

Çocukluk çağında Miyasteni gravis

Sema Saltık¹, Müferret Ergüven¹, Tahsin Turgut¹, Veysi Demirbilek², Nurcan Özümüztoprak¹, Ayşegül Doğu¹

ÖZET

Bir nöromusküler bileşke hastalığı olan Miyasteni gravis (MG), çocukluk çağında nadir görülür. Bu nedenle tanıda gecikmeler olabilmektedir. Oysa ki, hastalığın ilk semptomu genellikle göz bulgularıdır. Bu yazıda göz bulguları farkedildikten en az 5 yıl sonra tanısı konabilen 3 MG olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: EMG, miyasteni gravis, ptozis

SUMMARY

Myasthenia gravis in childhood

Myasthenia gravis (MG), a neuromuscular junction disease, is rarely seen in childhood. Therefore, the diagnosis may be delayed. The early symptoms of the disease are usually localized ocular findings. In this report, we present 3 cases with MG diagnosed at least 5 years later than the onset of ocular involvement.

Key words: EMG, myasthenia gravis, ptosis

Giriş

Miyasteni gravis (MG), nöromusküler bileşkenin antikorlar tarafından hasarlandığı kompleks bir hastalık olup, sıklığı 100 000'de 2-10 arasında bildirilmektedir (1). Asıl olarak erişkin döneme özgü bir hastalık olduğundan, çocukluk çağında çok daha nadir görülmektedir. Tüm miyastenik hastaların ancak %10-20' si çocukluk yaş grubundaki hastalardır. Bu oran 10 yaş altı çocuklar için ise % 4,3 olarak verilmektedir (2). Bu hastalıkta, klinik olarak, vücudun istemli kasları, özellikle göz, ağız, göğüs ve ekstremiteler kasları etkilenir.

Miyasteni gravis tanısı ile takip edilen çocuk hastaların % 92' sinde ilk semptomun lokalize göz bulguları olduğu bildirilmektedir (3). Hastalar günün ilerleyen saatlerinde ortaya çıkan genellikle tek taraflı ptozis veya çift görmeden yakınırılar. Ptozis görülen çocuklarda ayırıcı tanıda MG düşünülmesi tanı ve tedavide gecikme olmaması açısından önemlidir. Ancak nadir görülmesi nedeniyle, çocukluk çağında MG tanısı gecikebilmektedir. Bu çalışmada erken çocukluk döneminden itibaren ptozisi fark edilmesine rağmen MG tanısı en erken 5 yıl sonra konulabilen üç olgu sunulmuştur.

¹SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Dr. Sema Saltık. Acıbadem cad. No: 146 Park Sitesi H Blok D:9 34660, Üsküdar / İstanbul

Tel.: 0216 325 82 75

e-mail: semasaltik@ixir.com

Alındığı tarih: 30.3.04, kabul tarihi: 11.8.04

Olgu 1

6 yaşında kız hasta yorgunluk, halsizlik, her 2 göz kapağında düşüklük, gözlerini açamama, yutma güçlüğü yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünden göz kapaklarındaki düşüklüğün süt çocukluğu döneminden itibaren ailesi tarafından fark edildiği, genel yorgunluk, halsizlik şikayetinin ise son 1 yıl içinde giderek arttığı öğrenildi. Özgeçmiş ve aile öyküsünde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde, bilateral ptozis, horizontal ve vertikal bakış kısıtlılığı, tüm mimik kasları ve proksimal kaslarda güçsüzlük ve burundan konuşma saptandı. Elektromiyografi (EMG) tetkikinde, fasiyal sinire ardısıra uyarı ile, 3 c/s uyarıda % 24, 5 c/s uyarıda % 22 oranında azalan yanıt elde edildi. Neostigmin testi ile semptomların hemen geçici olarak ortadan kalktığı gözlenince, piridostigmin tedavisi başlandı. Altı aylık takibinde, göz bulgularının devam etmesine rağmen sistemik bulgularda düzelme olduğu gözlemlendi.

