

Konjenital müsküler distrofil hastalarımızın değerlendirilmesi

Evaluation of cases with congenital muscular dystrophy

Uluç Yiş, Gökhan Uyanık*, Semra Hız Kurul**, Handan Çakmakçı***, Erdener Özer****, Eray Dirik**, Ute Hehr*****, Deborah J. Morris-Rosendahl*****

Gaziantep Çocuk Hastanesi Çocuk Nöroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

*Institute for Human Genetics, University of Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji, *Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

****Center for Human Genetics and Institute for Human Genetics, University of Regensburg, Regensburg, Germany

*****Institute for Human Genetics, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Özet

Amaç: Bu çalışmada konjenital müsküler distrofi tanısı ile izlenen hastalarımızın klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2005 ve Temmuz 2008 arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda konjenital müsküler distrofi tanısı alan olguların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 13 hastanın yedisi (%53) erkek, altısı (%47) kızdı. Yedi hasta (%53) alfa distroglikanopati, beş hasta (%38) kollajen VI ile ilişkili konjenital müsküler distrofi, bir hasta (%9) "rigid spine" sendromu grubunda yer almaktaydı. Alfa distroglikanopati ve kollajen VI ile ilişkili konjenital müsküler distrofil hastaların ortalama yaşı sırasıyla 3,57±2,92 (0,5-7) ve 10,83±5,67 (1-16) yıldır. Alfa distroglikanopati grubunda beş olguda (%71) göz tutulumu, altı olguda (%85) merkezi sinir sistemi gelişimsel anomalisi vardı. Olguların tümünde beyin sapı hipoplazisi, altısında (%85) beyincikte kistler vardı. Kollajen VI ile ilişkili konjenital müsküler distrofi grubunda en sık başvuru yakınması motor gelişimde gerilik, proksimal eklem kontraktürleri ve değişen derecelerde distal eklem hiperlaksitesiydi. "Rigid spine" sendromu tanısı alan hastada ise en önemli klinik bulgular ileri derecede skolyoz ve kas atrofisiydi.

Çıkarımlar: Konjenital müsküler distrofilerde klinik bulgular değişken olup ülkemizde tanı alan konjenital müsküler distrofil olguların artması değişik tiplerin görülme sıklığının saptanmasına olanak sağlayacaktır. (*Türk Ped Arş 2009; 44: 23-8*)

Anahtar kelimeler: Alfa distroglikan, kas atrofisi, kollajen VI, konjenital müsküler distrofi, skolyoz

Summary

Aim: The aim of this study is to evaluate clinical and radiological features of our cases with congenital muscular dystrophy.

Material and Method: The data of cases who were diagnosed with congenital muscular dystrophy in the Division of Pediatric Neurology of Dokuz Eylül University School of Medicine between July 2005 and July 2008 were analysed retrospectively.

Results: A total of 13 cases were evaluated. Among the 13 cases, seven (53%) were boys and six (47%) were girls. Seven patients (53%) were in the alfa dystroglycanopathy group, five patients (38%) were in collagen VI related congenital muscular dystrophy group and one patient (9%) was in "rigid spine" group. The mean age of cases with alfa dystroglycanopathy and collagen VI related congenital muscular dystrophy were 3.57±2.92 (0.5-7) and 10.83±5.67 (1-16) years, respectively. In alfa dystroglycanopathy group, five cases (71%) had eye involvement and six cases (85%) had developmental malformations of the central nervous system. All cases had brainstem hypoplasia and six cases (85%) had cerebellar cysts. In collagen VI related congenital muscular dystrophy group, the main complaints were retardation in motor milestones, contractures in proximal joints and hyperlaxity in distal joints. The most important clinical features in the case diagnosed with "rigid spine" syndrome were severe scoliosis and muscle atrophy.

