

## PARMAKLARDA EKSTANSOR GÜÇ KAYBI İLE KLİNİĞE YANSIYAN BİR NEMALİN MİYOPATİ OLGUSU\*

Şevki ŞAHİN, Mehmet Ali AKALIN, Meral KIZILTAN

**Background.-** Wide spectrum of genetic defects may lead to congenital myopathies. Thus, clinical features such as age of onset, distribution of weakness and other associating diseases, may vary considerably. Diagnostic difficulties are encountered with adult onset and atypical patterns myopathy.

**Observation.-** This patient, with dismorphic changes, congenital bilateral drop foot, presenting with subacute onset weakness of finger extensors, were diagnosed as “nemaline myopathy” by way of histopathologic examination. In this case report, a rare form of adult onset nemaline myopathy is discussed.

Şahin Ş, Akalın MA, Kızıltan M. A case of nemaline myopathy presenting as extensor weakness on fingers. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 60-64.

**K**onjenital miyopatiler, genetik geçiş tipleri ve ortaya çıkış yaşlarıyla çok değişik tablolarla kliniğe yansıyabilir. Özellikle erişkin yaşta başlayan ve atipik bulgular taşıyan olguların klinik olarak tanınmasında güçlükler olabilmektedir.<sup>1</sup> Shy, Conen ve arkadaşlarının 1963 yılında ilk kez iki bebekte tanımladıkları nemalin miyopatinin, aslında tek bir hastalıktan çok bir hastalıklar grubu olduğu uzun sürelerdir bilinmektedir. Birkaç yıl öncesine kadar çoğunlukla sporadik ortaya çıktığı düşünülen bu hastalık artık genetik çalışmalarda ilerlemeler sayesinde moleküler mutasyon tiplerine göre iki ana grup olarak incelenebilmektedir. Strüktürel tip konjenital miyopatilerin, Z-disk anormalliklerinin bir alt grubu olarak ele alınan nemalin miyopatinin, belirlenebilen moleküler mutasyon tiplerine göre yapılan alt sınıflaması aşağıda belirtilmiştir.<sup>2</sup>

*1a) NEM 1 Otozomal Dominant Tip:* 5-15. yaşlarda ortaya çıkar. Simetrik olarak ayak distallerinde (ayak bileği

dorsofleksiyonu) ve solunum kaslarında güçsüzlükle kendini gösterir. Proksimal güçsüzlük şeklinde yavaş bir ilerleme söz konusudur. İki tarafa sallanarak yürürler. Kalça dislokasyonlu ve kifoskolyozlu olgularda cerrahi müdahale gerekebilir. Disfaji ve nazal ses dikkati çeker. Düz kas tutulumuyla akalazyaya neden olabilir.

*1b) NEM 1 Otozomal Resesif tip:* Neonatal dönemde ortaya çıkar. Motor gelişim gecikmiş ve zayıf olmasına rağmen; kognisyon yaşa uygundur. Yaşam beklentisi yaklaşık 21 aydır. Patolojisinde; Tip 1 kas liflerinde incelleme ve rodler ile birlikte kasta alfa tropomyozin kaybı görülür.

*1c) NEM 1 3. mutasyon Tipi:* 2 yaş civarı ortaya çıkar. Ortalama 6 yılda özlülük gerçekleşir. Uzun ve ince bir yüz görünümüleri vardır. Yüksek damak sıklığıdır. Patolojisinde; her iki tip lifte hasar ve fibröz doku artışı göze çarpar.

*2) Nemalin miyopati 2 (NEM 2 Rod Miyopati):* Mutant molekül olarak ‘nebulin’ gösterilmekte ve mutasyonundan

\* *Anahtar Kelimeler:* Erişkin başlangıç, Konjenital miyopatiler, Nemalin; *Key Words:* Adult onset, Congenital myopathies, Nemaline; *Alındığı Tarih:* 17 Nisan 2001; Uzm. Öğ. Dr. Şevki Şahin, Doç. Dr. Mehmet Ali Akalın, Prof. Dr. Meral Kızıltan, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Ş. Şahin, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul. E-mail: ss\_neurology@hotmail.com.