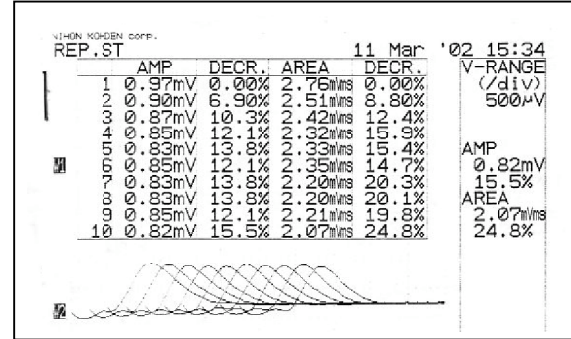
Olgu 2

6 yaşında kız hasta süt çocukluğu döneminden itibaren farkedilen her 2 göz kapağında düşüklük, 6 aydır da burundan konuşma yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral ptozis, horizontal ve vertikal bakış kısıtlılığı, burundan konuşma saptandı. Kas gücü tam, refleksleri normoaktif. Rutin EMG ve ardısıra uyarı testi normal bulundu. Neostigmin testi ile semptomlarında geçici düzelme görülmesi üzerine oral piridostigmin tedavisine başlandı. Yanıt iyi olmadığından, tedaviye kortikosteroid ilave edildi. Halen tam düzelme olmamasına karşın, semptomlarda gerileme mevcut.

Olgu 3

12 yaşında erkek hasta 5 yaşından beri süren çabuk yorulma, sık düşme, güçsüzlük, göz kapaklarında düşüklük, seste kısılma, çiğneme güçlüğü yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde, bilateral ptozis, diplopi, horizontal ve vertikal bakış kısıtlılığı, mimik ve dil kaslarında güçsüzlük, burundan konuşma, proksimal kaslarda güç kaybı saptandı. Elektromiyografide, ardısıra uyarı ile 3c/s uyarıda %13.8

oranında azalan yanıt edildi (Şekil 1). Piridostigmin tedavisi ile göz bulguları dışında düzelme gözlemlendi.



Şekil 1: Sol fasiyal sinire ardı sıra uyarı ile % 10'un üstünde azalan yanıt görülmektedir

Her 3 olgunun, tüm şikayetleri akşam saatlerinde ve yorgunlukla artmaktaydı. Muayeneleri sırasında ilgili kasların uzun süre çalıştırılması semptomları ortaya çıkarmakta veya arttırmaktaydı. Ayrıca olguların kan sayımı ve rutin biyokimyasal değerleri, tiroid hormonları, kollajen hastalık belirteçleri, serum kreatinin kinaz seviyeleri normaldi. Asetil kolin reseptör antikoru negatif bulundu. Bilgisayarlı mediasten tomografilerinde patoloji (timoma) gözlenmedi.

Tartışma

Miyasteni gravis nöromusküler bileşkenin bir hastalığıdır. Nöromusküler bileşke hastalıklarında sinir-kas iletişi çeşitli nedenlerle engellenir. Miyasteni gravis; asetilkolinin (Ach) aksonal terminalde sinaptik boşluğa salınımı normaldir, ancak postsinaptik kas membranı veya motor "end-plate" yanıtı normalden düşüktür (4). Asetilkolin reseptörlerinin (AchR) dolaşımdaki antikoru tarafından immunolojik olarak bloke edildiği düşünülmektedir. Ancak çocukluk çağında MG non-immün nedenlerle de oluşmaktadır. Nöromusküler bileşke hastalıkları süt çocuğunda hipotoni ve yaygın güçsüzlük; çocuklarda ise göz bulguları, proksimal ve bulber güçsüzlük ile ortaya çıkar. Çoğunlukla güç kaybı ilk olarak göz kaslarından başlar ve kendini ptozis veya çift görme şeklinde belli eder (5,6). Nitekim klinik olarak tanıya gidişte asıl semptom ptozistir. Çocukluk çağında ptozis genellikle doğuştan olup, nadiren alta yatan ciddi bir hastalıkla ilgilidir (7). Pratikte doğuştan ptozisin en sık sebebi az gelişmiş levator kası, diğer nedenler ise okülomotor