Conclusions: The clinical features of congenital muscular dystrophies are heterogenous and increase in number of cases diagnosed as congenital muscular dystrophy should give an opportunity to determine the incidence of different types of congenital muscular dystrophies in our country. (*Türk Arch Ped 2009; 44: 23-8*)

Key words: Alfa dystroglycan, collagen VI, congenital muscular dystrophy, muscle atrophy, scoliosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Uluç Yiş, Gaziantep Çocuk Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Gaziantep, Türkiye

Tel.: 0 342 360 08 88/3478 E-posta: ulyis@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 09.01.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.02.2009

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Giriş

Konjenital m¼sk¼ler distrofiler (KMD), erken başlangıçlı hipotoni, g¼çs¼zl¼k, kontrakt¼rler, normal veya artmış kreatin kinaz d¼zeyi, elektromiyografide miyopatik bulgular ve kas biyopsisinde sıklıkla distrofik değişiklikler ile belirgin kalıtsal kas hastalığı grubudur (1). Konjenital m¼sk¼ler distrofiler en sık karşılaşılan otozomal çekinik (resesif) nörom¼sk¼ler hastalıklardır. şu ana kadar genetik olarak tanımlanmış on iki tip KMD bulunmakta ve etkilenen proteinin özelliğine göre üç grup altında sınıflandırılmaktadır (2). İlk grup KMD bazal membran ve hücre dışı matriks proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşmakta ve bu grupta kollajen VI ile ilişkili Ullrich KMD (COL6A1, COL6A2, COL6A3 genleri), laminin alfa iki ile ilişkili MDC1A (LAMA2 geni) ve alfa yedi integrin ile ilişkili KMD (ITGA7 geni) yer almaktadır. İkinci grupta yer alan KMD'ler alfa distroglikanın glikozilasyonunda görev alan glikozil transferaz enzimlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmakta (POMT1, POMT2, POMGnT1, fukutin, FKRP, LARGE genleri) ve bu grupta Fukuyama konjenital musk¼ler distrofi, kas-göz-beyin hastalığı, Walker-Warburg sendromu, konjenital musk¼ler distrofi tip 1C ve 1D yer almaktadır. En son grupta ise görevi bilinmeyen bir endoplazmik retikulum proteinini kodlayan SEPNI genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan "rigid spine" sendromu bulunmaktadır (2).

Konjenital m¼sk¼ler distrofinin tipinin belirlenmesinde, klinik fenotipin tam olarak tanımlanması ve bunun protein ve genetik çalışmaları ile birleştirilmesi büyük önem taşımaktadır. İmm¼nohistokimyasal olarak kollajen VI, laminin alfa iki ve alfa distroglikan boyamalarında bir eksiklik olduğunda genetik testler daha rahat olarak uygulanmaktadır. Distrofik bulgular gösteren kas biyopsisinde imm¼nohistokimyasal ve genetik çalışmalar negatifse ve eğer biyopside konjenital miyopati bulguları yoksa tanıya ulaşmak zordur. Yine farklı KMD genlerindeki mutasyonlar benzer klinik fenotiplere yol açaabilirken bazen de aynı KMD genlerindeki mutasyonlar farklı klinik fenotiplere neden olabilmektedir (3,4).

¼lkemizde evliliklerin yüzde 20'sinin akraba evliliği olmasından ötür¼ her ne kadar sıklığı bilinmese de KMD'lerin ¼lkemizde gör¼len kas hastalıkları içinde önemli oranda yer tutuğu düşün¼lmektedir. Konjenital m¼sk¼ler distrofi tipinin belirlenmesi aileye verilecek genetik danışmanlık açasından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde izlenen KMD hastalarının klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

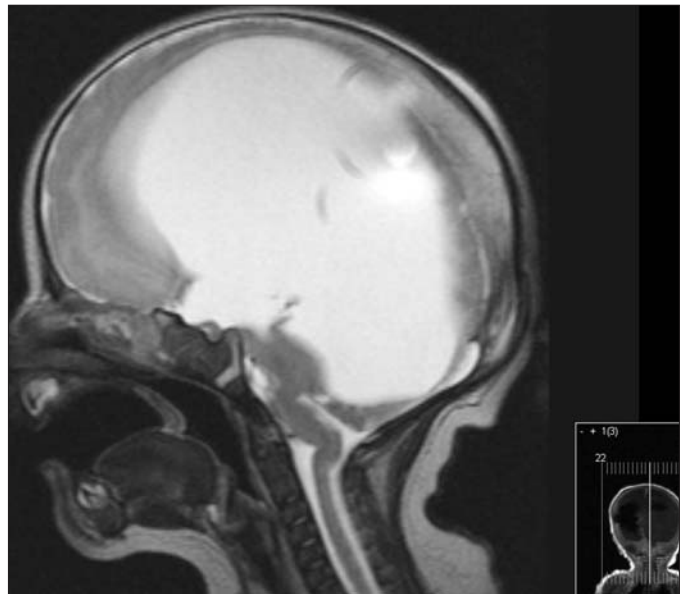
Temmuz 2005-Temmuz 2008 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak¼ltesi, Çocuk Nöroloji Bölümü'nde tanı alan ve düzenli bilgilerine ulaşılan 13 KMD hastasının geriye dön¼k bilgilerinden yararlanıldı. Hastalara KMD tanısı klinik, serum kreatin kinaz ölç¼mleri, radyolojik ve kas biyopsisindeki bulgular göz önünde bulundurularak konuldu. Genetik çalışma yapılabilen hastalarda sorumlu gende mutasyon