<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2002v33/s1/021o1.pdf>

sorumlu olarak 2q21.2-q22 kromozomu düşünülmektedir. Sadece otozomal resesif tipi tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Bu tipin infantil başlangıçlı olanı, oldukça ılımlı seyrederek; neonatal ortaya çıkışlı formu ise; özellikle ayak dorsofleksörlerinde belirgin distal güçsüzlüğün yanı sıra tüm vücut ve yüz kaslarını içeren güç kaybı olabilir. Progresyon açısından solunum güçlüğüne derecesi önem taşır. Yüksek damak, mikrognati, parmaklarda kontraktür, göğüs deformiteleri, eklem hipermobilitesi gibi dismorfik değişiklikler bu formda siktir. Patolojisinde nebulinin tam kaybı değil, deforme olduğu görülür.

Başlangıçta alt ekstremitte proksimalerinde ve skapuloperoneal kaslarda belirgin güçsüzlük ile kendini gösterebilir. Ayrıca bazı olgularda kalp transplantasyonu gidilebilecek boyutta kardiyak tutulumuna bağlı kardiyomiyopatilerin, entubasyon gerektirebilecek solunum yetmezliklerin tanımlanmış olması hastalığın tanısına ayrı bir önem katmaktadır. Ayrıca HIV ile ilişkili erişkin başlangıçlı nemalin miyopati olguları tanımlanmış ve bunların diğer nemalin miyopati olgularından farklı olarak ışık mikroskopisinde küçük vakuoler ve granüler dejenerasyonu içeren bir seri değişikliklerle karakterize olduklarını belirtilmiştir.<sup>4</sup>

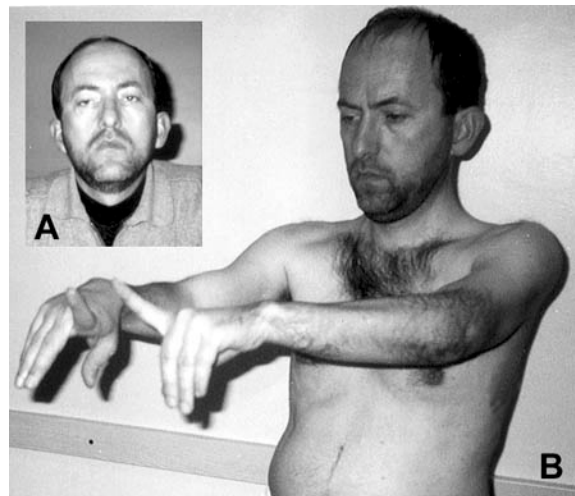
El parmaklarında subakut gelişen ekstansor güç kaybı, doğuştan dismorfik özellikleri ve iki taraflı düşük ayağı olan erişkin yaşta erkek hastamızda nemalin miyopati tanısı konmuştur. Bu yazıda; erişkin formunun nadir görülmesi ve ortaya çıkış şekliyle dikkat çekici olan bu olgunun bildirilmesi amaçlanmış ve literatür ışığında bu hastalığa ait bilgilerimiz bir kez daha gözden geçirilmiştir.

### OLGU

Otuz dokuz yaşında erkek hasta, sağ omzunda, her iki el parmaklarında ve bacağında güçsüzlük yakınmalarıyla başvurdu. O-

