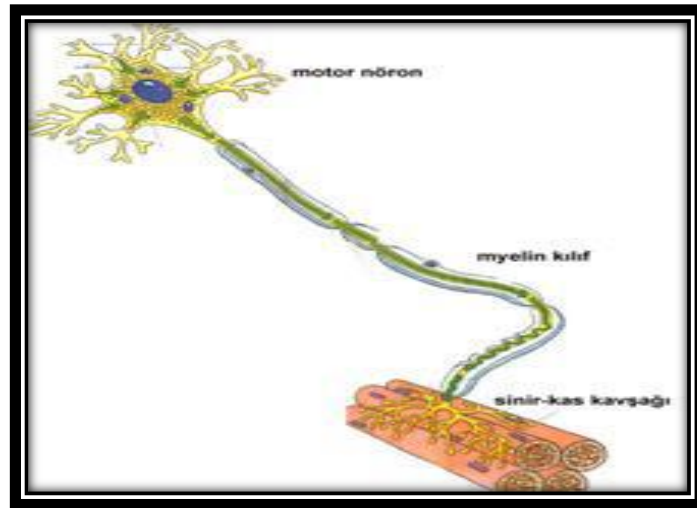
Miyozin molekülü **iki ağır zincir** ile **dört hafif zincir** olmak üzere altı polipeptit zincirinden oluşur. Bu zincirlerden her birinin bir ucu karşılıklı kıvrılarak **miyozin başı** denilen globüler polipeptit yapıyı meydana getirir (Şekil 2. 1).

Miyozin başı, kas kasılmasında **ATPaz enzimi** olarak fonksiyon görür. Bu özellik ATP'nin yıkılmasını ve yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilen enerjinin kasılma eylemi için kullanılmasını sağlar (1).

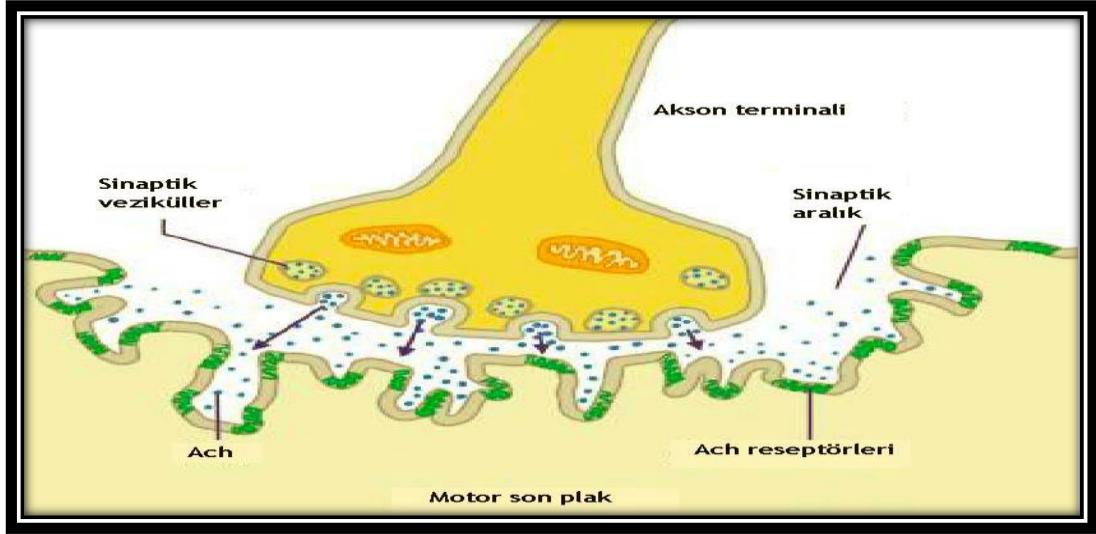
Beyin duyu organlarından gelen bilgileri alır, değerlendirir ve tepki olarak vücudun hareket edip etmeyeceğini belirler. Hareket gerekiyorsa sinirler aracılığıyla kaslara mesaj gönderilir, hareket başlatılır.

İskelet kası lifleri kendilerine sinirler aracılığı ile bir uyarı gelmediği sürece kasılmazlar. İskelet kasının kendi kendine, dışarıdan hiç bir uyarı olmadan kasılabilme yeteneği yoktur. Motor sinir (*alfa motor nöron*), medulla spinalisin ön boynuz bölgesinde yer alır. Aksonu medulla spinalisten çıkar ve iskelet kaslarına gider (Şekil 2. 3). Motor sinirin iskelet kası ile yaptığı bağlantı noktasına *sinir-kas kavşağı* (nöromusküler kavşak) adı verilir (Şekil 2. 4). Burası bir çeşit sinapstır. Alfa motor nöronun aksonu iskelet kasına yaklaştığında pek çok dallanma yapar ve her bir dal ayrı bir iskelet kası hücresi ile bağlantı kurar. Böylece bir motor nörondaki aksiyon potansiyeli pek çok kas hücresinin kasılması ile sonuçlanır. Ancak bir tane kas hücresi sadece bir motor nöron ile bağlantı kurar. Sinir ile kas hücresinin birleşim yerinde (sinaps) rol oynayan iletilici madde (nörotransmitter) *asetil-kolin*dir.

Alfa motor nöronda aksiyon potansiyeli oluştuğunda, motor nöronun akson terminalinden sinir-kas kavşağına asetil-kolin salgınır ve asetil-kolin kas hücresinin membranı (sarkolemma) üzerindeki “*nikotinik*” tipteki asetil-kolin reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma, kas hücrelerinde aksiyon potansiyeli oluşumuna neden olur. Kas hücrelerinde oluşan aksiyon potansiyeli ise kas hücresinin sarkoplazmik retikulumundan Ca^{+2} 'un kas hücresi sitoplazmasına salınımına neden olur. Ca^{+2} kasta kontraksiyonu başlatır (1).



Şekil 2. 3. Motor ünite: Bir motor sinir lifi tarafından inerve edilen kas liflerinin tümüne motor ünite denir (Guyton A, Hall JE. Skeletal muscle. In: Guyton A, Hall JE (eds). Textbook of Medical Physiology, 11th edition. China, Saunders Elsevier, 2007'den alınmıştır) (1).



Şekil 2. 4. Sinir-kas kavşağı (Marieb NE, Skeletal muscle. Essentials of human Anatomy and Physiology [electronic resource]. 7th edition. San Francisco, Benjamin Cummings, 2003'den alınmıştır) (2).

2.2. Kas Biyopsisi

Nöromusküler hastalıkların çoğunda kas biyopsisi tanısal açıdan önemli yer tutmaktadır. Bilgilerin her geçen gün artması ve gelişen teknolojiyle birlikte hastalıkları araştırmada yeni teknikler ve moleküler çalışmalar gittikçe önem ve yaygınlık kazanmaktadır. Kas biyopsisinin tanısal değeri bilimsel gelişmeler ışığında yeniden değerlendirildiğinde hala önemini korumakta ve sık başvuru alan kesin ya da yardımcı tanı aracı olarak kullanılmaktadır (3). Uygun şekilde alınan ve incelenen bir kas biyopsisinden çok önemli bilgiler elde edilebilir (3, 4).

- ⊙ Biyopsiden doğru sonuç almak ve tanısal değerini arttırmak için:
- ✓ Hasta seçimi (şikayet, bulgular, özgeçmiş, aile öyküsü, laboratuvar incelemeleri doğrultusunda)
- ✓ Biyopsi alınacak kasın seçimi
- ✓ Biyopsi tekniği
- ✓ Biyopsi materyalinin uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılması önem taşımaktadır.

Biyopsi Yapılacak Hastanın Seçimi

Dikkatli ve tam bir klinik değerlendirme her zaman en önemli basamaktır. Hastanın yakınması, bulguları, özgeçmiş ve aile öyküsü detaylı olarak araştırılmalı-

dır. Düşünülen tanıya yönelik diğer laboratuvar incelemeleri, bunların kas biyopsisine üstünlüğü ve testlerin öncelik sıralaması imkanlar doğrultusunda yapılmalıdır (3).

Moleküler tetkiklerin giderek önem kazanmasıyla birlikte, spinal kaslar atrofisi (SMA) veya Duchenne kaslar distrofisi (DMD) gibi bazı hastalıklarda biyopsi yapılmadan önce moleküler çalışma ile çoğu hastada moleküler bozukluk gösterilebilmekte ve kesin tanı konabilmektedir. Ancak mutasyonları rutin yöntemlerle gösterilemeyen vakalarda, kesin tanı için histopatolojik incelemeye hala gerek duyulmaktadır (3, 5).

Biyopsi Yapılacak Kasın Seçimi

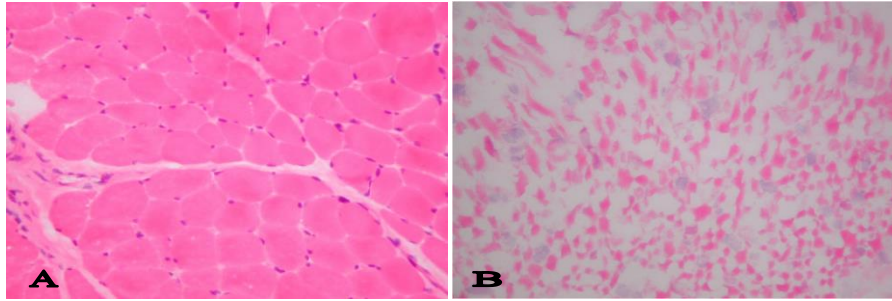
Biyopsi yapılacak kasın seçimi, klinik değerlendirme sonrası etkilenen kas gruplarının belirlenmesine bağlıdır. Çocukluk çağında yaygın kas tutulumu veya proksimal kas güçsüzlüğü olan hastalarda biyopsi için sıklıkla kuadriseps kasının vastus lateralis tercih edilmektedir. Ancak özellikli tutulum durumunda biyopsinin etkilenen kasın alınması, tanısal değerini arttıracaktır (3, 5). Kronik seyirli hastalıklarda etkilenen kaslarda ağır tutulum varsa, kaslarda şiddetli bağ dokusu artışı ve yağ dokusu infiltrasyonu gibi bulguların varlığı altta yatan patolojiyi gölgeleyebilir. Klinik olarak etkilenmeyen ya da hafif etkilenen kaslarda ise tanısal bulgular henüz ortaya çıkmamış olabilir. Ancak bulguların zaman içinde ortaya çıkabileceği ve ilerleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (3). Önemli noktalardan biri de ikincil değişikliklerden etkilenmemesi için yakın zamanda intramusküler enjeksiyon yapılan, travmaya maruz kalan veya elektromiyografi (EMG) incelemesi yapılan bölgelerden biyopsi alınmamasıdır (3-5).

Biyopsi Tekniği

Biyopsi deneyimli kişilerce, dokuya zarar vermeden yapılmalı ve yeterli miktarda doku alınmalıdır (3, 5). Nöromusküler hastalıklarda genel anesteziye bağlı komplikasyon riski yüksek olduğundan, biyopsinin lokal anestezi ile yapılması tercih edilmektedir.

Lokal anestezi yapılırken kasa enjeksiyon yapılmamasına, sadece cilt ve cilt altına uygulanmasına dikkat edilmelidir (3, 5). Histopatolojik incelemeyi olumsuz etkileyecek artefaktlara neden olabileceğinden işlemde koter kullanılmamalı, doku

klemp ile sıkıştırılmamalı ve çok gerilmemelidir (3-5) (Resim 2. 1). Alınan dokunun kas dokusu olduğundan emin olunmalı, fasya veya yağ dokusu olmamasına özen gösterilmelidir. Patolojik bulguların yaygın olmadığı hastalıklarda, bulguları gösteren odakların temsil edilme olasılığını arttıracak ve böylece tanı konulması sağlanacağından alınan doku miktarı yeterli olmalıdır (3, 5). Histopatolojik incelemenin yanı sıra kas dokusundan biyokimyasal ve moleküler tetkiklerin de yapılması gerekebileceğinden, öngörülen vakalarda yeterli büyüklükte doku alınması gereklidir. Biyopsi alındıktan hemen sonra serum fizyolojikle nemlendirilmiş gazlı bez üzerine konulmalıdır (3).



Resim 2. 1. Kasın normal yapısı (A) ve artefaktlı kas dokusu (B), (H&E). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

Biyopsinin Laboratuvara Ulaştırılması

Kas biyopsisi incelemeleri, patoloji laboratuvarlarında yapılan rutin incelemelerden farklılık gösterdiğinden biyopsi materyalinin uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılması önemlidir. Alınan doku formaldehit, alkol, serum fizyolojik vb. solüsyonların içine atılmamalı, serum fizyolojik ile nemlendirilmiş gazlı bez içinde bir petri kutusuna yerleştirilerek en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır (3). Ulaşma süresi 15-20 dakikayı aşacaksa petri kutusunun buz dolu termos içinde taşınması sağlanmalıdır. Transport süresinin uzaması, dokuda hem histolojik artefakta hem de enzimatik aktivitede azalmaya neden olarak sağlıklı değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (3, 5).

Biyopsi istem kağıdı ve/veya hastayla ilgili detaylı klinik bilgi içeren bir epikriz biyopsi materyali ile birlikte laboratuvara gönderilmelidir. Bilgi ön tanıları, hastanın doktorunun adı-soyadı ve iletişim bilgilerini de içermelidir (3).

Laboratuvar İşlemleri

Kas dokusu mutlaka en kısa sürede sıvı nitrojende dondurulmalı, kesitler alındıktan sonra doku derin dondurucuda (-80°C) veya sıvı nitrojende saklanmalıdır. Kas dokusu histopatolojik, biyokimyasal ve moleküler çalışmalar için mutlaka sıvı nitrojende dondurulmalıdır. Elektron mikroskopik inceleme için dokunun bir kısmı glüteraldehid solüsyonuna konulabilir (3).

Dokunun formaldehit solüsyonunda tespit edilerek parafin bloklardan inceleme yapılması sadece inflamatuvar miyopatilerde bazı bulguların daha iyi değerlendirilmesini sağlar. Bunun dışında vereceği bilgiler çok kısıtlıdır ve çoğu hastalığın tanısının konulmasını ve tiplendirilmesini engeller. Bu nedenle, biyopsi tanısız olacağından bazı hastalara ikinci kez kas biyopsisi yapılması gerekmektedir. Bu, istenmeyen ve önlenmesi gereken bir durumdur (3).

Rutin Boyamalar

- ⊙ **Hematoksilen eozin (H&E) boyası:** Dokunun genel yapısını gösterir. Kas lifleri, çekirdekler, yağ ve bağ dokusu, inflamatuvar hücreler, damar ve sinir yapıları değerlendirilebilir.
- ⊙ **Gomori trikrom boyası:** Özellikle mitokondrileri ve nemalin rodları gösterir.
- ⊙ **Periodik asit Schiff (PAS) boyası:** Liflerdeki glikojeni göstermeye yarar.
- ⊙ **Oil-Red-O (ORO) ve Sudan Black boyası:** Liflerdeki lipidi gösterir.
- ⊙ **Nikotinamid adenin dinükleotid-tetrazolyum redüktaz (NADH-TR):** Liflerin içyapısını, mitokondriyal dağılım ve miyofibriller dizilimi gösterir.
- ⊙ **Süksinik dehidrogenaz (SDH):** Mitokondrileri gösterir ve SDH eksikliği olan lifleri belirler.
- ⊙ **Sitokrom-c-oksidad (COX):** Mitokondri ve COX eksikliği olan lifleri gösterir.
- ⊙ **ATPaz:** Liflerin tip dağılımını göstermeye yarar.

Bunların dışında miyofosforilaz, fosfofruktokinaz, asit fosfataz, Congo-red boyaları gibi diğer boyalar bazı durumlarda tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır (3-5).

Biyopsinin Değerlendirilmesi

Kas biyopsisinin konusunda deneyimli kişilerce değerlendirilmesi tanıya ulaşmada önemlidir. Histopatolojik değerlendirmede dokuya ait teknik özelliklerin yanı sıra, bulguların yorumlanmasında klinik-patolojik korelasyon, klinisyen ve patoloğ arasındaki iyi iletişim ve bilgi alışverişi çok önemlidir. Yeterli bilgi sağlandığında belirtilen ön tanımlar ve klinik bulgular ışığında, rutin incelemeler dışında yapılması gereken ek incelemeler de planlanarak tanıya katkı sağlanabilir (3).

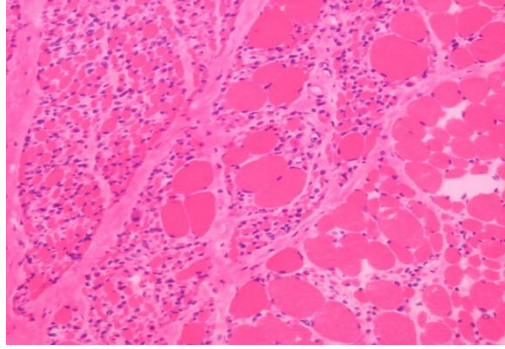
Sıvı nitrojende dondurulmuş ve kas liflerinden enine geçecek şekilde kesitler alınmış çizgili kas dokusunda kas lifleri poligonal, benzer büyüklükte, birbirine yapışık şekildedir ve çekirdekleri sarkolemanın hemen altındadır. Lifleri çevreleyen endomisyal bağ dokusu güçlülükle seçilebilir veya hiç seçilmez, fasiküllerin arasındaki perimisyal bağ dokusu da çok incedir (3, 4) (Resim 2. 1A). Gomori trikrom boyasında mitokondriler çok küçük olarak, güçlülükle seçilir. Lipid boyaları ile küçük noktalar şeklinde boyanma saptanır. Oksidatif enzim boyalarında da mitokondriler küçük olarak seçilmektedir, tüm liflerde homojen boyanma vardır. Tip 1 ve tip 2 liflerin sayısı incelenen kasa göre değişiklik gösterebilir de bu lifler dama tahtası gibi mozaik paternde dağılım gösterir (3-5).

Sarkolemma ilişkili bazı proteinlere (merozin, distrofin, sarkoglikanlar gibi) karşı geliştirilen antikorlarla yapılan immünohistokimyasal boyamalarda, normal olarak tüm liflerde sarkolemanın boyanma gösterdiği saptanır.

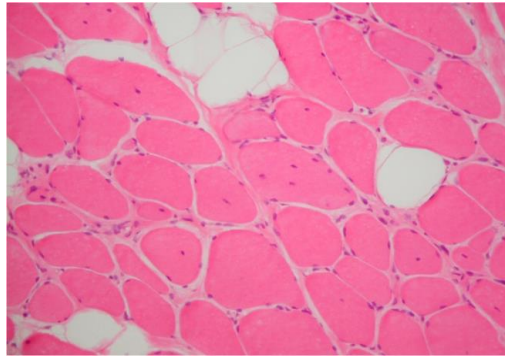
Kas biyopsileri ön boynuz motor nöron hastalıklarında denervasyona ikincil bulgular göstermektedir. Denervasyona uğrayan kas liflerinde atrofi gelişir. Lifler yuvarlak yapısını korur veya köşeli, angüler lifler olarak görülebilir. Çocukluk çağındaki en sık nörojenik kas hastalığı SMA'dır. Bu hastalıkta genellikle yuvarlak atrofik lifler gruplar halinde yerleşim gösterirler, aralarda çoğu zaman gruplar yapan hipertrofik lifler görülmektedir (Resim 2. 2).

Bunların dışında, bazı hastalıklarda kas biyopsisinde lifler arasında hafif çap farkı, nadir internal çekirdek, hafif endomisyal fibrozis ve interstisyel bağ dokusu

artışı gibi spesifik olmayan hafif miyopatik değişiklikler görülmektedir (3-5) (Resim 2. 3).



Resim 2. 2. Kas biyopsisinde spinal musküler atrofi ile uyumlu kronik denervasyon bulguları (H&E). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)



Resim 2. 3. Kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler (H&E). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

Doğru endikasyonla, uygun yerden alınan, yeterli büyüklükteki kas dokusunun güncel teknik donanıma sahip laboratuvarlarda, deneyimli patologlar tarafından incelenmesi ile çocukluk yaş grubunda görülen kas hastalıklarının önemli bir kısmına tanı konması ve/veya ileri tetkiklerin planlanması mümkündür. Sağlıklı bir histopatolojik değerlendirme için bulguların hastaya yönelik klinik bilgiler ışığında yorumlanması önem taşımaktadır (3-5).

2.3. Nöromusküler Hastalıklara Yaklaşım

Bu bölümde, kas biyopsisiyle tanı konulabilen nöromusküler hastalıklar üzerinde durulacaktır.

Motor ünite motor nöron, akson, nöromusküler bileşke ve bu motor nöronun inerve ettiği kas liflerinden oluşur. Kas hastalıkları motor ünitenin bir parçası olan kasların genellikle kalıtsal, ciddi motor kayıplara yol açan, çoğunlukla ilerleyici hastalıklarıdır (6). Özellikle motor nöron hastalıkları ve kas hastalıklarında fizik muayenede derin tendon refleksi genellikle alınmaz veya çok zayıftır. Moro ya da tonik boyun refleksi gibi postural refleksler de alınmayabilir. Duyusal anormallikler nöropatileri düşündürürken, yorgunluğa bağlı güçsüzlükler nöromusküler bileşke hastalıklarını akla getirir. Kas atrofisi olması motor ünite hastalığını düşündürür ancak serebral hipotonilerde de kaslarda atrofi gözlenebilir (6). Atrofinin fasikülasyonlarla birlikte olması denervasyonun güçlü bir göstergesidir ve öncelikle motor nöron hastalığı akla gelmelidir. Yenidoğanlarda ve bebeklerde fasikülasyon sadece dille sınırlı olduğundan normal ağlama ya da spontan hareketler sırasındaki titremelerden ayırt edilmelidir (6, 7).

Öykünün ayrıntılı alınması, başlangıç yaşı, eşlik eden diğer bulguların sorgulanması ve aile öyküsü ya da anne - baba arasında akrabalık olması, kas hastalıklarının tanısında yardımcı olur. Musküler distrofiler miyofibril dejenerasyonunun görüldüğü kalıtsal ve ilerleyici bir grup hastalıktır (7). Miyopatilerde bebeklik döneminde genel hipotoni ve zayıflığın yanı sıra solunum ve beslenme bozuklukları, dismorfik bulgular ve kontraktürler görülebilir. Konjenital ya da kazanılmış kontraktürler hem miyopatik hem de nörojenik hastalıklarda görülebilir (7-9). Miyotoni istemli bir kas grubunun kasılma sonrası gevşemesinde gecikmeyle karakterize bir bulgudur. En sık el, dil ve yüzde gözlenir. Egzersiz intoleransı ve miyalji görülebilir (6, 9). Metabolik miyopatilerde, kas zayıflığının yanı sıra erken bebeklikte hipotoni ve artrogripozis görülebilir. Egzersiz intoleransı, miyalji, miyoglobüri gibi belirti ve bulgulara da sıklıkla rastlanır (9). Kalıtsal olmayan inflamatuvar miyopatilerde, kas güçsüzlüğüyle birlikte miyalji, ateş, yorgunluk, iştahsızlık bazen de deri döküntüsü görülebilir (8, 10). Nöromusküler hastalıkların belirti ve bulguları genellikle sınırlı ve ortak olduğundan, tanı için laboratuvar incelemelerine gerek duyulur.

Kreatinin fosfokinaz (CK): Serum kreatin fosfokinaz düzeyindeki artış iskelet ya da kalp kasındaki yıkımı (nekrozu) gösterir. CK düzeyi EMG ve/veya kas biyopsisi öncesi değerlendirilmelidir. Kas hastalıklarında CK normal, hafif ya da belirgin artmış saptanabilir (7). CK yüksekliği saptanan asemptomatik bireylerin yarısın-

dan fazlasında kas biyopsilerinde anormal bulgular görülmekle birlikte, ancak az bir kısmında musküler distrofi saptanmıştır (11-13). Özellikle egzersiz sonrası normal bireylerde de CK'da artış gözlemlenebilir. Düşmeler, intramusküler enjeksiyon, hematoma ve ilaçların da CK'da artışa neden olabileceği akılda tutulmalıdır (12). Asfiktik yenidoğanlarda 1000 IU/L üzerinde değerlere rastlanabilir. Sağlıklı yenidoğanlarda da ilk 24 saatte CK düzeyi yüksek saptanabilir. Hipotonik bebeklerde CK düzeyinin normal olması kas hastalıklarını dışlamamaktadır. Bazı kas hastalıklarında CK düzeyi normal saptanır. Kas hastalıklarında CK'nın yanı sıra serum transaminazlarında da artış görülebilir (11-13).

Elektromiyografi (EMG): Kasa yerleştirilen bir iğne aracılığıyla kasılmanın tüm fazları incelenir. Denervasyonu miyopatiden ayırdetmekte yararlı olduğu gibi miyotonik durumlarda ve kas-sinir kavşağı hastalıklarında daha özgül yaklaşımlar sağlayabilir. Kas hastalıklarında kısa, düşük amplitüdü, polifazik motor ünite potansiyelleri (MÜP), nöropatilerde ise fasikülasyon, fibrilasyon ve keskin dalgalar gibi denervasyon potansiyelleri ile geniş, uzamış polifazik MÜP'ler görülür. Konjenital miyotonik distrofilerde EMG'de miyotonik deşarj gösterilebilir (7, 14,15).

Kas görüntüleme yöntemleri: Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemler son yıllarda kullanılmaktadır. En yararlı yöntem basit, invaziv olmayan ve en ucuz yöntem olan USG'dir. Ödemli veya distrofik kasların normal kaslardan ayırdedilmesinde özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir yöntemdir. Musküler distrofilerde kasta ekojenite artışı, SMA ve nöropatilerde ise atrofik kaslarda ekojenite artışı ve cilt altı yağ dokuda artış saptanır (7). Biyopsi ve EMG'nin invaziv olması, klinisyenleri yeni arayışlara ittiğinden son zamanlarda kas MRG önem kazanmıştır. Özellikle inflamatuvar miyopatilerin tanısında başvurulmaktadır (8). T2 ağırlıklı yağ dokusu supresyonlu MRG veya kısa tau inversiyon dönüşüm sekansları polimiyozit ve dermatomiyozit görüntülemesinde en duyarlı ve spesifik rutin methodur. MRG kaslarda ödem ve inflamasyonu gösteren ve lokalize eden bir yöntem olarak dikkat çekmektedir (8).

Benzer bulgular distrofilerde de görülmektedir. MRG biyopsi alınacak bölgenin belirlenmesinde yardımcı olabilir ve tüm vücut MRG duyarlı bir şekilde vücutta kas tutulumunun dağılımını görüntüleyebilir. USG MRG'ye göre maliyet etkin bir alternatiftir, kontrast ultrasonografi ile kas vaskülarizasyonu da değerlendirilebilir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) duyarlı bir şekilde artmış kas metabolizmasını saptayabilir (7, 8). Görüldüğü üzere bu görüntüleme yöntemleriyle kas tutulumu, tutulum bölgeleri saptanabilmekte ancak kastaki inflamasyon, ödem, ekojenite artışı, yağ ve bağ dokuda artış gibi spesifik olmayan değişiklikler gösterilebilmekle birlikte kesin tanı konulamamaktadır.

Kardiyak Değerlendirme: Bazı kas hastalıkları kalp tutulumu ile birlikte görülmektedir. Hastalarda kardiyomiyopati ya da iletim bozuklukları saptanabilir. Metabolik miyopatiler, bazı musküler distrofiler ve inflamatuvar miyopatilerde de kardiyolojik değerlendirme yapılmalıdır (7, 9).

Biyokimyasal Çalışmalar: Metabolik miyopatilerde, özellikle de glikojen depo hastalıkları (GDH) ve lipid depolanmasıyla giden miyopatilerde, kas dokusunda özgül enzim aktivitelerinin biyokimyasal olarak çalışılmasıyla kesin tanıya gidilebilir. Mitokondriyal miyopatilerde solunum zinciri enzim komplekslerinin ölçülmesi, mitokondriyal hastalık tanısını destekleyebilir (7).

Prenatal Tanı: Kas hastalıklarında indeks vakanın kesin tanısı moleküler genetik metodlarla saptanabilirse, sonraki gebeliklerde prenatal tanı konulabilmektedir. SMA, DMD, Becker musküler distrofi (BMD), miyotonik distrofi moleküler genetik analiz ile prenatal tanı konulabilen hastalıklardandır (9, 16, 17). Ayrıca merozin negatif konjenital musküler distrofi (merozin (-) KMD) ve kollajen 6 eksikliğinde, indeks vakada saptanan genetik defektin fetal DNA'da araştırılmasına ek olarak, koryon villus örneklerinin immünohistokimyasal incelemesi ile de prenatal tanı verilebilir (16,18). Prenatal tanı şansı olan hastalıklar düşünüldüğünde indeks vakaya kesin tanı konulmasının önemi tartışılmazdır.

2.4. Musküler Distrofiler

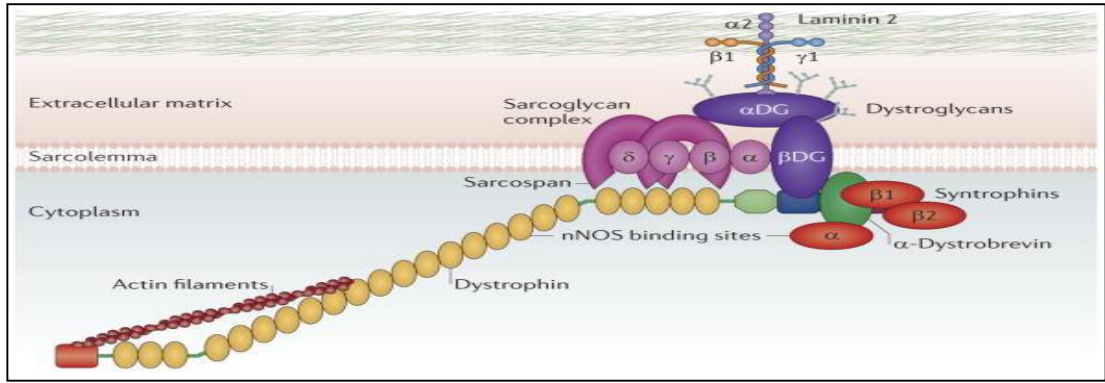
Musküler distrofiler (MD) bir grup kalıtsal, non-inflamatuvar, ilerleyici kas hastalığıdır. Kasta dejenerasyon ve rejenerasyon ile karakterizedir (19, 20).

İlk kez 1836'da Conte ve Gioja tarafından iki erkek kardeşte, 10 yaş civarında başlayan jeneralize güçsüzlük, kas hipertrofisi tariflenmiş ve tüberküloz olarak yorumlanmıştır. Meryon 1852'de aynı aileden dört erkek çocukta santral sinir sistemi tutulumu olmadan belirgin kas güçsüzlüğü bulgularını bildirmiş, hastalığın muhteme-

len genetik geçişli olup, kadınlar tarafından erkek çocuklara geçirildiğini söylemiştir (19-21). Duchenne 1868’de 13 hastadan oluşan bir seri bildirmiştir (22).

2.4.1. Distrofinopatiler

Distrofin tüm kas proteininin %0.002’sini oluşturur. Sarkolemmanın iç yüzeyinde yer alan sitoskelatal bir proteindir. Amino ucuyla aktin, karboksil ucuyla glikoprotein kompleksi ile ilişkedir. Distrofin-glikoprotein kompleksi çeşitli ekstrasellüler proteinlere bağlıdır (Şekil 2. 5). Distrofin yokluğunda glikoproteinler stabil değildir. Distrofin kas kasılmaları sırasında kas membranını stabilize eder. Distrofin yokluğunda sarkolemma ile ekstrasellüler matriks arasındaki normal ilişki kaybolur. Kas liflerinin osmotik frajilitesi artar. Distrofik lifteki anormal membran iyon kaçışı-na ve bu durum da hücre hasarına neden olur (19, 20, 23).



Şekil 2. 5. Distrofin-glikoprotein kompleksi. Distrofin; [alfa]-, [beta]-, [gama]-, [delta]-sarkoglikan; [beta]-distroglikan; sarkospan, sintrofin, distrobrevin ve nitrik oksit sentaz (Fairclough RJ, Wood MJ, Davies KE. Therapy for Duchenne muscular dystrophy: renewed optimism from genetic approaches. Nat Rev Gen 2013’den alınmıştır) (24).

Duchenne / Becker Musküler Distrofi

Duchenne ve Becker MD’den sorumlu olan distrofin geni Xq21.2’de yer alır (19). Gendeki en sık mutasyon delesyonlardır, parsiyel duplikasyonlar ya da nokta mutasyonları da görülebilir. Genin ürünü distrofindir (11).

Klasik DMD’de hastaların %90’ında distrofin %3’ün altındadır. BMD’de ise distrofin düzeyi azalmıştır veya düzey normal, ancak moleküler yapısı bozuktur (11).

DMD, musküler distrofilerin en sık görülen formudur. Yıllardan beri insidansı 1/3500 canlı erkek doğum olarak belirtilmekle birlikte, yenidoğan taramasında insidansı 1/5000 canlı erkek doğum olarak raporlanmıştır (11). Hasta çocuklar beş yaşından önce semptomatik olurlar. Proksimal kas tutulumu nedeniyle oturup kalkma, merdiven çıkma ve koşmada güçlük, ördekvari yürüyüş, lomber lordozda artış, gastroknemius kasında hipertrofi görülebilmektedir (Resim 2. 4). Hastalar yerden kalkarken elleriyle destek alırlar, kendi üstlerine tırmanarak kalkarlar (Gowers belirtisi) (11, 19). Genellikle 13-14 yaşlarında ambulasyon kaybı, solunum fonksiyonlarında bozulma, kontraktürler ve skolyoz gelişir. Statik kognitif bozulma sıktır. Hastaların %30'unda entelektüel disabilite görülür (11). Sözel IQ daha fazla etkilendiğinden gecikmiş dil gelişimi yaygındır. Hiperaktivite (%10-15), otizm spektrumu bozuklukları (%3-6), obsesif kompulsif bozukluk (%5) görülebilir (11). Hastaların üçte birinde, 14 yaş civarında kardiyomiyopati gelişir; 18 yaşlarında ise tümünde görülür. Hastalığın son dönemlerinde konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler sıktır (11, 19).

