

EKSTREMİTE KEMER TİPİ MUSKÜLER DİSTROFİLİ  
6 VAKANIN<sup>1</sup> TAKDİMİ\*

Dr.Gülsen Ökten\*\*

Dr.Gülten Tunalı\*\*\*

ÖZET

Bu yazıda, iki farklı ailede her 2 cinsiyetten 6 kişide ekstremitelerde kemer tipi musküler distrofi sunulmuştur. Fizik ve laboratuvar bulguları kemer tipi musküler distrofi ile, genetik bulgular ise her iki ailede de otozomal resesif kalıtımla bağdaşmakta idi. Kondisyonla assosiyede diğer bir anomaliye rastlanmadı. Bu vesile ile ilgili genetik danışmanlık yapıldı.

SUMMARY

THE PRESENTATION OF 6 CASES WITH LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY

In this paper, 6 individuals in both sexes from two different families with limb-girdle muscular dystrophy were presented. The result of physical and laboratory examination were in accordance with limb-girdle muscular dystrophy and the inheritance pattern was also with autosomal recessive in both families. There was no other abnormality related to the disease. The family was given genetic counselling.

Key words : Limb-Girdle Muscular Dystrophy.

Anahtar kelimeler: Ekstremitelerde Kemer Tipi Musküler Distrofi.

Ekstremitelerde kemer tipi musküler distrofi, musküler distrofilerin selim tiplerinden biri olup omuz kemeri veya hem omuz hem kalça kemeri kaslarını tutmaktadır. Parezi ve kas atrofileri temel bulgular olup örneklerin çoğunda kalp kası normaldir ve kontraktür gelişmez. Hayat süresi genellikle normaldir<sup>1</sup>.

\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik, Nöroloji Anabilim Dalı çalışmalarından.

\*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik Anabilim Dalı Doçenti.

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Profesörü.

Bu tür musküler distrofi öteki musküler distrofi tipleri gibi genetik olup otozomal resesif bir kalıtım gösterir. Yani hastalar bir çift resesif gen için homozigot iken anne ve baba taşıyıcı fakat normaldir. Bu tip musküler distrofinin başlama yaşı vakadan vakaya büyük değişiklikler gösterirse de genellikle ikinci on yaşda, daha seyrek olarak üçüncü on yaşda başlar. Her iki cinsiyetten bireyler eşit olarak tutulmaktadır<sup>2, 3, 4, 7</sup>.

Semptomlar Duchenne tipi musküler distrofiye benzerse de ondan çok daha selim seyirlidir. Eğer öncelikle omuz kemeri kasları tutulmuşsa prognoz çok daha iyidir. Vakaların küçük bir yüzdesinde baldır kaslarında hipertrofi olabilir. Hastaların çoğu orta yaşlarda yataklar hale gelirler<sup>3, 4</sup>. Ülkemizde musküler distrofilere ilişkin çeşitli yayınlar yapılmıştır<sup>5</sup>. Bu çalışmada, ayrı yöreden iki ayrı kindredde gözlenen distrofilerle ilişkin genetik ve laboratuvar bulgularını takdim ediyoruz.

#### Vaka Takdimi

Çalışma, Ocak 1988 - Haziran 1988 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Sito-genetik Laboratuvarına başvuran ve ekstremitelerde kemer tipi musküler distrofi tanısı konulan iki ayrı kindreddeki altı hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Hastalara gereken fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemeleri yapıldıktan sonra hastalığın kalıtsal niteliğini belirlemek amacı ile pedigrî yöntemi uygulanarak aile ağaçları çıkartıldı. İnsanlardaki musküler distrofi major genlerin sorumlu olduğu kalıtsal karakterlerden olduğu için kromozom analizi yapılmadı. Yalnız, her iki ailede de ilgili genin segregasyonu izlendi.