analizi çalışıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların başvuru yakınmaları, anne ve baba arasında akrabalık öyküsü, nörolojik muayene bulguları, göz bulguları, genetik inceleme sonuçları ve hastalığın seyri incelendi. Hastalar alfa distroglikanopatiler, kollajen VI ile ilişkili konjenital musk¼ler distrofiler ve "rigid spine" sendromu olmak üzere üç grup altında incelendi. Beyin manyetik rezonans incelemeleri hidrosefali, migrasyon anomalileri, beyin sapı hipoplazisi ve beyincikte kist varlığı açasından değerlendirildi. Serum kreatin kinaz ölç¼m¼ yapıldı ve kuadriseps femoris kasından alınan kas biyopsi örnekleri değerlendirildi.

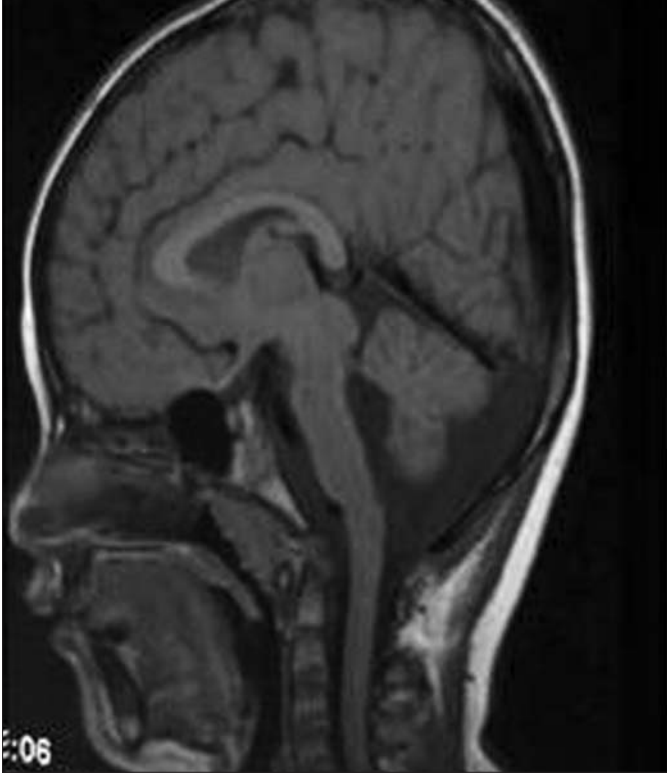
Bulgular

Çalışmaya alınan 13 hastanın yedisi (%53) erkek, altısı (%47) kızdı. Yedi hasta (%53) alfa distroglikanopati, beş hasta (%38) kollajen VI ile ilişkili KMD, bir hasta (%9) "rigid spine" sendromu grubunda yer almaktaydı.