tuz beş yaşına kadar iki taraflı konjenital düşük ayağa bağlı yürüme güçlüğü dışında yakınması olmayan hastanın, ilk olarak sağ ekstremitte kavşak kaslarında güç kaybı ve buna bağlı orta derecede hareket güçlüğü, ellerinde beceriksizliği olduğu öğrenildi. Aylar içerisinde her iki el ikinci parmağı dışındaki parmaklarında tam bir güçsüzlük ve sonucunda düşüklük geliştiği, sonraki bir yıl içerisinde giderek artan sol alt ekstremitte belirgin proksimal güç kaybı eklendiği öğrenildi. Son üç yıldır ise ilerleme düşündürecek yakınması olmadığı öğrenildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde; normal motor ve mental gelişime sahip, ikisi kız ikisi erkek olan dört kardeşten en küçüğü olduğu, diğer üç kardeş, anne ve baba ve onların da ebeveynlerinde hastalıkla ilişkilendirilebilecek öykü ve akraba evliliğinin olmadığı öğrenildi. Ayrıca 10 yıllık evli hastaya azospermi tanısı konulduğu fertilizasyon için mikroenjeksiyon önerildiği öyküdeki bir diğer bilgiydi. Nörolojik muayenesinde, üst ekstremitelerde sağda baskın, kavşak ve ekstremitte kaslarında güçsüzlük, her iki el; 1, 3, 4 ve 5. parmaklarda, ekstansor kas grubu baskın ileri derecede güçsüzlük tespit edildi (Şekil 1b).

Alt ekstremitelerde ise solda belirgin proksimalde minimal zaaf vardı. Ayak dorsofleksörlerinde tam felç; plantar fleksörlerinde hafif güçsüzlük saptandı. Ayrıca her iki alt ve üst ekstremitte fleksör kasları



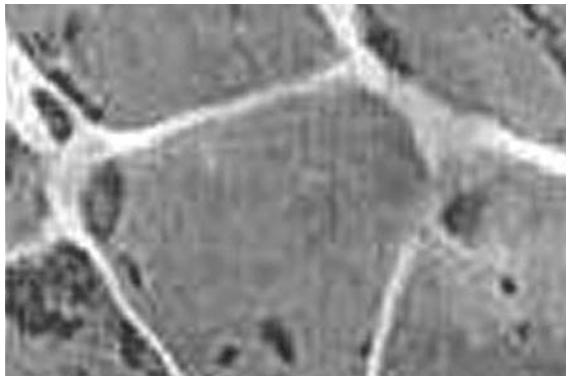
Şekil 1. A) Hastanın yüz görünümü; B) Hastaya ellerini ekstansiyona getirmesi söylenmiştir

hipotonikti. Sağ suprasakapular kaslardaki zayıf görünüm dışında belirgin atrofi, fasikülasyon ve psödohipertrofi saptanmadı. DTR'leri global olarak hipoaktifti. Basma alanını genişleterek ve her iki yana salınarak, zaman zaman da eliyle sol bacağına destek vererek yürüyordu. Ekstrapiramidal veya serebellar sistemlerde patoloji saptanmadı.

Hastanın dış görünümünde, uzun yüz, gözlerin hemiptotik, kulak sayvanlarının düşük olması (Şekil 1a), önceden bilinen iki yanlı düşük ayakla birlikte pes kavus gibi deformitelerin varlığı dikkat çekiyordu. Muayenede diğer sistemlere ait bir patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde; EMG'de, periferik sinir ileti hızları, yanıt ve amplitüdü ile F dalga latensleri normaldi. İğne EMG'sinde skapula çevresinde, Mm. dorsal interossei, M. ekstansör karpi ulnaris ve M. ekstansör dijitorum komminis kas gruplarında ağır miyojen tutulum bulguları saptandı. CPK normaldi ve belirli aralıklarla iki defa tekrarlanan HIV tetkiki negatif bulundu.

Solunum fonksiyon testleri; yaşına ve cinsiyetine uygun, olarak değerlendirildi. Ekokardiografide; konjenital miksamatö (gevşek) yapıda mitral kapak; hafif derecede mitral yetmezliği ve normal sol ventrikül fonksiyonları saptandı.

Miyotonik distrofi ayırıcı tanısı açısından istenilen genetik analiz sonucu ise negatifti. Sol deltoid kastan yapılan biyopsinin mikroskopik incelenmesinde; HE, HGT, PAS, SDH, NADH-TR, COX ve Oil-Red-O ile bo-