#### I. Aile (G. Ailesi)

Bu ailede eşler arasında akrabalık bağı olup anne, babanın dayısının kızıdır. Ailenin 5 çocuğu vardır. Sunulan pedigriden anlaşılacağı üzere probandın kendisinden küçük 2 erkek, 2 kız 4 kardeşi bulunmaktadır. Bu aile V. kuşağa kadar indirilebildi ve toplam 151 aile üyesini içeren aile ağacı çıkarıldı (Şekil 1).

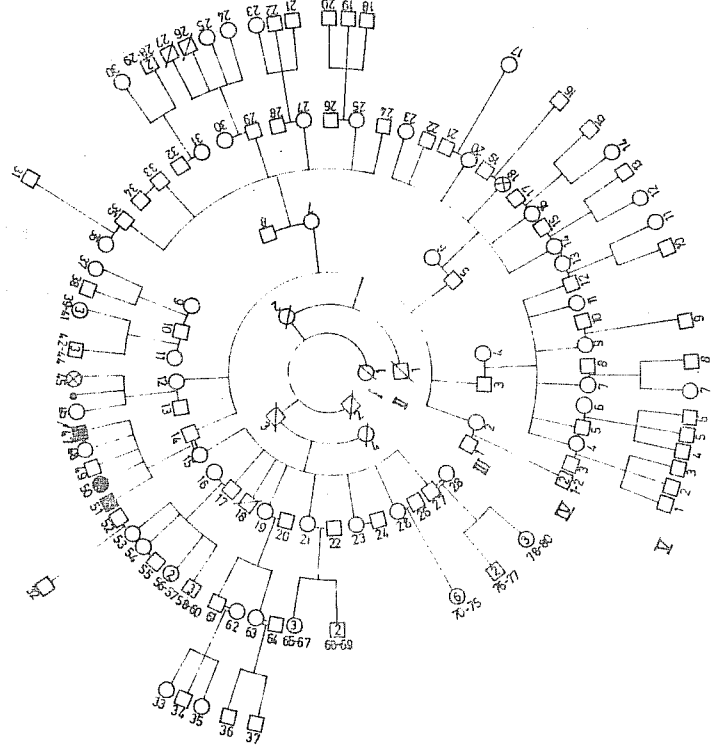
#### Vaka: 1

Proband R.G. Prot. No.47452 (Şekil 1, IV.47) 25 yaşında, erkek hasta bekar, Samsun Çarşamba ilçesi 1963 doğumlu. Anne, babanın bildirdiğine göre 2-3 yaşından itibaren yürüme güçlüğü çekmektedir. Öyle ki yürürken sık sık düşer, koşamaz ve merdiven inip çıkarken güçlük çeker. Bu yakınmaları gittikçe fazlalaşmıştır. Halen normal hareketleri güçlkle yapabilmektedir.

#### Fizik Muayene Bulguları:

Fizik muayenede üst ve alt ekstremitelerin proksimal kaslarında

belirgin kuvvet azlığı, atrofiler ve pozitif Gowers işareti gözlemlendi. Diğer muayene bulgularında önemli bir patoloji saptanmadı.



- == AKRABA EVLİLİĞİ
- M.D. (Musküler Distrofi)
- ⊗ PROBAND
- ⊗ EPİLEPSİ
- ↓ DÜŞÜK
- ☒ ÖLÜ

Şekil 1. G.Ailesine İlişkin Pedigri. IV.Kuşakta Üç Kardeşin R.G(47), N.G(50), Ü.G.(51)'nin MD'li olduğu görülmektedir.

#### Laboratuvar İncelemeleri:

Rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda çıktı. Elektromyografi- de deltoid, biceps, triceps ve extansör digitorum komünis kaslarında musküler distrofi için karakteristik değişiklikler gözlemlendi. Bunlar motor ünite aksiyon potansiyellerinin amplitüd ve sürelerinde azalma, polifazik potansiyel oranında artma şeklindedir. EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi ve teleradyografide kardiyomegali ortaya kondu. Serum enzimlerinden transaminazlar normal sınırlardayken, laktik dehidroge- naz 194 Ü/lt (normalin üst sınırı 122 Ü/lt), kreatin fosfokinaz 137 Ü/lt (normalin üst sınırı 80 Ü/lt) ile normalden yüksek bulundu.