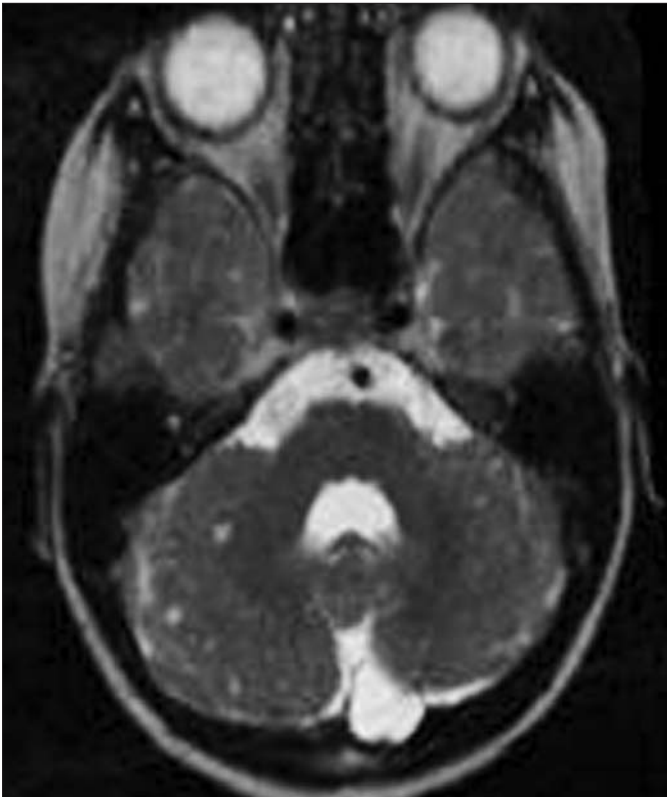
Alfa distroglikanopati grubunda hastaların ortalama yaşı $3,57 \pm 2,92$ (0,5-7) yılı. Olguların üç¼ erkek (%43), dörd¼ (%57) kızdı. Olguların hepsinde akraba evliliği öyküsü, zeka ve motor gelişim geriliği vardı. Dört hasta (%57) epilepsi nedeni ile ilaç kullanmaktaydı. Beş olguda (%71) göz tutulumu, altı olguda (%85) merkezi sinir sistemi gelişimsel anomalisi vardı. Olgulardaki göz bulguları doğuştan katarakt, ileri derecede miyopi ve retinal ayrılmaydı. En sık merkezi sinir sistemi gelişimsel anomalileri lizensefali, pakigiri ve polimikrogiriydi (Resim 1). Olguların tüm¼nde beyin sapı hipoplazisi, altısında (%85) beyincikte kistler vardı (Resim 2,3). Ortalama serum kreatin kinaz d¼zeyi $2228,57 \pm 853,84$ (1100-3000) IU/L olarak ölç¼l¼rken, kas biyopsisi yapılan beş olgunun hepsinde kas fibril boyutlarında farklılık ve bağ dokusunda artış mevcuttu (Resim 4). Bir olguda POMT1, iki olguda Fukutin ve üç hastada POMTGnT1 geninde homozigot mutasyon sap-



Resim 1. Walker Warburg tanısı ile izlenen hastada saptanan lizensefali

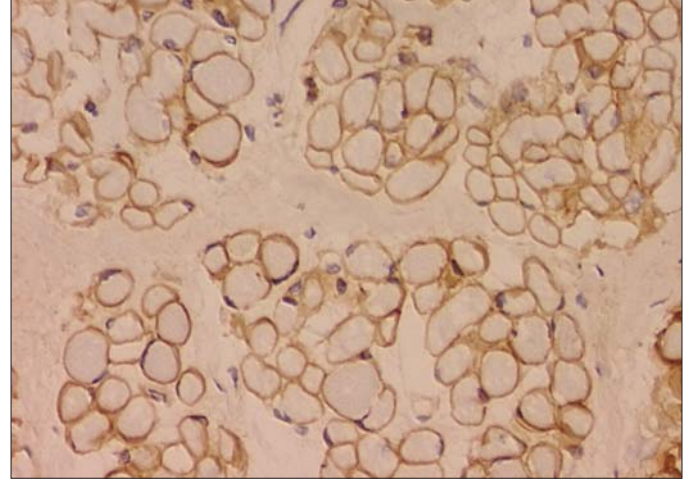


Resim 2. Alfa distroglukanopati grubundaki hastalarda saptanan beyin sapı hipoplazisi



Resim 3. Alfa distroglukanopati grubundaki hastalarda beyincikte kistler

tanırken, sadece beyincik kistleri ve zeka geriliği olan bir hastada bu genlerde mutasyon bulunamadı. POMT1 geninde homozigot mutasyon saptanıp Walker-Warburg tanısı alan hasta bir yaşımda akciğer enfeksiyonu nedeni ile kaybedildi. Fukutin geninde homozigot mutasyon saptanan ve Fukuya-



Resim 4. Alfa distroglukanopati grubunda kas biyopsisi bulguları: kas fibril boyutlarında farklılık ve bağ dokusunda artış



Resim 5. Ullrich KMD tanısı alan hastalarda proksimal eklem kontraktürleri ve değişen derecelerde distal eklem hiperlaksitesisi

ma KMD tanısı alan hastaların konuşma ve yürüme yetisi olmayıp sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeni ile hastaneye yatmaktadırlar. POMGnT1 geninde homozigot mutasyon saptanıp kas-göz-beyin hastalığı tanısı alan hastaların hepsi geç de olsa yürümeye başlamalarına rağmen ciddi derecede davranış sorunları vardı.