BMD'de ise hastalar 5-15 yaşlarında DMD'ye benzer ancak daha hafif klinik bulgular gösterirler. Miyalji ve kramplar, erken kardiyomiyopati sıktır. Ambulasyon kaybı 16 yaşından sonradır, 30-60 yaşlarında kaybedilirler (11, 20, 25).

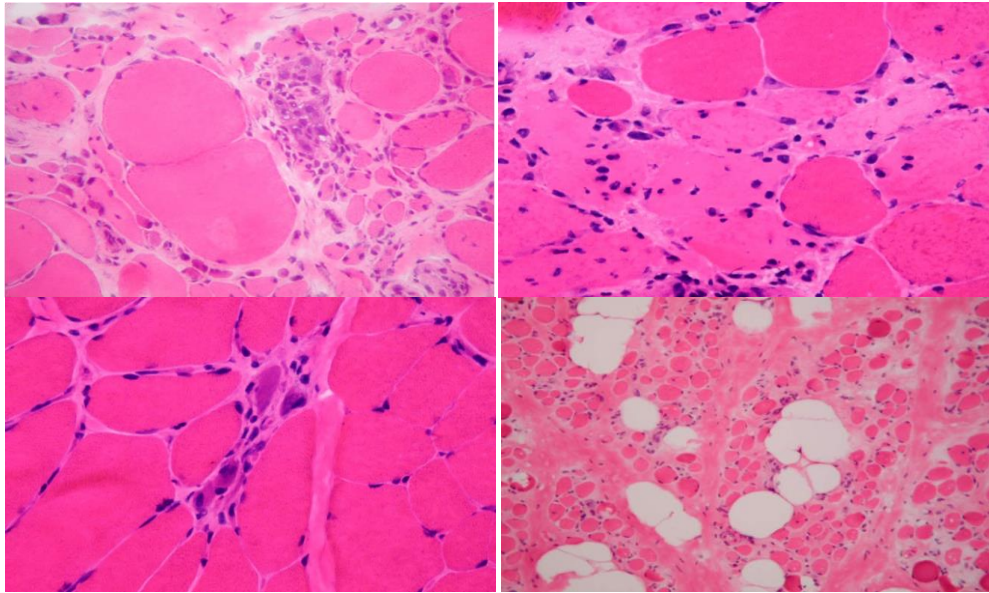


Resim 2. 4. Gastrokinemius hipertrofisi

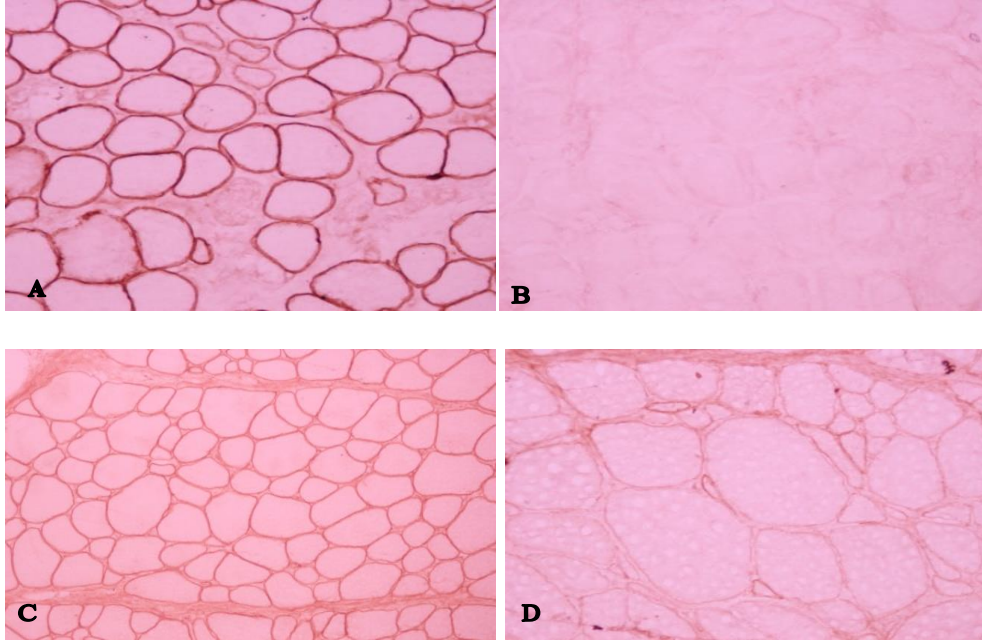
Duchenne/Becker MD taşıyıcıları asemptomatik olabilecekleri gibi CK'da artma, gastrokinemius hipertrofisi, miyalji, kramplar ve dilate kardiyomiyopati bulguları da gösterebilirler. CK>1000 U/L olan ve kas biyopsisi distrofik bulgular gösteren tüm kızlarda distrofinopatiler araştırılmalıdır. DMD taşıyıcısı kızların %50'sinde aile öyküsü yoktur. Taşıyıcılar veya semptomatik kızlarda immünohistokimyasal (İHK) incelemede distrofin mozaik patern gösterir. Tanıyı doğrulama için genetik çalışmalar gerekir (11).

Hasta erkek çocuklarda 5 yaşından önce CK düzeyi 10-200 kat artmıştır (11). Yaşın ilerlemesiyle CK giderek azalır. EMG'de miyopatik bulgular görülür. Kas biyopsisinde dejenerasyon, rejenerasyon, kas lifleri arasında çap farkı, yağ ve bağ dokusunda artış saptanır (Resim 2. 5). BMD'de bulgular daha hafiftir (19, 26).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda, DMD'de distrofin ile boyanma olmaz; BMD'de ise soluk boyanma görülür (26) (Bkz. Resim 2. 6). DMD'li hastaların yaklaşık %65'inde, BMD'de ise %85'inde distrofin geninde delesyon gösterilmiştir. Distrofinin kantitatif ölçümü fenotipi belirler. DMD'lilerde distrofin düzeyi %5'in altındadır. BMD'lilerde ise en az %20 oranında bulunur (11, 20).



Resim 2. 5. Kas dokusunda distrofik değişiklikler (H&E). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)



Resim 2. 6. Distrofinopati. İmmünohistokimyasal boyamada (İHK), distrofinle pozitif boyanma, normal kontrol (A); distrofin ile negatif boyanma (Duchenne musküler distrofisi) (B); normal kontrol (C); distrofinle soluk boyanma (Becker musküler distrofisi) (D). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

Hastaların izleminde özellikle solunum sistemi ve kardiyak açıdan değerlendirme yapılmalıdır.

Günümüzde tedavide kortikosteroidler kullanılmakta olup, kas gücünün artırılması ve ambulasyonun uzatılması amaçlanmaktadır. Kardiyomiyopati varlığında, beta blokerler ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri kullanılabilir (11, 19, 23). Hastalarda kullanılmaya bağlı ve steroid kullanımına ikincil gelişen osteopeni ve/veya osteoporozu önlemek ve tedavi etmek amacıyla hastalara kalsiyum ve D vitamini desteği verilmeli, gerekli durumlarda bisfosfonat tedavisi başlanmalıdır. Hastalar mutlaka fizik tedavi programına alınmalıdır (23, 25). Hastalıkla ilgili yeni gen tedavilerine yönelik çalışmalar devam etmektedir. PTC124 (Ataluren©) oral yolla alınan ve nonsense mutasyon (stop kodon) sonucu oluşan genetik hastalıkların tedavisinde kullanılması planlanan ve faz 2-3 denemeleri yapılan bir ilaç olup, çalışmalar sonucunda ilacın stop kodon tipi DMD hastalarında (%10) distrofini arttırdığı ve CK düzeyinde anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür. PTC 124, protein sentez fonksiyonunu sağlamaktadır (25). Umut verici bir başka çalışma ise antisense oligonükleotid (AON) ekson atlatma yöntemidir. AON küçük, sentetik nükleotid dizileri-

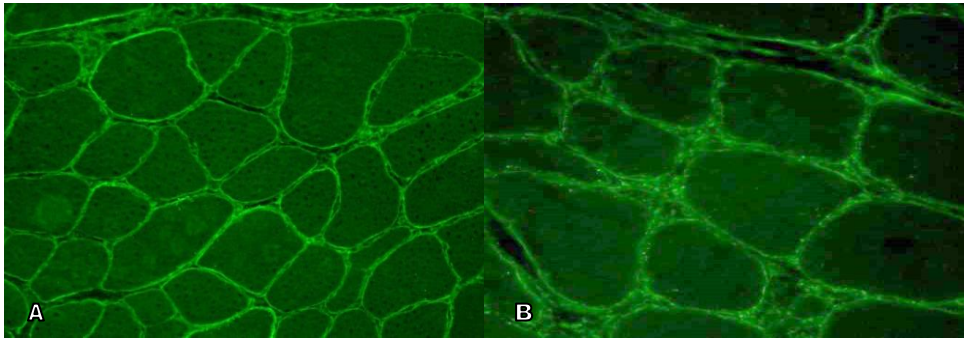
dir. Bunlar spesifik DNA ve RNA dizilerine komplementerdir. AON atlatmak istenilen mutasyonlu eksona özel hazırlanarak bu eksonu kapatır ve dolayısıyla doğru amino asit dizilimi ve doğru uzunlukta protein sentezi yapılır. Hastaların %10-13'ünde fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Bir diğer yöntem olan kök hücre uygulamalarıyla ilgili çalışmalar da devam etmektedir (23, 25).

Taşıyıcıların %30-60'ında, semptomatik olsun ya da olmasın, CK yüksekliği görülebilir. CK düzeyinin normal bulunması hastanın taşıyıcı olmadığını göstermez. Taşıyıcı bireylerde değişen derecelerde kas güçsüzlüğü görülebilir (11). Yaşları 18 ile 60 arasında değişen, Hollanda kökenli distrofinopati taşıyıcılarının yer aldığı bir çalışmada bu bireylerin %17'sinde değişen derecelerde kas güçsüzlüğü, %8'inde semptomatik dilate kardiyomiopati, %18'inde ekokardiyografide sol ventrikül dilatasyonu saptanmıştır (27). Böylece taşıyıcıların yaklaşık %40'ında ileri tetkik, değerlendirme ve gözlem gerektirecek semptom ve bulguların olduğu görülmüştür (27). DMD ve BMD hastalarının birinci derece tüm kadın yakınlarına DNA analizi yapılmalı ve taşıyıcı olanlar klinik değerlendirmeye alınmalıdır (11, 27).

2.4.2. Konjenital musküler distrofiler

Konjenital musküler distrofiler (KMD) oldukça heterojen bir grup hastalık olarak bilinmektedir (Bkz. Tablo 2. 2). KMD ilk kez Batten tarafından 1903'te tanımlanmıştır (28). Erken bebeklikte en sık görülen nöromusküler hastalıklardır (29). Hemen hepsi otozomal resesif (OR) kalıtım paterni gösterirler. Hastalar konjenital hipotoni, motor gelişme geriliği, eklem hareketlerinde kısıtlılık, kontraktürler ve erken ilerleyen kas güçsüzlüğü gösterebilirler. Bununla birlikte bulgular bir yaşına kadar fark edilemeyebilir. KMD'nin prevalans ve insidansı tam olarak bilinmemekte olup, dünyanın farklı bölgelerinde farklı sıklıkta görülür. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 116 hastadan oluşan seride en sık görülen KMD kollajen VI ile ilişkili bozukluklar (%19) olup, bunu sırasıyla alfa-distroglikanopatiler (%12) ve merozin (-) KMD (%10) izlemiştir (30). 2008'de Avustralya'dan bildirilen bir çalışmada ise en sık distroglikanopatiler (%25) görülürken, bunu kollajen VI ilişkili bozukluklar (%12) takip etmektedir (31). Fukuyama tipi KMD (%49,2) Japonya'da en sık görülen KMD'dir. Kollajen VI ilişkili bozukluklar (%7,2) 2. sıradadır (32).

CK değeri normal ya da yüksek olabilir. Kas biyopsisinde tipik distrofik bulgular, kas liflerinde dejenerasyon ve rejenerasyon, yağ ve bağ dokusunda artış saptanır. EMG miyopatiktir. İmmünohistokimyasal (İHK) çalışmalar ile merozin, alfa-distroglikan, kollajen VI gibi proteinlerin antikorları ile boyama yapılarak kas biyopsisi değerlendirilir. Normalde bu proteinlerin varlığında antikorlar ile pozitif boyanma görülürken, eksikliklerinde boyanma olmaz ya da soluk boyanır (Resim 2. 7). Alfa distroglikan eksikliği olan vakaların bazılarında kranial MRG'de nöronal migrasyon ve beyaz cevher anomalileri görülebilir (28, 29).



Resim 2. 7. İmmüno floresan incelemede alfa-distroglikan ile pozitif boyanma gösteren normal kontrol kas dokusu (A) alfa-DG eksikliğiyle uyumlu kas biyopsisi (B). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

Patofizyolojik olarak sınıflama mutant gen, protein lokalizasyonu ve proteinin öngörülen fonksiyonlarına göre yapılabilir.

- 1- **Alfa-distroglikan (α -DG) glikozilasyon anomalileri:** *Fukutin*, *POMGnT1*, *POMT1*, *POMT2*, *FKRP*, *LARGE* ve yeni tanımlanan *DMP3*, *DAG1* ve *ISPD* genleri ile ilişkilidir.
- 2- **İntegrin-matriks reseptör defekti** (*ITGA7*)
- 3- **Ekstrasellüler matriks:** *Laminin alfa 2 (merozin)* (*LAMA2*), *kollajen 6* (*COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*)
- 4- **Nükleer membran:** *Lamin A/C*
- 5- **Endoplazmik retikulum:** *Selenoprotein N* (*SEPN1*)
- 6- **Sarkolemmal ve mitokondriyal membran:** *Kolin kinaz beta* (*CHKB*)

geni ilişkili KMD'ler olarak 6 alt gruba ayrılabilir (28, 29, 33-36).

Moleküler genetik çalışmalardaki ilerlemeler, protein defekti ilişkili sınıflamaya olanak tanımıştır. Buna göre:

- 1- Ekstrasellüler matriks proteinleri ile ilişkili alt tipleri:
 - a) *Merozin* (-) KMD
 - b) *Kollajen 6* ilişkili KMD
 - Ullrich KMD
 - Bethlem miyopati
- 2- Alfa-distroglikanın anormal glikozilasyonu ile ilişkili alt tipleri:
 - a) Fukuyama tipi KMD (FKMD)
 - b) Kas-Göz-Beyin hastalığı (MEBD)
 - c) Walker Warburg Sendromu (WWS)
 - d) Konjenital musküler distrofi 1C (MDC 1C)
 - e) MDC 1D
- 3- Kolin kinaz beta proteini ile ilişkili alt tip: KMD-mitokondriyal tip (megakomiyal KMD)
- 4- Diğer
 - a) Rijid Spine sendromu (RSS)
 - b) MDC 1B
 - c) KMD-*Lamin A/C* eksikliği
- 5- Moleküler mekanizması ayrıntılı bilinmeyen özgül klinik formlar

Bu bölümde, sadece sık görülen KMD tiplerinden bahsedilecektir.

Merozin (-) KMD

Avrupa ülkelerindeki KMD'lerin %30-40'ını oluşturur. Japonya'daki KMD'lerin %6'sıdır (28). Laminin 2'nin alfa 2 zincirindeki (merozin) defekt sonucu gelişir. *LAMA2* genindeki mutasyonlar sorumludur. *LAMA2*, kas hücrelerinin ekstrasellüler matriks proteinidir. Schwan hücrelerinin çevresinde, kan-beyin bariyerinde astrositik "*foot process*" ve kapiller damar yapısı arasında yer alır (28). Ciddi hipotoni doğum sonrası ya da yaşamın ilk aylarından itibaren gözlenir. Konjenital kontraktürler sıktır. Gövde ve ekstremiteleri etkileyen simetrik kas güçsüzlüğü vardır, yüz miyopattir. Kas hipertrofisi görülmez. Hayatın ilk yıllarında solunum problem-

leri nedeniyle ölüm görülebilir. Vakaların %30'u kardiyopulmoner komplikasyonlar nedeni ile kaybedilirler (28, 29).

CK 1000-15000 U/L arasında değişir. Kranial MRG'de karakteristik olarak periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde T2 sinyal artışı izlenir. Beyaz cevher değişikliğinin derecesi ile kas güçsüzlüğü arasında korelasyon yoktur. Vakaların %30'una ilk dekattan sonra epilepsi eşlik edebilir (28, 29). Başka bir çalışmada nöbet sıklığı %8-20 olarak belirtilmiştir (29). Bazı olgularda mental retardasyon gelişebilir. Schwan hücrelerinin etrafında *LAMA2*'nin eksprese edilememesine bağlı demiyelinizan periferik nöropati gelişebilir (37). Kas biyopsi bulgularına bakıldığında, H&E boyasında kas lifleri arasında çap farkı, endomisyal ve perimisyal bağ dokusunda artış, liflerde nekrozis ve dejenerasyon, yağlanma artışı ve fibrozis görülebilir. İmmünohistokimyal incelemede merozin ile boyanma olmaması spesifiktir (28).

Parsiyel Merozin Eksikliğinin Klinik Özellikleri

Spektrumun bir tarafında erken başlangıçlı hipotoni, motor gelişim basamaklarında gerilik gözlenirken, diğer tarafında limb-girdle fenotipine yakın ya da normale yakın erişkinler bulunabilir. Bu hastalarda epilepsi ve mental retardasyon görülebilir (37).

Ullrich KMD

İlk kez 1930'da, Ullrich tarafından tanımlanmış ve skleroatonik KMD olarak isimlendirilmiştir. Dünya genelinde, konjenital musküler distrofiler içinde ikinci sıklıkta görülmektedir (38). Yenidoğan döneminden itibaren kas güçsüzlüğü, proksimal eklem kontraktürleri, distal eklem laksitesi, yutma disfonksiyonu, skolyoz, ciddi solunum yetmezliği, ciltte folliküler hiperkeratoz, hiperhidrozis, doğuştan kalça çıkığı, tortikolis, belirgin kulaklar, fasiyal güçsüzlükle birlikte çukur yüksek damak ve belirgin alın yapısı vardır (28). Yaralar keloid formasyonu ile iyileşir. CK seviyesi normal ya da yüksek olabilir. Kas biyopsisinde erken evrede distrofik değişiklikler görülmeyebilir. Tip 1 lif atrofisi ve lif çaplarında artış görülür. İHK'da kollajen 6 soluk boyanır ya da boyanma izlenmez. Hastaların cildinden alınan fibroblast kültüründe kollajen 6'nın boyanmaması da güvenilir bir göstergedir (39). Ullrich hastalarının yaklaşık %40'unda, kollajen 6 genlerinden birinde mutasyon gösterilebilir.

2002'ye kadar sadece resesif mutasyonlar tanımlanmışken, 2003'te bir hastada *COL6A1* geninde dominant bir mutasyon tanımlanmıştır (40).

Bethlem Miyopatisi

Kollajen 6A1 (COL6A1), COL6A2, COL6A3 genlerindeki otozomal dominant mutasyonlar sonucu oluşur (41). İlk olarak Bethlem ve van Wijngaarden tarafından 1976'da, üç aileden 28 kişide tanımlanmıştır (42). Klinik bulgular yenidoğan dönemi, çocukluk çağı veya adölesan dönemde başlayabilir. Parmakların interfalengeal eklemlerinin erken kontraktürleri, diz ve dirsek eklemlerinde kontraktürler tipiktir (43). Klinik olarak heterojendir ancak iyi seyirli olduğu düşünülmektedir.

Kas biyopsilerindeki bulgular nonspesifik ya da distrofik olabilir. Kas dokusunun *COL6* ile boyanması normal olabilir, cilt fibroblast kültürünün boyanması daha değerlidir (44).

FKMD

Fukuyama tipi konjenital musküler distrofi (FKMD) kortikal migrasyon anomalilerinin eşlik ettiği bir hastalık olup, ilk kez 1960'da Fukuyama tarafından tanımlanmıştır (45). *9q31-33*'te bulunan fukutin (*FKTN*) genindeki defekt sorumlu tutulmuştur. Bu genin ürünü, bir glikozil transferaz olan, 461 aminoasitlik fukutindir (46, 47). Japon popülasyonunda en sık görülen otozomal resesif hastalıklardandır. İnsidansı her 10.000 doğumda 0,7-1,2'dir (29,45).

Intrauterin dönemde fetal hareket azlığı, doğum asfiksisi ilk bulgular olarak görülebilir. Süt çocukları genel kas güçsüzlüğü, hipotoni, nöbet ve mental retardasyonla getirilebilir. Anormal göz hareketleri, strabismus, miyopi, mikroftalmi gibi göz bulguları eşlik edebilir (48). Gastrokinemius ve quadriseps hipertrofisi ile dil hipertrofisi sıklıkla görülen kas bulgularıdır. Kas biyopsisinde tipik distrofik değişiklikler (kas liflerinde dejenerasyon, rejenerasyon, yağ ve bağ doku artışı vb.) görülür. Alfa-distroglikanopatilerin bir alt grubu olduğundan, immünohistokimyasal incelemede alfa-distroglikan eksikliği saptanır. Eşlik eden dilate kardiyomiyopati genelde hayatın ikinci on yılında semptomatik hal alır (29). Fukuyama tarafından SSS malformasyonları serebral-serebellar polimikrogiri, leptomeningeal proliferasyon, hidrosefali, fokal interhemisferik füzyon, kortikospinal trakt hipoplazisi olarak tariflenmiştir

(49). Nöroradyolojik olarak yaşla birlikte gerileyen, geçici beyaz cevher değişiklikleri, oksipital kaldırım taşı korteks görünümü, pons hipoplazisi, serebellar vermis hipoplazisi ya da serebellar kistler görülebilir (50). Ailesel olan vakalarda sporadik olanlarla kıyaslandığında motor geriliğin daha ön planda olduğu görülmüştür (51).

Kas-Göz-Beyin Hastalığı (MEBD)

OR geçişli, yapısal göz anomalileri ve kortikal malformasyonlarla birlikte görülen bir KMD'dir. 1p34-32 lokusundaki *POMGnT1* (glikoziltransferaz), 14q24 lokusundaki *POMT2*, 19q13 lokusundaki *FKRP* ve β 1,2-N-aminiltransferaz 1'i kodlayan genlerdeki mutasyonlar hastalıktan sorumludur (52-55). Hastalarda burun kökü kısadır, mikrognati ve yüzde orta hat hipoplazisi görülebilir.

Ağır miyopi, glokom, optik sinir hipoplazisi, retinal hipoplazi eşlik edebilen göz bulgularıdır. Pakigiri, polimikrogiri, serebellar hipoplazi, hidrosefali ve beyaz cevher değişiklikleri SSS'de görülebilen yapısal değişikliklerdir. Kas biyopsisinde distrofik değişiklikler görülürken, immünohistokimyasal incelemede alfa-distroglukan antikoruyla boyanma olmaması alfa-distroglukanopatiji işaret eder (29, 53).

Walker-Warburg Sendromu (WWS)

Hastalık, adını ilk tanımlayan kişiler olan Walker ve Warburg'dan almıştır (56, 57). *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKRP*, *Fukutin*, *LARGE*, *ISPD* genlerinde mutasyonlar bildirilmiştir (54-60). Ciddi derecede kas, göz ve beyin tutulumu bulguları vardır. Distroglukanopatilerin en şiddetli olanıdır (29). Kas biyopsisinde distrofik bulgular ve immünohistokimyasal incelemede alfa-distroglukan eksikliği saptanır. Yaşam süresi ortalama 2-3 yıldır. Hasta çocuklar, gelişim basamaklarının hiçbirini kazanamazlar. Lizensefali, konjenital retinal anomaliler, hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, pontoserebellar hipoplazi, oksipital ensefalosel, Dandy-Walker malformasyonu (%15-20) görülebilir. Mikroftalmi, optik sinir hipoplazisi, kolobom, katarakt, megalokornea eşlik edebilen oküler anomalilerdir (28, 29).

Rigid-Spine Sendromu (RSS)

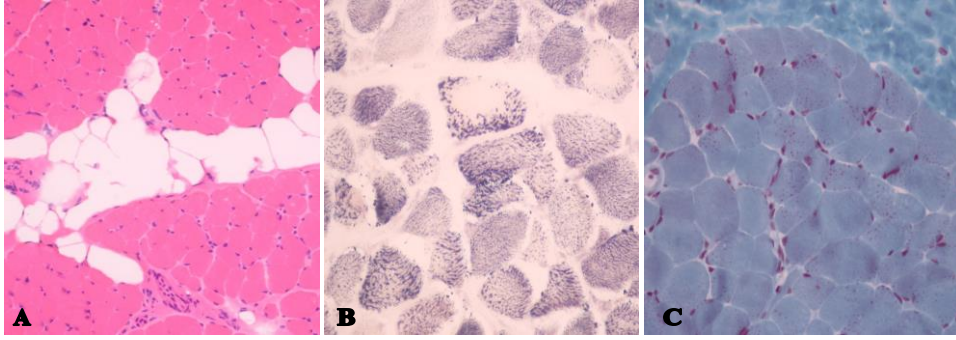
SEPN1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, OR geçişli bir KMD'dir. Selenoprotein bir endoplazmik retikulum glikoproteinidir. Selenyum içerir ve kas, beyin, akciğer ve plasentada bol bulunur. Kas hücrelerinin erken gelişim evrelerinde kas hücresi proliferasyonu ve rejenerasyonunda görevlidir (61).

Hastalarda ciddi aksiyel güçsüzlük görülür. Boyun ve gövde fleksiyonundaki ciddi kısıtlılığa ve yaygın kas atrofisine rağmen, hastalar uzun süre bağımsız yürüyebilirler. Skolyoz eşlik eden ciddi bir bulgudur ve zamanla solunumsal vital kapasitenin azalmasına, solunum yetmezliğine neden olur. Kas biyopsisinde kas liflerinin büyüklükleri farklılık gösterir ve hafif endomisyal bağ dokusu artışı görülür. Rejenerasyon olan kas lifleri ve tip 1 lif hakimiyeti sıktır (61, 62).

KMD-Mitokondriyal Tip (Megakoniyal KMD)

Kolin kinaz beta proteininde ve enzimatik aktivitesinde kayba yol açan, fosfotidilkolin sentezinden sorumlu enzimlerin ilki olan kolin kinazı kodlayan, kolin kinaz beta (*CHKB*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanan, erken başlangıçlı kas güçsüzlüğü, mental retardasyon ve kas biyopsisinde anormal mitokondrilerin saptandığı bir KMD tipidir (33). Fosfotidilkolin, ökaryotik hücrelerin ana fosfolipididir ve memeliler için esansiyeldir. Kas dokusunun normal gelişimi ve devamlılığı için şarttır.

İlk kez kolin kinaz beta geninde mutasyon saptanan bir farede yenidoğan başlangıçlı, OR, *rostral-kaudal gradientli* bir musküler distrofi geliştiği görülmüş ve kas biyopsisinde mitokondrilerin irileşmiş olarak kas liflerinin periferinde yerleştiği dikkat çekmiştir (34). Ardından hastalığın insandaki formu tanımlanmıştır. Kliniğinde erken başlangıçlı hipotoni, güçsüzlük gibi KMD'nin nonspesifik bulgularının yanı sıra mental retardasyon görülür. Kas biyopsisinde spesifik olmayan distrofik değişiklikler, mitokondriden yoksun merkezi alanlar, periferik yerleşimli iri mitokondriler tanı için önemli bulgulardır (Resim 2. 8). Elektron mikroskopide (EM), iri mitokondriler saptanır (33). Mitsuhashi ve arkadaşlarının 15 vakalık serisinde hipotoni, güçsüzlük, mental retardasyon, CK yüksekliği ve kas biyopsisinde anormal yerleşimli iri mitokondrilerin varlığı ile *Chkb* geninde mutasyon, tüm hastalarda görülen ortak bulgulardı. Mikrosefali, nöbet, iktiyozis gibi cilt bulguları ve KMP saptanan diğer bulgular arasındaydı. 6 hastada DKMP vardı ve mortalite nedeniydi (33).



Resim 2. 8. KMD-mitokondriyal tip (Megakonial KMD). Spesifik olmayan distrofik değişiklikler (H&E), (A); bazı liflerde mitokondriden yoksun merkezi alanlar ve daha çok periferik yerleşimli iri mitokondriler (SDH), (B); iri mitokondriler (Gomori-trichrom), (C). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

2.4.3. Limb girdle musküler distrofiler (LGMD)

Çocukluk çağı ya da erişkin başlangıçlı musküler distrofiler “LGMD” olarak sınıflandırılır. Bazıları sarkoglikan, disferlin, kaveolin-3 gibi kas membran proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir (63). Günümüze kadar tanımlanmış sekiz dominant geçişli (LGMD1A-H) ve yirmi resesif geçişli (LGMD2A-T) formu vardır (64). İnsidansı 1/100,000 olup, prevalansı popülasyona göre farklılık gösterir. Beyaz ırkta OD formlar %14, OR formlar ise %34 oranında görülmektedir (64). Aynı gendeki mutasyonlar farklı fenotiplere neden olabilir.

Çocukluk çağında başlayan formlarında, alt ekstremitelerde güçsüzlük; erişkin formlarında ise omuz ve pelvis kaslarında güçsüzlük ön plandadır (Bkz. Resim 2. 9). Hastalar zamanla tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilirler. Boyun fleksör ve ekstansör kasları tutulabilir. Bilişsel fonksiyonlar genelde normaldir. Kardiyak ve diğer sistemik tutulumlar, alt tipler arasında değişkendir. CK orta düzeyde artış gösterir (65, 66).

Ancak sarkoglikanopatiler, disferlinopati ve kaveolinopatilerde CK çok yüksek olabilir. OR LGMD’ler genelde daha erken başlar, daha hızlı seyrederek ve CK düzeyleri daha yüksektir (65, 66). EMG’de miyopatik değişiklikler vardır. Özellikle hafif seyreden formlarını, SMA tip 2 ve inflamatuvar miyopatilerden ayırt etmek zor olabilir. EMG ve kas biyopsisi, musküler distrofiyi destekleyecek bulgular göstermekle birlikte klinik özellikler olmaksızın bu bulgular, kesin tanı için yeterince spesifik değildir. Ancak kas biyopsisinde, immünohistokimyasal boyamalarla alfa-distroglikan, sarkoglikan, disferlin gibi proteinlerin eksikliğinin gösterilmesi tanıya

katkı sağlamaktadır. Kas biyopsisinde LGMD1A/D/E’de bazofilik vakuoller, liflerde bölünme, LGMD1B’de orta şiddette kronik miyopatik değişiklikler görülürken; LGMD1C’de orta dereceli miyopatik değişikliklerden ağır distrofik değişikliklere kadar geniş bir spektrum görülür ve immünohistokimyasal boyamada Caveolin-3 ile boyanma olmaz (26). İmmünohistokimyasal boyamalarla LGMD2B’de disferlin, LGMD2C’de gama-sarkoglikan, LGMD2D’de alfa-sarkoglikan, LGMD2E’de beta-sarkoglikan, LGMD2F’de delta-sarkoglikan ve alfa-distroglikanopati ile giden tiplerde alfa-distroglikan protein ekspresyonunun olmadığı gösterilerek tanı konulur (26). Tedavi semptomatiktir. Kardiyak tutulumun olabileceği tiplerde (*LGMD 1B, 1D, 2C-G ve 2L*) kardiyolojik izlem önemlidir.

2.4.4. Emery-Dreifuss muskuler distrofi (EDMD)

Geç çocukluk veya erişkinlikte görülür. *Emerin (Xq28), lamin A/C (1q21), FHL1 (Xq26.3), SYNE1 (6q25), SYNE2 (14q23.2)* genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşur (11, 67). Humeroperoneal kas tutulumu vardır. Biceps ve triceps kaslarında güçsüzlük varken, deltoid kaslar rölatif olarak korunur (Bkz. Resim 2. 9). Geç dönemde, düşük ayak görülebilir. Dirsek ve aşil tendonunda kontraktürler erken dönemde bile dikkat çekicidir. Erişkin dönemde, kardiyomiyopati ve aritmiler sıktır. Solunum sistemi tutulumu beklenmez (11, 20). CK orta derecede artmıştır.

EMG ve kas biyopsisi nonspesifik miyopatik değişiklikler gösterir. Emerin ilişkili formda, immünohistokimyasal çalışmada emerin antikoruyla nükleer membranda boyanma olmaması tanı koydurucudur. Elektrokardiyografide (EKG) A-V blok ve atriyal aritmiler karakteristiktir. A-V bloklü hastalarda kalp pili hayat kurtarıcıdır (11, 20).