## Vaka: 2

N.G. Prot. No. 219528 (Şekil 1, IV-50) 17 yaşında, kız hasta, bekar. Probandın küçük kız kardeşi 1972 doğumlu. Hem öykü, hem fizik bulgular bakımından proband için söylenen gibidir. O nedenle bulguların ayrıntılarına girilmeyecektir.

### Laboratuvar İncelemeleri:

Rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda çıktı. EMG ve EKG bulguları proband için söylenen gibidir. Serum enzimlerinden transaminaz düzeyleri normal sınırlarda idi. Laktik dehidrogenaz düzeyi 156 Ü/lt, kreatinin fosfokinaz düzeyi 73 Ü/lt bulundu.

## Vaka: 3

Ü.G. Prot No. 219750 (Şekil 1, IV.51) 9 yaşında. Probandın küçük erkek kardeşi 1979 doğumlu. Hem öykü hem fizik bulgular bakımından proband için söylenen gibidir.

### Laboratuvar İncelemeleri:

Rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda çıktı. EMG ve EKG bulguları proband için söylenen gibidir. Serum enzimlerinden transaminaz düzeyleri normal sınırlarda idi. Laktik dehidrogenaz düzeyi 134 Ü/lt, kreatin fosfokinaz düzeyi 430 Ü/lt bulundu.

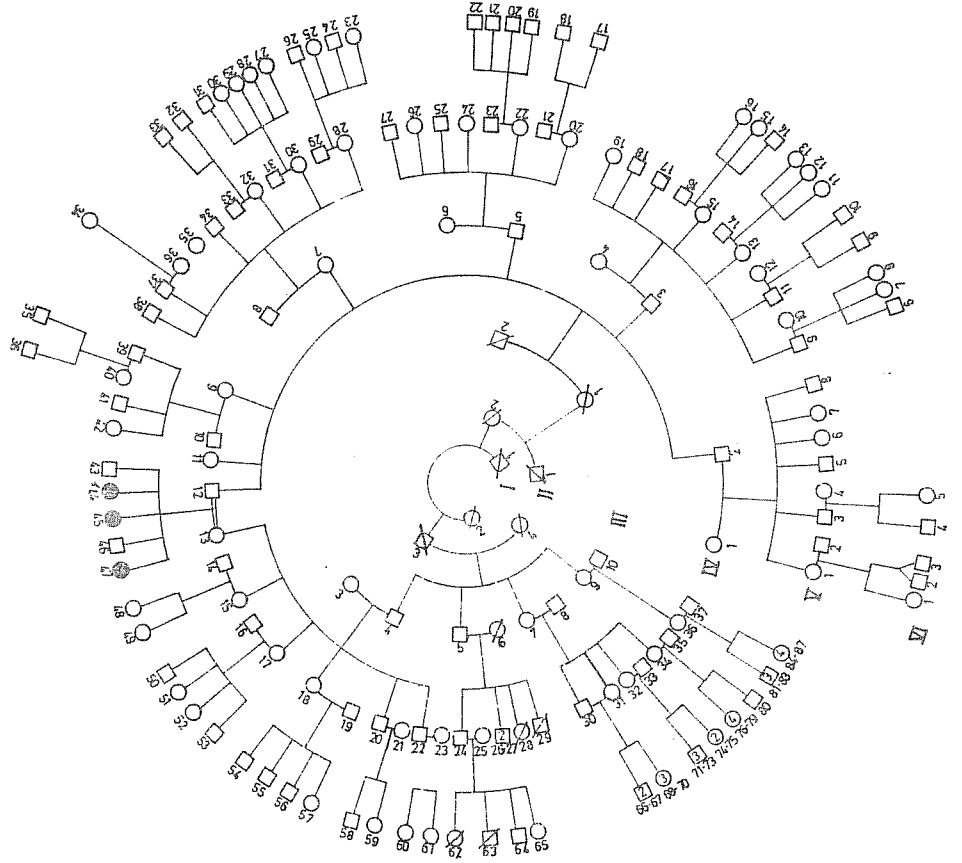
Çarşamba ilçesinden olan anne ve baba sağ ve sağlıklı olup fizik muayenede belli bir bulgu ortaya konamamıştır. 1. dereceden yeğendirler. Bunların dışında pedigride bilinen başka bir örnek olmadığı gibi başka bir düzensizlik de tanımlanamamaktadır. Bulgular otozomal resesif ekstremitte kemer tipi musküler distrofi tanısı ile bağdaşmaktadır.