Kollajen VI ile ilişkili KMD tanısı beş hastanın ortalama yaşı 10,83±5,67 (1-16) yılıdır. En sık başvuru yakınması motor gelişimde gerilik, proksimal eklem kontraktürleri ve değişen derecelerde distal eklem hiperlaksitesiydi (Şekil 5). Hastalarda bu bulgular eşliğinde Ullrich KMD düşünld. Bir olgu hariç tüm hastaların ebeveynlerinde akraba evliliği öyküsü vardı. Ciddi solunum yetersizliği bir hastada izlenirken, bir hastada operasyon gerektiren skolyoz ve kalça dislokasyonu vardı. Tüm hastaların zeka gelişimleri normaldi. İki hastada serum kreatin kinaz değeri normal saptanırken, diğerlerinde ılımlı düzeyde artış saptandı.

“Rigid spine” sendromu tanısı alan hasta skolyoz nedeni ile opere edilmeden önce yaygın kas atrofisi nedeni ile danışıldı ve kreatin kinaz değerinin hafif yüksek olması ve elektromiyografide yaygın miyojenik değişiklikler saptanması nedeni ile yapılan kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler gözlemlendi.

Tartışma

Konjenital müsküler distrofiler en sık görülen otozomal çekinik nöromüsküler hastalıklar olup sıklığı İtalya’da 100 000 canlı doğumda 4,7, doğu İsviçre’de ise 100 000 canlı doğumda 6,3 olarak belirlenmiştir (5,6). Konjenital müsküler distrofi tiplerinin dağılımı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Avrupa lkelerinde en sık rastlanan KMD tipi merozin negatif KMD iken bunu kollajen VI eksikliği ile belirgin KMD ve alfa distroglikanopatiler izlemektedir (7). Avustralya’da ise sırasıyla en sık görülen KMD’ler alfa distroglikanopatiler, kollajen VI eksikliği ile belirgin KMD ve merozin negatif KMD’dir (8). Ülkemizde ise en sık görülen KMD tipi merozin negatif KMD iken, bunu kollajen VI eksikliği ile belirgin KMD ve alfa distroglikanopatiler izlemektedir (9). Yapmış olduğumuz çalışmada ise her ne kadar olgu sayısı kısıtlı olsa da en sık görülen KMD tipinin alfa distroglikanopatiler olduğu, bunu sırasıyla kollajen VI eksikliği ile belirgin KMD ve merozin negatif KMD’nin izlediğini saptadık. Merozin negatif KMD’nin geniş olgu serilerinde en sık görülen KMD tipi olması merozinin her tip KMD’de ikincil olarak azalması ve birçok olgunun kollajen VI ve alfa distroglikanopatilerin tanımlanmasından önce geriye dönük olarak incelenmesi ve çalışmalara katılması ile ilişkili olabilir. Konjenital müsküler distrofilerin tam dağılım sıklığının belirlenmesi için çok merkezli ileriye dönük çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Alfa distroglikanopatiler, alfa distroglikanın azalmış glikozilasyonu ile belirgin, klinik ve genetik olarak heterojen olan bir KMD grubudur (10). Alfa distroglikanın azalmış glikozilasyonu, kasta merozin, agrin ve perlekan, beyinde de nöroksin gibi bağların bazal membrana iyi yapışamamasına yol açmaktadır. Bunun sonucunda hastalarda beyinde göç (mig-