2.4.5. Fasioskapulohumeral distrofi

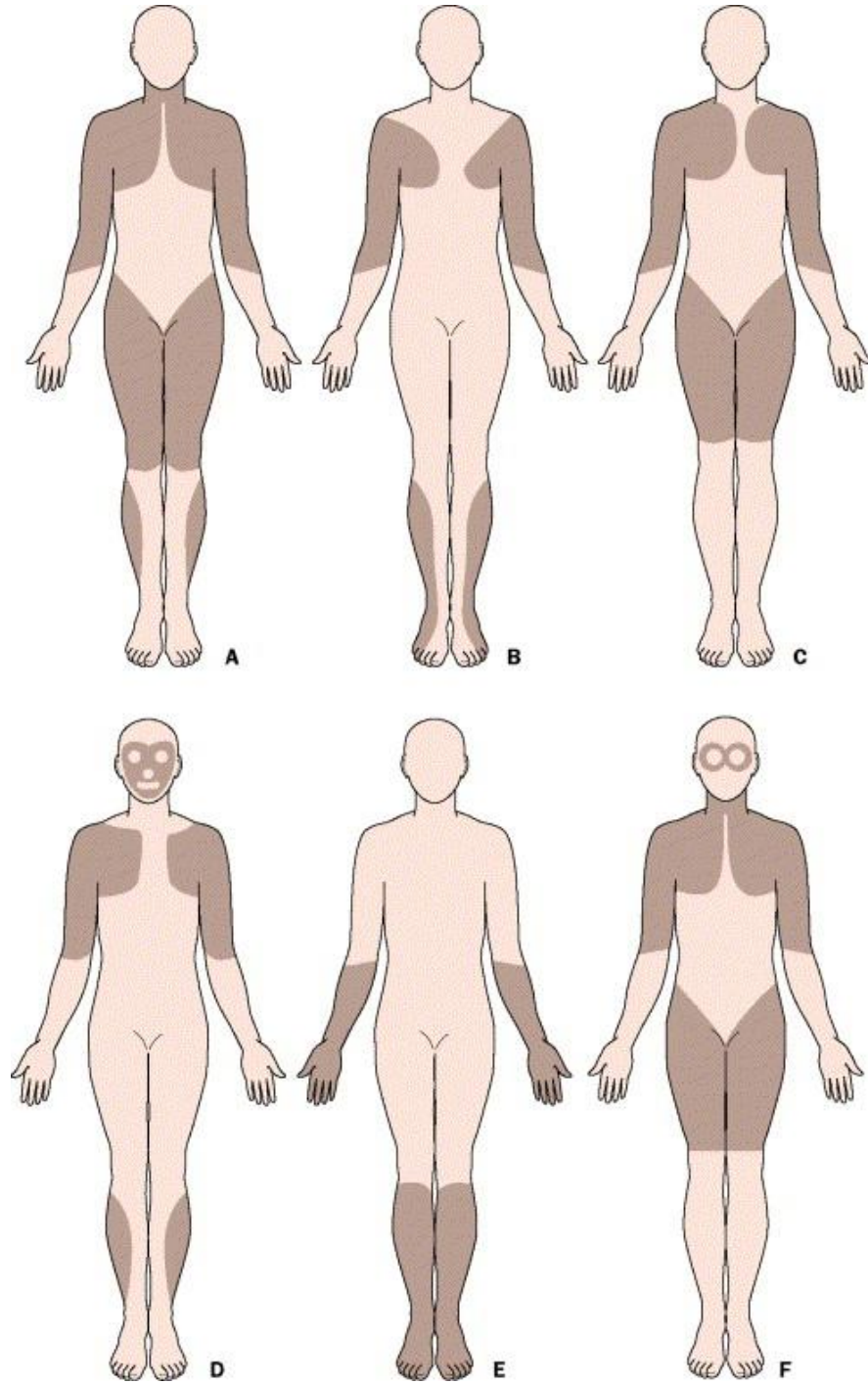
İnsidansı farklı popülasyonlarda 1/15,000 – 1/20,000 olarak değişmektedir. *Double homeobox 4* proteinini kodlayan *DUX4 (4q35)* geninde defekt vardır (26). Kromozom 4q’nun subtelomerik bölgesindeki 3,3 kb tekrar ünitesinin (*D4Z4*) delesyonu söz konusudur. Normal bireylerde bu sekansta en az 11 tekrar varken, hasta bireylerde tekrar sayısı 1-10 arasındadır (26, 68). *SMCHD1 (18p11.32)* genindeki defektin de hastalığa yol açtığı bulunmuştur (68). Hastalığın başlangıç yaşı ve ağırlığı aynı

ailenin bireylerinde bile farklılık gösterebilir. *Klasik formu*, ikinci veya üçüncü de-kadda yüz kaslarında güçsüzlükle bulgu verir. Biceps ve tricepslerde atrofi, deltoid kaslarda selektif korunma olur. Skapular kanatlanma ve düşük ayak gelişebilir. Prog-resyon genelde yavaştır. Supraventriküler aritmiler görülebilir. *İnfanıl formu* ise erken çocukluk döneminde ağır, hızlı ilerleyen güçsüzlükle kendini gösterir. Sıklıkla sporadiktir. Mental retardasyon, epilepsi ve sensörinöral işitme kaybıyla birlikte ola-bilir (11, 68). CK hafif artmıştır. EMG miyopatiktir. Kas biyopsisinde kas lifleri farklı büyüklüklerde olup, belirgin inflamatuvar değişiklikler görülür. Tipik vakalarda DNA testi %95-98 tanı koydurucudur. Eksüdatif telenjiektaziler nedeniyle düzenli oftalmolojik izlem gerekir. Güçsüzlüğün belirgin olduğu vakalarda skapulaların cer-rahi fiksasyonu gerekebilir. Solunum kaslarında güçsüzlük nadir olup geç dönemde ortaya çıkar (11, 20).

2.4.6. Okülofaringeal musküler distrofi

Okülofaringeal musküler distrofi erişkin dönemde görülen, otozomal domi-nant ya da otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Kromozom *14q11'de PABP2 (Poly-A binding protein 2)* geninde artmış *GCN* tekrarı nedeniyle olur. Eriş-kinlerde ileri yaşlarda (genellikle 60 yaşından sonra) görülür (69). Orta yaşlarda pi-toz, ilerleyici oftalmopleji, dizartri, disfaji ve bazı vakalarda ekstremitte güçsüzlüğü-yle başlayabilir. Vakaların %5-10'unda şiddetli tutulum görülür ve 45 yaşından önce pitozis ve disfaji ile ortaya çıkar. CK düzeyi normaldir ya da 2-7 kat artış gösterebilir (69). EMG' de miyopatik değişiklikler saptanır, EMG bulguları nonspesifik oldu-ğundan tanı için gerekli olmadığı söylenebilir (69).

Moleküler genetik analiz ile *PABP2*'nin ilk ekzonunda "*GCN*" trinükleotid tekrarlarında artış görülür. Kas biyopsisinde distrofik değişiklikler, "*rimmed*" vaku-oller ve intranükleer inklüzyonlar saptanır. İntranükleer inklüzyonların varlığı hasta-lık için önemli bir bulgudur (11, 69).



Resim 2. 9. Distrofilerin farklı tiplerinde kas tutulumu A) DMD ve BMD; B) Emery-Dreifuss; C) Limb-girdle; D) Fasioskopulohumeral; E) Distal MD; F) Okülofaringeal MD. (Emery AE. The muscular dystrophies. BMJ,1998'den alınmıştır) (19).

People who downloaded this article also downloaded these articles. Learn more

1. Muscular dystrophy into the new millennium
2. Neuromuscular Disorders, Volume 12, Issue 4, May 2002, Pages 343-349
 1. Show abstractClose abstract | PDF (313 K)
 2. View more recommended articles

2.4.7. Miyotonik distrofiler

Miyotonik distrofi (Steinert hastalığı) Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da en yaygın ikinci musküler distrofidir ve insidansı 1/30,000'dir. OD geçişli multisistemik tutulum gösteren bir hastalıktır (9).

Miyotonik Distrofi Tip 1

Erişkinlerde en sık görülen musküler distrofi formudur. *Klasik formu* çocuklarda görülür, yenidoğan döneminde de olabilir. *Myotonin protein kinaz (DMK)* geninde *trinükleotid (CTG)* tekrarlarında artış nedeniyle oluşur. Bu tekrar, normal kişilerde stabildir ve 50 kopyanın altındadır. Hafif etkilenmiş bireylerde veya asemptomatik taşıyıcılarda 50-80 CTG tekrarı vardır. Hasta bireylerde ise 80 kopyadan fazladır. Ailenin ileri kuşaklarında CTG kopya sayısı giderek artmaya meyillidir (genetik antisipasyon) (9, 20).

Ana bulguları miyotoni, güçsüzlük, erkeklerde frontal kelleşme, katarakt, kardiyomiyopati, ileti defektleri ve endokrinopatilerdir. Yüz uzun ve miyopattır, yumruk yaptıktan sonra açmada ya da gözü kapattıktan sonra açmada güçlük vardır. Primer olarak güçsüzlük distaldedir, erişkin yaşta daha belirgindir. Hiperinsülinizm, hipotiroidi ve testiküler atrofi gibi endokrinopatiler eşlik edebilir. Düz kas tutulumu gastrointestinal motilite bozukluğuna neden olabilir. Yaşla birlikte bilişsel fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Tedavi semptomatiktir. Konjenital miyotonik distrofi infantlarda hastalık, genelde hasta anneden geçer. Hipotoni, fasiyal dipleji, beslenme ve solunum güçlüğü olur. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde miyotoni görülmez. Adolesan dönemde, özellikle fizik egzersizle artan kardiyak aritmiler görülebilir (9, 20). CK normal veya hafif artmıştır. EMG'de miyopatik ve miyotonik bulgular saptanır. Primer tanısal test, DNA analiziyle CTG tekrarlarının anormal ekspansiyonunun gösterilmesidir. Prenatal tanı mümkündür (9). Kas biyopsisi nonspesifik bulgular verir. Büyük çocuklarda santral nükleuslu kas lifleri, tip 1 liflerde atrofi, anormal intrafuzal lifler ve genellikle az sayıda dejenere lif görülebilir. Yaygın hastalığı olan küçük çocuklarda, biyopsi bulguları normal olabileceği gibi hafif değişiklikler de gösterebilir (9).

Şiddetli neonatal formunda, kas biyopsisi ile bazılarında gelişimin çeşitli evrelerinde maturasyon kaybı, bazılarında ise *muscle fiber- type disproportion* görülür. Tam moleküler genetik testler ve tipik vakalarda klinik özelliklerle konulabildiğinden, tanı için kas biyopsisi genellikle gerekli değildir (9).

Miyotonik Distrofi Tip 2

Proksimal miyotonik miyopati (PROMM) olarak da bilinir. Klinik olarak tip 1'e benzer ancak genetik olarak farklıdır. Geni, kromozom *3q13.3-q24'*tedir. *Zinc finger protein 9* geninin intronunda *CCGT* tekrarında artış vardır. Distal, fasiyal ve bulber güçsüzlük tip 1'e göre daha az belirgindir. Konjenital formu yoktur (9, 20).

Tablo 2. 2. Musküler distrofilerin sınıflaması. KMD: Konjenital musküler distrofi; MD: Musküler distrofi; MEBD: Kas-göz-beyin hastalığı; OR: Otozomal resesif; OD: Otozomal dominant; XR: X'e bağlı resesif (Kaplan CJ. Gene table of neuromuscular disorders) (70).

Hastalık	Kahtım	Gen	Lokus	Protein
DMD/BMD	XR	<i>DMD</i>	Xp21.2	<i>Distrofin</i>
Emery-Dreifuss MD				
X'e bağlı tip 1	XR	<i>EMD</i>	Xq28	<i>Emerin</i>
X'e bağlı tip 2	XR	<i>FHL1</i>	Xq26.3	<i>Four and a half LIM domain 1</i>
OD	OD	<i>LMNA</i>	1q22	<i>Lamin A/C</i>
OR	OR	<i>LMNA</i>	1q22	<i>Lamin A/C</i>
<i>Nesprin-1 defect</i>	OD	<i>SYNE1</i>	6q25	<i>Spectrin repeat containing, nuclear envelope 1 (nesprin 1)</i>
<i>Nesprin-2 defect</i>	OD	<i>SYNE2</i>	14q23.2	<i>Spectrin repeat containing, nuclear envelope 2 (nesprin 2)</i>
LUMA ilişkili musküler distrofi	OD	<i>TMEM43</i>	3p25.1	<i>Transmembran protein 43</i>
Fasio-scapulo-humeral musküler distrofi				
Tip1	OD	<i>DUX4</i>	4q35	<i>Double homeobox 4</i>
Tip2	-	<i>SMCHD1</i>	18p11.32	<i>Structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1</i>
Jeneralize lipodistrofli MD	OD	<i>PTRF</i>	17q21-q23	<i>Polimeraz I and transkript release faktör</i>
LGMD				
TİP1A	OD	<i>MYOT</i>	5q31	<i>Myotilin</i>
TİP1B	OD	<i>LMNA</i>	1q22	<i>Lamin A/C</i>
TİP1C	OD	<i>CAV 3</i>	3p25	<i>Kaveolin 3</i>
TİP1D	OD	<i>DNAJB6</i>	7q36	<i>HSP-40 homolog, subfamily B, number 6</i>
TİP1E	OD	<i>DES</i>	2q35	<i>Desmin</i>

TİP1F	OD	<i>TNPO3</i>	7q32.1-q32.2	<i>Transportin 3</i>
TİP1G	OD	?	4q21	-
TİP1H	OD	?	3p23-p25	-
LGMD				
TİP2A	OR	<i>CAPN3</i>	15q15.1-q21.1	<i>Kalpain 3</i>
TİP2B	OR	<i>DYSF</i>	2p12-14	<i>Disferlin</i>
TİP2C	OR	<i>SGCG</i>	13q12	<i>Gama-sarkoglikan</i>
TİP2D	OR	<i>SGCA</i>	17q21	<i>Alfa-sarkoglikan</i>
TİP2E	OR	<i>SGCB</i>	4q12	<i>Beta-sarkoglikan</i>
TİP2F	OR	<i>SGCD</i>	5q33-q34	<i>Delta- sarkoglikan</i>
TİP2G	OR	<i>TCAP</i>	17q12	<i>Teletonin</i>
TİP2H	OR	<i>TRIM32</i>	9q33.2	<i>Tripartite motif-containing 32</i>
TİP2I	OR	<i>FKPR</i>	19q13.32	<i>Fukutin ilişkili protein</i>
TİP2J	OR	<i>TTN</i>	2q31	<i>Titin</i>
TİP2K	OR	<i>POMT1</i>	9q34.1	<i>Protein-Omannosyltransferase1</i>
TİP2L	OR	<i>ANO5</i>	11p14-12	<i>Anoctamin 5</i>
TİP2M	OR	<i>FKTN</i>	9q31-q33	<i>Fukutin</i>
TİP2N	OR	<i>POMT2</i>	14q24.3	<i>Protein-Omannosyltransferase2</i>
TİP2O	OR	<i>POMGNT1</i>	1p34.1	<i>O-linked mannose beta1,2-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
TİP2Q	OR	<i>PLEC1</i>	8q24	<i>Plectin 1, intermediate filament binding protein</i>
TİP2R	OR	<i>DES</i>	2q35	<i>Desmin</i>
TİP2S	OR	<i>TRAPPC11</i>	4q35.1	<i>Trafficking protein particle complex 11</i>
TİP2T	OR	<i>GMPPB</i>	3p21.31	<i>GDP-mannoz pirofosforilaz B</i>
LGMD-primer alfa-distroglikan eksikliği	OR	<i>DAG1</i>	3p21	<i>Distroglikan1</i>
Konjenital glikozilasyon bozukluğu ilişkili MD, tip I0	OR	<i>DPM3</i>	1q22	<i>Dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 3</i>
ISPD ilişkili LGMD	OR	<i>ISPD</i>	7p21.2	<i>Isoprenoid synthase domain containing</i>
KMD-merosin (-) (MDC1A)	OR	<i>LAMA2</i>	6q2	<i>Merozin laminin alfa 2 zinciri</i>
KMD	OR	?	1q42	?
KMD-Distroglikanın anormal glikozilasyonu (MDC1C)	OR	<i>FKRP</i>	19q13	<i>Fukutin</i>
KMD-Distroglikanın anormal glikozilasyonu (MDC1D)	OR	<i>LARGE</i>	22q11	<i>Like-glycosyl transferase</i>
KMD-Distroglikanın hipoglikozilasyonu	XR	<i>ALG13</i>	Xq23	<i>UDP-N-acetylglucosaminyltransferase</i>
KMD-Distroglikanın hipoglikozilasyonu	OR	<i>B3GALNET 2</i>	1q42.3	<i>Beta-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 2</i>
KMD-Distroglikanın hipoglikozilasyonu-tip A10	OR	<i>TMEM5</i>	12q14.2	<i>Transmembran protein 5</i>

KMD-Distroglikanın hipoglikozilasyonu-tipA12	OR	<i>POMK</i>	8p11.21	<i>Protein-O-mannoz kinaz</i>
Fukuyama KMD	OR	<i>FCMD</i>	9q31–q33	<i>Fukutin</i>
WWS	OR	<i>FCMD</i>	9q31–q33	<i>Fukutin</i>
-fukutin defekti	OR	<i>POMT1</i>	9q34	<i>Protein-1-O-mannosyl-transferaz 1</i>
-protein-O-mannosyl-transferaz 1 defekti	OR	<i>POMT2</i>	14q24	<i>Protein-1-O-mannosyl-transferaz 2</i>
-protein-O-mannosyl-transferaz 2 defekti	OR	<i>POMGNT1</i>	1p34	<i>Protein-O-linked mannose β 1,2-N-aminyltransferaz 1</i>
-protein-O-linkedmannose β 1,2-N-aminyltransferaz 1 defekti	OR	<i>FKRP</i>	19q13	<i>Fukutin ilişkili protein</i>
-Fukutin ilişkili protein defekti	OR	<i>ISPD</i>	7p21.2	<i>Isoprenoid synthase domain containing</i>
-WWS	OR	<i>GTDC2</i>	3p22.1	<i>Glycosyltransferaz-like domain containing 2</i>
-WWS	OR	<i>B3GNT1</i>	11q13.2	<i>UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyl-transferaz 1</i>
MEBD	OR	<i>POMGNT1</i>	1p34	<i>Protein-O-linked mannose β 1,2-N-aminyltransferaz 1</i>
-protein-O-linked mannose β 1,2-N-aminyltransferaz 1 defekti	OR	<i>FKRP</i>	19q13	<i>Fukutin ilişkili protein</i>
- Fukutin ilişkili protein defekti	OR	<i>POMT2</i>	14q24	<i>Protein-1-O-mannosyl-transferaz 2</i>
-protein-O-mannosyl-transferaz 2 defekti	OR	<i>GMPPB</i>	3p21.31	<i>GDP-mannoz pirofosforilazB</i>
- MEBD				
Glikozilasyon bozukluğuna bağlı KMD	OR	<i>DPM2</i>	9q34.1	<i>Dolichyl-phosphate mannosyltransferaz polipeptid 2</i>
Glikozilasyon bozukluğuna bağlı KMD	OR	<i>DPM3</i>	1q21.3	<i>Dolichyl-phosphate mannosyltransferaz polipeptid 3</i>
KMD-mitokondriyal tip (Megakonial tip)	mtDNA	<i>CHKB</i>	22q13	<i>Kolin kinaz</i>
Rigid spine sendromu	OR	<i>SEPN1</i>	1p36	<i>Selenoprotein N1</i>
Ullrich Sendromu				
-kollajen tip VI subunit α1 defekti	OR	<i>COL6A1</i>	21q22.3	<i>Kollajen tip VI, subunit α1</i>
- kollajen tip VI subunit α2 defekti	OR	<i>COL6A2</i>	21q22.3	<i>Kollajen tip VI, subunit α2</i>
- kollajen tip VI subunit α3 defekti	OR	<i>COL6A3</i>	2q37	<i>Kollajen tip VI, subunit α3</i>
KMD-integrin α7 defekti	OR	<i>ITGA7</i>	12q13	<i>integrin α7</i>
KMD-integrin α9 defekti	OR	<i>ITGA9</i>	3p23.1	<i>integrin α9</i>
KMD-dynamamin 2 defekti	OD	<i>DNM2</i>	19p13.2	<i>Dynamamin 2</i>
KMD-teletonin defekti	OR	<i>TCAP</i>	17q12	<i>Telethonin</i>
KMD-LMNA defekti	OD	<i>LMNA</i>	1q22	<i>Lamin A/C</i>
KMD-hiperlaksite	OR	?	3p23-21	?
Jeneralize lipodistrofli MD	OR	<i>PTFR</i>	17q21–q23	<i>Polymeraz I and transcript release factor (cavin-1)</i>
Okülofaringeal MD	OR/OD	<i>PABPN1</i>	14q11.2	<i>Polyadenylate binding protein nuclear 1</i>

2.5. Konjenital Miyopatiler

Konjenital miyopatiler, kas biyopsisinde kendine özgü histopatolojik bulgularla karakterize heterojen bir kas hastalığı grubudur (29) (Bkz. Tablo 2. 3). Musküler distrofilerin çoğunda primer patoloji sarkolemmal membrandyken, konjenital miyopatilerde patoloji miyofibrilledir. Konjenital miyopatiler çok seyrek görülmektedir. Epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Belirli konjenital miyopatilerin sıklığına ait veriler sadece dünyanın belli bölgelerinde mevcuttur (29).

Amburgey ve arkadaşları konjenital miyopatilerin ABD'deki prevalansını, Norwood ve arkadaşları ise İngiltere'nin kuzeyinde genetik kas hastalıklarının prevalansını belirlemiştir. Buna göre konjenital miyopatilerin prevalansı 1/135,000 (pediatrik ve erişkin), santral kor miyopati prevalansı ise 1/249,000 bulunmuştur (71, 72).

Bu hastalıklar sıklıkla doğumda veya doğumdan hemen sonra hipotoni, ilerleyici olmayan veya çok yavaş ilerleyen kas güçsüzlüğü, normal veya azalmış derin tendon refleksleri ve motor gelişim basamaklarında gerilik ile karakterizedir. Nadiren bulgular, geç çocukluk çağı veya ergenlik döneminde de ortaya çıkabilmektedir. CK sıklıkla normaldir. EMG bulguları normal, nörojenik ya da miyojenik olabilir. Klinik olarak çoğu zaman konjenital miyopatileri alt motor nöron hastalıkları ve konjenital musküler distrofilerden ayırmak güçtür. Tüm konjenital miyopatilerde ortak morbiditeler solunum kaslarının tutulumu, bulbar güçsüzlük, aspirasyon riski, skolyoz ve kontraktürlerdir. Bu komplikasyonların görülme sıklığı, konjenital miyopatinin tipine göre değişiklik gösterse de aynı histopatolojik tanıya sahip hastalarda da farklılık gösterebilmektedir. Prognozu belirleyen en önemli faktörler bulbar ve solunum yetmezliğinin derecesidir. Ağır vakaların çoğu ilk iki yılda kaybedilmektedir. Kalp tutulumu çok nadir olup zeka genellikle normaldir (29, 73).

Konjenital miyopatiler genetik olarak heterojendir. Farklı genlerdeki mutasyonlar aynı yapısal bozukluklara yol açabildiği gibi, aynı gendeki mutasyonlar ise farklı kas patolojilerine neden olabilmektedir. Konjenital miyopatilerdeki bir diğer problem, genetik heterojenite ve kas patolojisi bulguları temel olarak birbirine benzemediği ve çoğunlukla kendine özgü olduğundan dolayı sınıflandırmada yaşanan

güçlüklerdir. Bu sebeple sınıflama kas patolojisi bulgularına göre dört ana grupta toplanmaktadır (73).

1- Protein birikimi ile karakterize miyopatiler

- Nemalin miyopatisi
- Miyozin depo miyopatisi
- *Cap* hastalığı
- *Reducing body* miyopatisi

2- Korlar ile karakterize miyopatiler

- Santral kor miyopati
- Kor-rod miyopati
- Multiminikor hastalığı
- *Zebra body* miyopati

3- Santral nukleus ile karakterize miyopatiler

- Miyotübüler miyopati
- Sentronükleer miyopati

4- Fibril boyut farklılığı ile karakterize miyopatiler

- *Konjenital fiber tip disproporsiyon*

5- Vakuoller ile karakterize miyopatiler

- Sarkotübüler miyopati

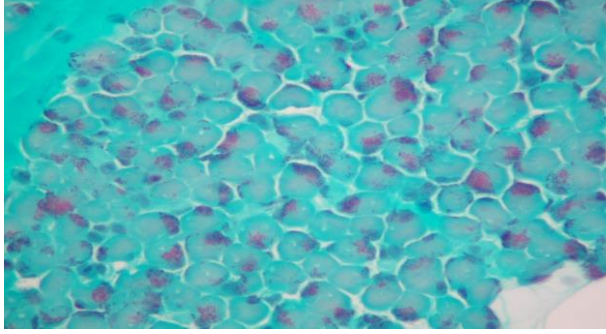
Tablo 2. 3. Konjenital miyopatiler (Kaplan CJ. Gene table of neuromuscular disorders) (70).

Hastalık	Gen	Lokus	Protein
Santral kor hastalığı OD/OR	<i>RYR1</i> <i>MYH7</i>	19q13.1 14q12	<i>Riyanodin reseptör</i> <i>Cardiac β-myosin heavy chain</i>
Multiminikör hastalığı OR	<i>RYR1</i> <i>SEPN1</i>	19q13.1 1p36	<i>Riyanodin reseptör</i> <i>Selenoprotein N1</i>
Nemalin Miyopati -NEM1 OD -NEM2 OR -NEM3 OD -NEM4 OD -NEM5 OR -NEM6 OD -NEM7 OR -NEM8 OR -NEM9 OR	<i>TPM3</i> <i>NEB</i> <i>ACTA1</i> <i>TPM2</i> <i>TNNT1</i> <i>KBTBD13</i> <i>CFL2</i> <i>KLHL40</i> <i>KLHL41</i>	1q21.2 2q22 1q42.1 9p13 19q13 15q22.31 14q12 2p22.1 2q31.1	<i>α-tropomiyozin</i> <i>Nebulin</i> <i>α-aktin</i> <i>β-tropomiyozin</i> <i>Slow troponin T</i> <i>Kelchrepeat and BTB (POZ)domain containing 13</i> <i>Cofilin</i> <i>Kelch-like family member 40</i> <i>Kelch-like family member 41</i>
Cap Hastalığı OD	<i>TPM2</i> <i>TPM3</i> <i>ACTA1</i>	9p13 1q21.2 1q42.1	<i>β-tropomiyozin</i> <i>α-tropomiyozin</i> <i>α-aktin</i>
Actin filament aggregate miyopatisi	<i>ACTA1</i>	1q42.1	<i>α-aktin</i>
Miyotübüler miyopati XR	<i>MTM1</i> <i>MTMR14</i>	Xq28 3p25.3	<i>Myotubularin 1</i> <i>Myotubularin-related protein 14</i>
Sentronükleer miyopati -OD -OR -OR	<i>DNM2</i> <i>RYR1</i> <i>BIN1</i>	19q13.1 19p13.2 2q14	<i>Dynamin 2</i> <i>Riyanodin reseptör</i> <i>Amphiphysin 2</i>
Sarkotübüler miyopati OR	<i>TRIM32</i>	9q33.2	<i>Tripartitemotif-containing 32</i>
Hyaline-body miyopati -OR -OD	? <i>MHY7</i>	3p22.2-p21.32 14q12	? <i>Myosin, heavy polypeptide 7, cardiac muscle, beta</i>
Reducing body miyopati	<i>FHL1</i>	Xq26.3	<i>Four and a half LIM domain 1</i>
Konjenital fiber tip disproporsiyon -OD -OR -OR -OR	<i>ACTA1</i> <i>SEPN1</i> <i>TPM3</i> <i>TPM2</i>	1q42.1 1p36 1q21.2 9p13	<i>α-aktin</i> <i>Selenoprotein N1</i> <i>α-tropomiyozin</i> <i>β-tropomiyozin</i>
Tip 1 lif miyopatisi	<i>MYH7</i>	14q12	<i>Myosin heavy chain</i>
Tip 1 fiber uniformity	<i>RYR1</i>	19q13.1	<i>Riyanodin reseptör</i>
Konjenital miyopati-fatal kardiyomiyopati	<i>TTN</i>	2q31	<i>Titin</i>
Konjenital skeletal miyopati-fatal kardiyomiyopati	<i>MYBPC3</i>	11p11.2	<i>Cardiac myosin-binding protein C</i>
Konjenital letal miyopati	<i>CNTN1</i>	12q11-q12	<i>Contactin 1</i>

2.5.1. Nemalin miyopatisi

Konjenital miyopatilerin en yaygın formlarından biri olup, sıklığının 1/50,000 olduğu tahmin edilmektedir (74). İlk kez 1958 yılında Avustralyalı Doktor Douglas Reye tarafından bulunmuş ancak yayınlanmamıştır (75). Dr. Reye *rod* terimini ilk kez tanımlamakla kalmamış, ayrıca hastalığın patogenezi ile ilgili incelemelerde de bulunmuştur (75). Hastalık Cohen, Shy ve arkadaşları tarafından 1963 yılında, ilk kez hipotonik bir kız bebekte tanımlanmıştır (76). *Nema*, Yunanca bir kelime olup iplik anlamındadır. Hastalık erken başlangıçlı hipotoni ve kas güçsüzlüğüyle karakterizedir ancak çocuk ve erişkin başlangıçlı vakalar da bildirilmiştir. Erişkin başlangıçlı olanlarda etyolojide otoimmüniteden şüphelenilmektedir. Otozomal dominant, otozomal resesif ya da X'e bağlı geçiş gösterebilir. *De novo* dominant mutasyonla ortaya çıkabilir. Şimdiye kadar hastalıktan sorumlu 9 gen belirlenmiştir (Tablo 2. 3). Bu genlerden altısı sarkomerin ince filamentleriyle ilgili proteinleri kodlar. 7. genin yani *KTBD13* geninin fonksiyonu bilinmemektedir (74). 8. gen *KLHL40* (*3p22.1*), *OR* kalıtılır ve şiddetli konjenital forma neden olur (77). 9. gen ise *KLHL41*(*2q31.1*) olup miyoblastların proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynamaktadır (78).

Hipotoni ve kas güçsüzlüğü generalizedir. Özellikle solunum kasları, bulbar kaslar ve proksimal kasları tutar. Emme gücü, yutma disfonksiyonu, reflü, yüksek damak, spontan kırıklar görülebilir. CK normal ya da hafif artmış olabilir (74). Biyopside karakteristik histolojik bulgusu nemalin rodların varlığıdır. Bunlar *Gomori-trikrom* boyasıyla sıklıkla subsarkolemmal yerleşimli, küçük kırmızı inklüzyonlar olarak görülürler (Resim 2. 10). Rodların miktarıyla klinik bulgular arasında korelasyon bulunamamıştır (74).



Resim 2. 10. Nemalin miyopatisi. Subsarkolemmal yerleşimli, kırmızı boyanan nemalin rod kümeleri (Gomori-trikrom). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

European Neuromuscular Center (ENMC) nemalin miyopatisi konsorsiyumu tarafından altı klinik kategori tanımlanmıştır (79). *Şiddetli konjenital form*: doğumda aşırı hipotonisite dikkati çeker, spontan solunumun olmadığı, fraktür ve şiddetli kontraktürlerle karakterizedir. *Intermediate konjenital form*: spontan solunum vardır, hareketlidir ancak zamanla klinik bulgular yerleşir ve desteğe ihtiyaç duyulur. *Tipik konjenital form*: yavaş seyir gösterir, progresif olmayan kas güçsüzlüğü vardır. *Çocukluk çağı başlangıçlı tip, erişkin başlangıçlı nemalin miyopati ve diğer formlar* olmak üzere gruplanmıştır (74, 79). Nemalin miyopati hakkında Ryan ve ark. tarafından sunulan 143 hastalık en geniş seride, klinik subtiplerin dağılımı %16 şiddetli konjenital form, %20 intermediate konjenital form, %46 tipik konjenital form, %13 çocukluk çağı başlangıçlı, %4 erişkin başlangıçlı tip olarak bulunmuştur (80).

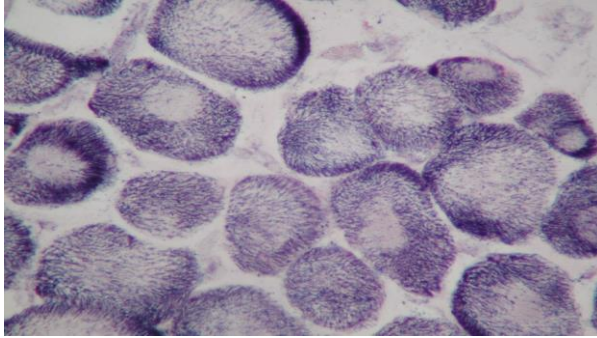
2.5.2 Kor miyopatiler

Kor miyopatiler tüm etnik kökenlerde konjenital miyopatilerin en sık görülen formudur. Hastalıktan sorumlu tutulan en sık mutasyon *RYR1* genindedir, bunu *SEPNI* mutasyonu takip eder (29). Kor miyopati tüm hastalar mutasyondan bağımsız olarak, malign hipertermi açısından yüksek risk altındadır.

2.5.2.1 Santral Kor Hastalığı

Santral kor hastalığı, 1956 yılında tanımlanmış ilk konjenital miyopatidir. Hastalığın önemli klinik bulguları hipotoni, pelvik kuşak kaslarında güçsüzlük, skolyoz, konjenital kalça çıkığı ve pes kavustur.

Önemli patolojik bulguları tip 1 liflerde artış, SDH ve NADH-TR boyamalarında tip 1 liflerin santral kısmında yerleşmiş ve bu boyalarla reaksiyon vermeyen, boyanma göstermeyen alanlar, yani korların varlığıdır (81, 82) (Resim 2. 11). OD ya da OR kalıtlı olup, sporadik vakalar da bildirilmiştir. *RYR1* (*19q12-p13.1*) ve *MYH7* (*14q12*) genlerinde mutasyon vardır. Kromozom bölgesi *19q12-p13.1* aynı zamanda malign hipertermi ile de ilişkilidir. Bu gendeki mutasyonlar malign hipertermi, santral kor hastalığı veya her ikisine birden neden olmaktadır (81, 82).



Resim 2. 11. Santral kor hastalığı. Liflerin orta kısmında boyanma göstermeyen alanlar (NADH-TR). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji ünitesi arşivinden alınmıştır.)

2.5.2.2 Multiminikor Hastalığı

RYR1 (*19q13.1*) ve *SEPNI* (*1p36*) genlerindeki mutasyonlar hastalıktan sorumlu tutulmuştur. OR kalıtım göstermektedir (82). Hastalığın dört tipi olup, hemen hepsinde normal CK düzeyleri, EMG’de miyopatik bulgular görülür (82).

