

CASE REPORT

Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati sendromu nedeni ile yapılan hematopoietik kök hücre transplantasyonunda fizyoterapi ve rehabilitasyonun etkileri: olgu sunumu

Vesile YILDIZ KABAK, Tülin DÜGER, Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA

Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MNGIE), nadir görülen otozomal resesif geçişli, pek çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Ciddi kas kuvvet kaybı, gastrointestinal dismotilite, lökoensefalopati, periferik nöropati ve oftalmopleji ile karakterizedir. Trombosit transfüzyonu, hemodiyaliz, peritoneal diyaliz ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu kullanılan tedavi yöntemlerindedir. Çalışmamızın amacı, hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanan 14 yaşındaki hastada fizyoterapi ve rehabilitasyon programının etkinliğini araştırmaktır. Hastanın başlangıç kas kuvveti, eklem hareket açıklığı, duyu, fonksiyonel performansı değerlendirilmelerine göre bireysel bir fizyoterapi ve rehabilitasyon programı oluşturuldu. Çalışmamız sonucunda hastanın fonksiyonel performansının geliştiği, duyu, kas kuvveti, günlük yaşam aktiviteleri ve eklem hareket açıklığının ise korunduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: MNGIE sendromu, Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, Egzersiz.

Effects of physiotherapy and rehabilitation in hematopoietic stem cell transplantation performed due to mitochondrial neurogastrointestinal ensefalomyopathy syndrome: a case report

Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE) is a rare autosomal recessive disorder affecting a lot of system. The disease is characterized by muscle atrophy, gastrointestinal dysmotility, leukoencephalopathy, peripheral neuropathy, and ophthalmoplegia. Thrombocyte transfusions, hemodialysis, peritoneal dialysis, and hematopoietic stem cell transplantation are treatment methods which were used. The aim of our study was to investigate the efficacy of physiotherapy and rehabilitation program in a 14 years old patient who has been applied hematopoietic stem cell transplantation. Based on initial assessments of muscle strength, range of motion, sensation, functional performance, an individual physiotherapy and rehabilitation program was designed. As a the result of our study it was found that exercise program improved the functional performance of the child; prevented sense, muscle strength, daily life activities, and the range of motion.

Keywords: MNGIE syndrome, Hematopoietic stem cell transplantation, Exercise.

Yıldız Kabak V, Düger T, Uçkan Çetinkaya D. Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati sendromunedeni ile yapılan hematopoietik kök hücre transplantasyonunda fizyoterapi ve rehabilitasyon programının etkileri: olgu sunumu. J Exerc Ther Rehabil. 2015;2(1):35-39. *Effects of physiotherapy and rehabilitation in hematopoietic stem cell transplantation performed due to mitochondrial neurogastrointestinal ensefalomyopathy syndrome: a case report.*



V Yıldız Kabak, T Düger: Hacettepe University, Faculty of Health Sciences, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Ankara, Türkiye.

D Çetinkaya Uçkan: Hacettepe University, Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, Ankara Türkiye.

Corresponding author: Vesile Yıldız Kabak: vesile_yldz@hotmail.com

Received: March 25 2015.

Accepted: April 22 2015.

Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomyopati (MNGIE), nadir görülen otozomal resesif geçişli, pek çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Timidin fosforilaz (TMYP) gen mutasyonu ve timidin fosforilaz enzim aktivitesinde bozulmaya bağlı olarak bu hastalıkta, plazmada timidin ve deoksiuridin düzeylerinde artış olur. Bu maddeler mitokondriyal DNA için toksiktir ve mitokondri DNA yapısını bozmaktadır. MNGIE, ciddi kas kuvvet kaybı, gastrointestinal dismotilite, lökoensefalopati, periferik nöropati ve oftalmopleji ile karakterizedir.¹