felç, Horner sendromu ve ekstraoküler kasların doğuştan fibrozudur. Çocuklarda edinsel pitozis genellikle travma veya enfeksiyon nedeniyle çok ender olarak da tümörlerle okülomotor sinirin felç olması ile gelişir (8,9). Her 3 olgumuzda da ilk ve en belirgin semptom süt çocukluğu ve çocukluk döneminden itibaren farkedilen pitozisti. Ayrıca muayenelerinde göz bulgusu olarak pitozise eşlik eden oftalmopleji saptandı. Aileler sabahları uyanınca gözlerinin daha açık olduğunu ama akşamları göz kapaklarının iyice düştüğünü, özellikle ağladıklarında bu düşmenin çok daha fazla olduğunu belirtiyorlardı. Bu bilgi MG kliniği için oldukça tipik özellikteydi. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek bir diğer hastalık grubu ise, mitokondriyal miyopatilerdir. Tanısı biyopsi ile konabilen bu miyopati grubunda pitozise oftalmoplejinin yanısıra kardiyak ileti bozuklukları, disfaji de eşlik edebilmektedir.

Olgularımızın üçünün de yukarıdaki şikayetlerle daha önce sıklıkla özellikle göz hekimlerine götürüldüğü öğrenildi. Miyasteni gravis' in öyküsü oldukça tipik olmakla birlikte, çocukluk çağında nadir görülmesi nedeniyle, tanıda akla gelmemesi tanı ve tedavi gecikmesine yol açabilmektedir. Olgularımızın klinik semptomları MG ile uyumlu bulunduğundan, kasların elektrofizyolojik incelenmesi planlandı. Miyasteni gravis tanısı için ardısıra uyarı (repetitif stimülasyon) tekniklerinin kullanılması gerekir. Saniyede 2-3 frekanstaki uyarılarla elde edilen kas aksiyon potansiyelinin amplitüdünün 3.- 4. dalgalarda belirgin olarak düşmesi oldukça tipiktir. Tek lif elektromiyografi MG için çok daha duyarlı bir testtir. Birinci ve üçüncü olguda ardısıra uyarı tekniğiyle azalan yanıt gözlemlendi. Miyasteni gravis tanısı için bir diğer yöntem tensilon (edrophonium chloride) testidir. Bu test için neostigmin de kullanılabilir. Ardısıra uyarı EMG' si normal olan ikinci olguya ve birinci olguya bu madde verildiğinde, kısa sürede tüm semptomlarının ortadan kalktığı, gözlerini çok rahat açabildiği gözlemlendi. Üçüncü olgumuzun tanısı ise ardısıra uyarı EMG' sinde tipik olan azalan yanıtın gözlenmesi ile kondu. Tanıda, erişkin grubun aksine prepubertal başlangıçlı MG' de, serolojik incelemenin yerinin fazla olmadığı bildirilmektedir (10). Nitekim olgularımızın tümünde AchR antikorları negatif bulundu.

Olguların bir kısmında miyastenik semptomlar dış göz kaslarına sınırlı kalır, bu tipe oküler miyasteni denir. Raksawadan ve ark. (3) 27 pediyatrik hastalık bir seride başlangıç semptomu göz bulguları olan hastalarının

%24'ünün zamanla yaygın miyasteniye ilerlediğini bildirmektedirler. Üç olgumuzda da, semptomlar sadece göze sınırlı kalmayıp, zamanla bulber kaslara (disartri, disfaji) ilerleme göstermiştir. Bunların ikisinde ise, mimik ve proksimal kaslarda da güçsüzlük ilave olmuş ve yaygın forma dönmüştür.

Çocukluk çağı MG'sinin üç klinik formu vardır. Bunlar; MG'li annelerden doğan bebeklerde görülen geçici MG, otozomal resesif kalıtılan doğuştan form ve adolosan dönemde görülen otoimmün juvenil formdur. Hastaların çoğu juvenil formdadır. Mullaney ve ark.'nın (11) çocukluk çağı MG'sini inceledikleri 34 hastalık serilerinde olguların ikisinde geçici neonatal miyasteni, yedisinde doğumsal miyastenik sendromlar, 25'inde ise otoimmün MG saptanmıştır.