## II. Aile (O. Ailesi)

Bu ailede de eşler arasında akrabalık bağı vardır. Anne ile baba kardeş torunları olup 2. dereceden yeğendirler. Ailenin 5 çocuğu vardır. Sunulan pedigriden anlaşılacağı üzere probandın kendisinden büyük 1 erkek, kendisinden küçük 1 erkek ve 2 kızkardeşi bulunmaktadır. Bu aile VI. kuşağa kadar indirilebildi ve toplam 176 aile üyesini içeren aile ağacı çıkartıldı (Şekil 2).

## Vaka: 1

Proband Z.O. Prot.No. 215336 (Şekil 2, V-44) 23 yaşında kız hasta, bekar. Giresun Yağlıdere köyü 1965 doğumlu. Anne ve babanın bildirdiğine göre 12 yaşlarından itibaren giderek artan yürüme güçlüğü ve kas erimeleri tanımlanmaktadır. Bunların dışında anlamlı bir öykü bulunmamaktadır.



- ==== AKRABA EVLİLİĞİ
- M.D. (Müsküler Distrofi)
- ⊖ PROBAND
- ⊘ ÖLÜ

Şekil 2. O. Ailesine İlişkin Pedigri. V.Kuşakta Üç Kardeşin Z.O. (44), İ.O. (45), A.O. (47)'nin MD'li olduğu görülmektedir.

**Fizik Muayene Bulguları:**

Fizik muayenede üst ve alt ekstremitelerin kemer kaslarında belirgin kuvvet azlığı ile, omuz kemeri kaslarında atrofi saptandı. Ayrıca lomber lordozun arttığı ve pozitif Gowers işareti gözlemlendi. Öteki bulgular normal sınırlardaydı.

**Laboratuvar İncelemeleri:**

Rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda çıktı. EMG'de dist-

rofik değişiklikler, EKG'de ise normal bulgular saptanmıştır. Serum enzimlerinden transaminaz düzeyleri normal sınırlarda idi. Laktik dehidrogenaz düzeyi 238 Ü/lt, kreatin fosfokinaz düzeyi 613 Ü/lt bulundu. Her ikisi de ve özellikle CPK yüksektir.

#### Vaka: 2

İ.O. Prot.No. 215335 (Şekil 2, V-45) 21 yaşında kız hasta, bekar. Probandın küçük kızkardeşi 1967 doğumlu. Hem öykü hem fizik bulgular bakımından proband için söylenen gibidir.

#### Laboratuvar İncelemeleri:

Rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda çıktı. EMG'de distrofik değişiklikler, EKG'de ise normal bulgular saptanmıştır. Serum enzimlerinden transaminaz düzeyleri normal sınırlarda idi. Laktik dehidrogenaz düzeyi 211 Ü/lt. Kreatin fosfokinaz düzeyi 884 Ü/lt bulundu.