Hastalık çocukluk çağında bulgu vermekte ve genellikle yirmili yaşlarda tanı konulmaktadır. Mortalite 3. veya 4. dekatlarda, kaşeksi ve gastrointestinal komplikasyonlar nedeniyle olur.² Tedavisinde timidin düzeyini azaltmaya yönelik uygulamalar yararlı olabilmektedir. Trombosit transfüzyonu, hemodiyaliz, peritoneal diyaliz ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) kullanılan tedavi yöntemlerindedir. Ancak bu tedavilerin hastalığın ilerlemesinde uzun dönem etkileri henüz bilinmemektedir.³⁻⁵

HKHT uygulanan yetişkin bireylere yönelik egzersiz programının etkileri ile ilgili çalışmalar son yıllarda dikkat çekmektedir. 2013 yılında yayınlanan bir meta analizde egzersizin bu dönemde ve sonrasında fiziksel uygunluk, yorgunluk ve yaşam kalitesine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir.⁶ Pediatri alanında ise egzersiz uygulamaları ile ilgili çalışmalar daha kısıtlıdır. Bu çalışmalarda çocuklarda immün supresif tedavilerin kas atrofisine yol açtığı ve uzun süre hastanede izole ortamda immobilizasyonun etkisiyle de fonksiyonel kapasitelerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Egzersizin pek çok olumsuz etki ile baş etmede etkili olabileceği, ancak etkinliği ve optimal egzersiz reçetesi ile ilgili yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir.⁷⁻⁹ MNGIE sendromu nadir rastlanan bir hastalık olup, tedavisinde fizyoterapi ve rehabilitasyon programının etkinliği ile ilgili literatürde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, HKHT uygulanan MNGIE sendromlu bir hastada bireysel olarak planlanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programının etkinliğinin araştırılmasıdır.

VAKA

On dört yaşındaki erkek hasta bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal şikayetler ve kilo kaybı gibi semptomlar ile MNGIE tanısı almıştır. Hastada hepatomegali, akciğerlerde subplevral ve intraparakimal milimetrik nodüller, serebral beyaz cevherde yaygın lezyonlar ve osteoporotik değişiklikler mevcuttur. Myoglobin değeri düşük bulunan hastaya yapılan EMG sonuçlarına göre, duyu ve motor liflerde demyelinizan aksonal tutulumla seyreden periferik nöropati tanısı konulmuştur. Tanıdan 10 ay sonra allojenik HKHT uygulanmıştır. Hasta fizyoterapist tarafından ilk kez HKHT yapılmak amacıyla hastanede yatırıldığında görüldü ve değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonuçlarına göre, hastanın ihtiyaçlarına yönelik fizyoterapist eşliğinde ve bireysel fizyoterapi ve rehabilitasyon programı uygulandı. Bu program hastanede yattığı süre boyunca toplam 36 seans, haftada 5 gün, yaklaşık 20 - 40 dakikalık seanslar halinde uygulandı. HKHT sürecinde egzersiz programı günlük olarak klinik bulgular ve hematolojik değerler takip edilerek oluşturuldu. Hastada bu süreçte 9 gün aktif kanama ve trombositopeni (trombosit değeri 20000/mm³'ün altında) olması sebebiyle egzersiz programına ara verildi. Fizyoterapi ve rehabilitasyon programı temel olarak kas kuvveti ve eklem hareket açıklıklarını korumak ve geliştirmek, duyu kaybını azaltmak, fonksiyonel olarak bağımsızlığı kazanmak ve sürdürmek amaçlarına yönelik olarak planlandı. Eklem hareket sınırları içerisinde aktif asistif/aktif egzersizler, üst ve alt ekstremitelere yönelik Proprioseptif Nöromusküler Fasilitasiyon yöntemi ile üst ve alt ekstremitelerde tekrarlanan kontraksiyonlar tekniği, solunum egzersizleri, duyu eğitimi, günlük yaşam aktiviteleri eğitimi, mobilizasyon ve yürüme eğitiminden oluşturulan bir egzersiz programı uygulandı.