Kas biyopsisinde, oksidatif aktivite göstermeyen, sarkomerik organizasyon bozukluğu bulunan çok sayıda *multi-minicore* alan göze çarpar. Korların boyut ve morfolojisi altta yatan genetik bozukluğa bağlı olarak önemli ölçüde farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalık *SEPNI* mutasyonuna bağlı ise biyopside genellikle kas lifi boyunca dağılmış çok sayıda, küçük lezyonlar (*minicore*) görülürken; *RYR1* mutasyonuna bağlıysa büyük lezyonlar (*multicore*) görülmektedir. Elektron mikroskopunda transvers tubüller ve sarkoplazmik retikulumda yapısal değişiklikler, miyofibrillerde bozulma, mitokondri azlığı ile *minicore* alanları göze çarpar (82).

Kardiyak tutulum beklenmez. Hastalığın klasik formu ciddi neonatal hipotoni, aksiyel kaslarda özellikle boyun fleksörlerinde güçsüzlük, motor gelişim geriliği, ciddi skolyoz ve solunum güçlüğü ile karakterizedir. Hastalığın ikinci formunda of-

talmopleji ve ciddi fasiyal güçsüzlük bulunmaktadır. Üçüncü grubun önemli bulguları erken yaşta başlangıç ve artrogripozis, dördüncü formda ise yavaş klinik seyir ve el kaslarında amiyotrofidir (82).

2.5.3. Sentronükleer (miyotübüler) miyopati

Hastalık OD, OR ve X'e bağlı kalıtım gösterebilmektedir. *Myotubularin 1 (MTM1) (Xq28)*, *myotubularin-related protein 14 (MTMR14) (3p25.3)*, *dynamin 2 (DNM2) (19q13.1)*, *ryanodin reseptör (RYR1) (19p13.2)* ve *amphiphysin 2 (BIN1) (2q14)* genlerindeki mutasyonlar hastalığa sebep olmaktadır (83).

Konjenital miyopatiler içinde en ciddi klinik seyre sahip olan tiptir. Hastalığın ağır formu, Xq28 kromozomu üzerinde yerleşmiş *myotubularin* genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır (83). X'e bağlı geçiş gösteren vakaların %80'inde, bu gende mutasyonlar saptanabilmektedir. Hastalığın OD formu daha hafif klinik seyir göstermektedir. OR kalıtım gösteren tipte ise hafif güçsüzlük ve eksternal oftalmopleji ile giden hafif bir form ve erken başlangıçlı ciddi proksimal güçsüzlük ile seyreden ağır bir form bulunmaktadır. Hastalıkta ana patolojik bulgu normalde periferik yerleşimli olan nükleusların santral yerleşim göstermesidir. Bu nükleusların çevresinde miyofilamentlerden yoksun halolar bulunmaktadır (83). Vakaların çoğu ilk yılda solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir. Eşlik eden diğer önemli bulgular ise polihidramniyoz, azalmış fetal hareketler, ciddi hipotonisite, ekstraoküler göz hareketlerinde kısıtlılıktır.

2.5.4. Konjenital fiber tip disproporsiyon

Konjenital fiber tip disproporsiyon patolojik bir tanı olup, tip 1 liflerin tip 2 liflerden %25 oranında daha küçük olmasıyla karakterizedir. Bu bulgu dışında patolojiye rastlanmaz. Tanısı diğer konjenital miyopatilerin dışlanmasıyla doğrulanır (29). Hastalarda önemli klinik bulgular omuz-kalça kuşak kaslarında güçsüzlük, miyopatik yüz ve yüksek damaktır.

2.6. Metabolik Miyopatiler

Metabolik miyopatiler glikojen, lipid ve adenin nükleotidler ile mitokondri metabolizmasındaki kalıtsal sorunlar nedeniyle enerji üretilmemesine bağlı olarak

ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur (84). Mitokondriyal miyopatiler, glikojen depo hastalıkları ve yağ asidi oksidasyon defektleri metabolik miyopatilerin üç ana hastalık grubunu oluşturur.

Metabolik miyopatisi olan hastalar çoğunlukla egzersiz sırasında ortaya çıkan dinamik bulgularla başvururlar. Yenidoğan ve süt çocukluğu dönemlerinde çoklu sistem tutulumu ön plandayken, daha büyük çocuklarda egzersizle ortaya çıkan ağrı, kramp, çabuk yorulma temel yakınmalardır. Bazı metabolik miyopatilerde, şiddetli kas yıkımına bağlı *metabolik kriz* geliştiğinde miyoglobüri ve böbrek yetmezliği görülebilir. Bu sırada serum CK düzeyleri 50-100 katına çıkar, hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipo veya hiperkalsemi gelişir (84, 85).

Metabolik miyopatiden şüphe edildiği zaman öykü, fizik muayene ve aile öyküsünün yanı sıra serum CK düzeyi, serum laktat, açıl karnitin ve aminoasit profili, idrar organik asit analizi (İOA), idrarda miyoglobin varlığı, genetik analizler, kas biyopsisi, EMG, MRS tanısal açıdan değerlidir (84).

2.6.1. Glikojen depo hastalıkları (GDH)

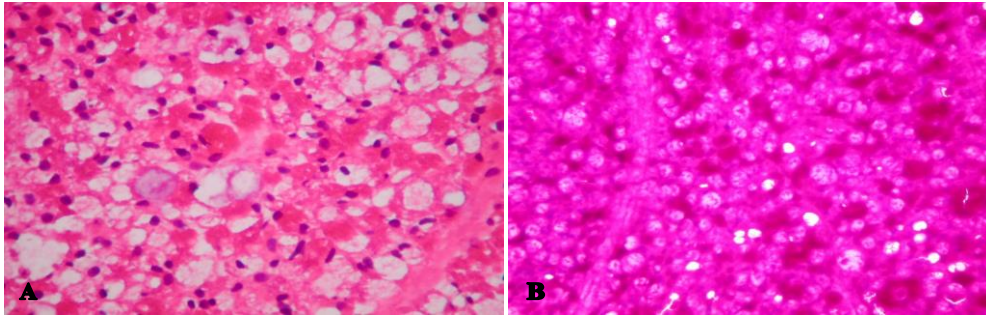
Pompe Hastalığı (GDH Tip II)

Pompe hastalığı *lizozomal alfa glukozidaz* enzim eksikliğine bağlı oluşan, OR kalıtmı bir glikojen depo hastalığıdır (84). Asit maltaz eksikliği olarak da isimlendirilir. Sıklığı yaklaşık 1/40,000 civarında olup, erkeklerde daha fazla görülür. Lizozomlarda glikojen yıkımından sorumlu *α-1,4- glukozidaz* enziminin yokluğundan kaynaklanır. Alfa glukozidaz enziminin geni 17. kromozomda (17q25.2) yer alır. İskelet kası, kalp, karaciğer, düz kaslar ve SSS'de lizozomal glikojen birikimine yol açar. Diğer glikojenozlarda birikim sitoplazmadayken burada lizozomlardadır (86).

Şiddetli infantil form, jüvenil form ve erişkin başlangıçlı formlar olmak üzere üç prezentasyonu vardır. İnfantil form kalp yetmezliği, hipotoni, hepatomegali, makroglossi ve gelişme geriliği ile prezente olur. Solunum kaslarında güçsüzlük ve beslenme zorluğu yaygındır. Yaşamın ilk iki yılında kardiyorespiratuar yetmezlikten kaybedilirler (84). Jüvenil ve erişkin başlangıçlı formlarda ağır kardiyak tutulum gözlenmez ve prognoz infantil forma göre daha hafif seyreder. Serumda CK yüksekliği saptanır ancak jüvenil ve erişkin formların %10'unda CK düzeyi normal olabilir. Erken bebeklikte, telekardiyografide masif kardiyomegali genellikle ilk saptanan ve

Pompe hastalığından kuşkulandıran bulgudur.

EMG’de kas liflerinde aşırı elektriksel irritabilite, kompleks repetitif deşarjlar, miyotonik veya psödomiyotonik deşarjlar saptanır (84). Kas biyopsisinde, ışık mikroskopisinde tipik olarak vakuoller görülür. Asit fosfatazla boyamada pozitiflik olması bu vakuollerin lizozomlar olduğunu gösterir ve PAS boyasında glikojen için pozitif boyanırlar (Resim 2. 12). Elektron mikroskopide ise sitoplazmada glikojen birikimi gösterilir (84, 87).



Resim 2. 12. Pompe hastalığı. Kas liflerinde belirgin vakuolizasyon (H&E), (A) ve artmış glikojen depolanması (PAS), (B). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

McArdle Hastalığı (GDH Tip V)

GDH Tip V, McArdle hastalığı olarak da bilinmektedir ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarının en yaygın olanıdır (84). OR geçişlidir ve geni *11q13* üzerindedir.

Bulguları çocukluk döneminde başlar. Kas krampları, kas ağrılarıyla birlikte egzersiz intoleransı tipiktir. Yoğun egzersiz sırasında kas ağrılarıyla birlikte miyoglobinüri görülür. Özellikle egzersizin ilk birkaç dakikasında yorgunluk, kas güçsüzlüğü, krampların yanı sıra orantısız nefes alma ve taşikardi oluşur. Kısa süre dinlenmekle bulgular kaybolur ve kas gücü iyileşir. Bu duruma *second wind fenomeni* denir ve hastalık için çok karakteristik bir bulgudur (84, 85).

Serum CK düzeyi her zaman yüksektir. İskemik egzersiz testinde ön kol iskemik, yarı iskemik ve aerobik egzersiz testlerinde laktat artışı olmamasına karşın abartılı amonyak yanıtı önemli bir bulgudur. EMG’de miyopatik değişiklikler olabileceği gibi tamamen normal de olabilir. Kas biyopsisinde liflerde vakuolizasyon ve PAS boyasıyla kasta glikojen depolandığı görülür. Histokimyasal çalışmalarla miyo-

fosforilaz aktivitesinin olmadığı gösterilir. Histolojik enzim analizleriyle kasta fosforilaz aktivitesinin çalışılması tercih edilen kesin tanı yöntemidir (84, 85).

Andersen Hastalığı (GDH Tip IV)

GDH tip IV veya Andersen hastalığı, glikojen dal kırıcı enzim (*branching enzyme*) eksikliğine bağlı, otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır (84). Eksikliği, amilopektin benzeri bir yapıda glikojen oluşumuna neden olur.

Klasik formundaki hastalarda, ilerleyici karaciğer hastalığı yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. İlerleyici olmayan, non-klasik form (hepatik varyant) daha nadir ancak daha iyi seyirlidir. Karaciğer dışında nöromusküler tutulumun olduğu formlar da vardır. Erken çocukluk döneminde hepatomegali, kilo alamama ve siroz tablosunda bulgu verir (84, 88). Siroz ilerleyici seyredir. Portal hipertansiyon, asit ve özofagus varisleri görülebilir. Bazı hastalarda hepatoselüler karsinom gelişebilir. Yaşam beklentisi azdır. Transplant yapılmayan olgularda, 4–5 yaş civarında ölüm kaçınılmazdır. Progresif olmayan formda, hepatomegali ve bazen karaciğer fonksiyon bozukluğu olur.

Biyopside fibrozis görülebilir ancak bu durum ilerleyici değildir. Kalp veya iskelet kası tutulmaz. Büyüme normaldir. Nöromusküler form ise, başlangıç yaşına göre dört gruba ayrılır. Neonatal form, çok nadir olup fetal akinezi, artrogripozis multipleks konjenita gibi anomaliler, hidrops fetalis ve perinatal ölümle seyredir. Konjenital formu hipotoni, kardiyomiyopati ve erken süt çocukluğu döneminde ölümüne neden olur. Jüvenil form, miyopati veya kardiyomiyopatiyle seyredir. Son form ise erişkinde miyopati veya multisistemik hastalığa neden olur. Alt ve üst motor nöron tutulumu, serebellar ataksi, nörojenik mesane ve demans görülebilir (84). CK normal ya da hafif yüksek bulunabilir. Kardiyolojik tutulum açısından EKG ve EKO bulguları önemlidir. EMG miyopatik bulgular gösterir (84).

3. kromozom üzerinde (*3p14*) yer alan *GBE1* genindeki mutasyonlarla (delesyon, missense, nonsense) ilişkilidir. 21'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (89). Kas veya karaciğer biyopsisi ile tanı konulur. PAS (+), diastaza dirençli büyük granüller (poliglukozan cisimler) tipik histopatolojik bulgudur, elektron mikroskopi ile amilopektin birikimi gösterilebilir (84, 88). Enzim eksikliği karaciğer, kas, fibroblast veya lökositlerde gösterilebilir. Prenatal tanı indeks olguda mutasyon saptanmasına

bağlıdır (88).

Spesifik bir diyet tedavisi yoktur. Sık beslenme ve gece yarısı beslenmeleriyle normoglisemi sağlanmaya çalışılır. Etkili tek tedavi karaciğer naklidir. Prognoz ayrıca amilopektinin karaciğer dışı dokularda birikimine de bağlıdır. Kardiyak tutulumda risk çok artmaktadır. İlerleyici olmayan karaciğer formunda ise kırklı yaşların ortalarına kadar yaşam süresi bildirilmiştir.

2.6.2. Lipid metabolizması bozuklukları

Lipidlerin kas içindeki metabolizmaları, yağ asitlerinin beta oksidasyonu ve omega oksidasyonu yoluyla olur. Metabolizmanın herhangi bir basamağındaki defekt miyopatiye yol açabilir. Erken bebeklik veya çocuklukta bulgu verenler daha çok karaciğer tutulumu ve ensefalopatiyle başvururken, daha geç başlangıçlı olanlar miyopatik özellikler gösterir (85).

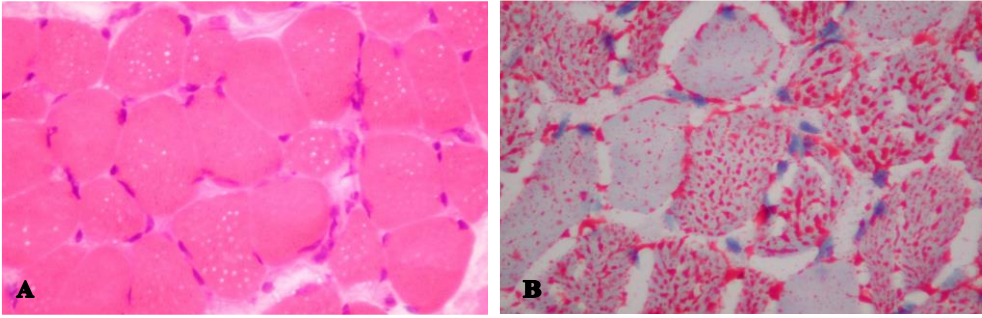
Yağ asidi metabolizması bozukluklarına bağlı miyopatilerde bulgular, uzamış egzersiz ya da uzamış açlıkla tetiklenir ve kas ağrısı ile yorgunluk esas yakınmalardır (85). GDH'da görülen gerçek kas krampları ve *second wind fenomeni* görülmez. Bulgular enfeksiyon, genel anestezi, soğuğa maruziyet, düşük karbonhidratlı-yüksek yağlı diyetle beslenme, uzun süreli açlık gibi metabolik stres durumlarında ortaya çıkar. Miyoglobininüri egzersizden sonraki günlerde ortaya çıkarken kas çok uzun süre çok ağrılı kalabilir (85).

Karnitin Eksikliği

Karnitin transport defekti, lipid metabolizmasının en yaygın bozukluğudur. Primer ya da sekonder olarak görülebilir. Karnitin hücre membranlarından geçişini sağlayan proteini kodlayan gendeki (*OCTN2*) mutasyondan kaynaklanan durumda, primer karnitin transport defektinden bahsedilir. OR geçişlidir. Kalp, iskelet kası ve böbrekte bulunan plazma membranı sodyum '*gradient*'ine bağımlı karnitin transportunda defekt vardır. Renal Fankoni sendromu, organik asidüriler, solunum zinciri defektleri, kronik hemodiyaliz ve malnutrisyon gibi sistemik hastalıklara ya da valproat, zidovudin gibi ilaçlara bağlı sekonder olarak görülebilir (84). İnfantlarda hipoketotik hipoglisemi epizodları, hepatomegali, transaminaz yüksekliği, hiperamonemi ile karakterizedir. Yetişkinlerde yorgunlukla prezente olurken, çocuklarda miyopati,

CK yüksekliği ve kardiyomiyopati ile prezente olur. Etkilenen hastaların neredeyse yarısında CK normal olabilir ancak normalin 15 katına kadar yüksek değerler de görülebilir (84).

Kas biyopsisinde vakuoller, subsarkolemmal ve intermyofibriller alanlarda lipid birikimi görülmektedir (Resim 2. 13). Elektron mikroskopisinde de lipid birikimi görülür.



Resim 2. 13. Lipid birikimi. Kas liflerinde vakuolizasyon (A), (H&E) ve artmış lipid birikimi (B), (ORO). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

Kas karnitin düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır (normalin %2-4'ünden daha az). Primer formla kıyaslandığında sekonder formda karnitin düzeyinde orta derecede azalma (%25-50) söz konusudur. Tanı genetik testlerle ve cilt biyopsisi ile fibroblast kültürlerinde karnitin eksikliğinin (normal seviyenin %10' undan az) gösterilmesiyle doğrulanır (84).

Karnitin Palmitoil Transferaz-II (CPT-II) Eksikliği

Karnitin palmitoil transferaz-II, mitokondri iç zarında bulunur ve uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyon için sitoplazmadan mitokondri matriksine ulaştırılmasında rol oynar. Üç tipi vardır: şiddetli neonatal form, şiddetli infantil form ve en yaygın olan erişkin miyopatik form (84). Şiddetli neonatal form, yaşamın ilk birkaç gününde hipoglisemi, hepatomegali, nöbet, ensefalopati ve kardiyomiyopatiyle prezente olur. Genellikle ilk haftada ölümle sonuçlanır. Açlık ve enfeksiyonlar şiddetli infantil formu tetikler. Bu formdaki klinik bulgular hipoglisemi, hepatomegali, aritmiler, kardiyomiyopati, hipotoni ve güçsüzlüktür. Erişkinlerde rekürren miyoglobülininin en sık sebebi CPT II eksikliğidir.

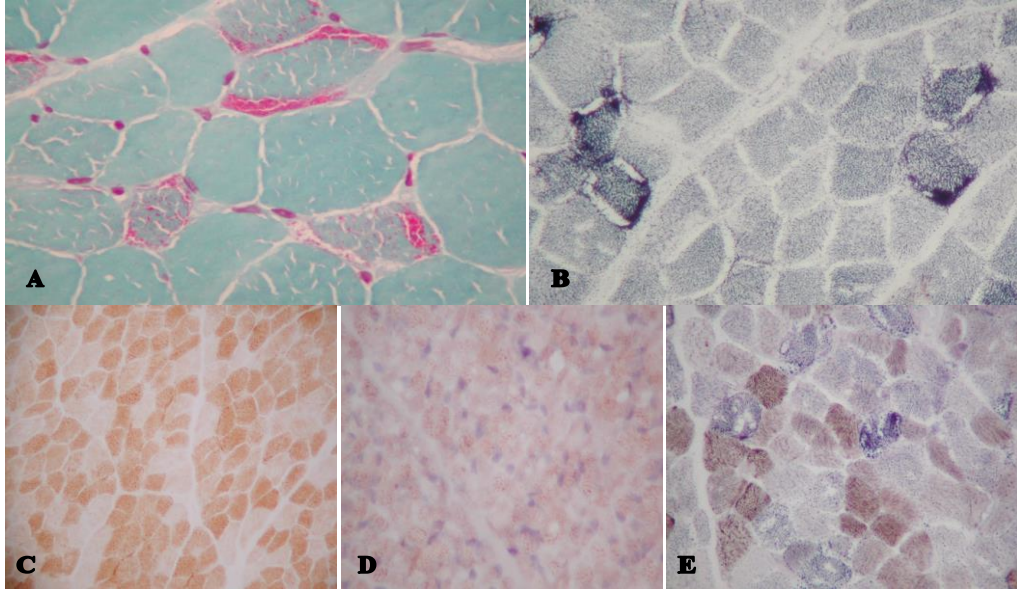
Ataklar arasında serum CK normaldir ya da hafif yüksek olabilir, rabdomiyoliz ataklarında ise CK'da anlamlı artış olur (84). Kas biyopsisinde nötral yağ depolanması saptanır. Kesin tanı için kasta, diğer dokularda veya fibroblast kültürlerinde eksik enzimlerin gösterilmesi gerekir. Mutasyon analizleri de mümkündür.

2.6.3. Mitokondriyal miyopatiler

Mitokondriyal miyopatiler 1/8000 görülme sıklığıyla, metabolik miyopatiler içinde en sık görülen hastalık grubudur (90). Mitokondriyal sitopati ya da miyopati terimleri mitokondriyal genom ya da nükleer DNA tarafından kodlanan proteinlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan mitokondri disfonksiyonuna bağlı hastalıkları tanımlar. Mitokondriyal DNA mutasyonları heteroplazmi gösterdiğinden dokulardaki fenotipik bulgular farklılık gösterir (85). Mitokondriyal hastalıklar inme benzeri ataklar, ensefalopati, laktik asidoz, sensorinöral işitme kaybı, ataksi, optik atrofi, periferik nöropati, pitoz, kardiyomiyopati, kalp bloğu gibi bulgularla kendini gösterebilir (91) (Tablo 2. 4).

Serumda laktat yüksekliği, mitokondriyal hastalıkların tanısında önemli bir belirteçtir. CK genellikle normaldir. İOA incelemesinde etilmalonik asit, 3-metilglutakonik asit ve fumarat artışı anlamlıdır. EMG, çoğunlukla normaldir ancak miyopatik ya da nöropatik değişiklikler bulunabilir (85). Kas biyopsisinde Gomori trikrom boyasıyla subsarkolemmal mitokondri birikiminin olduğu '*ragged red*' lifler saptanabilir. SDH boyasında soluk boyanma veya koyu boyanan ve lif içinde anormal birikim gösteren '*ragged blue*' lifler görülür (Resim 2. 14). COX boyasında bazı liflerde veya tüm liflerde soluk boyanma veya negatif boyanma, elektron mikroskopide normalden büyük, sayıca artmış, krista yapıları bozulmuş ve inklüzyon içeren mitokondriler mitokondriyal hastalıkların kastaki bulgularındandır (Resim 2. 14). Bu bulgulara liflerde artmış lipid ve glikojen birikimi eşlik edebilir (92, 93). Ancak sekonder mitokondriyal hasara bağlı ya da dokudaki distrofik veya inflamatuvar hasara bağlı olarak ta benzer değişikliklerin görülebileceği unutulmamalıdır. '*Ragged red*' liflerin saptanması, anormal mitokondriyal protein sentezinden kaynaklanan oksidatif fosforilasyon defekti olduğunun göstergesidir (85). *Sitokrom-c oksidaz (COX)* pozitif '*ragged red*' lifler, mutasyonun nükleer DNA'dan kaynaklandığını gösterirken; *COX* negatif ama *süksinat dehidrogenazla (SDH)* koyu boyanan lifler, mutasyonun mtD-

NA kaynaklı olduğunu göstermektedir (92, 93). Kas biyopsisiyle alınan örneklerde ya da fibroblast kültürlerinde elektron transport zincirindeki enzimlerin aktiviteleri biyokimyasal analizlerle gösterilebilir. İncelemeler sonucunda, kuvvetli olasılıkla düşünülen genin mutasyon analizi yapılabilir. Belirli bir fenotipin özelliğini gösteren hastalara genetik mutasyon test paneli uygulanmaktadır (85, 93).



Resim 2. 14. Mitokondriyal miyopatide biyopsi bulguları. Ragged-red lifler (A), (Gomori-trikrom); ragged-blue lifler (B), (SDH); COX ile kontrole (C) göre yaygın (D) veya bazı liflerde (E) soluk boyanma (C,D (COX), E (COX-SDH)). (HÜTF Pediatri ABD, Patoloji Ünitesi arşivinden alınmıştır.)

Tablo 2. 4. En yaygın görülen mitokondriyal miyopatiler (Tobon A. Metabolic myopathies. Continuum (Minneapolis Minn), 2013) (84).

Hastalık	Gen/Kalıtım	Klinik Bulgular
<i>Miyoklonik Epilepsi, Ragged-Red Fibers (MERRF)</i>	A8344G; T8356C; G8363A; G8361A Maternal	Epilepsi, miyoklonus, kognitif bozukluk, sensorinöral işitme kaybı, ataksi, optik atrofi, multiple lipomatozis, güçsüzlük, kaslarda atrofi
<i>Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz, Stroke (MELAS)</i>	A3243G; T3271C; A3260G Maternal	Stroke benzeri epizodlar, baş ağrısı, laktik asidoz, miyopati, kognitif gerileme, sensorinöral işitme kaybı, ataksi, optik atrofi, polinöropati
<i>Kearns-Sayre Sendromu (KSS)</i>	mtDNA <i>single</i> delesyon, Sporadik ya da familial	Progresif eksternal oftalmopleji, pigmenter retinopati, kardiyak iletim bloğu, endokrinopati, miyopati, kognitif gerileme, sensorinöral işitme kaybı, ataksi
<i>Progresif Eksternal Oftalmopleji (PEO)</i>	MtDNA'da delesyon, Sporadik Maternal OD (POLG, C10ORF2, ANT1) OR (POLG)	Yavaş progresyon gösteren oftalmopleji, bilateral pitoz, proksimal miyopati, duyuşsal ataksik nöropati, kardiyomiyopati, parkinsonizm
<i>Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalopati (MNGIE)</i>	MtDNA'da delesyon, OR TYMP mutasyonu	Pitoz, progresif eksternal oftalmopleji, gastrointestinal motilite bozukluğu, periferik nöropati, miyopati, ensefalopati

2.7. İnflamatuar Miyopatiler

İdiyopatik inflammatuar miyopatiler çocukluk çağı miyopatilerinin nadir bir formudur. Jüvenil dermatomiyozit, jüvenil polimiyozit ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili miyozitler (overlap miyozit) çocuklarda en yaygın görülen formlardır (94).

2.7.1. Dermatomiyoit

Çocukluk çağı idiyopatik inflammatuar miyopatilerinin %85'ini oluşturan jüvenil dermatomiyozit, çocuklarda en sık görülen inflammatuar miyopatidir (94, 95).

Kronik, otoimmün sistemik bir vaskülopatidir. Simetrik, proksimal kas güçsüzlüğü, göz kapaklarında heliotrop döküntü, ekstansör eklem yüzeyleri üzerinde *Gottron* papülleri ve kas enzimlerinde artışla karakterizedir (95). Ortalama başlangıç yaşı 7 yaşır ancak hastaların %25'i dört yaşın altındadır (96). Kızlarda erkeklere

göre 2-5 kat fazla görülür.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. *HLAQA1*0501*, *DQA1*0301*, *B8*, *DRB1*0301* gibi HLA alelleriyle, *TNF-308A* gibi sitokin polimorfizmlerinin juvenil dermatomyozite yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir (97-100). Kas güçsüzlüğü jeneralize olmakla birlikte proksimallerde daha belirgindir. *Gower's* belirtisi pozitifdir. Kaslar hassastır, hastalar dokunulmayı istemezler. DTR azalmıştır ya da alınamaz.

Gastrointestinal sistem bulguları, kardiyak ritm bozuklukları, dilate kardiyomyopati sık rastlanan diğer bulgulardır. Kas enzimleri yükselir, eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. Antinükleer antikor (ANA) genellikle pozitifdir. EMG miyopatikdir (94, 95). Juvenil dermatomyozitte birincil tutulum, kas içi mikrovasküler yapılardadır. Endotelial yapılarda dejenerasyon ve rejenerasyon olduğundan kasta enfarkt alanları oluşur, periferik sinirleri besleyen küçük damarlarda da sorun olduğundan denervasyon atrofi gelişir. Karakteristik biyopsi bulgusu perifasiküler atrofidir. Bazen buna eşlik eden bu liflerdeki bazofilik görünüm ve internal çekirdekler dermatomyozite özgü, polimiyozitte görülmeyen bulgulardır. İmmünohistokimyasal olarak MHC class I antijen ekspresyonunun sarkolemmada artması ve interstisyumdaki kapiller damarlarda azalması, inflamatuvar miyopati tanısını destekleyen bulgulardandır (94, 95).

2.7.2. Polimiyozit

Çocukluk çağı inflamatuvar miyopatilerinin %2-8'ini oluşturur (101,102). Dermatomyozitte görülen sistemik tutulumu ait belirtiler ve deri değişiklikleri yoktur ve hücre aracılı inflamasyon, simetrik proksimal kas zayıflığına neden olur.

İlk olarak pelvik kaslar etkilenir. Hastalık ilerledikçe üst ekstremiteler ve yüz kasları da etkilenir. CK düzeyleri elli kat artabilir ve hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterir. EMG miyopatikdir. Kas biyopsisinde kas liflerinde dejenerasyon, rejenerasyon ve perivasküler manşon şeklinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır (95).

2.8. Spinal Musküler Atrofi

Spinal musküler atrofi (SMA), spinal kord ön boynuz hücrelerinin dejenerasyonu ile seyreden, programlı hücre ölümü - apoptoz mekanizmasında defekt sonucu

ortaya çıkan, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterize nöromusküler bir hastalıktır. Vakaların büyük çoğunluğu OR kalıtlıdır, ancak X'e bağlı ve OD kalıtım da gösterebilir. İnsidansı tüm etnik gruplarda 1/6,000-10,000 canlı doğum olup, DMD'den sonra en sık görülen ikinci nöromusküler hastalıktır. Taşıyıcılık sıklığı ise 1/40-60'dır (103,104). 5q11.2-13.3 kromozom bölgesinde bulunan '*survival motor neuron*' (*SMN*) genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve hastaların %90-98'inde *SMN1* geninin 7 ve 8. ekzonlarında homozigot delesyonlar görülmektedir (105-107). *Nöronal apoptozis inhibitör protein* geninin (*NAIP*) *exon 5* delesyonu ile ilişkili olduğu ve fonksiyonunun fenotipin düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir (108).

Hastalığın başlangıç yaşı, kliniği ve prognozu farklı olan dört tipi vardır (106, 107). **Tip 1 SMA: Şiddetli infantil form (Werdnig Hoffman)** doğum sonrası ortaya çıkan, en ağır seyreden formudur. Ağır hipotoni, jeneralize güçsüzlük, DTR kaybı, kontraktürler, respiratuar distres, beslenememe bulguları görülür. Vakaların 2/3'ünden fazlası ilk 2 yıl içinde kaybedilir. **Tip 2 SMA: Geç infantil ve yavaş ilerleyici form**, 18. aydan önce ortaya çıkmaktadır. Hastalar desteksiz oturabilirler, yarıdımız yürüyemezler. Skolyoz sık görülen bir komplikasyondur. **Tip 3 SMA: Kronik ve juvenil form (Kugelberg-Welander)**, progresif güçsüzlük 2 yaşından sonra ortaya çıkar. **SMA Tip 0:** SMA tip 0'ı diğer tiplerden ayıran en önemli özellik, intrauterin dönemde fetal hareketlerin azalması, doğumda solunum kaslarını da içine alan şiddetli güçsüzlük, hipotoni ve fatal seyirli olmasıdır. Hastalar sıklıkla doğumda resüsitasyona ve ventilatör desteğine gereksinim duyarlar. Şiddetli artrogriposis multipleks konjenita eşlik edebilir (109). Kardiyak tutulum görülmez. Dilde fasikülasyon önemli bir bulgudur. Mental durum etkilenmez. CK düzeyleri normaldir ya da hafif-orta yükseklik (normalin 5 katına kadar) saptanabilir. EMG'de fibrilasyon potansiyelleri ve kas dejenerasyonu bulguları saptanır. Kas biyopsisinde yuvarlak atrofik lifler gruplar halinde yerleşim gösterir, aralarda yine çoğu zaman gruplar yapan hipertrofik lifler görülmektedir (Bkz. Resim 2. 2). Tanıda moleküler genetik testler ön plandadır, mutasyon saptanamayan vakalarda kas biyopsisine başvurulur.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2003-Aralık 2012 yılları arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Patoloji Ünitesi'nde değerlendirilen çocuk hastalara ait kas biyopsileri belirlenerek, bu hastaların biyopsi raporları incelenmiştir. Biyopsi raporlarında yer alan bilgiler doğrultusunda hastalıkların klinik ve histopatolojik profili ortaya çıkarılarak, klinik ön tanı ve patolojik tanı uyumu ile klinik ve laboratuvar bulguları ışığında sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler yaş, cinsiyet, akrabalık, aile öyküsü, başvuru şikayetleri, klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri (kreatinin kinaz, metabolik tetkikler), elektromiyografi (EMG) bulguları, ekokardiyografi (EKO) sonuçları, kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans spektroskopi (MRS) bulguları, varsa genetik analiz sonuçları, biyopsiyi gönderen bölüm, klinik ön tanı, histopatolojik tanı, uygulanan immünohistokimyasal yöntemler ve klinik-patolojik uyum parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Belirlenen dönem içinde kas biyopsisi incelenen tüm vakalar çalışmaya dahil edilerek değerlendirmeye alınmıştır.

Bu çalışma kapsamında kas biyopsilerine yeni bir histopatolojik boyama veya mikroskopik değerlendirme yapılmamış, patolojik veriler biyopsi raporlarından elde edilmiştir. Hastanemizde kas biyopsisi için, özel bir durum olmadığı sürece kuadriseps femoris kasının vastus lateralis tercih edilmektedir. Ancak dış merkezlerden ünitemize gönderilen kas biyopsilerinin hangi bölgeden alındığı bilinmiyordu. Laboratuvara gönderilen kas biyopsileri, sıvı nitrojende veya sıvı nitrojen içinde soğutulmuş metil butanda dondurulup -80°C 'de saklanmıştır. Dokulardan cryotome cihazında -22°C 'de, 8 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Tüm kas biyopsilerine histokimyasal (*Hematoksilen&Eozin*, *Gomori-trikrom*, *PAS*, *ORO*) ve oksidatif enzim (*NADH-TR*, *SDH*, *COX*) boyaları rutin olarak yapılmış olup, tanıya yönelik olarak gerekli görülen durumlarda İHK ve immünofloresan (IF) çalışmalar da uygulanmıştır.