#### Vaka: 3

A.O. Prot No.215337 (Şekil 2, V-47) 7 yaşında, Probandın kızkardeşi, 1980 doğumlu. Hem öykü hem fizik bulgular bakımından proband için söylenen gibidir.

#### Laboratuvar İncelemeleri:

Rutin kan ve idrar tetkikleri normal sınırlarda çıktı. EMG'de distrofik değişiklikler, EKG'de ise normal bulgular saptanmıştır. Serum enzimlerinden transaminaz düzeyleri normal sınırlarda idi. Laktik dehidrogenaz düzeyi 130 Ü/lt, kreatin fosfokinaz düzeyi 410 Ü/lt bulundu.

Bütün bu bulgular hastalığın aktif bir biçimde seyrettiğini düşündürür. Giresun Yağlıdere köyünden olan anne ve baba sağ ve sağlıklı olup, fizik muayenede belli bir bulgu ortaya konamamıştır. 2. dereceden yeğen olmaları dışında pedigrinde anlamlı başka bulgu yoktur. Bulgular otozomal resesif ekstremitte kemer tipi musküler distrofi tanısı ile bağdaşmaktadır. Her iki ailedeki musap kişiler tarafımızdan incelenmektedir.

#### TARTIŞMA

Burada sunulan klinik ve laboratuvar bulguları, ekstremitte kemer tipi musküler istrofi tanısını doğrular niteliktedir. Değişik faktörlere bağlı olarak; erken çocukluk yaşlarındaki belirtilere rağmen progresyonun daha sonra yavaş veya hızlı olduğu ve böylece bazı olgularda kondisyonun selim bir seyir izlediği bir antitedir. Kontraktürlerin gelişmemesi ve başka bir fizik bulguyla assosiyasyon göstermemesi taniyla bağdaştığı gibi literatür bilgilerine de uygun düşer<sup>1,2,3</sup>.

Semptomatoloji bakımından G. ve O. aileleri arasında anlamlı bir

fark gözlenmemekle beraber O. ailesinde semptomların nispeten daha erken yaşta başladığı anlaşılmaktadır. Öte yandan O. ailesinde serum kreatin fosfokinaz düzeyinin normalin üst sınırı olan 80 Ü/lt'e oranla en az 4-5 katı kadar yükselmesi kas harabiyetinin etkin biçimde sürdüğünü gösterir<sup>9</sup>. Bu gözlemler yine de kalıtsal hastalıklarda sıklıkla gözlenen gerek aynı aileden bireyler, gerekse aileler arası fenotipik farklılıklar yani penatran bir genin fenotipik ifadesinin değişmesi "expressivite" olgusuyla açıklanabileceği gibi fenotipçe birbirinden ayrılmayan veya ayrılamayacak kadar birbirine yakın iki karakterin ayrı genotipler tarafından yaratılması yani genetik heterojenite olgusuyla da açıklanabilir<sup>6,7</sup>. Pedigri bulguları ise her iki ailede de otozomal resesif kalıtıma uymaktadır. G. ailesinde anne baba sağlıklı (taşıyıcı) olup 1. dereceden yeğen (Şekil 1, III.14-15), O ailesinde anne baba sağlıklı (taşıyıcı) olup 2. dereceden yeğendiller (Şekil 2, IV.12-13). Her iki ailede de kan bağı evlenme ürünü olan çocuklarda karakterin belirme şansı artmıştır. Yani anne baba normalken nitelik her iki cinsiyetten çocukları tutmakta ve sib konstrasyonu yaratmaktadır.

Tüm popülasyondaki kan bağı evliliklere nazaran resesif kondisyonlu, musap çocuklu ailelerde akraba evlilikleri daha fazladır. Yeğen evliliği yapmış bir çiftin çocukları mutlaka hasta olur denemez. Eğer ailede söz konusu resesif alel klinikman sağlam heterozigotlarla taşınıyorsa (fizik bakımından normaldirler) G. ve O. ailelerinde olduğu gibi iki taşıyıcının evlenmesinden ailelerin bir araya gelme şansı artmış olacağından musap çocuk yapma ihtimali yüksektir. Elbette akraba evliliği yapmış karı kocanın bütün çocukları normal doğabilir.