rasyon) bozuklukları, gözde yapısal anormallikler ve kasta da müsküler distrofi bulguları ortaya çıkmaktadır (11). Şu ana kadar bu bozukluklara yol açan altı gen tanımlanmıştır. Bunlar protein-O-mannozil transferaz 1 ve 2 (POMT1, POMT2), protein-O-mannoz 1,2-N-asetilglkozaminiltransferaz 1 (POMGnT1), fukutin ile ilişkili protein (FKRP), fukutin ve LARGE genleridir (12). Bu grupta kalıtım şekli otozomal çekinik olup, klinik bulgular çok değişkendir. Klinik fenotiplerin en ağır ucunda Fukuyama konjenital müsküler distrofi, kas-göz-beyin hastalığı ve Walker Warburg sendromu yer almakta ve bu grupta kas tutulumuna ek olarak yapısal beyin ve göz anormallikleri bulunmaktadır. En hafif uçta ise beyin ve göz tutulumunun olmadığı “limb girdle” tipi müsküler distrofiler yer almaktadır. Bunların dışında KMD tip 1C ve “limb girdle” 2K gibi ara şekiller de tanımlanmıştır (13). Walker Warburg sendromu en ağır klinik bulguların gözlemlendiği tip olup olguların çoğu üç yaşına ulaşmadan kaybedilmektedir. Hastalık sıklıkla POMT1 ve POMT2 genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Hastalardaki en önemli göz bulguları retinal ayrılma, katarakt, mikroftalmi, kolobom, optik sinir hipoplazisi ve glokom iken en önemli merkezi sinir malformasyonları lizensefali, hidrosefali, beyincik hipoplazisi, korpus kallozum agenezisi ve nadir olarak ansefaloseldir (14). Bizim olgumuzda da POMT1 geninde homozigot mutasyon saptanmış olup, gözde retinal ayrılma ve katarakt, merkezi sinir sisteminde ise lizensefali, beyincik hipoplazisi ve hidrosefali saptanmıştır (15). Olgu tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeni ile bir yaşında kaybedildi. Fukuyama KMD Japonya’da Duchenne müsküler distrofiden sonra en sık görülen kas hastalığıdır (16). Fukuyama KMD’de ana klinik bulgular ciddi KMD, kardiyomyopati, nöronal göç anormallikleri, zeka geriliği, epilepsi, optik atrofi ve retinal ayrılma gibi göz anormallikleridir (17). Japonya dışında fukutin mtasyonu taşıyan çok az olgu tanımlanmış olup bunların sadece altısı fenotipik olarak Fukuyama KMD’ye benzemektedir (18-21). Bu altı olgunun daha ileri tiplendirilmesi yapıldığında dördünün Walker Warburg sendromu, ikisinin de kas-göz-beyin hastalığı fenotipinde olduğu görülmüştür. Olgularımızda ise kalp tutulumu yokken birinde miyopi ve şaşılık tarzında göz tutulumu mevcuttu. İki olgunun da beyin manyetik rezonans incelemesinde nöronal göç anormallikleri ile birlikte vermiş hipoplazisi, beyin sapı atrofisi, beyin ve beyincikte çok sayıda kistler saptandı. Kas-göz-beyin hastalığı, KMD, göz anormallikleri (konjenital miyopi, glokom, retinal hipoplazi) ve yapısal beyin malformasyonları (pakigiri, beyincikte hipoplazi, düz beyin sapı) ile belirgin otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır (22). Hastalığın seyri Walker Warburg sendromu ve Fukuyama KMD’ye göre daha hafiftir. Çalışmamızda kas göz beyin hastalığı tanısı alan üç hastada saptanan beyin malformasyonları lizensefali ve beyin sapı hipoplazisi iken göz malformasyonları ise ileri derecede miyopi ve retinal ayrılmaydı. Üç olguda da ciddi zeka ve davranış sorunları olmasına rağmen tümü geç de olsa yürüme yetisini kazanmıştı. Bu gruptaki son hasta ise zeka-motor gerilik ile başvuran ve kreatin kinaz değerinin 3000 IU/L bulunması üzerine yapılan kas biyopsisinde müsküler distrofi

bulguları saptanan bir olguydu. Hastanın manyetik rezonans incelemesinde çok sayıda beyincik kisti saptanırken bunun dışında herhangi bir yapısal anormallik bulunmadı. Bu hastalarda en sık tanımlanan mutasyonlar FKRP geninde olmasına karşın olgumuzda bu gende ve diğer genlerde bir mütasyon bulunamadı (23).