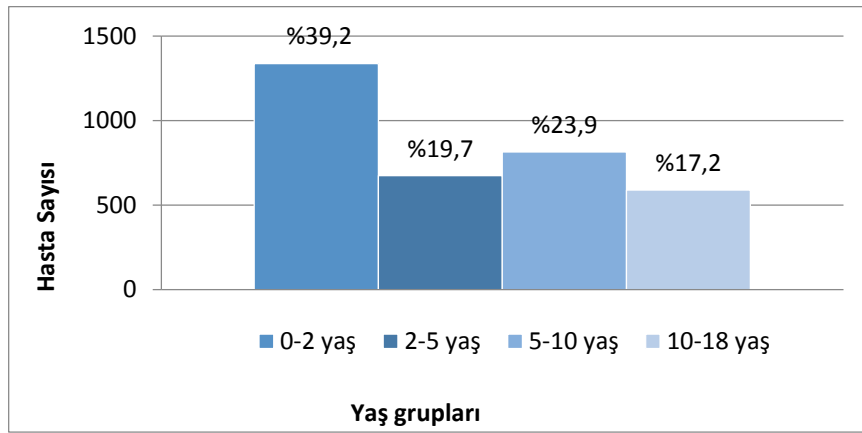
Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (GO-13/516-22).

İstatistiksel analizler '*SPSS for Windows, version 21,0*' paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, medyan, standart sapma, minimum, maksimum değerler ile sayı ve yüzdeler

kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile sayısal veriler ortalama ve standart sapma ile özetlenmiştir. Kategorik veriler ki kare (χ^2) testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sayısal değişkenler açısından gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiş, ikişerli karşılaştırmalar ise Siegel and Castellan testiyle yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1 Ocak 2003 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Patoloji Ünitesinde değerlendirilen kas biyopsisi sayısı 3417 idi. Kas biyopsilerininin 1847'si (%54,1) hastanemize ait bölümlerden, 1570'i (%45,9) ise Ankara'daki çeşitli hastanelerden ya da diğer illerden gönderilmişti. Hastaların 2171'i (%63,5) erkek, 1246'sı (%36,5) kızdı (E/K = 1,74). Yaşları 0-18 yaş arasında değişmekteydi. Aile öyküsü nedeniyle intrauterin dönemde fetal kas biyopsisi yapılan bir hasta mevcuttu. Biyopsi yapılan en küçük hasta 2 günlük, en büyüğü 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,3 yaş olup, medyan değeri 4,0 yaştı. Hastaların 1338'i (%39,2) 0-2 yaş, 674'ü (%19,7) 2-5 yaş, 815'i (%23,9) 5-10 yaş aralığında yer almaktayken, 589'u (%17,2) 10 yaşın üzerindediydi (Şekil 4. 1).



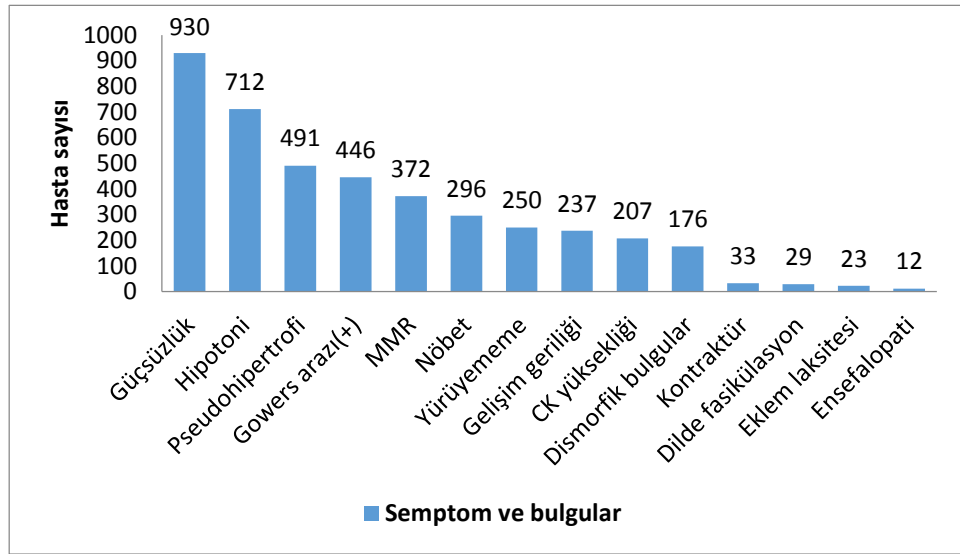
Şekil 4. 1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastalardan 1069'unda (%62,2) anne-baba arasında akrabalık mevcutken, 650'sinde (%37,8) akrabalık yoktu. 1698 (%49,7) hastada ise akrabalıkla ilgili bilgi bulunmuyordu.

Hastalardan 661'inde (%57,2) ailede nöromusküler hastalık öyküsü varken, 494'ünde (%42,8) aile öyküsü yoktu. Geri kalan 2262 (%66,2) hastada ise biyopsi raporlarında bu konuyla ilgili bilgi verilmemişti.

Vakaların 3313'ünde (%96,9), biyopsi raporunda semptom ya da bulguya yönelik klinik bilgi mevcuttu. Buna göre değerlendirildiğinde, en sık klinik şikayet ya da bulguların hastaların %28,1'inde güçsüzlük, %21,5'inde hipotoni, %11,2'sinde mental-motor retardasyon (MMR), %8,9'unda nöbet, %7,5'inde yürüme bozukluğu

ya da yürüyememe, %7,1’inde gelişim geriliği, %6,2’sinde ise asemptomatik CK yüksekliği olduğu görüldü. 12 hastada ensefalopati bulguları vardı. 176 hastaya dis-morfik bulgular eşlik ederken, hastalardan 33’ünde kontraktür, 23 hastada ise eklem laksitesi mevcuttu. 446 hastada Gowers arazi pozitif saptandı. 491 hastada gastroki-nemius kasında hipertrofi mevcuttu. 29 hastada ise dilde fasikülasyon saptanan bul-gulardandı (Şekil 4. 2).



Şekil 4. 2. Semptom ve bulguların dağılımı

Biyopsilerin 2968’inde (%86,9) ön tanı bilgisi mevcuttu. 449 (%13,1) biyopsi ön tanı belirtilmeden gönderilmişti. Biyopsilerin %37,5’i MD, %26,8’i mitokondriyal hastalık, %12,3’ü miyopati, %6,8’i metabolik hastalık, %3,6’sı ise SMA ön tanısıyla yapılmıştı.

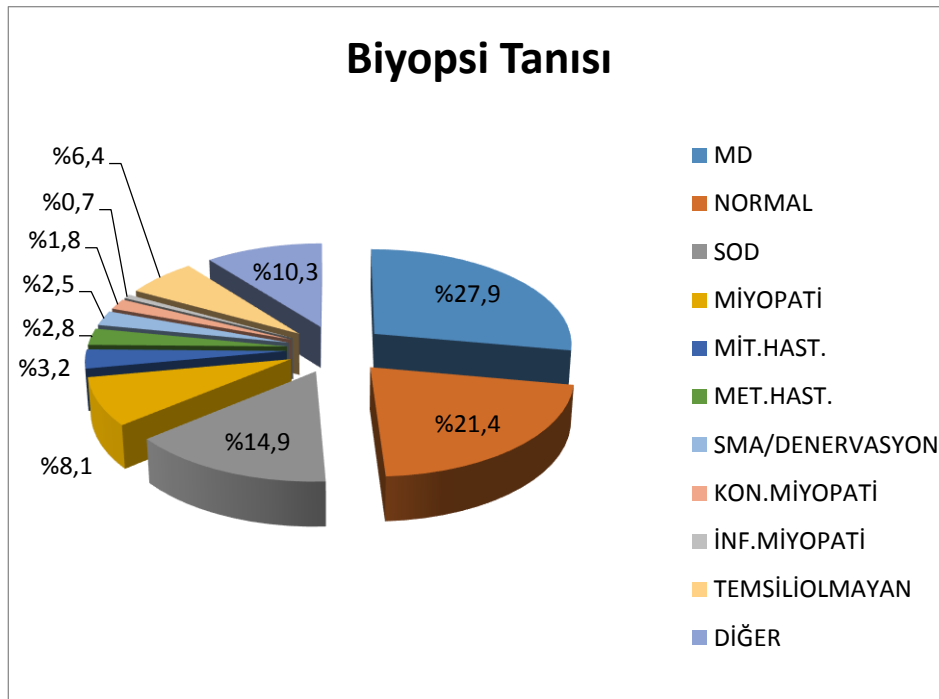
Tüm kas biyopsilerine histokimyasal (*Hematoksilen&Eozin, Gomori-trikrom, PAS, ORO*) ve oksidatif enzim (*NADH-TR, SDH, COX*) boyaları rutin olarak uygulanmıştı. Biyopsilerin 2475’inde (%72,4) immünhistokimyasal çalışma yapılmıştı.

Histopatolojik tanı,

Çalışma kapsamına alınan 3417 kas biyopsisinden %6,4’ü (216) tanı için temsili değildi. %2,2’si (76) kas dokusu içermediğinden, %1,1’inde (37) kas dokusu yeterli olmadığından, %0,1’i (3) doku uygun şekilde gönderilmediğinden, %3’ünde (103) ise doku artefaktlı olup, sağlıklı histopatolojik inceleme yapılamadığından tanı

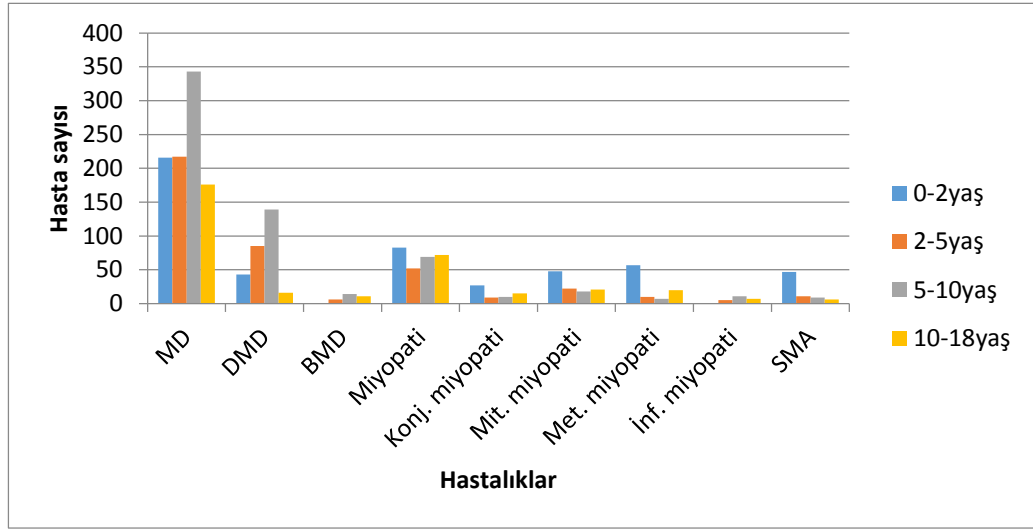
koymaya elverişli değildi. Biyopsilerin 731'inde (%21,4) patolojik bulgu saptanmamıştı. 508 vakada ise (%14,9) kas biyopsisi spesifik olmayan değişiklikler (SOD) gösteriyordu. 352 hastanın (%10,3) kas biyopsi raporunda ise bazı patolojik bulgular tariflenmiş, kaslarda birtakım değişiklikler saptanmış ancak bulgular kesin tanı ver-dirmemişti.

Serimizde, çocukluk çağında kas biyopsilerinde en sık görülen nöromusküler hastalığın musküler distrofiler olduğu görüldü. Hastaların 952'si (%27,9) kas biyopsisiyle MD tanısı almıştı. İkinci sırada ise miyopatiler yer alıyordu. Vakaların %8,1'inde miyopati saptanmıştı. Hastaların %3,2'sine mitokondriyal hastalık, %2,8'ine metabolik hastalık (glikojen veya lipid depolanmasıyla giden myopatiler), %2,5'ine SMA/denervasyon bulguları, %1,8'ine konjenital miyopati, %0,7'sine inflamatuvar miyopati tanısı konulmuştu (Şekil 4. 3).



Şekil 4. 3. Kas biyopsilerinin histopatolojik tanılara göre dağılımı

Hastalıklara göre yaş aralığı değişmekte idi (Bkz. tablo 4. 1). Örneğin, BMD/DMD gibi musküler distrofilerde hastaların çoğunluğu 5-10 yaş aralığındayken; KMD, konjenital miyopati, SMA saptanan hastaların 0-2 yaş aralığında yoğunlaştığı görüldü. Metabolik hastalık ve mitokondrial hastalık saptanan hastaların çoğu 0-2 yaş aralığında yer almaktaydı. Histopatolojik tanıların yaş gruplarına göre farklılık göstermesi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4. 4, Tablo 4. 1).



Şekil 4. 4. Hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 4. 1. Hastalıkların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastalık	Yaş gruplarına göre hasta sayısı (%)				Toplam (%)
	0-2 yaş	2-5 yaş	5-10 yaş	10-18 yaş	
MD	216 (%22,7)	217 (%22,8)	343 (%36,0)	176 (%18,5)	952 (%100)
Miyopatiler	83 (%30,1)	52 (%18,8)	69 (%25,0)	72 (%26,1)	276 (%100)
Konj. Miyopatiler	27 (%44,3)	9 (%14,8)	10 (%16,4)	15 (%24,6)	61 (%100)
İnf. Miyopatiler	- (%0,0)	5 (%21,7)	11 (%47,8)	7 (%30,4)	23 (%100)

Mit. Miyopatifiler	48 (%44,0)	22 (%20,2)	18 (%16,5)	21 (%19,3)	109 (%100)
Met. Miyopatifiler	57 (%60,6)	10 (%10,6)	7 (%7,4)	20 (%21,3)	94 (%100)
SMA	47 (%64,4)	11 (%15,1)	9 (%12,3)	6 (%8,2)	73 (%100)

MD tanısı alan (n=952) hastaların 692'si (%72,4) erkek, 260'ı (%27,3) kızdı; E/K oranı 2,7 bulundu. En küçük hasta 4 günlük, en büyüğü ise 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 6,4 yaş, medyan değeri 6,0 yaş idi. MD tanısı alan 530 hastanın %56,6'sında anne-baba arasında akrabalık vardı. Aile öyküsü hakkında bilgi verilen 394 hastadan %48,2'sinde ailede benzer hastalık öyküsü bulunuyordu.

MD tanısı konulan hastaların en sık başvuru şikayeti ya da bulguları ise %53,9'unda oturup kalkmakta ve/veya merdiven çıkmakta zorlanma ve güçsüzlük, %13,4'ünde CK yüksekliği, %11,7'sinde hipotoni, %10'unda yürüme bozukluğu, yürüyememe ya da sık düşme, %7,3'ünde gelişim geriliği idi. 305 hastada *Gower's* pozitif, 47 hastada negatifti. 341 hastada *gastrokinemius* hipertrofisi mevcuttu. Hastaların 802'sinde CK değeri hakkında bilgi vardı. 750'sinde (%93,5) CK'nın yüksek olduğu görüldü. CK yüksekliği saptanan tüm vakalar göz önüne alındığında, %71'inin MD tanısı aldığı saptandı.

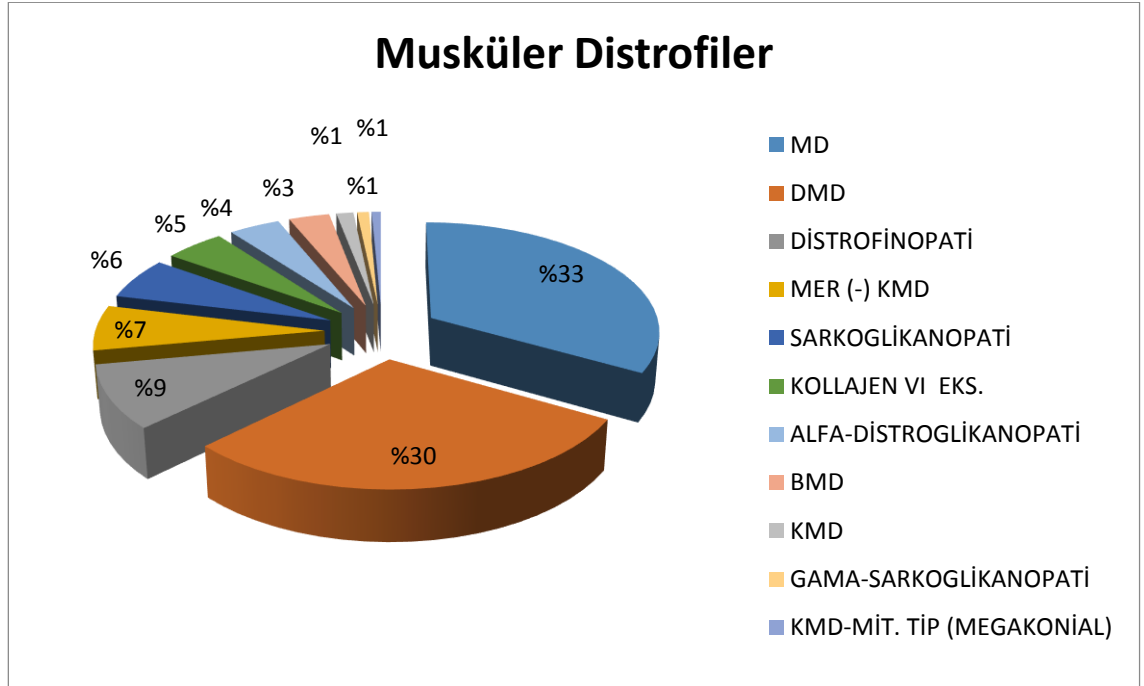
EMG uygulanan 145 hastadan %87,6'sında patolojik EMG bulguları vardı. %95,9'unda EMG'de miyopati, %4,1'inde ise nöropati bulguları saptanmıştı.

79 hastaya biyopsi öncesinde kraniyal MRG çekilmişti ve %77,2'si patolojik olarak değerlendirilmişti. 12 hastada MRG'de beyaz cevher tutulumu olduğuna dair bilgi verilmişti. Patolojik tanısı MD olan 44 hastadan 42'sinde (%95,5) EKO bulguları normalken, iki hastada kardiyomiyopati saptanmıştı.

Distrofin geninde mutasyon saptanmadığı belirtilen 177 vakanın kas biyopsi sonuçları incelendiğinde 72'sinin DMD, 9'unun BMD, 29'unun distrofinopati, 26'sının MD (tiplendirilemeyen), 12'sinin sarkoglikanopati, 3'ünün alfa-distroglikanopati tanısı aldığı görüldü. On hasta ise miyopati tanısı almıştı.

MD tanısı alan (n=952) hastaların biyopsi sonuçları: 314'ü (%33) MD (tiplendirilemeyen), 283'ü (%30) DMD, 89'u (%9) distrofinopati (27'si kız hasta), 31'i (%3) BMD olarak değerlendirilmişti. Vakaların 63'ü (%7) merozin (-) KMD,

58'inde (%6) sarkoglikanopati, 46'sında (%5) kollajen VI eksikliği, 40'ında (%4) alfa-distroglikanopati, 9'u (%1) KMD (tiplendirilemeyen), 9'unda (%1) gama-sarkoglikanopati (LGMD Tip 2C), 7 hastada KMD-mitokondrial (megakonial) tip, 3 hastada emerin eksikliği (Emery Dreifuss MD), 2 hastada disferlinopati (LGMD Tip-2B) saptanmıştı (Şekil 4. 5). MD'ler içinde en sık görüleni DMD, KMD'lerden en sık görüleni merozin (-) KMD olarak saptandı.



Şekil 4. 5. Musküler distrofilerin alt gruplarına göre dağılımı

1277 hastaya MD ön tanısıyla kas biyopsisi yapılmıştı. Bunların %67,7'sinde biyopsi ile MD tanısı doğrulanmıştı. Biyopsi ile MD tanısı alan 952 hastadan 864'ünde (%90,8) ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu, %4,1'inde uyumsuzdu, %5,1'inde ön tanı belirtilmemişti.

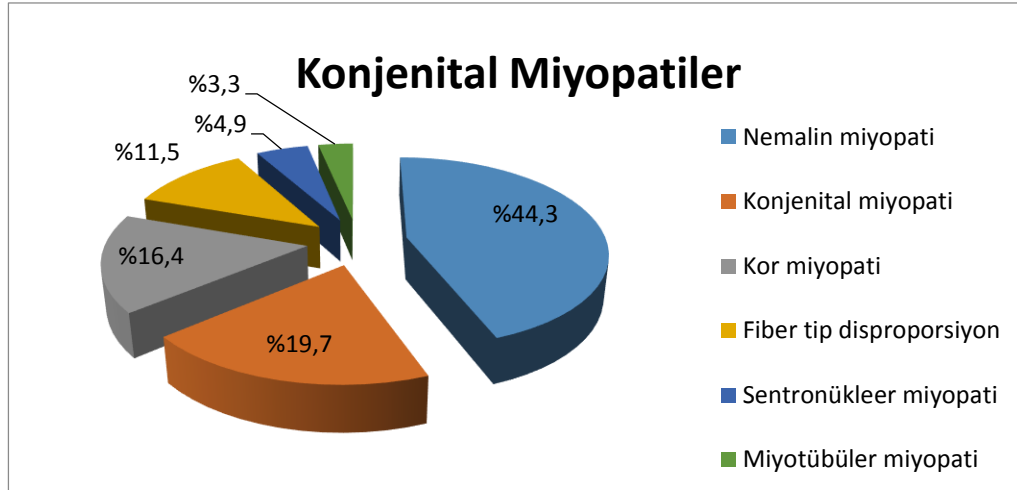
Kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler saptanan, **myopati tanısı alan** (n=276) hastaların %62'si erkek, %38'i kızdı, E/K oranı 1,6 idi. En küçük hasta 10 günlük, en büyüğü ise 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 6,5 yaş, medyan değer ise 6,0 yaştı. Miyopati tanısı konulan 175 hastadan 116'sında (%66,3) anne-baba arasında akrabalık bulunuyordu. Aile öyküsü hakkında bilgi verilen 104 hastadan 61'inde (%58,7) ailede benzer hastalık öyküsü vardı. Hastaların en sık semptom ve bulguları ise %35,1'inde güçsüzlük, %17,8'inde hipotoni, %9,4'ünde CK yüksekliği, %9,1'inde gelişim geriliği, %9,1'inde yürüme bozukluğu, %8,7'sinde MMR idi.

Hastaların 211'inde CK düzeyi belirtilmiş olup, 112'sinde (%53,1) normal, 99'unda (%46,9) yüksek saptanmıştı. CK yüksekliği saptanan tüm hastalardan %9,4'ü miyopati tanısı almıştı. Miyopati tanısı alan 78 hastanın 65'inde (%83,3) EMG'de patolojik bulgu mevcuttu. 57 (%87,7) hastada EMG'de miyopati, 8 (%12,3) hastada nöropati saptanmıştı. EMG'si patolojik olan 384 hastanın %16,9'u kas biyopsisiyle miyopati tanısı almıştı. 8 hastada normal EKO bulguları, 6 hastada ise EKO'da kardiyomiyopati saptanmıştı. Diğer vakalarda kalp tutulumuyla ilgili bilgiye rastlanmadı.

418 hastaya miyopati ön tanısıyla kas biyopsisi yapılmıştı. Bunların %39,5'inde, biyopsi ile miyopati tanısı doğrulanmıştı. Biyopsi ile miyopati tanısı alan 276 hastadan 165'inde (%59,8) ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu, %29,3'ünde uyumsuzdu, %10,9'unda ön tanı belirtilmemişti. Farklı ön tanılarla gönderilen 81 (%29,3) hastaya histopatolojik değerlendirme ile miyopati tanısı verilmişti.

Konjenital miyopati (n=61) tanısı alan hastaların 34'ü (%55,7) erkek, 27'si (%44,3) kızdı. E/K oranı 1,3 idi. Ortalama yaş 5,0, medyan değeri 3,0 yaş idi. En küçük hasta 5 günlük, en büyük hasta 16 yaşındaydı. Yaş dağılımına bakıldığında, konjenital miyopati tanısı alan hastaların %44,3'ü 0-2 yaş, %14,8'i 2-5 yaş, %16,4'ü 5-10 yaş, %24,6'sı ise 10-18 yaş aralığındaydı (Bkz. Tablo 4. 1). 22 hastada (%57,9) anne-baba arasında akrabalık vardı. 11 hastada (%55) aile öyküsü mevcuttu. Başvuru şikayeti ve bulguları %46'sında hipotoni, %39'unda güçsüzlük, %12'sinde gelişme geriliği idi. 42 hastada CK düzeyi bakılmıştı ve %91'inde normaldi. 17 hastaya EMG yapılmış, 12'sinde (%71) patoloji saptanmıştı. 11 hastada EMG'de miyopatik, bir hastada ise nöropatik bulgular mevcuttu.

Konjenital miyopatilerin alt gruplarına göre ise 27 hastaya (%44,3) Nemalin miyopati, 12'sine (%19,7) konjenital miyopati (tiplendirilemeyen), 10 hastaya (%16,4) kor miyopatisi (4 hasta kor miyopatisi, 3 hasta santral kor, 3 hasta multiminikor), 7'sine (%11,5) konjenital fiber tip disproporsiyon, 3'üne sentronükleer miyopati, 2 hastaya miyotübüler miyopati tanısı konulmuştu (Şekil 4. 6).



Şekil 4. 6. Konjenital miyopatilerin alt gruplarına göre dağılımı

92 hastaya konjenital miyopati ön tanısıyla kas biyopsisi yapılmıştı. Bunların %45,7'sinde biyopsi ile konjenital miyopati tanısı doğrulanmıştı. Biyopsi ile konjenital miyopati tanısı alan 61 hastadan 42'sinde (%68,9) ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu, %26,2'sinde uyumsuzdu, %4,9'unda ön tanı belirtilmemişti.

Konjenital miyopatilerden en sık görüleni Nemalin miyopati olup, bu hastaların %58'inde akrabalık, %60'ında ise aile öyküsü vardı. E/K oranı 1,1 idi. Nemalin miyopati tanısı alan hastaların %63'ü 0-2 yaş, %37'si 5-18 yaş aralığındaydı. En küçük hasta 12 günlük, en büyük vaka ise 16 yaşındaydı.

Mitokondriyal hastalıklar, tüm nöromusküler hastalıklar arasında üçüncü sıklıkta saptandı. 109 hastaya kas biyopsisiyle mitokondriyal hastalık tanısı konulmuştu. Hastaların %53,2'si erkek, %46,8'i kız cinsiyette olup, E/K oranı 1,14 bulundu. En küçük hasta 7 günlük, en büyük hasta ise 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,2 yaş, medyan değeri 3,0 yaştı. Hastaların %44'ü 0-2 yaş, %20,2'si 2-5 yaş, %16,5'i 5-10 yaş, %19,3'ü 10-18 yaş aralığında yer alıyordu (Bkz. Tablo 4. 1).

Detaylı verilerine ulaşılabilen hastaların %64'ünde akrabalık, %66,7'sinde ailede benzer hastalık öyküsü vardı. Hastaların %37,3'ünde motor veya motor ve mental gelişim geriliği, %41,7'sinde hipotoni, %17,5'inde ise nöbet öyküsü mevcuttu.

32 hastanın CK değeri biliniyordu, 21(%65,6) hastada normal, 11 (%34,4) hastada yüksek bulunmuştu. Saptanan en yüksek CK değeri 5696 U/L idi.

CK yüksekliği saptanan tüm hastalar göz önüne alındığında sadece %1'i mitokondriyal hastalık tanısı almıştı. 37 hastaya laktik asit düzeyi bakılmış ve 27'sinde

(%73) düzey yüksek bulunmuştu. Pürivik asit düzeyi bakılan 18 hastadan 10'unda (%55,6) değerler yüksek saptanmıştı. LA ($p<0,05$) ve PA ($p<0,05$) testiyle mitokondriyal hastalık ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıydı. Tandem mass testi (TM) ($p>0,05$) ve idrar-kan aminoasit (İKAA) ($p>0,05$) testiyle hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. İdrar organik asit (İOA) testi yapılan 20 hastadan 9'unda patoloji saptandı. İOA testiyle ise istatistiksel açıdan ilişki anlamlı bulundu ($p<0,05$). İOA değerlendirmesi patolojik olan hastalardan %11'i mitokondriyal hastalık, %5'i metabolik hastalık, %2'si miyopati tanısı almıştı. %34'ünde biyopside spesifik olmayan değişiklikler saptanmış, %48'inde ise patolojik bulguya rastlanmamıştı.

Mitokondriyal hastalık tanısı alan 18 hastanın 15'inde (%83) EMG sonucu patolojik olup 8 vakada miyopati, 7 vakada polinöropati saptanmıştı. 47 hastanın kraniyal MRG sonucu biliniyordu ve 36 (%76,6) hastada patolojik bulgu saptanmıştı. 4 hastada beyaz cevher tutulumu, 6 hastada bazal ganglion tutulumu vardı. 9 hastaya kraniyal MRS tetkiki yapılmış ve 8 (%88,9) hastada laktat piki saptanmıştı. Mitokondriyal hastalık tanısı alan 12 hastanın 6'sında EKO'da kardiyomiyopati mevcuttu.

Histopatolojik değerlendirme ile 87 hastada sitokrom-c oksidaz eksikliği, 7 hastada parsiyel sitokrom-c oksidaz eksikliği, 2 hastada SDH eksikliği saptanmış, 27 hastada *ragged red* lifler, 6 hastada *ragged blue* lifler görülmüştü.

914 hastaya ön tanıda mitokondriyal hastalık düşünülerek kas biyopsisi yapılmış ve bunların 85'inde (%9,3) biyopsi ile mitokondriyal miyopati tanısı doğrulanmıştı. Biyopsi ile mitokondriyal miyopati tanısı alan 109 hastadan 85'inde (%78) ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu, %10,1'inde uyumsuzdu, %11,9'unda ön tanı belirtilmemişti.

Metabolik hastalık tanısı alan 94 hastadan %59,6'sı erkek, %40,4'ü kız cinsiyetteydi. E/K oranı 1,5 idi. Ortalama yaş 4,5 olup, medyan değer 1,1 yaş bulundu.

En küçük hasta 6 günlük, en büyüğü ise 18 yaşındaydı. Hastaların %60,6'sı 0-2 yaş, %10,6'sı 2-5 yaş, %7,4'ü 5-10 yaş, %21,3'ü 10-18 yaş aralığında yer alıyordu (Bkz. Tablo 4. 1). Bilgi edinilebilen hastaların %80'inde anne-baba arasında akrabalık vardı. %65,7'sinde ailede benzer hastalık öyküsü mevcuttu. En sık başvuru şikayet ve bulguları ise %36,2'sinde hipotoni, %26'sında güçsüzlük, %14'ünde nöbet, %9'unda gelişim geriliği idi.

43 hastada CK değeri yüksek, 11 hastada ise normal değerde bulunmuştu. LA düzeyi 13 hastadan 11'inde (%85) yüksek saptanırken, PA düzeyi 10 hastadan 8'inde (%80) yüksek bulunmuştu. LA ($p<0,05$) ve PA ($p<0,05$) testiyle ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. İOA testi 9 hastadan dördünde patolojikti. İOA testiyle metabolik hastalıklar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0,05$). Tandem mass testi (TM) ($p>0,05$) ve idrar-kan aminoasitleri (İKAA) ($p>0,05$) testiyle metabolik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

EMG yapılan 9 hastanın hepsinde EMG'de patolojik bulguya rastlanmıştı. 8 vakada miyopati, birinde ise nöropatiyle uyumluydu. EKO değerlendirmesi yapılan 25 hastadan 17'sinde (%68) kardiyomiyopati saptanmıştı.

Kas biyopsi bulgularına göre metabolik hastalıklardan en sık görüleni glikojen depo hastalıklarıydı (GDH). 49 hasta (%52) GDH tanısı, 20 hasta (%21) lipid depolanmasıyla giden miyopati, 1 hasta Lafora hastalığı, 1 hasta metakromatik lökodistrofi tanısı almıştı. Kas biyopsisinde lipid artışı saptanan 23 (%25) hasta da metabolik hastalık grubuna dahil edildi (Şekil 4. 7).

Metabolik hastalık ön tanısı düşünülen 230 hasta vardı. Bunların %24,8'inde (57 hasta) biyopsi ile tanı doğrulanmıştı. Biyopsi ile metabolik hastalık tanısı alan 94 hastadan 57'sinde (%60,6) ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu, %26,6'sında uyumsuzdu, %12,8'sinde ise ön tanı belirtilmemişti.

GDH (n=49) alt gruplarına göre ise 39 hasta GDH Tip II (Pompe hastalığı), 5 hasta GDH Tip IV, 5 hasta GDH Tip V tanısı almıştı. GDH Tip II tanısı alan hastalarımızın 28'i 0-2 yaş, 5'i 2-5 yaş, 1'i 5-10 yaş, 5 hasta ise 10-18 yaş aralığında idi. En küçük hasta 7 günlük, en büyüğü ise 17 yaşındaydı.