Şekil 2. Nemalin miyopati ile uyumlu histopatoloji

yahı frozen kesitlerde; bir çoğu yuvarlak, bazıları anguler görünümde olan normalden küçük çaplı liflerin varlığı nedeniyle yaygın ve belirgin çap farkı görüldü. Merkezi konumlu nükleuslarda artma, nekroz, fagositoz, endomizyal ve perimizyal iltihabi hücre infiltrasyonu, rejenerasyon gözlenmedi. Bazı kas liflerinde subsarkolemmal veya intrastoplazmik yerleşimli ve çoğunlukla konglomerat oluşturmuş kırmızı iplikli yapılar (rod'lar) gözleniyordu. Endomizyal bağ dokusu da hafif artmış olarak gözlenen ve nemalin miyopatide tanımlanan kas patolojisiyle uyumlu olarak değerlendirilen biyopsi, nemalin miyopati ile uyumlu bulundu<sup>4</sup> (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Olgumuzdaki klinik bulgular; tutulan kas gruplarının dağılımı, özellikle anterior tibial ve peroneal kaslarının tutulumuyla, skapuloperoneal muskuler distrofi tanısını düşündürmekte ancak, düşük ayağın doğuştan var olması, tablonun uzunca bir süre stasyoner kalması bu tanıdan uzaklaştırıyordu. Yine etkilenen kas grupları açısından, başlangıçta daha çok pelvik-kuşak kaslarını tutan ekstremitel-kuşağı kas distrofisi de diğer klinik tanımlar arasındaydı. İnfertilitesi, özellikle de uzun yüz görünümü, miyotonik distrofi tanısını düşündürmekte; hemipitozun, fasiyel diplejiden çok kulak sayvan düşüklüğüyle birlikte konjenital morfolojik değişiklikler olarak yorumlanması ki oftalmoparezi ve bilateral pitoz ile kendini gösteren erişkin başlangıçlı bir olgu<sup>8</sup> bildirildiğinden hastadaki bu görünüşün doğuştan bu yana olduğu resimlerine bakılarak kontrol edilmiş, miyotoninin olmaması, kesinlikle ekarte ettirmemesine rağmen; miyotonik distrofi açısından istenilen gen analizinin negatif bulunması bu tanıdan da uzaklaştırıyordu. Konjenital dismorfik özellikler ve erişkin yaşta sık görülmeyen bu klinik özellikler hastada daha nadir tanıları düşünmemize neden oldu. Histopato-

lojik tanı için yapılan kas biyopsisi; erişkin formunun nadir görülmesi ve daha selim seyretmesi, kardiyomiyopati ile prezente olabilmesi konjenital miyopatilere has bir çok klinik bulgunun yanı sıra temporomandibuler ankiloz gibi spesifik bir bulguyla bile karakterize olabilen<sup>2</sup>, nemalin miyopati tanısına ulaştırdı.

Olgumuzda gözlenen rod cisicikleri; nemalin miyopati için tipik değildir; polimiyoziti de içeren bir çok kas hastalığıyla, HIV ile ilişkili diğer miyopatiler, tenotomi ile sonuçlanan kas hastalıkları, konjenital lif tipi orantısızlığı ve monoklonal gammopatilerde de görülebilir. Rod cisimciklerinin en önemli komponenti; alfa aktin 2'dir.<sup>5,6</sup> Bir diğer önemli konu da, rod cisimciklerinin sadece iskelet kaslarında değil kardiyak yetmezlikli nemalin miyopati hastalarının kalp kaslarında saptanmış olmaları ve böyle olguların aile öykülerinde kardiyak ani ölümlerin bildirilmiş olmasıdır.<sup>7</sup>

Ayrıca klinik olarak; hastamızda konjenital miyopatiler grubundaki bazı hastalıklarda görülebilen ve nemalin miyopatilerde görülmesi beklenmeyen; SSS disfonksiyonu, mental retardasyon konjenital görme ve işitme defektleriyle artrogrifozis gibi bulguların olmaması tanıyı destekleyen diğer bilgilerdi.<sup>9</sup>