Ullrich KMD yenidoğan döneminde hipotoni, distal eklemlerde gevşeklik ve proksimal eklemlerde kontraktür ile belirgin otozomal çekinik bir kas hastalığıdır (24). Kalça ıkığı, tortikollis, skolyoz, spinal rijidite ve ciddi solunum yetersizliği hastalığın diğer bulgularıdır. Hastalık bir hücre dışı matriks proteini olan kollajen VI'nin eksikliği sonucu oluşmaktadır. Kollajen VI, alfa1, 2 ve 3 peptidleri tarafından oluşturulmakta ve bunlar sırası ise COL6A1, COL6A2 ve COL6A3 genleri tarafından kodlanmaktadır (25). Kollajen VI, fibroblastların hücre dışı matriksinde ve deri, büyük damarlar, iskelet kası, düz kas ve kalp kasının bağ dokusunda bulunmaktadır. Bazal membranın retiküler tabakasında bulunması ve fibronektin ve kollajen IV'e bağlanması kas fibrilleri için yapısal açıdan öneme sahip olduğunu göstermektedir (26). Ullrich KMD'nin patojenezi kollajen VI eksikliği sonucu bazal lamina ve intersiyum arasındaki bağlantı eksikliğine dayanmaktadır. Olguların klinik bulguları ile kollajen altı miktarı arasında yakını ilişki bulunmaktadır. Bununla ilgili olarak bazı hastalarda hafif bir motor gerilik varken diğerlerinde ciddi motor gerilik, solunum zorluğu ve operasyon gerektiren kontraktürler olmaktadır. Hastaların zeka gelişimleri sıklıkla normal olup, kreatin kinaz düzeyleri normal ile normalin beş katı artış arasında değişmektedir (27). Hastalığın genetik heterojenitesinden ötürü moleküler testler zor olmakta ve tanı klinik ve kas biyopsisi bulgularına dayanmaktadır. Bu bulgular ile uyumlu olarak bir hastamız solunum yetersizliği ile süt çocuğu döneminde kaybedildi. Diğer bir olguda sık operasyon gerektiren kontraktürler ve skolyozu vardı. Diğer üç olguda ise klinik bulgular daha hafif olmakla beraber değişen derecelerde eklem kontraktürleri mevcuttu. İki olguda kreatin kinaz değerleri normal iken diğer olguların kreatin kinaz değerleri hafif yükseklik göstermekteydi.

"Rigid spine" müsküler distrofi SEPN1 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal çekinik geçişli bir KMD'dir (28). SEPN1 geni endoplazmik retikulumda bulunan ve selenyum içeren bir glikoprotein olan selenoprotein N'i kodlamaktadır. Selenoprotein N, kas dokusu, akciğer, beyin, plasenta ve fetal dokularda bulunmakla birlikte görevi halen tam olarak anlaşılamamıştır (29). Hastalığın klinik bulguları aksiyel hipotoni, torakolumbar skolyoz, spinal ekstansrlerde kontraktür ve rijidite ve yüz ve boyun kaslarında güçsüzlüktür (30). Hastaların zeka gelişimleri ve beyin manyetik rezonans incelemeleri normaldir. Kaslarda hipertrofi ve kontraktür beklenen bir bulgu olmamakla birlikte sıklıkla kas atrofisi mevcuttur. Serum kreatin kinaz ölçümleri normal veya normale yakını olmakla birlikte kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler mevcuttur. Olgumuz da skolyoz operasyonu öncesi kas atrofisi nedeni ile değerlendirilmiş ve fizik muayenesinde spinal rijidite olması, ılımlı kreatin yüksekliği ve kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler olması nedeni ile "rigid spine" sendromu tanısı almıştır.