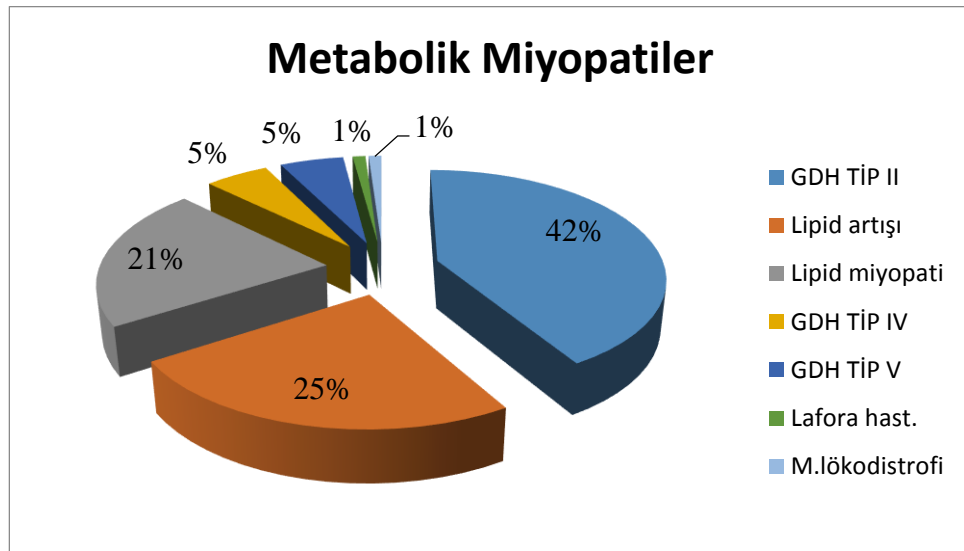
23 (%59) erkek, 16 (%41) kız hasta vardı. Serimizde GDH Tip II saptananların %57,9'u hipotoni, %26,3'ü güçsüzlük, %10,5'i gelişim geriliği, %5,3'ü CK yüksekliği ile başvurmuştu.

GDH tip IV tanısı alan hastalarımız 1, 9,16 (2 hasta), 18 yaşlarında 3'ü kız, 2'si erkek hastaydı. Serimizde GDH tip V tanısı alan, yaşları 2, 12 (2 hasta), 13 ve 16 yaş olmak üzere 4 erkek, bir kız, toplam 5 hasta vardı.

GDH tanısı konulan hastaların 22'sinde akrabalık varken, 5 hastada akrabalık bulunmuyordu. GDH tanısı konulan 21 hastadan 15'inde aile öyküsü mevcuttu. Has-

taların %49'unda hipotoni, %33'ünde güçsüzlük, %10'unda gelişme geriliği, %8'inde ise nöbet başvuru şikayeti idi. GDH tanısı alan hastalardan 37'sinde CK bakılmış, 32 hastada yüksek, 5 hastada ise normal değerler saptanmıştı. GDH Tip II ve Tip V tanısı alanların hepsinde CK yüksekken, GDH Tip IV hastalarının ise tümünde CK değerinin normal olduğu görüldü. GDH tanısı alan hastaların EKO bulgularına bakıldığında 2 hastada dilate kardiyomyopati (DKMP), 14 hastada hipertrofik kardiyomyopati (HKMP) saptandı. GDH Tip IV tanılı 4 hastadan birinde KMP vardı, üçünde ise EKO bulguları normaldi. GDH Tip V tanısı alan hastaların EKO bulgularıyla ilgili bilgi bulunamadı.

Lipid miyopati (n=20) tanısı saptanan hastaların E/K oranı 1 idi. Hastaların %40'ı 0-2 yaş, %30'u ise 10-18 yaş aralığında yoğunlaşmıştı. %85'inde akrabalık öyküsü, %70'inde ailede benzer hastalık öyküsü bulunuyordu. En sık semptom ve bulguların hastaların %40'ında güçsüzlük, %30'unda hipotoni, %10'unda nöbet, %10'unda gelişme geriliği, %10'unda CK yüksekliği olduğu görüldü. 11 hastadan 10'unda (%91) CK yüksekti. Saptanan en yüksek CK değeri 7562 U/L idi. 3 hastaya EKO yapılmış olup ikisi normal, biri HKMP olarak değerlendirilmişti. 2 hastanın EMG'si biliniyordu ve biri miyopatik, diğeri ise nöropatikti.



Şekil 4. 7. Metabolik miyopatilerin dağılımı

SMA – kronik denervasyon tanısı alan (n=73) hastalar değerlendirildiğinde E/K oranı eşitti. Ortalama yaş 4,0 olup, medyan değeri 2,0 yaş idi. En küçük hasta 6 günlük, en büyüğü 16 yaşındaydı. Hastaların %64,4'ü 0-2 yaş, %15,1'i 2-5 yaş, %12,3'ü 5-10 yaş, %8,2'si 10-18 yaş aralığında idi. Hastaların %57'sinde anne-baba arasında akrabalık, %48'inde aile öyküsü vardı. Hastaların kliniğe başvuru şikayeti ve bulguları ise %48'inde hipotoni, %27'sinde güçsüzlük, %12'sinde yürüyememe, %11'inde ise nöbeti.

44 hastanın CK değeri biliniyordu ve sadece beş hastada yüksekti (En yüksek CK=980 U/L). 19 hastadan 13'ünde (%68,4) EMG'de nöropati, 3'ünde (%15,8) miyopatik bulgular saptanmış, 3 vakada ise EMG normal olarak değerlendirilmişti. Hastalardan 11'inde kraniyal MRG'de patolojik bulgu saptanmıştı.

125 hastaya SMA ön tanısıyla biyopsi yapılmıştı. Bunların %34,4'ünde tanı biyopsiyle doğrulanmıştı. Biyopsiyle SMA tanısı alan 73 hastadan 43'ünde (%58,9) ön tanı biyopsi tanısıyla uyumlu, %28,8'inde uyumsuzdu, %12,3'ünde ön tanı belirtilmemişti.

Serimizdeki vakalardan 118'ine *SMN* gen delesyonu analizi yapılmıştı. 115 hastada delesyon negatif, üç hastada pozitif saptanmıştı. Biyopsiyle SMA tanısı alan 14 hastaya biyopsi öncesinde delesyon bakılmış olup 11'inde *SMN* geninde delesyon yokken, üç hastada delesyon saptanmıştı. Üç hastada delesyon pozitif olmasına rağmen biyopsi yapılmıştı.

23 hastada (%1) **inflamatuar miyopati** saptanmıştı. Hastaların %56,5'i kız, %43,5'i erkekti. K/E oranı 1,3 idi. Ortalama yaş 8,5 yaş, medyan değeri 9 yaş idi. En küçük vaka 3 yaş, en büyük vaka 15 yaşındaydı. Hastaların çoğu miyalji, ateş, ciltte döküntü şikayetiyle başvurmuştu. 12 hasta dermatomyozit tanısı almıştı. Diğer hastalar inflamatuar miyopati olarak değerlendirilmişti.

Vakaların %61,1'inde CK patolojik olup, saptanan en yüksek değer 10,288 U/L idi. Altı hastada CK normaldi. 9 hastaya EMG yapılmıştı ve 8'inde (%88,9) EMG bulguları miyopatiyle uyumluydu.

35 hastaya inflamatuar miyopati ön tanısıyla kas biyopsisi yapılmıştı. Bunların %54,3'ünde, biyopsi ile inflamatuar miyopati tanısı doğrulanmıştı. Biyopsi ile inflamatuar miyopati tanısı alan 23 hastadan 19'unda (%82,6) ön tanı ile biyopsi ta-

nısı uyumluydu, bir hastada (%4,3) uyumsuzdu, %13'ünde ise ön tanı belirtilmemişti.

352 hastanın (%10,3) kas biyopsi raporunda ise bazı patolojik bulgular tariflenmiş, bulguların kesin tanı için yeterli olmamakla birlikte, spesifik tanının erken bulguları olabileceği düşünülmüş ya da mevcut biyopsi bulgularının bazı hastalıkları dışladığı, belli hastalıklara yönlendirdiği belirtilmişti. Bu vakalar ayrı bir grup olarak ele alınıp kendi içinde değerlendirildi. Histopatolojik bulguların 33 hastada MD, 46 hastada miyopati, 43 hastada mitokondriyal hastalık, 34 hastada nörojenik etkilenme, 7 hastada inflamatuvar miyopati, 4 hastada SMA, 2 hastada rabdomiyoliz düşündürdüğü ancak kesin tanı koydurucu olmadığı belirtilmişti. 46 biyopside ise mevcut histopatolojik bulgular bazı hastalıkları işaret etmekle birlikte doku kısmen artefaktlı olduğundan, bazı değişikliklerin hastalığa mı yoksa artefakta mı ikincil olduğu ayırt edilememişti.

Klinik-patolojik uyum

2756 hastada ön tanı – histopatolojik tanı uyumu değerlendirmeye elverişli idi. Hastaların 1386'sında (%40,6) ön tanı biyopsi tanısıyla uyumluyken, 1370 hastada (%40,1) uyumlu değildi. 278 hastada kas biyopsisiyle ön tanıda belirtilenden farklı bir patolojik tanıya ulaşılmıştı. 496 hastada kas biyopsisi spesifik olmayan değişiklikler gösteriyordu, 596 hastada ise klinik ön tanıda belirtilen tanıyı destekleyen patolojik bulgu mevcut değildi. Ön tanı belirtilmeyen 449 vakadan 154'üne biyopsiyle tanı konulabilmişti. Klinik ön tanı- histopatolojik tanı uyumu tablo 4. 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4. 2. Ön tanı-histopatolojik tanı uyumu

KLİNİK ÖN TANI / SAYI	HİSTOPATOLOJİK TANI / SAYI	KLİNİK-HİSTOPATOLOJİK TANI UYUMU (%)
MD 1277	MD 864	%67,7
Miyopati 418	Miyopati 165	%39,5
Mit. hast. 914	Mit. hast. 85	%9,3
Met. hast. 230	Met. hast. 57	%24,8
Kon. miyopati 92	Kon. miyopati 42	%45,7
SMA 125	SMA 43	%34,4
İnf. miyopati 35	İnf. miyopati 19	%54,3

Re-biyopsiler

46 hastaya re-biyopsi yapılmıştı. Bunların 21'inde ilk biyopsi materyali kas dokusu içermiyordu, 8'inde doku yetersizdi, 6'sında doku artefaktlı olduğundan değerlendirilememişti. Diğer hastalara ise ilk biyopsi ile tanı konulamadığından dolayı hastanın takibinde re-biyopsi yapılmıştı. Re-biyopsi ile hastalardan 7'si MD, 7'si miyopati, 4 vaka mitokondriyal hastalık, 2 hasta Ullrich hastalığı, bir hasta Nemalin miyopati, bir hasta Merozin (-) KMD, bir hasta ise SMA tanısı almıştı. 7 hastada spesifik olmayan değişiklikler saptanırken, 3 biyopside patolojik bulgu yoktu. 6 re-biyopsi ise materyal kas dokusu içermediğinden ya da artefaktlı olduğundan değerlendirilememişti.

Laboratuvar bulguları

CK, nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Serimizdeki 1912 hastanın CK değeri biliniyordu. Bunlardan %63'ünde CK yüksek, %37'sinde ise normal sınırlardaydı (CK değeri >300 U/L patolojik kabul edildi). CK yüksekliği saptanan hastaların %71'inin MD (en yüksek CK=75,196 U/L), %9,4'ünün miyopati (en yüksek CK=10,288 U/L), %4,1'inin metabolik hastalık (en yüksek CK=7,400 U/L), %1'inin mitokondriyal hastalık (en yüksek CK=5,696 U/L) tanısı aldığı görüldü. Biyopsi tanıları ile CK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Biyopsi sonucu normal olarak raporlanan 229 has-

tadan %29'unda CK yüksekti. Yine biyopsisi spesifik olmayan değişiklikler gösteren 180 hastanın %35'inde CK yüksekti.

Nöromusküler hastalık düşünülen hastalarda başvuru destekleyici tanı yöntemlerinden biri olan **EMG**, çalışma kapsamındaki 627 vakaya uygulanmıştı. 147 vakada EMG normal, 480 vakada (368'inde miyopati, 112'sinde nöropati bulguları) patolojik bulgular gösteriyordu. EMG'sinde miyopati saptanan vakaların (n=368) %32,3'ü kas biyopsisiyle MD, %20,7'si miyopati, %2,2'si mitokondriyal hastalık, %2,2'si metabolik hastalık tanısı alırken, %12,8'inde biyopside patolojik bulgu saptanmamıştı, %10'unda ise biyopsi spesifik olmayan değişiklikler gösteriyordu. EMG'si nöropatiyle uyumlu olan 112 vakadan %11,6'sı SMA, %7,1'i MD, %7'si miyopati, %6,3'ü mitokondriyal hastalık, %1'i metabolik hastalık tanısı almıştı. %19,6'sında patolojik bulgu saptanmazken, %13,4'ünde ise biyopsi spesifik olmayan değişiklikler gösteriyordu. EMG bulguları normal olarak saptanan 147 vakadan 52'sine kas biyopsisiyle tanı konulduğu saptandı. Biyopsi tanılarına göre EMG bulgularının farklılık göstermesi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Kranial görüntüleme yöntemlerine (BT, MRG, MRS) nöbet, gelişme geriliği, hipotoni, MMR, dismorfik bulgusu olan, SSS tutulumu gösteren hastalarda başvurulmuştu. Patolojik SSS görüntüleme bulguları olan 562 hastadan %43'ünde kas biyopsisi normal olarak değerlendirilirken, %29'unda spesifik olmayan değişiklikler saptanmıştı, %11'i MD, %6,4'ü mitokondriyal hastalık, %6'sı miyopati, %2'si metabolik hastalık tanısı almıştı. 74 vakada beyaz cevher tutulumu vardı, bunlardan 5'i MD, 7'si mer (-) KMD, 4'ü mitokondriyal hastalık, 3'ü ise miyopati tanısı almıştı. Bazal ganglia tutulumu görülen 56 vakadan 6'sında mitokondriyal hastalık, üçünde miyopatik bulgular saptanmıştı. 75 hastada MRS patolojikti, bu vakaların %48'inin kas biyopsisi normal olarak değerlendirildi. %33,3'ünde spesifik olmayan değişiklikler saptanırken, %11'i mitokondriyal hastalık tanısı almıştı. 62 hastada MRS'te laktat piki saptanmıştı ve bu vakaların 8'i mitokondriyal hastalık, 3'ü miyopati tanısı almıştı.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında görülen nöromusküler hastalıkların çoğu genetik geçişli, erken başlangıçlı ve ilerleyici seyirli hastalıklardır. Zamanında doğru tanı konulması, hastaların takibi ve tedavisi ile aileye verilecek genetik danışma açısından önemlidir. Histopatolojik inceleme bazı hastalıklarda kesin tanı verirken, bazı durumlarda ise kesin tanı için gerekli ileri tetkikleri yönlendirerek veya ayırıcı tanıda yer alan bazı hastalıkları dışlayarak tanıya katkı sağlamaktadır (3-5). Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bilgiler bu anlamda destekleyici veriler içermektedir. Amacımız, son 10 yılda ünitemizde tanı verilen kas biyopsilerini değerlendirerek, vakaların klinik ve histopatolojik özelliklerini inceleyip klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular arasındaki korelasyonu göstermekti.

1 Ocak 2003 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Patoloji ünitesinde değerlendirilen kas biyopsisi sayısı 3417 idi. Literatürde çocukluk çağı kas biyopsilerini değerlendiren retrospektif çalışmalar olmakla birlikte, gerek ülkemizde gerekse diğer ülkelerdeki çalışmalar az sayıdadır ve daha küçük serileri içermektedir. Bizim çalışmamızın oldukça geniş bir seriden oluşuyor olması, elde edilen sonuçların değerini artırmaktadır.

Kas biyopsilerinin 1847'si (%54,1) hastanemize ait bölümlerden, 1570'i (%45,9) ise Ankara'daki çeşitli hastanelerden ya da diğer illerden gönderilmişti. Pediatrik Patoloji Ünitesi, yaklaşık 20 yıldır çocukluk çağı kas biyopsilerinin değerlendirildiği, ülkemizin ilk ve başlıca pediatrik kas patolojisi merkezidir. Hastanemizde Çocuk Nöroloji Bilim Dalı başta olmak üzere ilgili bazı bilim dallarında değerlendirilen hastalar ile yataklı servislerimizde izlenen hastaların ve Ankara'daki diğer hastanelerde değerlendirilerek kas biyopsisi yapılan hastaların biyopsilerinin yanı sıra, başka illerden de kas biyopsileri Pediatrik Patoloji ünitesinde değerlendirilmektedir.

Kas hastalıkları konusunda referans merkez olmamız, bulunduğumuz bölge dışında özellikle başta Doğu Anadolu bölgesi ve Orta Anadolu olmak üzere ülkemizin diğer bölgelerinden gelen hastalar ve ülkemizde akraba evliliğinin sıklığı da göz önünde bulundurulduğunda kalıtsal, metabolik ve nöromusküler hastalıkların sık görüldüğü ülkemiz için çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bilgilerin önemli olduğunu ve literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Serimizde hastaların yaşı 0-18 yaş arasında değişmekteydi. Aile öyküsü nedeniyle intrauterin dönemde fetal kas biyopsisi yapılan bir hasta mevcuttu ancak alınan kas dokusu yeterli olmadığından tanıya gidilememişti. Biyopsi yapılan en küçük hasta 2 günlük, en büyüğü 18 yaşındaydı. Ortalama yaş 5,3 yaş olup, medyan değeri 4,0 yaştı. Vakaların %39,2'si 0-2 yaş, %19,7'si 2-5 yaş, %23,9'u 5-10 yaş aralığında yer almaktayken, %17,2'si 10 yaşın üzerindeydi (Bkz. şekil 4. 1). Cuisset ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 419 hastaya ait kas biyopsisi retrospektif olarak değerlendirilmiş olup ortalama yaş 6,5 olarak saptanmış, hastaların %37'sinin 5 yaşından küçük olduğu görülmüştür (110). Skram ve arkadaşlarının 58 hastadan oluşan serisinde ise hastaların %53'ünün 2 yaşından küçük olduğu saptanmıştır (111). Diniz ve arkadaşlarının ülkemizin batısında yaptığı çalışmada ise 323 hastanın kas biyopsisi değerlendirilmiş, ortalama yaş 6,15 bulunmuştur (112).

Hastalarımızın büyük çoğunluğunu 0-5 yaş grubu hastalar oluşturmakta ve hastalıklara göre yaş aralığı değişmekte idi (Bkz. tablo 4. 1). BMD/DMD gibi semptom ve bulguların daha geç ortaya çıktığı musküler distrofilerde, hastaların çoğunluğu 5-10 yaş aralığındayken; KMD, konjenital miyopati, SMA saptanan hastaların 0-2 yaş aralığında yoğunlaştığı görüldü. Metabolik hastalık ve mitokondrial hastalık saptanan hastaların çoğu 0-2 yaş aralığında yer almaktaydı (Bkz. şekil 4. 2). Bu durum, beklendiği gibi semptom ve bulguların konjenital olduğu ya da erken ortaya çıktığı hastalıklarda, hastaların kliniğe daha küçük yaşlarda başvurduğunu ve kas biyopsisinin daha erken yaşlarda yapıldığını göstermektedir.

Hastalarımızın 2171'i (%63,5) erkek, 1246'sı (%36,5) kızdı (E/K=1,74). Cuisset ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %61'i erkek, %39'u kız (110), Skram ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %64'ü erkek, %36'sı kızdı (111). Serimizde hem genel toplamda hem de hastalık grupları açısından bakıldığında nöromusküler hastalıkların erkek çocuklarda daha sık olduğu görüldü.

Serimizde sadece inflamatuvar miyopatilerin kızlarda daha sık (K/E=1,3) görüldüğü bulunmuş olup, literatür bilgileriyle uyumludur (94, 95).

Hastalarımızın 3313'ünde (%96,9) biyopsi istem kağıtlarında semptom, bulgu ya da laboratuvar bulgularına yönelik klinik bilgi verilmişti. Bu bilgilerin histopatolojik bulguları yorumlamada ve doğru tanıya ulaşmada önemi büyüktür. Bu klinik verilere göre ise hastaların %28,1'inde güçsüzlük, %21,5'inde hipotoni, %11,2'sinde

mental-motor retardasyon (MMR), %8,9'unda nöbet, %7,5'inde yürüme bozukluğu ya da yürüyememe, %7,1'inde gelişim geriliği, %6,2'sinde ise asemptomatik CK yüksekliği olduğu görüldü. Skram ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %57'sinde ağrı, kramp, güçsüzlük, hipotoninin başlıca şikayetler olduğu belirtilmişti (111). Miyopatilerde bebeklik döneminde hipotoni ve güçsüzlüğün yanı sıra solunum ve beslenme bozuklukları, dismorfik bulgular ve kontraktürler görülebilir. Serimizde 176 hastaya dismorfik bulgular eşlik ederken, hastalardan 33'ünde kontraktür, 23 hastada ise eklem laksitesi mevcuttu. Konjenital ya da kazanılmış kontraktürler, hem miyopatik hem de nörojenik hastalıklarda görülebilir (7, 9). Serimizde dismorfik bulguları olan hastalardan 44'ünde MD (16 MD, 13 Ullrich hastalığı, 5 alfa-distroglikanopati, 10 mer (-) KMD), 22'sinde miyopati, 11'inde konjenital miyopati, 7'sinde mitokondriyal, 2 vakada ise metabolik miyopati saptanmıştı. Kontraktürü olan 19 hasta KMD tanısı, eklem laksitesi olan 11 hasta Ullrich hastalığı, 2 hasta MD, 6 hasta miyopati tanısı almıştı.

Hastalarımızın 1069'unda (%62,2) anne-baba arasında akrabalık ve 661'inde (%57,2) ailede nöromusküler hastalık öyküsü olduğu saptanmıştır. Diniz ve arkadaşlarının ülkemizin batısında yaptığı çalışmalarında ise akraba evliliği oranı %25,1, aile öyküsü %22,6 bulunmuştu. Bizim oranlarımızla kıyaslandığında oldukça düşüktür (112) ve ülkemizin bölgeleri arasında ki farkı ortaya koymaktadır. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde kalıtsal, metabolik ve nöromusküler hastalıkların sık görülmesi kaçınılmazdır. Aile öyküsünün ve indeks vakanın tanısının biliniyor olması, diğer aile fertlerinde hastalıkların taranmasına, semptomatik bireylerde erken teşhise ve tedavi planlanmasına, hastalıkların olası komplikasyonları açısından takip edilmesine, ailelere genetik danışmanlık verilmesine, prenatal tanı şansının değerlendirilmesine, gelecek kuşaklarda hastalıkların önlenmesi açısından bireylerin bilgilendirilmesine imkan vermektedir.

Dikkatli ve tam bir klinik değerlendirme her zaman için en önemli basamaktır. Hastanın yakınması, bulguları, özgeçmişi ve aile öyküsü detaylı olarak araştırılmalıdır. Düşünülen tanıya yönelik diğer laboratuvar incelemeleri, bunların kas biyopsisine üstünlüğü ve testlerin öncelik sıralaması imkanlar doğrultusunda yapılmalıdır. Biyopsi istem kağıdı klinik bilgi, ön tanı, hastanın doktorunun adı-soyadı ve iletişim bilgilerini de içermelidir. Histopatolojik değerlendirmede dokuya ait teknik

özelliklerin yanı sıra bulguların yorumlanmasında, klinisyen ve patolog arasındaki iyi iletişim ve bilgi alışverişi çok önemlidir. Yeterli bilgi akışı sağlandığında, belirtilen ön tanı ve klinik bulgular ışığında, rutin incelemeler dışında ek incelemeler de planlanarak tanıya katkı sağlanabilir (3).

Serimizde biyopsilerin 2968'inde (%86,9) ön tanı bilgisi mevcuttu. 449 (%13,1) biyopsi ön tanı belirtilmeden gönderilmişti. Biyopsilerin %37,5'i MD, %26,8'i mitokondriyal hastalık, %12,3'ü miyopati, %6,8'i metabolik hastalık, %3,6'sı ise SMA ön tanısıyla yapılmıştı.

Histopatolojik tanı verilebilen 2756 hastada ön tanı – histopatolojik tanı uyumu değerlendirmeye elverişliydi. 1386 vakada (%40,6) klinik ön tanı ile biyopsi tanısı uyumluydu. 1370 (%40,1) hastada ise uyumlu değildi ve 278 hastada kas biyopsisiyle ön tanıda belirtilenden farklı bir patolojik tanıya ulaşılmıştı, 496 hastada kas biyopsisi spesifik olmayan değişiklikler gösteriyordu, 596 hastada ise biyopside patolojik bulguya rastlanmamıştı. Ön tanı belirtilmeyen 449 vakadan 154'üne biyopsiyle tanı konulabildi.

Hastalıklara göre klinik ön tanı – histopatolojik tanı uyumu tablo 4. 2'de ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu oranlar; klinisyenlerin şikayet, öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri ile klinik deneyimleri doğrultusunda, tanıları doğru öngörerek kas biyopsisi planladığını ve ön tanıların histopatolojik olarak büyük oranda doğrulandığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki 3417 kas biyopsisinden %2,2'si (76) kas dokusu içermediğinden, %1,1'inde (37) kas dokusu yeterli olmadığından, %0,1'i (3) doku uygun şekilde gönderilmediğinden, %3'ünde (103) ise doku artefaktlı olup ileri histopatolojik inceleme yapılamadığından dolayı temsili olmayıp, tanı koymaya elverişli değildi.

Kas biyopsisi invaziv bir işlem olduğundan, tek seferde uygun şekilde ve miktarda doku alınması ve laboratuvara gönderilmesi önemlidir. Böylece hasta gereksiz yere invaziv bir işleme tekrar maruz kalmayacak ve tanıda geç kalınmayacaktır. Alınan dokunun kas dokusu olduğundan emin olunmalı, fasya veya yağ dokusu olmamasına özen gösterilmelidir. Patolojik bulguların yaygın olmadığı hastalıklarda, bulguları gösteren odakların temsil edilme olasılığını arttıracak ve aynı zamanda histopatolojik incelemenin yanı sıra kas dokusundan biyokimyasal ve moleküler tet-

kiklerin de yapılması gerekebileceğinden, öngörülen vakalarda yeterli büyüklükte doku alınması gereklidir (3-5).

Önemli noktalardan biri de, ikincil değişikliklerden etkilenmemesi için yakın zamanda intramusküler enjeksiyon yapılan, travmaya maruz kalan veya elektromiyografi (EMG) incelemesi yapılan bölgelerden biyopsi alınmamasıdır. Histopatolojik incelemeyi olumsuz etkileyecek artefaktlara neden olabileceğinden işlemde koter kullanılmamalı, doku klemp ile sıkıştırılmamalı ve çok gerilmemelidir. Alınan doku formaldehit, alkol, serum fizyolojik vb. solüsyonların içine atılmamalı, serum fizyolojik ile nemlendirilmiş gazlı bez içinde bir petri kutusuna yerleştirilerek en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Transport süresinin uzaması, dokuda hem histolojik artefakta hem de enzimatik aktivitede azalmaya neden olduğundan sağlıklı değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (3-5). Serimizde 46 biyopside mevcut histopatolojik bulgular bazı hastalıkları işaret etmekle birlikte dokunun bir kısmı artefaktlı olduğundan, bulguların hastalığa mı yoksa artefakta mı ikincil olduğu ayırt edilememiştir. 21 vakada biyopsi materyali kas dokusu içermediğinden, 8 vakada doku yetersizliğinden, 6 vakada ise doku artefaktlı olduğundan re-biyopsiye gerek duyulmuş, re-biyopsi yapılan 6 vakada materyal yine elverişsiz bulunmuştu.

Biyopsi sonuçlarına göre vakaların %21,4'ünde patolojik bulgu saptanmamıştı, %14,9'unda kas biyopsisi spesifik olmayan değişiklikler gösteriyordu. Cuisset ve arkadaşlarının çalışmasında 16 (%3,8) hastada patolojiye rastlanmazken, 184 (%44, n=419) vakada ise spesifik olmayan değişiklikler saptanmıştı (110). Skram ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %48'inde patolojik bulguya rastlanmazken, %22'sinde spesifik olmayan değişiklikler görülmüştü (111).

Biyopside spesifik olmayan değişiklikler görülmesi, kas hastalıklarının erken dönem bulgularının işareti olabilir ve bu bulguların saptandığı hastaların bir kısmında iyi bir klinik değerlendirme ve uzun süreli izlem ile kesin tanıya ulaşılabileceği düşünülebilir.

Serimizde, çocukluk çağında yapılan kas biyopsilerinde en sık görülen hastalığın (%27,9) musküler distrofiler olduğu görüldü. İkinci sırada ise miyopatiler (%8,1) yer alıyordu. Bunu sırasıyla mitokondriyal hastalık (%3,2), metabolik hastalıklar (glikojen veya lipid depolanmasıyla giden myopatiler) (%2,8),

SMA/denervasyon bulguları (%2,5), konjenital miyopatiler (%1,8) ve inflamatuvar miyopatiler (%0,7) izliyordu.

Cuisset ve arkadaşlarının 415 hastalık çalışmasında ise hastalıkların sıklığı %46,5 konjenital miyopati, %18,1 MD (%76'sı distrofinopati), %4,1 KMD, %2,7 dermatomyozit, %2,2 SMA, %7,7 metabolik miyopati (%59,3'ü mitokondriyal miyopati) olarak belirtilmişti (110). Burada en sık konjenital miyopatilerin görülmesi, MD'lerin 2. sıklıkta olması dikkat çekicidir ve bu durum, çalışmadaki hastaların çoğunun 5 yaşın altında olmasına, MD'lerin ise 5-10 yaşında sık görülmesine bağlanabilir (110). Diniz ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %45,8'ine MD (%68,9'u distrofinopati) tanısı konulmuş, saptanan diğer hastalıklar sırasıyla %8,7 nöropati/SMA, %7,1 konjenital miyopati, %5,9 metabolik/mitokondriyal miyopati, %5 inflamatuvar miyopati olarak bulunmuştur (112). Bu çalışmada, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak nöropati/SMA vakaları ikinci sıklıktadır. SMA, nöromusküler hastalıklar arasında DMD'den sonra 2. sıklıkta yer almaktadır ancak günümüzde SMA tanısında moleküler genetik testler ön plandadır ve birçok merkezde artık moleküler yöntemle tanı konulamayan hastalara kas biyopsisi yapılmaktadır. Çalışmamızda, kas biyopsisiyle SMA tanısı konulan vakaların sayıca az olması bu nedene bağlanabilir.

MD tanısı alan (n=952) hastaların biyopsi sonuçlarını incelediğimizde 314'ü (%33) MD (tiplendirilemeyen), 283'ü (%30) DMD, 89'u (%9) distrofinopati, 31'i (%3) BMD olarak değerlendirilmişti. Vakaların 63'ünde (%7) merozin (-) KMD, 58'inde (%6) sarkoglikanopati, 46'sında (%5) kollajen VI eksikliği, 40'ında (%4) alfa-distroglikanopati, 9'unda (%1) gama-sarkoglikanopati (LGMD Tip 2C), 9'unda (%1) KMD (tiplendirilemeyen), 3 hastada emerinin eksikliği (Emery Dreifuss MD), 7 hastada KMD-mitokondriyal tip, 2 hastada disferlinopati (LGMD Tip 2B) saptanmıştı (Bkz. şekil 4. 5). MD'ler içinde en sık görüleni DMD, KMD'lerden en sık görüleni merozin (-) KMD olarak saptandı. Son zamanlarda İngiltere'den bildirilen 116 hastalık bir seride, en sık görülen KMD kollajen VI ile ilişkili bozukluklar (%19) olup bunu sırasıyla alfa-distroglikanopatiler (%12) ve merozin (-) KMD (%10) izlemiştir (30). Fukuyama tipi KMD (%49,2), Japonya'da en sık görülürken, kollajen VI ilişkili bozukluklar (%7,2) 2. sıradadır (32). 2009'da ülkemizden bildirilen 13 hastalık küçük bir seride ise sırasıyla alfa-distroglikanopatiler, kollajen VI eksikliği ve merozin

(-) KMD görülmüştür (113). 2008'de Talim ve arkadaşları tarafından hastanemizde yapılan çalışmada da, en sık merozin (-) KMD, ardından kollajen VI eksikliği ve alfa-distroglikanopatiler saptanmış, şimdiki çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (114). Avrupa ülkelerinde en sık rastlanan KMD tipi merozin (-) KMD olup, bunu kollajen VI eksikliği ve alfa-distroglikanopatiler izlemektedir (115). 2008'de Avustralya'dan bildirilen bir çalışmada ise en sık distroglikanopatiler (%25) görülürken bunu, kollajen VI ilişkili bozukluklar (%12) takip etmektedir (116). KMD'nin prevalans ve insidansı tam olarak bilinmemekte olup dünyanın farklı bölgelerinde farklı sıklıkta görülür. Sıklığı İtalya'da 100.000 canlı doğumda 4,7 olarak, Doğu İsviçre'de 100.000 canlı doğumda 6,3 olarak bildirilmiştir (117, 118). KMD'nin dağılım sıklığının tam olarak belirlenmesi için çok merkezli çalışmalar yapılabilir.

Serimizde MD tanısı alan vakaların 802'sinde CK değerine bakılmıştı. 750'sinde (%93,5) CK'nın yüksek, %7,5'inde normal olduğu görüldü. Distrofinopatiler, sarkoglikanopatiler ve KMD'lerin büyük bölümünde CK seviyeleri yüksek bulunur (29). Ancak *SEPNI* ilişkili KMD ve kollajen VI eksikliğinde CK çoğu kez normaldir (29). Serimizde DMD ve BMD tanısı konulan hastalardan CK'sı bilinenlerin hepsinde CK yüksekti, kollajen VI eksikliği (Ullrich hastalığı) tanısı alan hastalarımızın 27'sinde CK normal, sadece 2 hastada yüksekti, 17 vakada ise bilgi yoktu. CK değerinin normal bulunması MD tanısını dışlamamaktadır.