Nemalin miyopati tanısına ulaştıktan sonra ise olgumuzu farklı kılan iki önemli özellik vardı. Birincisi; konjenital düşük ayak, pes kavus gibi, özellikle infantil formlara özgü (genellikle NEM 2) tanımlanan deformitelerin varlığına rağmen erişkin yaşta kliniğinin şekillenmesi (genellikle NEM 1, OD Tip), yani bugüne kadar yapılmış ne klinik ne de genetik sınıflamalardan herhangi birine uymamasıydı. İkincisi, belki de ilgi çekici olanı ise, daha önceden erişkin yaşta pulmoner parankimal tutulumla

bağlı solunum yetmezliğiyle ortaya çıkan tek olgu<sup>10</sup> ve erişkin yaşta ense ekstansor kas grubu güçsüzlüğü ile ortaya çıkan olguların bilinmesine rağmen,<sup>11</sup> olgumuzda hastalığın, 'parmaklarda ekstansor güçsüzlük' şeklinde kliniğe yansımasydı. nemalin miyopati tanısı, öncelikle hasta için; henüz 'kesin' genetik danışmanlık verebilmemize imkan tanımasa da, en azından hafif derecede olan mitral yetmezliğinin ilerleyici olabilecek bir kardiyomiyopati açısından ve yine şimdilik solunum fonksiyonları normal olsa da ileride, solunum kasları hatta akciğerlerin etkilenmesiyle ortaya çıkabilecek solunum problemleri konusunda duyarlı olmamız ve bu yönde de takiplerimizi yapmamız açısından önemliydi. Bu olgunun bize asıl kattığı; gelişen tıbbi teknoloji paralelinde uygulanan biyopsi teknikleriyle birlikte yürütülecek genetik çalışmaların; halen oldukça heterojen bir grup olan kas hastalıkları konusundaki bilgilerin ileride çok daha genişleyeceğinin işaretlerini bir kez daha vermiş olmasıydı.

## ÖZET

Konjenital miyopatiler nadir görülen genetik hastalıklardır. Çok değişik bulgularla kliniğe yansıyabildiğinden, tanıda zaman zaman güçlük çekilebilir. Bu yazıda geç ortaya çıkışı ve el ekstansörlerinde güçsüzlükle kliniğe yansıyan, 39 yaşındaki nemalin miyopati olgusu sunulmuş ve diğer konjenital miyopatilerden ayırımı son literatür bilgileriyle tartışılmış ve tanıda genetik analiz ve biyopsi tekniklerinin katkısı bir kez daha vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Rose M, Griggs R. Inherited muscle, neuromuscular and neuronal disorders. In: Goetz CG, Pappert EJ, eds. Textbook of Clinical Neurology 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; 723-724.

2. Tunçbay T. Konjenital Miyopatiler: Nöromuskuler Hastalıklar. 2nci Cilt. Edt: Tunçbay E. İzmir, EÜTF Yayınevi, 2000; 781-813.
3. Wallergen-Petterson C, Avela K. A gene for autosomal recessive nemaline myopathy assigned to chromosome 2q by linkage analysis. *Neuromusc Disord* 1995; 5: 441-443.
4. Rosenberg R. Atlas of Clinical Neurology; Nemaline Rod Myopathy: Genetic diseases of the nervous system. Philadelphia, Butterworth-Heinemann, 1997; 188.
5. Jenkins FGI, Roord J. Defective organization of alpha-actinin is restricted to muscle. *Muscle Nerve* 1983; 6: 61-68.
6. Wallergen-Petterson C, Arjomaa P. Alpha actinin and myosin lightchains in congenital nemaline myopathy. *Pediat Neurol* 1990; 6: 171-174.
7. Ishibashi-Ueda H, Imakita M. Congenital nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol* 1990; 21: 826-827.
8. Wrihth RA, Plant GT. Nemaline myopathy: An unusual cause of ophthalmoparesis. *J Neuroophthalmol* 1997; 17: 39-437.
9. Fenichel Gerald M. The Hypotonic Infant: in Bradley WG eds. *Clinical Practice in Neurology*. Florida: Butterworth-Heinemann. 1988; 290-291.
10. Falga-Tirado C, Perez-Peman P. Adult onset of nemaline myopathy presenting as respiratory insufficiency. *Respiration* 1995; 62: 353-354.
11. Lomen-Hoert C, Simmons ML. Adult-onset nemaline myopathy: Another cause of dropped head. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1146-1150.