Sonuç olarak KMD'ler erken başlangıçlı ilerleyici kas güçsüzlüğü ile belirgin klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Kas tutulumuna ek olarak sıklıkla beyin ve gözler etkilenmektedir. Konjenital müsküler distrofiler, kollajen altı ve alfa distroglikan gibi hücre dışı matriks proteinlerindeki eksiklikler sonucunda ortaya çıkabildiği gibi "rigid spine" sendromunda olduğu gibi endoplazmik retikulumdaki enzimlerin eksikliği sonucunda da oluşabilmektedir. Ülkemizde tanı alan KMD'li olguların artması değişik tiplerin görülme sıklığının saptanmasına ve prenatal tanı alabilecek olguların sayısının artmasına olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Voit T. Congenital muscular dystrophies. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC, (eds). Disorders of voluntary muscle. 7th ed. Cambridge, UK: Press Syndicate of the University of Cambridge, 2001: 503-24.
2. Neuromuscular disorders: gene location. Neuromuscul Disord 2006;16: 64-90.
3. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. Hum Mol Genet 2001; 10: 2851-9.
4. Brockington M, Blake DJ, Prandini P, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. Am J Hum Genet 2001; 69: 1198-209.
5. Darin N, Kimber E, Kroksmark AK, Tulinius M. Multiple congenital contractures: birth prevalence, etiology, and outcome. J Pediatr 2002; 140: 61-7.
6. Mostacciuolo ML, Barbuğani G, Armani M, Danieli GA, Angelini C. Genetic epidemiology of myotonic dystrophy. Gen Epidemiol 1987; 4: 289-98.
7. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. Neuromuscul Disord 2004; 14: 635-49.
8. Peat RA, Smith JM, Compton AG, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy. Neurology 2008; 71: 312-21.
9. Talim B, Akcoren Z, Haliloğlu G, et al. Frequency of different forms of congenital muscular dystrophy in a referral center. Neuromuscul Disord 2008; 18: 724-833.
10. Muntoni F, Brockington M, Blake DJ, Torelli S, Brown SC. Defective glycosylation in muscular dystrophy. Lancet 2002; 360: 1419-21.
11. Cohn RD. Dystroglycan: important player in skeletal muscle and beyond. Neuromuscul Disord 2005; 15: 207-17.
12. Martin PT. The dystroglycanopathies: the new disorders of O-linked glycosylation. Semin Pediatr Neurol 2005; 12: 152-8.
13. Muntoni F. Journey into muscular dystrophies caused by abnormal glycosylation. Acta Myol 2004; 23: 79-84.
14. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. Am J Med Genet 1989; 32: 195-210.
15. Yis U, Uyanık G, Kurul S, et al. A case of Walker Warburg syndrome resulting from a homozygous POMT1 mutation. Eur J Pediatr Neurol 2007; 11: 46-9.
16. Toda T, Kobayashi K, Kondo-lida E, Sasaki J, Nakamura Y. The Fukuyama congenital muscular dystrophy story. Neuromuscul Disord 2000; 10: 153-9.
17. Nakanishi T, Sakauchi M, Kaneda Y, et al. Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. Pediatrics 2006; 117: 1187-92.
18. Silan F, Yoshioka M, Kobayashi K, et al. A new mutation of the fukutin gene in a non-Japanese patient. Ann Neurol 2003; 53: 392-6.
19. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. Brain 2007; 130: 2725-35.
20. De Bernabe DB, Van Bokhoven H, Van Beusekom E, et al. A homozygous nonsense mutation in the fukutin gene causes a Walker Warburg syndrome phenotype. J Med Gen 2003; 40: 845-8.

21. Cotarelo RP, Valero MC, Prados B, et al. Two new patients bearing mutations in the fukutin gene confirm the relevance of this gene in Walker Warburg syndrome. *Clin Genet* 2008; 73: 139-45.
22. Cormand B, Pihko H, Bayes M, et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. *Neurology* 2001; 56: 1059-69.
23. Topaloğlu H, Brockington M, Yuva Y, et al. FKRP gene mutations cause congenital muscular dystrophy, mental retardation and cerebellar cysts. *Neurology* 2003; 60: 988-92.
24. Ullrich O. Kongenitale atonisch-sklerotische muskeldystrophie, ein weiterer typus der heredodegeneration erkrankungen des neuromuskularen systems. *Z Ges Neurol Psychiat* 1930; 126: 171-201.
25. Demir E, Sabatelli P, Allamand V, et al. Mutations in COL6A3 cause severe and mild phenotypes of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1446-58.
26. Hessle H, Engvall E. Type VI collagen. Studies on its localization, structure, and biosynthetic form with monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem.* 1984; 259: 3955-61.
27. Jimenez-Mallebrera C, Brown SC, Sewry CA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophy: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 809-23.
28. Lisi MT, Cohn RD. Congenital muscular dystrophies: New aspects of an expanding group of disorders. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 159-172.
29. Petit N, Lescure A, Rederstorff M, et al. Selenoprotein N: an endoplasmic reticulum glycoprotein with an early developmental expression pattern. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1045-53.
30. Mercuri E, Talim B, Moghadaszadeh B, et al. Clinical and imaging findings in six cases of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome linked to chromosome 1p (RSMD1). *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 631-8.