MD tanısı alan vakalarımızdan 79 hastaya biyopsi öncesinde kraniyal MRG çekilmişti ve %77,2'si patolojik olarak değerlendirilmişti. Bu vakaların hepsinin biyopsiyle KMD tanısı alan hastalar olduğu görüldü. 24 hastada merozin (-) KMD, 19 hastada ise alfa-distroglikanopati saptanmıştı. Beyin MRG bulguları alfa-distroglikanopatilerde sıklıkla beyaz cevher tutulumu, beyin sapı hipoplazisi ve kortikal displazidir (26). Mer (-) KMD'de, kraniyal MRG'de karakteristik olarak periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde T2 sinyal artışı izlenir. Beyaz cevher değişikliğinin derecesi ile kas güçsüzlüğü arasında korelasyon yoktur (26). Santral sinir sistemi tutulumu ve MRG bulguları KMD'nin ayırıcı tanısında anahtar rol alabilir (26). Vakaların %30'una, ilk dekadından sonra epilepsi eşlik edebilir. Bir başka çalışmada ise nöbet sıklığı %8-20 olarak belirtilmiştir (28, 29). Bazı olgularda mental retardasyon gelişebilir. Hastalarda hafif-şiddetli kognitif bozukluk ve öğrenme güçlüğü görülebilir. Bizim serimizde KMD'li hastaların %33,8'inde nöbet ve/veya

MMR öyküsü vardı. KMD – mitokondriyal tip de mental retardasyon ile seyreder. Bizim 7 hastamızda KMD – mitokondriyal tip saptanmıştı ve hepsinde mental retardasyon ortak bulguydu ancak bu hastaların kraniyal görüntüleme tetkiklerine yönelik bilgi yoktu.

MD tanısı alan 44 hastadan 42'sinde (%95,5) EKO bulguları normalken, 2 hastada kardiyomiyopati saptanmıştı. Serimizde kardiyolojik tutulum açısından bilgi verilen hasta sayısı azdı, bunların büyük çoğunluğunda EKO bulgularının normal olması, hastaların yaşlarının küçük olmasına ve kardiyolojik tutulumun ortaya çıkmamış olmasına bağlanabilir. Distrofinopatilerde pulmoner ve kardiyak problemler kaçınılmazdır. Kardiyomiyopati, kardiyak aritmiler ve kalp yetmezliği hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür, yani yaşla birlikte risk artar (26). Pulmoner komplikasyonlara yönelik iyi bakım uygulamaları nedeniyle sağ kalım süresinin uzamasıyla birlikte kardiyomiyopati daha yaygın bir problem olmaya başlamıştır (26). KMD'lerin ise sadece bazı tiplerinde ileri evrelerde kardiyomiyopati görülür (26,29). İtalya'da 115 alfa-distroglikanopatili hastayı içeren bir çalışmada sadece 7 hastada kardiyak patoloji saptanmış olup, hastaların beşinde dilate kardiyomiyopati görülmüştü (119).

Serimizde MD ön tanısı olup, rutin yöntemlerle distrofin mutasyonu saptanmayan 177 vakanın kas biyopsi sonuçları incelendiğinde ise 110'unun distrofin eksikliği (72'sinin DMD, 9'unun BMD, 29'unun distrofinopati), 26'sının MD (tiplendirilemeyen), 12'sinin sarkoglikanopati, 3'ünün alfa-distroglikanopati tanısı aldığı görüldü. Görüldüğü üzere distrofin geninde mutasyon saptanamadığı halde kas biyopsisi ile vakalara tanı konulabilmesi, iyi bir klinik değerlendirme ile düşündüğümüz ön tanıya yönelik araştırmaları sürdürmenin önemini, kas biyopsisinin kesin ve ayırıcı tanı sağlamadaki başarısı ile öykü ve fizik muayenenin değerini ortaya koymakta, mutasyon saptanmamasının ön tanıyı dışlamayacağını göstermektedir.

Duchenne/Becker MD taşıyıcıları asemptomatik olabilecekleri gibi CK yüksekliği, gastrokinemius hipertrofisi, miyalji, kramplar ve dilate kardiyomiyopati bulguları da gösterebilirler. CK>1000 U/L olan ve kas biyopsilerinde distrofik bulgular saptanan tüm kızlarda distrofinopati araştırılmalıdır. DMD taşıyıcısı kızların %50'sinde aile öyküsü yoktur. Taşıyıcılar veya semptomatik kızlarda distrofin immünohistokimyası mozaik patern gösterir (11). Serimizde 27 kızda distrofinopati ile

uyumlu distrofin eksikliği vardı. Bu vakaların hepsinde CK yüksekti, %33,3'ünde asemptomatik CK yüksekliği vardı, %66,7'si güçsüzlük şikayetiyle başvurmuştu.

Taşıyıcıların %30-60'ında semptomatik olsun ya da olmasın CK yüksekliği görülebilir. CK düzeyinin normal bulunması hastanın taşıyıcı olmadığını göstermektedir. Taşıyıcı bireylerde değişen derecelerde kas güçsüzlüğü görülebilir (11). Yaşları 18 ile 60 arasında değişen Hollanda kökenli distrofinopati taşıyıcılarının yer aldığı bir çalışmada, vakaların %17'sinde değişen derecelerde kas güçsüzlüğü, %8'inde semptomatik dilate kardiyomiyopati, %18'inde ekoda sol ventrikül dilatasyonu saptanmıştır (120). Böylece taşıyıcıların yaklaşık % 40'ında ileri tetkik, değerlendirme ve gözlem gerektirecek semptom ve bulguların olduğu görülmüştür (120). Bizim vakalarımızda kardiyak tutulumu dair bilgi verilmemişti. DMD ve BMD hastalarının birinci derece tüm kadın yakınlarına DNA analizi yapılmalı ve taşıyıcı olanlar klinik değerlendirmeye ve takibe alınmalıdır.

Konjenital miyopatiler, kas biyopsisinde kendine özgü histopatolojik bulgularla karakterize, nadir görülen, heterojen bir kas hastalığı grubudur (29). Epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır.

Serimizde konjenital miyopati (n=61) görülen hastaların %55,7'si erkek, %44,3'ü kız, E/K oranı 1,3, ortalama yaş 5,0, medyan değeri 3,0 yaş bulundu. Yaş dağılımına bakıldığında konjenital miyopati tanısı alan hastaların %44,3'ü 0-2 yaş aralığındaydı. Maggie ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan çalışmada da vakaların %57,1'i erkek, %43,9'u kız, ortalama yaş 4,7 olup, bizim demografik verilerimize benzer sonuçlar elde edilmiştir (121).

Serimizde konjenital miyopatilerin alt gruplara göre dağılımına baktığımızda, 27 hastaya (%44,3) Nemalin miyopati, 12'sine (%19,7) konjenital miyopati (tiplendirilemeyen), 10 hastaya (%16,4) kor miyopatisi (4 hasta kor miyopatisi, 3 hasta santral kor, 3 hasta multiminikor), 7'sine (%11,5) konjenital fiber tip disproporsiyon (KFTD), 3'üne sentronükleer miyopati, 2 hastaya miyotübüler miyopati tanısı konulmuştu (Bkz. şekil 4. 6). Maggie ve arkadaşlarının serisinde, 54 konjenital miyopati vakasının %50'den fazlasında kor miyopatisi (santral kor miyopati ve multiminikor miyopati), sadece %17'sinde Nemalin miyopati saptanmıştı. Vakaların %13'ü sentronükleer/miyotübüler miyopati, %4 KFTD, %2'sinde kor-rod miyopati saptanmıştı (121). Nonaka ve arkadaşlarının 449 vakalık serisinde ise bizim çalışmamızla

benzer olarak en sık Nemalin miyopati (%27) bulunmuştu ve bunu sırasıyla %20 KFTD, %9 sentronükleer miyopati, %7 miyotübüler miyopati, %6 ile santral kor miyopati izliyordu (122). Thaha ve ark. çalışmasında ise en sık sentronükleer miyopati (%40), ikinci sıklıkta KFTD (%37,5) saptanmıştı (123). Kor miyopatiler bazı etnik kökenlerde konjenital miyopatilerin en sık görülen formudur (29) ancak bizim çalışmamızda ikinci sıklıkta saptandı. Görüldüğü gibi konjenital miyopati tiplerinin sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir.

Serimizde konjenital miyopati saptanan 42 hastada CK düzeyi bakılmıştı ve %91'inde normaldi. Konjenital miyopatilerde CK normal ya da hafif artmıştır. Nemalin miyopati vakalarının %90'ında CK normaldir ve EMG miyopatik bulgular gösterir (74). Serimizde de benzer şekilde CK değeri bilinen 19 Nemalin miyopati vakadan 18'inde (%94,7) CK normal, bir hastada ise hafif yüksekti (CK=550 U/L). *RYR1* mutasyonu ile ilişkili tüm kor miyopatilerde de CK normaldir (29, 82). Bizim serimizde tüm kor miyopatilerde CK normaldi.

Mitokondriyal hastalıklar serimizde üçüncü sıklıktaydı. 109 hastaya kas biyopsisiyle mitokondriyal hastalık tanısı konulmuştu. Hastaların %53,2'si erkek, %46,8'i kız cinsiyetteydi. E/K oranı 1,1 bulundu. Ortalama yaş 5,2 yaş, medyan değeri 3,0 yaştı. Hastaların %44'ü 0-2 yaş aralığında yer alıyordu. Ekmekçi ve arkadaşlarının çocuk ve erişkin (1-72 yaş) vakalarının değerlendirildiği ülkemizden bildirilen çalışmasında, 936 kas biyopsisinin 118'inde mitokondriyal patoloji görülmüş olup, klinik ve histopatolojik bulgularla 84 vakada primer mitokondriyal hastalık saptanırken, 34 hastada ise sekonder mitokondriyal bozukluk olduğu düşünülmüştü (124).

68 hastada COX eksikliği saptanmıştı. 24 hastada aile öyküsü mevcutken, 84 hastanın 58'i kadın, 26'sı erkek olup bizim çalışmamızdan farklı olarak erkeklerde daha az saptandığı görülmüştür (124). Honzik ve arkadaşlarının neonatal başlangıçlı – mitokondriyal hastalık saptanan 129 vakalık serisinde E/K: 1,26 bulunmuştu (125). Böhm ve arkadaşlarının COX eksikliği saptanan 180 vakalık çok merkezli serisinde de 94 erkek, 86 kız hasta vardı, hastaların üçte birinden fazlası doğum sonrası erken dönemde semptom vermişti ve %78'inde ilk 18 ayda klinik etkilenme ortaya çıkmıştı. Hastaların %66'sı çocukluk döneminde ve bunlarında yaklaşık yarısı ilk 18 ayda kaybedilmişti (126). Benzer şekilde İtalya'dan bildirilen bir çalışmada hastaların %50'si erken çocukluk döneminde kaybedilmişti (127). Scaglia ve arkadaşlarının

113 vakalılık çalışmasında hastaların %58'i erkek, %42'si kız olup, ortalama yaş 40 aydı (2 hf – 18 yaş) (128). Debray ve arkadaşlarının çalışmasında ise benzer şekilde %58 erkek, %42 kız hasta vardı, ortalama başlangıç yaşı 7 aydı (0-16 yaş). Hastaların (n=73) %28'inde aile öyküsü mevcuttu, 7 ailede akrabalık ve %21'inde ise hasta kardeş öyküsü vardı (129). Bizim serimizde hastaların %64'ünde akrabalık, %66,7'sinde ailede benzer hastalık öyküsü vardı.

Serimizde, mitokondriyal hastalık tanısı alan hastaların %37,3'ünde gelişim geriliği ya da MMR, %41,7'sinde hipotoni, %17,5'inde ise nöbet öyküsü mevcuttu. Honzik ve arkadaşlarının serisinde hastaların %90'ı hipotonikti, %69'unda respiratuar sorunlar, %16'sında ise nöbet mevcuttu (125). Scaglia ve arkadaşlarının çalışmasında ise %79'unda hipotoni, %20'sinde hipertoni, %50'sinde nöbet, %12'sinde hareket bozukluğu, %6'sında ataksi saptanmıştı (128). Çalışmamızda 32 hastanın CK değeri biliniyordu. 21 (%65,6) hastada normal, 11 hastada (%34,4) ise yüksek bulunmuştu. CK yüksekliği saptanan tüm hastalar göz önüne alındığında sadece %1'i mitokondriyal hastalık tanısı almıştı. Kas güçsüzlüğü olan, EMG'si normal bulunan ve açıklanamayan CK yüksekliği saptanan hastalarda mitokondriyal hastalık akılda tutulmalıdır (130).

Çalışmamızda, 37 hastaya plazma laktik asit düzeyi bakılmış ve 27'sinde (%72) yüksek bulunmuştu. Pürivik asit düzeyi bakılan 18 hastadan ise 10'unda (%55,6) yüksek değerler saptanmıştı. İdrar organik asit (İOA) testi yapılan 20 hastadan 9'unda (%45) patoloji saptanmıştı. LA ($p<0,05$), PA ($p<0,05$) ve İOA ($p<0,05$) testiyle istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmuştu.

Serimizde İOA değerlendirmesi patolojik olan tüm hastalardan %11'i mitokondriyal hastalık tanısı almıştı. Honzik ve arkadaşlarının serisinde ise CK vakaların %20'sinde, laktat %87'sinde yüksekti (125). Böhm ve arkadaşlarının serisinde ise %80'inden fazlasında laktat yüksekti ve LA/PA oranı artmıştı (126). Scaglia'nın serisinde hastaların sadece %60'ında laktik asit yüksekliği mevcuttu (128). Debray'ın serisinde vakaların %72'sinde laktik asidemi vardı, %70'inde ise İOA testi anormaldi (129). Garcia-Cazorla ve arkadaşlarının serisinde ise %77 vakada laktat yüksekliği saptanmıştı (131). Görüldüğü üzere önceki çalışmalarda da plazma laktik asit yüksekliği, mitokondriyal hastalık tanısı alan hastaların tümünde saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımızda da bulgular aynı yöndeydi. Plazma laktik asit düzeyinin normal ol-

ması mitokondriyal hastalığı ekarte ettirmemektedir. Örneğin NARP ve Leigh sendromunun maternal kalıtmı infantil varyantında, plazma laktik asit düzeyi normaldir ya da hafif artış gösterebilir (128-130). Plazma laktik asit değerlendirmesinin tarama testi gibi olduğu söylenebilir ancak sensitif bir marker olmadığı görülmektedir, bununla birlikte mitokondriyal hastalık tanısını destekleyici kriterlerden biri olduğunu söyleyebiliriz.

Serimizde mitokondriyal miyopati 12 hastanın 6'sında (%50) EKO'da kardiyomiopati saptanmıştı. Honzik ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların %40'ında HKMP, benzer şekilde Scaglia ve arkadaşlarının serisinde %40'ında KMP görülmüş ve kardiyak tutulumu olan grupla olmayanlar arasında hem ortalama yaş hem de sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştu (125, 128). Yaplıto-Lee ve arkadaşlarının serisinde %33'ünde KMP, Böhm ve arkadaşlarının serisinde ise vakaların %24'ünde KMP saptanmıştı (126, 133). HKMP, mitokondriyal hastalıkla birlikte en sık tanımlanan kardiyomiopatidir (130). Mitokondriyal hastalık saptanan hastalarda mutlaka kardiyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Kardiyak tutulum mortalitenin önemli bir sebebi olduğundan, erken ve agresif tedavi yaşam şansını ve süresini arttıracaktır.

SSS, mitokondriyal hastalıklarda en sık etkilenen sistemdir. Çocukların yaklaşık %45'i nörolojik bulgu ile gelir (130, 134). Serimizde hastaların %37,3'ünde gelişim geriliği ya da MMR, %41,7'sinde hipotoni, %17,5'inde ise nöbet öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda mitokondriyal miyopati tanılı vakalardan 47'sine kraniyal MRG çekilmişti ve 36 hastada (%76,5) patolojik bulgu saptanmıştı. 4 hastada beyaz cevher tutulumu, 6 hastada bazal ganglia tutulumu vardı. 9 hastaya kraniyal MRS tetkiki yapılmış ve 8 hastada (%88,9) laktat piki saptanmıştı. Scaglia'nın serisinde, vakaların %70'inde MRG'de patolojik bulguya rastlanmıştı ve patolojik bulgular serebellar ve kortikal hacim kaybı, korpus kallosum agenezisi, beyin sapı, bazal ganglia lezyonları ve beyaz cevher tutulumunu içeriyordu (128). Debray ve arkadaşlarının serisinde (n=59) ise en yaygın görülen bulgular bazal ganglia tutulumu (46%), serebral atrofi (47%) ve beyaz cevher anomalileriydi (40%) (129).

Serimizde, kas biyopsisi mitokondriyal miyopati ile uyumlu olan 87 hastada sitokrom-c oksidaz eksikliği, 7 hastada parsiyel sitokrom-c oksidaz eksikliği, 2 hastada SDH eksikliği, 27 hastada *ragged red* lifler, 6 hastada *ragged blue* lifler sap-

tanmıştı. *Ragged red* liflerin görülmemesi, mitokondrial hastalık tanısını ekarte ettirmemelidir. COX (-) *ragged red* lifler, anormal kompleks IV fonksiyonuna karşın artmış mitokondriyal proliferasyonu gösterir ve genellikle mtDNA delesyonları ile transfer RNA mutasyonlarında görülür. Nükleer DNA defekti olan olgularda yaygın olarak COX (-) lifler görülürken, *ragged red* lifler bulunmaz (132,135-137). *Ragged red* liflerin primer mitokondriyal hastalıklar dışında distrofiler, inflamatuvar kas hastalıkları gibi diğer kas hastalıklarında, zidovudin, kortikosteroid gibi kronik ilaç kullanımlarında ve yaşlanma ile birlikte sekonder olarak görülebileceği de akılda tutulmalı, klinik bulgular ışığında ayırıcı tanı yapılmalıdır (138-141). SDH ise yalnızca nükleer DNA'da kodlanan, mitokondriyal hastalıklarda aktivitesi artan, mitokondriyal proliferasyonu gösteren bir diğer boyamadır. Mitokondriyal hastalıkların tanısı için kas biyopsisinin yanı sıra solunum zincirindeki defektin gösterilmesi ve moleküler genetik testler esas alınmaktadır ancak bu incelemelerin pek çok merkezde yapılamaması, pahalı olması kullanımlarını kısıtlamaktadır (135). Mitokondriyal hastalık düşünülen hastalarda tanıyı kolaylaştırmak için mitokondriyal hastalık skorlama sistemi oluşturulmuştur (142) (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 3. Mitokondriyal hastalık kriterleri (Morova E, et al. Mitochondrial disease criteria: Diagnostic applications in children Neurology, 2006) (142).

I. Klinik bulgu ve semptomlar, 1 puan/semptom (max. 4 puan)			II. Metabolik testler/ Görüntüleme (max. 4 puan)	III. Morfoloji (max.4 puan)
A. Musküler tutulum (max. 2 puan)	B. SSS tutulumu (max. 2 puan)	C. Multisistemik hastalık (max. 3 puan)		
Oftalmopleji Fasiyal miyopati Egzersiz intoleransı Güçsüzlük Rabdomiyoliz Anormal EMG	Gelişme geriliği Beceri kaybı <i>Stroke</i> benzeri atak Migren Miyoklonus Kortikal körlük Piramidal bulgular Ekstrapiramidal bulgular Beyin sapı tutulumu	Hematoloji Gastrointestinal sistem Endokrin/Büyüme Kalp Böbrek Görme Duyma Nöropati Rekürrens/ailesel	Laktat artışı L/P artışı Alanin artışı BOS laktat artışı BOS protein artışı BOS alanin artışı Üriner TA artışı Etilmalonik asidüri <i>Stroke</i> benzeri/MR Leigh sendromu/MR Laktat piki/MRS	<i>RRF/RBF</i> * <i>COX</i> (-) * <i>COX</i> ile soluk boyanma * <i>SDH</i> ile soluk boyanma Damarlarda <i>SDH</i> + boyanma Anormal mitokondri/EM
Skorlama: 1 puan: Mit. hast. olası değil; 2-4 puan: Mit. hast. mümkün; 5-7 puan: Muhtemel mit. hast; 8-12 puan: Kesin mit. hast. ¥: 2 puan, *: 4 puan L/P: laktat/pürivat, TA: <i>Tricarbon acid</i> , EM: Elektron mikroskopi				

Morova ve arkadaşlarının 61 vakalık çalışmasında, kas biyopsisi öncesinde karar vermek için, bu skorlama sisteminin özgüllüğünün yeterli olup olmadığı değerlendirilmiştir. Primer mitokondriyal hastalık ve non-mitokondriyal hastalıklarda sadece klinik özelliklere (I) göre skorlama yapıldığında iki grupta anlamlı fark yokken, kraniyal görüntüleme ve metabolik test sonuçları da (II, III) eklenerek yapılan total skorlama sonrası iki grup arasında (mitokondriyal hastalık lehine) anlamlı fark ortaya çıkmıştır (142). Bu kriterler, primer mitokondriyal hastalık ile mitokondriyal olmayan, multisistem tutulumuyla giden hastalıkların ayrımı için kullanılabilir. Ayrıca bu skorlama sisteminin mitokondriyal hastalık şüphesi olan çocuklarda biyopsi öncesi uygulanması, tanısal basamakları planlamayı kolaylaştırabilir (142). Kas biyopsisi günümüzde hala mitokondriyal hastalıkların tanısındaki yerini korumaktadır. İnvaziv bir işlem olsa da, teknik olarak kolay uygulanabilir olması, kas dokusunda anormal mitokondriilerin ve respiratuvar zincir enzim eksikliklerinin gösterilebilme olasılığının daha fazla olması nedeniyle değerli bir yöntemdir.

Serimizde metabolik hastalıklardan en sık görüleni glikojen depo hastalıklarıydı (GDH) (n=49). 39 hasta GDH Tip II (Pompe hastalığı), 5 hasta GDH Tip IV (McArdle hastalığı), 5 hasta GDH Tip V (Andersen hastalığı) tanısı almıştı.

GDH Tip II tanısı alan hastalarımızın 28'i 0-2 yaş, 5'i 2-5 yaş, 1'i 5-10 yaş, 5 hasta ise 10-18 yaş aralığında idi. 23 hasta infantil başlangıçlı, 16 hasta ise juvenil başlangıçlıydı. En küçük hasta 7 günlük, en büyüğü ise 17 yaşındaydı. 23 (%59) erkek, 16 (%41) kız hasta vardı. Werneck ve arkadaşlarının Brezilya'dan bildirdiği çocuk ve erişkinlerin yer aldığı bir çalışmada, 4500 kas biyopsisinden 19'unda Pompe hastalığı saptanmıştı. 6 vaka infantil, 4 vaka çocukluk çağı, 9 vaka ise erişkin başlangıçlıydı. Vakaların 13'ü erkek, 6'sı kızdı. CK düzeyi hepsinde yüksekti, 15 vaka ya EMG yapılmış hepsinde patolojiye rastlanmıştı (87). Bizim serimizde 5 hastaya EMG yapılmış, hepsinde miyopatiyle uyumlu bulunmuştu. 28 hastada CK değeri biliniyordu ve hepsi yüksekti.

Kishnani ve arkadaşlarının 168 infantil başlangıçlı Pompe hastalığı saptanan hastayı içeren çalışmasında ise hastaların %49,4'ü erkek, %50,6'sı kız, ortalama başlangıç yaşı 2 ay, sık görülen semptom ve bulgular %97 kardiyomegali, %88 hipotoni, %88 kardiyomiyopati, %78 respiratuvar problemler, %63 kas güçsüzlüğüydü. %33,9'unda aile öyküsü mevcuttu. SSS bulguları vakaların %9,5'unda mevcuttu

(143). Serimizde Pompe hastalığı saptananların %57,9'u hipotoni, %26,3'ü güçsüzlük, %10,5'i gelişim geriliği, %5,3'ü CK yüksekliği ile başvurmuştu. 2 hastada dilate, 13 hastada hipertrofik kardiyomyopati saptanmıştı. Hout ve arkadaşlarının çalışmasında ise Pompe hastalığı olan 20 hasta değerlendirilmişti. %30'u kız, %70'i erkek, medyan yaş 1,6 ay, tanı yaşı 4,5-5,3 aydı. CK 19 hastada yüksekti. 19 hastada telekardiyogramda kardiyomegali, %84'ünde biventriküler hipertrofi, %11'inde atrium hipertrofisi, 17'sinde EKG'de patolojik bulgu vardı (144).

Literatürde Pompe hastalığında tanı yaşı ile ilgili sonuçların benzer olduğu ancak çoğunlukla hastalığa 5-7. aylarda tanı konulabildiği, semptomların bu hastalarda aslında daha erken başladığı görüldü. Erken tanı ve enzim replasmanına erken başlanmasının, morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu, sağkalım süresini uzattığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (86). Bu nedenle semptom ve bulgular doğrultusunda hastalıktan şüphe etmek ve erken tanı koymak çok önemlidir. İnfantil Pompe hastalığında şiddetli KMP görülür ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Hastalığın jüvenil ve erişkin formlarında ise kardiyak tutulum daha az oranda görülür (145). GDH tanısı konulan hastalara mutlaka kardiyolojik değerlendirme yapılmalıdır ya da kardiyomyopatiyle prezente olan hastalarda GDH ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Quinlivan ve arkadaşlarının çalışmasında, GDH tip V (McArdle hastalığı) tanısı alan 45 hasta değerlendirilmişti. Bu hastalardan %84'ünde, semptomlar 10 yaşından önce başlamıştı ancak hastaların % 67'si 20 yaşından sonra tanı almıştı. 22 hasta erkek, 23'ü kızdı (146). Serimizde GDH tip V tanısı alan yaşları 2, 12 (2 hasta), 13 ve 16 yaş olmak üzere 4 erkek, bir kız, toplam 5 hasta vardı. Quinlivan'ın serisinde hastaların tümünde CK yüksekti ve egzersizle ortaya çıkan kramplar ve miyalji şikayeti vardı. Hastaların %78'inde *second wind* fenomeni, %62'sinde miyoglobüri, %11'inde akut renal yetmezlik, %40'ında kronik yorgunluk, %31'inde anksiyete, depresyon ya da bipolar bozukluk görülmüştü (146). Bizim serimizde de McArdle hastalığı tanısı alan hastalarda psikiyatrik sorunlar hariç (bu konuda bilgiye rastlanmadı) aynı semptom ve bulgular mevcuttu ve hastaların hepsinde CK yüksekti. Mitteff ve arkadaşlarının McArdle hastalığı tanısı alan, çocuk ve erişkinlerden oluşan 10 vakalık serisinde ise hastaların tümünde egzersiz intoleransı vardı, bir vaka haricinde hepsinde bizim hastalarımızla benzer şekilde semptomlar çocukluk çağında başla-

mıştı, hepsinde CK yüksekti (147). McArdle hastalığında CK çok nadiren normaldir. Literatürde geniş serilerde vakaların %93-100'ünde CK yüksek bulunmuştur (88, 147). Bizim serimize bakıldığında GDH Tip II ve Tip V tanısı alanların hepsinde CK yüksek, GDH Tip IV hastalarının ise tümünde CK değerinin normal olduğu görüldü.

Metabolik miyopatilerden bir diğeri ise lipid miyopatilerdir. Serimizde lipid miyopati saptanan 20 hasta vardı. Hastaların %40'ı 0-2 yaş, %30'u ise 10-18 yaş aralığında yoğunlaşıyordu. Yaş gruplarına göre başvuru şikayeti farklılık gösteriyordu. 0-2 yaş grubundaki hastaların tümünde (8 hasta) özellikle de infantil olanlarda, en sık başvuru nedeni hipotoni, nöbet ya da gelişim geriliği, 2 vakada dismorfik bulgular da eşlik ediyordu. 2 yaşından sonra başvuran hastalar ise güçsüzlük ya da CK yüksekliği nedeniyle başvurmuştu. Lipid miyopatiler, genotip ve fenotip olarak heterojen bir gruptur. Başlangıç yaşına göre semptomlar bizim serimizde de olduğu gibi farklıdır (148, 149). Genel olarak tüm lipid miyopatilerde, infantil başlangıçlılarda hipotoni, gelişim geriliği, nöbet, hipoketotik-hipoglisemik ensefalopati, hepatomegali, kardiyomiyomiyopati ile prezentasyon olabilir. Bizim bir hastamızda HKMP saptanmıştı. Daha geç başlangıçlılarda ise miyopatik bulgular ön plandadır ve hastalar enfeksiyon, uzamış egzersiz ya da açlıkla tetiklenen kas ağrısı, miyoglobüri, rekürren rabdomiyoliz atakları ve CK yüksekliğiyle başvurabilirler (148, 149).

Serimizde, kas biyopsisi ile SMA-denervasyon tanısı alan (n=73) hastalarda E/K oranı eşit, ortalama yaş 4,0, medyan değeri 2,0 yaş bulunmuştu. En küçük hasta 6 günlük, en büyüğü 16 yaşındaydı. Hastaların %64,4'ü 0-2 yaş, %15,1'i 2-5 yaş, %12,3'ü 5-10 yaş, %8,2'si 10-18 yaş aralığındaydı. Ülkemizin de yer aldığı 25 farklı ülkeden 5068 SMA hastasının değerlendirildiği Bladen'in kapsamlı çalışmasında 0-19 yaş arasında 2306 hasta vardı ve bunların % 30,6'sı 0-2 yaş aralığındaydı. Bizim serimizdekine benzer şekilde, yaşla birlikte hasta sayısının azaldığı görüldü. Bu çalışmada, 615 hastanın mekanik ventilatörde izlendiği, 439 hastanın tüple beslendiği, 455'inin ise skolyoz cerrahisi geçirdiği belirtilmiş, ülkelere göre bakım farklılıkları değerlendirilmiştir (150). Guillot ve arkadaşlarının çalışmasında ise 32 erkek, 31 kız olmak üzere 63 SMA'lı hasta değerlendirilmişti. 48 hasta tipik SMA (SMN1 geninde delesyon saptanan), 15 hasta atipik SMA (moleküler genetik testleri normal) kabul edilmişti (151). Hastalara klinik, SMN gen analizi ve kas biyopsisiyle tanı konmuştu. Tipik SMA grubundaki hastaların hepsinde mutasyon saptanmıştı, 2 hastaya

kas biyopsisi yapılmış SMA ile uyumlu bulunmuştu. Atipik SMA grubunda ise SMN gen analizi yapılan 12 hastada delesyon yoktu, 7 vakada kas biyopsisi SMA ile uyumlu, 2 vakada ise tanı koydurucu değildi. Atipik SMA hastalarında duyu kaybı, işitme kaybı, epilepsi, beyinde yapısal anomaliler, artrogripozis multipleks, konjenital fraktürler eşlik eden bulgular arasındaydı (151). Bizim serimizdeki 11 hastada SMN gen analizinde mutasyon saptanmamıştı, hastaların %11'ine nöbetin eşlik etmesi, 11 hastada ise kraniyal MRG'de patolojik bulgu saptanması gibi atipik olarak değerlendirilebilecek özellikler mevcuttu.

Guillot'un serisinde 16 hastada dilde fasikülasyon, 9 hastada elde tremor, tipik SMA vakalarının %94'ünde güçsüzlük vardı (151). Bizim serimizde 29 hastada (%40) dilde fasikülasyon mevcuttu, hastaların kliniğe başvuru şikayet ve bulguları %48'inde hipotoni, %27'sinde güçsüzlük, %12'sinde yürüyememe, %11'inde ise nöbeti.

SMA'da CK düzeyleri genellikle normaldir ancak hafif-orta yükseklik de (normalin 5 katına kadar) saptanabilir (63). 44 hastamızın CK değeri biliniyordu ve sadece beş hastada yüksekti (en yüksek CK=980 U/L). Guillot'un çalışmasında tipik SMA tanılı 24 hastadan 6'sının CK değeri biliniyordu ve hepsi normal, atipik SMA tanılı 8 hastadan ise biri hariç diğerlerinde CK normaldi (151). Hastaların biri hariç diğerlerinde EMG'de nörojenik bulgular saptanmıştı. Bizim çalışmamızda ise 19 hastadan 13'ünde (%68,4) EMG'de nöropati, 3'ünde (%15,8) miyopatik bulgular saptanmış, 3 vakada ise EMG normal olarak değerlendirilmişti. Guillot'un çalışmasında, 2'si tipik SMA, 5'i atipik SMA olan 7 hastada SSS tutulumu bulgularına rastlandı. Epilepsi, hafif-orta MR, öğrenme güçlüğü bulgular arasındaydı ve 4 vakanın MR'ı patolojikti (151). Bizim hastalarımızın ise 8'inde nöbet, 2'sinde MMR, 11'inde kraniyal MRG'de patoloji vardı. SMN1 proteininin fetal ön beyinde erken dönemde tespiti, nöronal migrasyon ve/veya diferansiasyondaki rolü, nöroprotektif ve antiapoptotik özelliklerinin olması bu durumu açıklayabilir (152-154). Haliloğlu ve arkadaşları tarafından hastanemizden yapılan bir yayında da, iki aileden dört hastada SMA ve progresif miyoklonik epilepsi birlikteliği gösterilmiştir (155).

Serimizde tüm vakalar göz önüne alındığında 118 hastaya SMN gen delesyonu analizi yapılmış, 114 hastada delesyon negatif, üç hastada pozitif saptanmıştı. SMA tanısı alan 14 hastanın 11'inde SMN geninde delesyon yoktu. Üç hastaya de-

lesyon saptandığı halde biyopsi yapılmıştı. Hastanemizden bildirilen bir çalışmada 106 hasta değerlendirilmiş, akrabalık oranı %57 saptanmış, *SMN*, *NAIP*, ve *p44* gen analizi yapılmış ve sıklıkları sırasıyla %93, %49, %11 bulunmuştur (156). Bora tarafından ülkemizde yapılan, SMA'lı olgularda *SMNI* mutasyon sıklığını araştıran çalışmada, 42 hastadan 28'inde (%67) *SMNI* geninde ekzon 7 ve 8'de delesyon saptanmış olup, bu oran diğer çalışmalarla kıyaslandığında düşük bulunmuştur (157). Fransa'da bu oran %99, Almanya'da %90 civarında, bizim toplumumuzda farklı çalışmalarda %89-93 olarak bulunmuştur (156-161). Delesyonun yeri ve boyutuna göre hastalığın fenotipi ve tutulumun şiddeti farklılık göstermektedir (156). SMA nöromusküler hastalıklar arasında DMD'den sonra 2. sıklıkta yer almaktadır. Ancak tanısında moleküler genetik testler ön plandadır ve bu yöntemle tanı konulamayan vakalara kas biyopsisi yapılmaktadır. Serimizde kas biyopsisiyle kronik denervasyon bulguları saptanan, SMA tanısı konulan vakaların sayıca az olması bu nedene bağlanabilir.