Egzersiz programı aileye de öğretilerek hasta taburculuk sonrası ev programı ile 2 ay boyunca takip edildi. 2 aydan sonra yaşadığı şehirde fizyoterapi hizmeti almaya devam etmesi konusunda hasta bilgilendirildi. Hastanın HKHT öncesi, sonrası (hastaneden

Tablo 1. Normal eklem hareketi ölçümleri.

	Başlangıç		Taburculuk		Kontrol	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Omuz fleksiyonu	130°	130°	130°	90°	130°	100°
Omuz abduksiyonu	120°	140°	110°	110°	110°	110°
Kalça fleksiyonu	60°	60°	60°	60°	60°	60°
Kalça iç rotasyonu	40°	35°	45°	40°	45°	45°
Kalça dış rotasyonu	35°	40°	40°	45°	45°	45°
Diz fleksiyonu	100°	100°	120°	120°	120°	120°
Ayak dorsi fleksiyonu	5°	10°	10°	10°	10°	10°

Tablo 2. El kavrama kuvveti otur kalk testi, ayağa kalkma süresi ve WeeFIM sonuçları.

	Başlangıç	Taburculuk	Kontrol
El kavrama kuvveti (N/kg)	7	7	7
30 saniye otur-kalk testi (sayı)	13	17	17
Yataktan ayağa kalkma süresi testi (saniye)	10	6	6
Pediyatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (WeeFIM) toplam puanı	76	76	76

Tablo 3. Duyu testi verileri.

	Üst ekstremité		Alt ekstremité	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Hafif dokunma	+	-	-	-
Yüzeyel ağrı	+	+	-	-
Taban altı basınç			-	-
Parmak tanıma	-	-	-	-
Pozisyon hissi	-	-	-	-
Stereognozis	+	+	+	+
Dokunma lokalizasyonu	-	-	-	-
Çift dokunma uyansı lokalizasyonu	-	-	-	-

taburcu olacağı gün) ve kontrol (taburculuktan 2 ay sonra) değerlendirmeleri aynı fizyoterapist tarafından yapıldı. Fizyoterapi programına başladığında, hastanın ayak-ayak bileği ortezi kullandığı ve yürüteç ile mobilize olduğu gözlemlendi. Hastanede yattığı dönemde eklem hareket açıklıklarını korumak amacıyla statik el-el bileği ortez önerisinde bulunuldu.

Normal eklem hareketi ölçümlerinde omuz ekleminde fleksiyon ve abduksiyon, kalça ekleminde fleksiyon, ekstansiyon, internal ve eksternal rotasyon, diz ekleminde fleksiyon ve

ayak bileğinde dorsi fleksiyonda limitasyonu olduğu bulundu. Bu eklemlerdeki hareket açıklıkları ve zaman içindeki değişimi Tablo 1'de gösterildi. Yapılan manuel kas testinde üst ekstremité ve alt ekstremité proksimal kaslarının genel olarak 3+ değerinde olduğu, ayak bileği çevresi kaslarının ise 1 değerinde olduğu bulundu. Kavrama kuvvetini ölçmek amacıyla dinamometre kullanıldı.¹⁰ Alt ekstremité kas kuvvetine yönelik 30 saniye otur-kalk testi ve yataktan ayağa kalkma süresi testi uygulandı.¹¹⁻¹² Hastanın günlük

yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyi, Pediatrik Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (*Functional Independent Measurement for Children-WeeFIM*) ile değerlendirildi.^{13,14} Sonuçların zamanla değişimi Tablo 2'de gösterildi.

Duyu değerlendirilmesi sonucunda hastada eldiven-çorap tarzı bir duyu kaybı olduğu saptandı ve yapılan değerlendirmeler Tablo 3'te gösterildi. Duyu değerlendirmelerinde zamanla herhangi bir değişim bulunmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda, MNGIE tanısı alan bireye, HKHT boyunca ve sonrasında uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon programının kas kuvveti, duyu, eklem hareket açıklıkları ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığı koruduğu; fonksiyonellik açısından ise olumlu katkılarının olduğu bulunmuştur.