Resesif genin heterozigotta belirmemesi yüzünden gen etkisinin önemsiz olduğu anlaşılmamalıdır. Kondisyonun dominant ya da resesif bir gene bağlı olarak belirmesi başka fenotipte şu veya bu şekilde görülmesi başkadır<sup>6</sup>. Resesif diye sınıflandırılan bazı kondisyonlarda çeşitli genlerin özel kombinasyonu, yeni dominant bir mutasyon, çevresel etkenler elimine edilmesi gereken alternatiflerdir<sup>4,8</sup>.

Ekstremitte kemer tipi musküler distrofi gibi otozomal resesif özellik taşıyan hastalıkların %59'u kalıtsal, geriye kalan %41'i sporadik olgulardır. Söz konusu olan hastalık grubunda otozomal dominant kalıtım tarif edilmiştir, fakat nadirdir<sup>4</sup>.

Otozomal resesif özelliklerde proband'ın ailesi için diğer bir çocukta hastalığın tekrarlama riski %25'dir. Ayrıca musaplar ve onların musap çocukları, kan bağı evliliği olmayanlar kadar, musap çocuğu olma şansına sahiptirler. Musapların torunlarının hepsi yine anormal gen açısından klinik olarak heterozigot olacaklardır. Sporadik olgularda tam bir kalıtım kalıbı tanımlanamamıştır ve bu durumlarda genetik riskin tahmin edilmesi zordur. İzole hastaların anne babaları için bu risk, yaygın resesif formda yeni bir dominant mutasyon nedeni ile 0-%25'e kadar veya expressivite nedeni ile dominant bir gen için %50'ye kadar değişebilir. Yine dominant formda musapların torunları için bu risk %50'dir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki incelenen her iki ailede de hem yörede akraba evliliklerinin sıklıkla yapılmış olması karşısında hemde kindredde başka kan bağı evliliklerin bulunmasına rağmen başka örneğin bulunmaması şans fenomeni ile açıklanabileceği gibi otozomal dominant varyete olasılığını da elimine eder. Buna göre sunulan sibler için %25 riziko öngörülür.

#### KAYNAKLAR

1. Walton JN. Disorders of Voluntary Muscle, 4th ed. Edinburg, Churchill. Livingtone, 1981.
2. Jackson CE, Sterbler DA. Limb - Gridle Muscular Dystrophy Clinical Manifestations and Detection of Preclinical disease. *Pediatr.* 41 (2): 495, 1968.
3. Zandel WS, Tyler FH. The Muscular Dystrophies. *New Eng J Med*, 273: 537, 1965.
4. Zatz M. Diagnosis, Carrier Detection and Genetic Counseling in the Muscular-Dystrophies. *Pediatr Clin North Am.* 25:(3), 565-567, 1978.
5. Şaylı BS, Yaltkaya K, Cin Ş. Facioscapulohumeral Muscular -Dystrophy Concentrated in the village Cullar, Nevşehir, Turkey. *Hum Genet.* 67:201-208, 1984.
6. Walton JN. On the inheritance of muscular dystrophy. *Ann Hum Genet.* 20: 1-38, 1955.
7. Pratt RTC. *The Genetics of Neurological Disorders.* Oxford University Press, London, 1967.
8. Prot J. Genetic - Epidemiological Studies in Progressive Muscular - Dystrophy. *J Med Genet.* 8: 90-96, 1971.
9. Kelly S, Kelly WD, Swift HL. Serum Creatine Phosphokinase in 4 Generations of a Muscular - Dystrophy Family. *Am J Clin Pathol*, 45(4): 377-380, 1966.