Serimizde 23 hastada (%1) inflamatuvar miyopati saptanmıştı. Hastaların %56,5'i kız, %43,5'i erkek, K/E oranı 1,3 bulundu. Diğer nöromusküler hastalıkların aksine inflamatuvar miyopatiler kızlarda daha sık görülmekteydi. Bu durum literatür ile uyumlu bulundu (94, 95). Ortalama yaş 8,5 yaş, medyan değeri 9 yaş idi.

12 hasta dermatomyozit, diğer hastalar ise inflamatuvar miyopati tanısı almıştı. Dermatomyozit, çocukluk çağı inflamatuvar miyopatilerinin %85'ini oluşturmaktadır ve en yaygın görülenidir (94, 95). Polimiyozit ise idiyopatik inflamatuvar miyopatilerin %2-8'inde görülmektedir (101, 102). Overlap miyozitler ise %3-10 oranında görülmektedir. En sık overlap miyozitler JDM ile sistemik sklerozis veya SLE'dir (94, 95).

Lorenzoni ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, 4500 kas biyopsisinden 27 vaka juvenil inflamatuvar miyopati tanısı almıştı. Hastaların 17'si kız, 10'u erkek, ortalama başlangıç yaşı dermatomyozit için 6,1, polimiyozit için 4,9, overlap miyozit için 8,5 yaş bulunmuştu. Hastaların %70,4'ü dermatomyozit, %22,2'si polimiyozit, %7,4'ü ise overlap miyozit tanısı almıştı (94). Serimizde hastaların çoğu miyalji, güçsüzlük, ateş, ciltte döküntü şikayetiyle başvurmuştu. Lorenzoni'nin serisinde de, en yaygın bulgular bizim serimizde olduğu gibi proksimal güçsüzlük ve miyaljiyken, hastaların %48,2'sinde CK yüksek, %85'inde EMG'de miyopatik deği-

şiklikler saptanmıştı, %10'unda ise EMG normaldi (94). Bizim hastalarımızın ise %61,1'inde CK yüksekti, 9 hastaya EMG yapılmıştı ve 8'inde patolojikti. İnflamatuar miyopatilerde CK yüksekliği, EMG'de miyopati bulguları çoğunlukla saptanır ancak CK değerinin ve EMG'nin normal olması hastalığı ekarte ettirmemektedir.

Pediyatrik romatologlara uygulanan bir ankette, hekimlerin sadece %56'sı juvenil dermatomyozit tanısında EMG'ye başvururken, yine sadece %61'i kas biyopsisi kullandığını belirtmişti (94). Serimizde, inflamatuvar miyopati ön tanısıyla kas biyopsisi yapılan vakaların sadece 2'si hastanemiz Nefroloji-Romatoloji polikliniğinden gönderilmiş, 8 vaka hastanemiz Nöroloji polikliniği, 5 vaka ise Genel Pediatri polikliniğimizden gönderilmişti. Dış merkezden gelen biyopsilerde ise gönderen bölüm bilinmiyordu. Hekimlerin klinik ve diğer laboratuvar bulgularını kullanarak inflamatuvar miyopati tanısı koyması ve kas biyopsisinin invaziv bir yöntem olması biyopsi uygulamasını azaltan faktörler olabilir. İnflamatuar miyopatilerin serimizde az sayıda olmasının nedeni erişkinlerde daha sık, çocukluk çağında nadir görülmesi yanında hastalığa klinik bulgulara göre tanı konulması ve sadece tanıdan şüphe duyulan vakalarda biyopsiye gerek duyulması olarak yorumlanabilir. Biyopsi ve EMG'nin invaziv olması klinisyenleri yeni arayışlara ittiğinden, son zamanlarda kas MRG önem kazanmıştır. MRG kaslarda ödem ve inflamasyonu gösteren ve lokalize eden sensitif bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Miyoziti olan 102 çocuk hastanın yer aldığı bir çalışmada, hastaların %76'sında MRG'de patolojik bulgu saptanmıştır. Ancak MRG'nin sensitivite ve spesifitesi henüz tam olarak bilinmemektedir (101). Bizim hastalarımızda kas MRG çekilen vaka yoktu. Kas biyopsisinin kas tutulumuna ait spesifik bulguları belirlemesi, vaskülopatileri göstermesi, hem kesin tanı hem ayırıcı tanı sağlaması açısından altın standart yöntem olduğu söylenebilir.

CK, nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli ve sıklıkla başvuru bir parametredir. Çalışmamızda, CK değeri >300 IU/L patolojik kabul edildi. Serimizdeki 1912 vakada CK değeri biliniyordu ve bunlardan %63'ünde CK yüksek, %37'sinde ise normal değerdedi.

CK yüksekliği her zaman hastalık habercisi olmayabilir. Özellikle egzersiz sonrası normal bireylerde de CK'da artış gözlenebilir. Düşmeler, intramusküler enjeksiyon, hematoma ve ilaçların da CK'da artışa neden olabileceği akılda tutulmalıdır (12). Asfiktik yenidoğanlarda 1000 IU/L üzerinde değerlere rastlanabilir. Sağlıklı

yenidoğanlarda da ilk 24 saatte CK düzeyi yüksek saptanabilir (12). Kas hastalıklarında CK'nın yanı sıra serum transaminazlarında da artış görülür. Rutin biyokimya tetkikinde, karaciğer fonksiyon testleri yüksek bulunan asemptomatik hastalarda etyoloji araştırılırken insidental olarak CK yüksekliği saptanabilir. Bizim serimizde hastaların %6,2'sinde başvuru Őikayetinin asemptomatik CK yüksekliği olduğu görülmüştü. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan hastalarda, karaciğer patolojilerine yönelik gereksiz tetkik yapılmasının önlenmesi ve doğru tanı için CK değeri mutlaka çalıŐılmalı, nöromusküler hastalıklar akılda tutulmalı ve bu açıdan ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile hastalar değerlendirilmelidir. Önceki bölümlerde de tartıŐıldıđı gibi bazı kas hastalıklarında CK düzeyi normal saptanmakta, CK düzeyinin normal olması kas hastalıklarını dışlamamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Nöromusküler hastalıkların tanısında kas biyopsisi kesin ve ayırıcı tanı sağlama-sı açısından önemini korumaktadır.
2. İyi bir klinik değerlendirme ve invaziv olmayan test sonuçları doğrultusunda doğru endikasyonla, uygun yerden, uygun koşullarda alınarak incelenen kas bi-yopsisi önemli tanısal bilgiler sağlamaktadır. Serimizde kas biyopsisi yapılan 3417 hastanın 1620'sine (% 47,4) bir tanı konulmuştu. Klinik ön tanı, vakaların 1386 (%40,6)'sında histopatolojik tanı ile uyumluydu.
3. Serimizde 352 hastanın (%10,3) kas biyopsi raporunda histopatolojik bulgular tarif edilmiş, bulguların kesin tanı vermemekle birlikte spesifik tanının erken bulguları olabileceği düşünülmüş veya mevcut biyopsi bulgularının belli hasta-lıklara yönlendirdiği görülmüştü. Kas biyopsisiyle kesin tanı her zaman mümkün olmayabilir ancak elde edilen bulgular klinisyeni belli tanılara yönlendirerek do-laylı olarak tanıya ulaşılmasına katkıda bulunabilir.
4. Biyopsilerin 449'unda (%13,1) klinik tanı belirtilmemişti. Biyopsi yapılırken yeterli klinik bilgi verilmesi ve klinik ön tanının belirtilmesi yapılacak histopato-lojik incelemelerin planlanması ve doğru yorumlanması için önemlidir.
5. Vakaların %21,4'ünde kas biyopsisinde patolojik bulgu saptanmamıştı.
6. Kas biyopsisiyle tanı konulan hastalıklar sıklık sırasıyla musküler distrofiler, miyopatiler, mitokondriyal hastalıklar, metabolik hastalıklar, SMA, konjenital miyopatiler ve inflamatuvar miyopatilerdi.
7. Hastaların özellikle 0-2 yaş arasında yoğunlaştığı görüldü (n=1338, %39,2). Va-kaların yarısından fazlası 0-5 yaş (n=2012, %58,9) aralığındaydı.
8. Akraba evliliği oranının (%62,2) yüksekliği ortaya konulmuştur, aile öyküsü pozitif olan vakalar (%57,2) çoğunluktadır. Kalıtsal hastalıkların sık görüldüğü ülkemizde ailelerin bilgilendirilerek bilinçlendirilmesi, doğru ve etkin koruyucu hekimlik politikalarının geliştirilmesi ve uygulanması sadece ailelerin değil, he-kimlerin eğitimi ve farkındalığının artırılmasıyla da mümkün olacaktır.
9. CK, nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Kas biyopsisi öncesinde değerlendirilmesi gereken basit, kolay uygulanabilir ve ucuz bir testtir. Çalışmamızda, CK yüksekliği saptanan hastaların %71'inin MD, %9,4'ünün miyopati, %4,1'inin metabolik hastalık, %1'inin mitokondriyal has-

talık tanısı aldığı görülmüştür. Biyopsi tanıları ile CK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).

10. Nöromusküler hastalık düşünülen hastalarda, klinisyenlerin sıklıkla başvurduğu destekleyici tanı yöntemlerinden biri de EMG'dir. 147 vakada EMG normal, 480 vakada (368'inde miyopati, 112'sinde nöropati bulguları) patolojik bulgular gösteriyordu. EMG'sinde miyopati saptanan vakaların ($n=368$) %32,3'ü kas biyopsisiyle MD, %20,7'si miyopati, %2,2'si mitokondriyal hastalık, %2,2'si metabolik hastalık tanısı almıştı. EMG'si nöropatiyle uyumlu olan vakaların ise %11,6'sı SMA, %7,1'i MD, %7'si miyopati, %6,3'ü mitokondriyal hastalık, %1'i metabolik hastalık tanısı almıştı. Biyopsi tanılarına göre EMG bulgularının farklılık göstermesi istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$).
11. Tandem mass testi (TM) ($p>0,05$) ve idrar-kan aminoasit (İKAA) ($p>0,05$) testiyle hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. İOA testiyle ($p<0,05$), LA ($p<0,05$) ve PA testiyle ($p<0,05$) ise istatistiksel açıdan ilişki anlamlı bulundu.
12. Nöromusküler hastalıklardan bazılarında ciddi kardiyolojik tutulum görülebilmektedir ve kardiyolojik sorunlar mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Distrofinopatilerde kardiyak problemler kaçınılmaz olup yaşla birlikte risk arttığından, hastaların EKG ve EKO değerlendirmesi yapılarak takibe alınması gerekmektedir. Serimizde MD'li hastaların çoğunda EKO bulguları normaldi. Bu durum, hastaların yaşlarının küçük olmasına ve kardiyolojik tutulumun ortaya çıkmamış olmasına bağlandı. Serimizde mitokondriyal miyopati hastalarının %50'sinde EKO'da KMP, Pompe hastalığı tanılı hastalarımızın %38,5'inde KMP saptanırken, GDH Tip IV tanılı bir hastada HKMP vardı. GDH tanısı konulan hastalara mutlaka kardiyolojik değerlendirme yapılmalıdır ya da kardiyomiyopatiyle prezente olan hastalarda GDH ayırıcı tanıda düşünülmelidir.
13. Çalışmamızda mutasyon saptanamadığı halde kas biyopsisiyle tanı alan hastalar gösterilmiştir. Distrofin geninde mutasyon saptanamadığı belirtilen 177 vakadan 72'sinin DMD, 9'unun BMD, 29'unun distrofinopati, 26'sının MD (tiplendirilemeyen), 12'sinin sarkoglikanopati, 3'ünün alfa-distroglikanopati tanısı aldığı görülmüştü. Biyopsi öncesi SMN gen delesyonu saptanmayan 11 hastamıza biyopsiyle SMA tanısı konulmuştu. Moleküler genetik testlerle tanı konulabilen bu

iki hastalıkta, hastada mutasyon saptanmamış olması tanıyı ekarte ettirmemektedir, kas biyopsisi tanı için katkı sağlayabilir.

14. Düşünülen tanıya yönelik diğer laboratuvar incelemeleri, bunların kas biyopsisine üstünlüğü ve testlerin öncelik sıralaması imkanlar doğrultusunda yapılmalıdır.

7- KAYNAKLAR

- 1- Guyton A, Hall JE. Skeletal muscle. In: Guyton A, Hall JE (eds). Textbook of Medical Physiology, 11th ed. China, Saunders Elsevier, 2007: 72-90.
- 2- Marieb NE, Skeletal muscle. Essentials of Human Anatomy and Physiology [electronic resource]. 7th ed. San Francisco, Benjamin Cummings, 2003: 4-6.
- 3- Talim B. Kas Histopatolojisi. İçinde: Gökçay E, Sönmez M, Topaloğlu H, Tekgül H, Gürer Y (editörler). Çocuk Nörolojisi, 2. Basım. Ankara, Anıl Grup Matbaacılık, 2010: 489-496.
- 4- Heffner RR, Balos LL. Muscle biopsy in neuromuscular disease. In: Mills SE (ed). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 4th ed. Vol 1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 111-135.
- 5- Dubowitz V, Sewry CA. The biopsy: normal and diseased muscle. In: Dubowitz V, Sewry CA (eds). Muscle biopsy: a practical approach, 3rd ed. China, Saunders Elsevier, 2007: 3-268.
- 6- Fenichel GM. The hypotonic infant. In: Fenichel GM (ed). Clinical Pediatric Neurology: a signs and symptoms approach, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 1046-1092.
- 7- Menkes JH, Sarnat HB. Diseases of the motor unit. In: Menkes JH, Sarnat HB, (eds). Child Neurology, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 1027-1092.
- 8- Walker UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. Curr Opin Rheumatol, 2008; 20(6): 656-661.
- 9- Sarnat HB. Neuromuscular Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2007: 606-616.
- 10- Pilkington CA, Wedderburn LR. Pediatric idiopathic inflammatory muscle disease: recognition and management. Drugs 2005; 65(10): 1355-1366.
- 11- Wicklund MP. The muscular dystrophies. Continuum (Minneapolis Minn) 2013; 19(6): 1535-1570.
- 12- Dabby R, Sadeh M, Herman O, et al. Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates. Isr Med Assoc J 2006; 8(2): 110-113.
- 13- Kodatsch I, Finsterer J, Stollberger C. Serum creatine kinase elevation in a medical department. Acta Med Austriaca 2001; 28(1): 11-15.
- 14- Peredo ED, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. Pediatr Rev 2009; 30(9): 66-76.

- 15- Rabie M, Jossiphov J, Nevo Y. Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood. *J Child Neurol* 2007; 22(7): 803-808.
- 16- Darras TB, Jones HR. Diagnosis of pediatric neuromuscular disorders in the era of DNA analysis. *Pediatr Neurol* 2000; 23(4): 289-300.
- 17- Rudnik-Schoneborn S, Forkert R, Hahnen E, et al. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 1996; 27(1): 8-15.
- 18- Voit T, Fardeau M, Tome FMS. Prenatal detection of merosin expression in human placenta. *Neuropediatrics* 1994; 25(6): 332-333.
- 19- Emery AE. The muscular dystrophies. *BMJ* 1998; 317(7164): 991-995.
- 20- Cardamone M, Darras BT, Ryan MM. Inherited myopathies and muscular dystrophies. *Semin Neurol* 2008; 28(2): 250-259.
- 21- Meryon E. On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. *Med Chir Trans* 1852; 35: 73-84.
- 22- Duchenne GBA. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myo-sclerosique. *Arc Gen Med* 1868; 11: 5-25.
- 23- Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013; 381(9869): 845-860.
- 24- Fairclough RJ, Wood MJ, Davies KE. Therapy for Duchenne muscular dystrophy: renewed optimism from genetic approaches. *Nat Rev Gen* 2013; 14(6): 373-378.
- 25- Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophy: new challenges and review of the current clinical trials. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(6): 701-707.
- 26- Flanigan KM. The muscular dystrophies. *Semin Neurol* 2012; 32(3): 255-263.
- 27- Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170): 2116-2119.
- 28- Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part 1: A review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(1): 144-168.
- 29- Iannaccone ST, Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(6): 1509-1534.
- 30- Clement EM, Feng L, Mein R, et al. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001-2008. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(6): 522-527.

- 31- Peat RA, Smith JM, Compton AG, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2008; 71(5): 312-321.
- 32- Okada M, Kawahara G, Noguchi S, et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007; 69(10): 1035-1042.
- 33- Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Gen* 2011; 88(6): 845-851.
- 34- Sher RB, Aoyama C, Huebsch KA, et al. A rostrocaudal muscular dystrophy caused by a defect in choline kinase beta, the first enzyme in phosphatidylcholine biosynthesis. *J Biol Chem* 2006; 281(8): 4938-4948.
- 35- Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moruguchi T, et al. A dystroglycan mutation associated with the limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011; 364(10): 939-946.
- 36- Roscioli T, Kamsteeg EJ, Buyyise K, et al. Mutations in ISPD cause Walker Warburg Syndrome and defective glycosylation of alpha dystroglycan. *Nat Genet* 2012; 44(5): 581-585.
- 37- Voit T. Congenital muscular dystrophies: 1997 update. *Brain Dev* 1998; 20: 65-74.
- 38- Ullrich O. Kongenitale atonisch-sklerotische muskeldystrophie, ein weiterer typus der heredodegeneration erkrankungen des nueromuskularen systems. *Z Ges Neurol Psychiat* 1930; 126: 171-201.
- 39- Jimenez-Mollehier C, Moiola MA, Kim J, et al. A comparative analysis of collagen 6 production in muscle, skin and fibroblasts from 14 Ullrich congenital muscular dystrophy patients with dominant and recessive COL6A mutations. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(6): 571-582.
- 40- Pan TC, Zhang RZ, Sudano DG, et al. New molecular mechanism for Ullrich congenital muscular dystrophy: a heterozygous in-frame deletion in the COL6A1 gene causes a severe phenotype. *Am J Hum Genet* 2003; 73(2): 355-369.
- 41- Reed UC, Ferrina LG, Liu EC, et al. Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy clinical and genetic heterogeneity. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(3B): 785-790.
- 42- Bethlem J, Wijngaarden GK. Benign myopathy with autosomal dominant inheritance: a report of three pedigrees. *Brain* 1976; 99(1): 91-100.
- 43- Lampe AK, Bushby K. Collagen 6 related muscle disorders. *J Med Genet* 2005; 42(9): 673-685.

- 44- Hicks D, Lampe AK, Barresi R, et al. A refined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. *Neurology* 2008; 70(14): 1192-1199.
- 45- Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy: report of fifteen cases. *Pediatr Univ Tokyo* 1960; 4(1): 5-8.
- 46- Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998; 394(6691): 388-392.
- 47- Toda T, Chiyonobu T, Xiong H, et al. Fukutin and alpha-dystroglycanopathies. *Acta Myol* 2005; 24(2): 60-63.
- 48- Hino N, Kobayashi M, Shibata N, et al. Clinicopathological study on eyes from cases of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 2001; 23(2): 97-107.
- 49- Yoshioka M, Saiwai S, Kuroki S, Nigami H. MR imaging of the brain in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Am J Neuroradiol* 1991; 12(1): 63-65.
- 50- Barkovich AJ. Neuroimaging manifestations and classification of congenital muscular dystrophies. *Am J Neuroradiol* 1998; 19(8): 1389-1396.
- 51- Yoshioka M, Kuroki S. Clinical spectrum and genetic studies of Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Am J Med Gen* 1994; 53(3): 245-250.
- 52- Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev Cell* 2001; 1(5): 717-724.
- 53- Santavuori P, Somer H, Sainio K, et al. Muscle-eye-brain disease. *Brain Dev* 1989; 11(3): 147-153.
- 54- Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C, et al. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet* 2004; 41(5): 61.
- 55- Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbecher A, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Gen* 2002; 71(5): 1033-1043.
- 56- Walker AE. Lissencephaly. *Arch Neurol Psychiatr* 1942; 48(1): 13-29.
- 57- Warburg M. Heterogeneity of congenital retinal nonattachment, falciform folds and retinal dysplasia: a guide to genetic counselling. *Hum Hered* 1976; 26(2): 137-148.

- 58- Van Reeuwijk J, Janssenin, Van den Elzen C, et al. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker Warburg Syndrome. *J Med Genet* 2005; 42(12): 907-922.
- 59- Beltran-Volero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to severe neuronal migration disorder Walker Warburg Syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71(5): 1033-1043.
- 60- Van Reeuwijk J, Grewal PK, Salih MA, et al. Intragenic deletion in the LARGE gene causes Walker-Warburg syndrome. *Hum Genet* 2007; 121(6): 685-690.
- 61- Petit N, Lescure A, Rederstorff M, et al. Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum protein with an early developmental expression pattern. *Hum Mol Genet* 2003; 12(9): 1045-1053.
- 62- Ferreira A, Quijano-Roy S, Pichereau C, et al. Mutations of the Selenoprotein N gene, which is implicated in rigid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multiminicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002; 71(7): 739-749.
- 63- Menezes MP, North KN. Inherited neuromuscular disorders: pathway to diagnosis. *J Pediatr Child Health* 2012; 48(6): 458-465.
- 64- Rosales XQ, al-Dahhak R, Tsao CY, et al. Childhood onset of limb-girdle muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 46(1): 13-23.
- 65- Norwood F, de Visser M, Eymard B, et al. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1305-1312.
- 66- Straub V, Bushby K. The childhood limb-girdle muscular dystrophies. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13(2): 104-114.
- 67- Puckelwartz M, McNally EM. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011; 101: 155-166.
- 68- Lemmers RJ, Tawil R, Petek LM, et al. Digenic inheritance of an SMCHD1 mutation and an FSHD-permissive D4Z4 allele causes facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2. *Nat Genet* 2012; 44(12): 1370-1374.
- 69- Trollet C, Gidaro T, Klein P, et al. Oculopharyngeal muscular dystrophy. [Updated 2014 Feb 20]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al. (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1126/>.
- 70- Kaplan CJ. Gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome only). *Neuromusc Disord* 2013; 23(12): 1081-1111. <http://www.musclegenetable.fr/>.

- 71- Amburgey K, McNamara N, Bennet LR, et al. Prevalence of congenital myopathies in a representative pediatric United States population. *Ann Neurol* 2011; 70(4): 662-665.
- 72- Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, et al. Prevalence of genetic muscle disease on Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(11): 3175-3186.
- 73- North NK. Clinical approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18(4): 216-220.
- 74- Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF. Recent advances in nemaline myopathy. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(5): 519-526.
- 75- Schnell C, Kan A, North KN. "An artefact gone awry": identification of the first case of nemaline myopathy by Dr R.D.K. Reye". *Neuromuscul Disord* 2000; 10(4-5): 307-312.
- 76- Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. Nemaline myopathy: a new congenital myopathy. *Brain* 1963; 86: 793-810.
- 77- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, et al. Identification of KLHL41 mutations implicates BTB-Kelch-Mediated Ubiquitination as an alternate pathway to myofibrillar disruption in nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 93(6): 1108-17.
- 78- Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari VL, et al. Mutations in KLHL40 are a frequent cause of severe autosomal-recessive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 2013; 93(1): 6-18.
- 79- 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.
- 80- Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 312-320.
- 81- Quinlivan RM, Muller CR, Davis M, et al. Central core disease: clinical, pathological and genetic features. *Arch Dis Child* 2003; 88(12): 1051-1055.
- 82- Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. Core myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18(12): 239-249.
- 83- Jungbluth H, Wallgreen-Petterssen C, Laporte J, et al. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3(1): 26.
- 84- Tobon A. Metabolic myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(6): 1571-1597.

- 85- Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10(3): 97-121.
- 86- Prater NS, Patel TT, Buckley AF, et al. Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1): 90.
- 87- Werneck LC, Lorenzoni PC, Kay CS, et al. Muscle biopsy in Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71(5): 284-289.
- 88- Shin YS. Glycogen Storage Disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13(2): 115-120.
- 89- Massa R, Bruno C, Martorana A, et al. Adult polyglucosan body disease: proton magnetic resonance spectroscopy of the brain and novel mutation in the GBE1 gene. *Muscle Nerve* 2008; 37(4): 530-536.
- 90- Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol* 2000; 48(2): 188-193.
- 91- Demir E, Topaloğlu H. Mitokondriyal Hastalıklar. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 26(6): 1121-1139.
- 92- Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, et al. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(4): 237-245.
- 93- Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med* 2013; 45(1): 4-16.
- 94- Lorenzoni JP, Scola HR, Kay KSC, et al. Idiopathic inflammatory myopathies in childhood: a brief review of 27 cases. *Pediatr Neurol* 2011; 45(1): 17-22.
- 95- Feldman BM, Rider GL, Reed AM, et al. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371(9631): 2201-2212.
- 96- Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, 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): 166-172.
- 97- Pachman LM, Jonasson O, Cannon RA, et al. Increased frequency of *HLA-B8* in juvenile dermatomyositis. *Lancet* 1977; 2(8050): 1238.
- 98- Reed AM, Pachman L, Ober C. Molecular genetic studies of major histocompatibility complex genes in children with juvenile dermatomyositis: increased risk associated with *HLA-DQA1 *0501*. *Human Immunol* 1991; 32(4): 235-240.

- 99- Mamyrova Go, Hanlon TP, Monroe JB, et al. Immunogenetic risk and protective factors for juvenile dermatomyositis in Caucasians. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3979-3987.
- 100- Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, et al. *TNFalpha-308A* allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum* 2000; 43(10): 2368-2377.
- 101- McCann LJ, Juggins AD, Maillard SM, et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland): clinical characteristics of children recruited within the first 5 years. *Rheumatology* 2006; 45(10): 1255-1260.
- 102- Ramanan AV, Feldman BM. Clinical features and outcomes of juvenile dermatomyositis and other childhood onset myositis syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(4): 833-857.
- 103- Ogino S, Leonard DG, Rennert H, et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 2002; 110(4): 301-307.
- 104- Prior TW. Spinal muscular atrophy: a time for screening. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22(6): 696-702.
- 105- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 1995; 80(1): 155-165.
- 106- Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord* 1992; 2(5-6): 423-428.
- 107- Zanetta C, Nizzardo M, Simone C, et al. Molecular therapeutic strategies for spinal muscular atrophies: current and future clinical trials. *Clin Ther* 2014; 36(1): 128-140.
- 108- Roy N, Mahadevan MS, McLean M, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995; 80(1): 167-178.
- 109- Kizilates SU, Talim B, Sel K, et al. Severe lethal spinal muscular atrophy variant with arthrogyrosis. *Pediatr Neurol* 2005; 32(3): 201-204.
- 110- Cuisset JM, Maurage CA, Carpentier A, et al. Muscle biopsy in children: usefulness in 2012. *Rev Neurol* 2013; 169(8-9): 632-639.
- 111- Skram MK, Gulati S, Larsson E, et al. Muscle biopsies in children-an evaluation of histopathology and clinical value during a 5-year period. *Ups J Med Sci* 2009; 114(1): 41-45.

- 112- Diniz G, Barutcuoğlu M, Unalp A, et al. The evaluation of muscle biopsy findings in children with neuromuscular disorders. *Behçet Uz Çocuk Hast Derg* 2012; 2(2): 62-67.
- 113- Yiş U, Uyanık Gökhan, Kurul S, et al. Evaluation of cases with congenital muscular dystrophy. *Turk Ped Arş* 2009; 44(1): 23-28.
- 114- Talim B, Akçören Z, Haliloğlu G, et al. Frequency of different forms of congenital muscular dystrophy in a referral center. *Neuromuscul Disord* 2008; 18(9-10): 735.
- 115- Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(10): 635-649.
- 116- Peat RA, Smith JM, Compton AG, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2008; 71(5): 312-321.
- 117- Darin N, Kimber E, Kroksmark AK, Tulinius M. Multiple congenital contractures: birth prevalence, etiology, and outcome. *J Pediatr* 2002; 140(1): 61-67.
- 118- Mostacciolo ML, Barbujani G, Armani M, et al. Genetic epidemiology of myotonic dystrophy. *Gen Epidemiol* 1987; 4(4): 289-298.
- 119- Pane M, Messina S, Vasco G, et al. Respiratory and cardiac function in congenital muscular dystrophies with alpha dystroglycan deficiency. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(8): 685-689.
- 120- Hoogerwaard EM, Bakker E, Ippel PF, et al. Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170): 2116-2119.
- 121- Maggie L, Scoto M, Cirak 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.
- 122- Nonaka I. Clinical and pathologic aspects of congenital myopathies. *Neurol J Southeast Asia* 2001; 6: 99-106.
- 123- Thaha F, Gayathri N, Nalini A. Congenital myopathies: clinical and immunohistochemical study. *Neurol India* 2011; 59(6): 879-883.
- 124- Ekmekci Ö, Karasoy H, Yüceyar N. Mitokondrial bozukluğu olan hastalarda klinik ve histopatolojik inceleme. *J Neurol Sci (Turk)* 2012; 29(4): 810-818.
- 125- Honzik T, Tesarova M, Magner M, et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(5): 749-59.

- 126- Bohm M, Pronicka E, Karczmarewicz E, et al. Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency. *Pediatr Res* 2006; 59(1): 21-26.
- 127- Caruso U, Adami A, Bertini E, et al. Respiratory chain and pyruvate metabolism defects: Italian collaborative survey on 72 patients. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19(2): 143-148.
- 128- Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004; 114(4): 925-931.
- 129- Debray FG, Lambert M, Chevalier I, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics* 2007; 119(4): 722-733.
- 130- Koenig MK. Presentation and diagnosis of mitochondrial disorders in children. *Pediatr Neurol* 2008; 38(5): 305-313.
- 131- Garcia-Cazorla A, De Lonlay P, Nassogne MC, et al. Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies: a study of 57 patients. *Pediatrics* 2006; 116(5): 1170-1177.
- 132- Bourgeois JM, Tanopolsky MA. Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4(5-6): 441-452.
- 133- Yapfite-Lee J, Weintraub R, Jansen K, et al. Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. *J Pediatr* 2007; 150(4): 407-411.
- 134- Finisterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(4): 217-238.
- 135- Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59(9): 1406-1411.
- 136- Patterson K. Mitochondrial muscle pathology. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7(6): 629-632.
- 137- Challa S, Kanikannan MA, Murthy JM, et al. Diagnosis of mitochondrial diseases: clinical and histological study of sixty patients with ragged red fibers. *Neurol India* 2004; 52(3): 353-358.
- 138- Cao Z, Wanagat J, McKiernan SH, Aiken JM. Mitochondrial DNA deletion mutation are concomitant with ragged red regions of individual, aged muscle fibres: analysis by laser-capture microdissection. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(21): 4502-4508.
- 139- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322(16): 1098-1105.

- 140- Jacobs HT. The mitochondrial theory of aging dead or alive? *Aging Cell* 2003; 2(1): 11-17.
- 141- Rifai Z, Welle S, Kamp C, Thornton CA. Ragged red fibers in normal aging and inflammatory myopathy. *Ann Neurol* 1995; 37(1): 24-29.
- 142- Morava E, Van den Heuvel L, Hol F, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology* 2006; 67(10): 1823-1826.
- 143- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multi-center study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006; 148(5): 671-676.
- 144- Hout van den H, Hop W, Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 2003; 112(2): 332-340.
- 145- Fayssoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. *European J Int Med* 2008; 19(1): 57-59.
- 146- Quinlivan R, Buckley J, James M, et al. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(11): 1182-1188.
- 147- Miteff F, Potter HC, Allen J, et al. Clinical and laboratory features of patients with myophosphorylase deficiency (McArdle disease). *J Clin Neurosci* 2011; 18(8): 1055-1058.
- 148- Tobon A. Disorders of lipid metabolism. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(6): 1586-1590.
- 149- Liang WC, Nishino I. State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol* 2010; 29(2): 351-356.
- 150- Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* 2014; 261(1): 152-163.
- 151- Guillot N, Cuisset JM, Cuvellier CJ, et al. Unusual clinical features in infantile spinal muscular atrophies. *Brain Dev* 2008; 30(3): 169-178.
- 152- Briese M, Richter DU, Sattelle DB, Ulfing N. SMN, the product of the spinal muscular atrophy-determining gene, is expressed widely but selectively in the developing human forebrain. *J Comp Neurol* 2006; 497(5): 808-16.
- 153- Giavazzi A, Setola V, Simonati A, Battaglia G. Neuronal-specific roles of the survival motor neuron protein: evidence from survival motor neuron expression patterns in the developing human central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(3): 267-277.

- 154- Kerr DA, Nery JP, Traystman RJ, et al. Survival motor neuron protein modulates neuron-specific apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(24): 1312-1317.
- 155- Haliloglu G, Chattopadhyay A, Skorodis L, et al. Spinal muscular atrophy with progressive myoclonic epilepsy: report of new cases and review of the literature. *Neuropediatrics* 2002; 33(6): 314-319.
- 156- H.Erdem, S.Pehlivan, H.Topaloğlu, et al. Deletion analysis in Turkish spinal muscular atrophy patients. *Brain Dev* 1999; 21(2): 86-89.
- 157- Bora E. Spinal muskuler atrofilı olgularda Survival Motor Neuron Gen 1 (SMN-1) delesyon sıklığı. *DEÜ Tıp Fak Derg* 2007; 21(2): 71-74.
- 158- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of spinal muscular atrophy determining gene. *Cell* 1995; 80(1): 155-165.
- 159- Christodoulou K, Kyriakides T, Hristova AH, et al. Mapping of distal form of spinal muscular atrophy with upper limb predominance to chromosome 7p. *Hum Mol Genet* 1995; 4(9): 1629-1632.
- 160- Morrison KE. Advances in SMA research: review of gene deletions. *Neuro-muscul Disord* 1996; 6(6): 397-408.
- 161- Pehlivan S, Çankaya T, Özkinay F ve ark. Spinal muskuler atrofide moleküler tanı: Ege bölgesinde bir referans merkezindeki uygulamalar. *Ege Tıp Derg* 2002; 41(1): 7-10.