MNGIE sendromunun doğasında var olan miyopati, nöropati ve gastrointestinal dismotilitenin yanı sıra, HKHT'ye hazırlık rejiminde uygulanan yüksek doz kemoterapiye bağlı gelişen beslenme problemleri, kusma, bulantı gibi somatik komplikasyonlar da bu süreçte kas kitle kaybını hızlandırıcı etkenlerdir.¹⁵ Fizyoterapi ve rehabilitasyon programı bu komplikasyonları engellemek veya en aza indirmek açısından etkili olabilmektedir. HKHT sürecinde malign veya malign olmayan hastalığa sahip çocuklarda uygulanan egzersiz programlarının kas kuvveti, fonksiyonellik düzeyi ve yaşam kalitesi üzerine olumlu katkıların olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁹⁻¹¹

Çalışmamızda taburculuk sırasında hastada ölçülen parametrelerde olumsuz etkilenim sadece omuz normal eklem hareket açıklıklarında görülmüştür. Bunun sebebi olarak hastada katater varlığı sebebiyle üst ekstremitesini korumaya alma isteği ve hareketten kaçınması sebebiyle olduğu görüşüdeyiz. Tedaviye başlangıçta ciddi nöropati ve miyopati varlığı sebebiyle, HKHT sürecinde duyu, kas kuvveti gibi parametrelerin korunması ve fonksiyonelliğinin gelişmesi uyguladığımız egzersiz programının etkili olduğunu

göstermektedir. Tedaviye başlangıçta hastada ciddi nöropati ve miyopati varlığı tedavi yaklaşımlarımızı etkilemesi dolayısıyla, ileriki çalışmalarda MNGIE tanısı alındığı ilk andan itibaren fizyoterapi ve rehabilitasyon programına başlanmasının uzun dönemde oluşabilecek komplikasyonları azaltma yönünden etkili olacağı görüşüdeyiz.

Teşekkür: Yok.

Çıkar çatışması: Yok.

Finans: Yok.

KAYNAKLAR

1. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain*. 2011;134(Pt.11):3326-3332.
2. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology*. 1994;44:721-727.
3. Lara MC, Weiss B, Illa I, et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology*. 2006; 67:1461-1463.
4. la Marca G, Malvagia S, Casetta B, et al. Pre- and post-dialysis quantitative dosage of thymidine in urine and plasma of a MNGIE patient by using HPLC-ESIMS/MS. *J Mass Spectrom*. 2006;41:586-592.
5. Hirano M, Mart R, Casali C, et al. Allogeneic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE. *Neurology*. 2006;67:1458-1460.
6. Persoon S, Kersten M, Weiden K, et al. Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:682-690.
7. San Juan AF, Chamorro Vina C, Fernandez del Valle M, et al. Benefits of intrahospital exercise training after pediatric bone marrow transplantation. *Int J Sports Med*. 2008;29:439-446.
8. Chamorro Vina C, Ruiz JR, Santana Sosa E, et al. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:1045-1053.
9. Rosenhagen A, Bernhörster M, Vogt L, et al.

- Implementation of structured physical activity in the pediatric stem cell transplantation. *Klin Padiatr* 2011;223:147-151.
10. Fess EE. Grip strength. In: *Clinical assessment Recommendations*. Casanova JS Ed. 2.nd ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992: 41-45.
 11. Rikli RE, Jones CE. Development and validation of a functional fitness test for community residing older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. 1999;7:129-161.
 12. Maeda A, Yuasa T, Nakamura K, et al. Physical performance tests after stroke: Reliability and validity. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79:519-525.
 13. Uniform Data System for Medical Rehabilitation. *Guide for the Uniform Data Set for Medical Rehabilitation for Children (WeeFIM)*, version 4.0. Buffalo, NY: State University of New York at Buffalo, 1993.
 14. Aybay C, Erkin G, Elhan AH, et al. ADL assessment of non-disabled Turkish children with the WeeFIM instrument. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:176-182
 15. Wiskemann J, Huber G. Physical exercise as adjuvant therapy for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:321-329.