Geçici neonatal miyasteni, plasentadan pasif olarak geçen maternal AchR antikorları nedeniyle gelişir. İlk 3 gün içerisinde ortaya çıkar. Hastaların %10-30'unun annesinde otoimmün miyasteni vardır, genelde dolaşımdaki antikorlar kaybolana kadar, 2-3 haftada tam iyileşme beklenir. Doğuştan miyastenik sendromlar muhtemelen otozomal resesif geçiş gösteren presinaptik, sinaptik veya postsinaptik nöromuskuler yapıyı etkileyebilen, immun olmayan heterojen bir grup kalıtsal bozukluktur. Asetilkolin reseptörlerinin alt ünitelerini etkileyen 50 farklı mutasyon gösterilmiştir (5). Doğumda veya hemen sonra, simetrik pitozis ve oftalmopleji farkedilir, ilerleyen yıllarda jeneralize forma dönüşebilir. Daha sık görülen juvenil formda ise ilk bulgular sıklıkla gözle ilgili olup, daha sonra fasiyal, bulber, ekstremiteler kaslarında dalgalanmalarla seyreden güçsüzlüğün eklendiği bildirilmektedir (10). Doğuştan ve juvenil ayrımı güç olmakla birlikte, juvenil grupta tedaviye yanıtın daha iyi olması, yıllar içinde iyileşmenin gözlenebilmesi, AchR antikorlarının pozitif olması (% 50 oranında), doğuştan olan grupta ise semptomların doğumda veya erken süt çocukluğu döneminde başlaması, ömür boyu sürmesi ve aile öyküsünün olması ayrımında önemli özelliklerdir. İlk 2 olgumuz, aile öykülerinde bir özellik olmamakla birlikte, pitozisin erken süt çocukluğu döneminde başlaması, AchR antikorlarının negatif olması, tedaviye yanıtının çok iyi olmaması nedeniyle ilk aşamada doğuştan MG olarak değerlendirildi. Üçüncü olgumuzda, semptomların daha geç, 5 yaşında başlaması, kas güçsüzlüğünün günden güne farklılık göstermesi, tedaviye diğer olgulardan daha iyi yanıt vermesi nedeniyle juvenil MG olarak değerlendirildi.

Erişkin MG' de sık eşlik eden timoma çocukluk yaş grubunda çok daha nadir olup, olgularımızın hiç birinde tespit edilmedi. Miyasteni gravis tedavisinde ilk kullanılan ilaçlar kolinesteraz inhibitörleridir. Olgularımızın her üçüne ilk seçenek olarak, piridostigmin (mestinon) başlandı. Yanıt alınamayan olgularda kortikosteroidler, timektomi , IVIG, immusupresif tedavi diğer tedavi seçenekleridir.

Sonuç olarak; pitozis, MG'nin erken ve major semptomlarından biri olduğundan, pitozisin farkedildiği olgularda ayırıcı tanıda MG'nin de yer alması, bu hastalığın tanı ve tedavisinin gecikmemesi açısından önemlidir. Aslında, MG çocukluk çağında nadir görülmekle birlikte klinik semptomların iyi tanınması ve irdelenmesi halinde kolaylıkla ayırıcı tanıda yer alabilir.

Kaynaklar

1. Zembilci N. Sinir Sistemi Hastalıkları. 3. baskı. Cerrahpaşa, İstanbul. 1995: 303- 6.
2. Millichap JC, Dodge PR. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood and adolescence. Neurology 1960; 10: 1007- 14.
3. Raksadawan N, Kankirawatana P, Balankura K, et. al. Childhood onset myasthenia gravis. J. Med. Assoc Thai 2002; 85: 769- 7.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th edition. Philadelphia. W.B.Saunders Company, 1996: 1755- 6.
5. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 3. baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1392- 4.
6. Morita MP, Gabbai AA, Oliveira AS, et. al. Myasthenia gravis in children: analysis of 18 patients. Arq Neuropsiquiatr 2001; 59: 681- 5.
7. Mulvihill A, O'Keefe M. Classification, assessment, and management of childhood ptosis. Ophthalmol Clin North Am. 2001; 14: 100- 8.
8. Ing EB, Sullivan TJ, Clarke MP, et.al. Oculomotor nerve palsies in children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1992; 29: 331- 6.
9. Miller NR. Solitary oculomotor nerve palsy in childhood. Am J Ophthalmol 1977; 83: 106- 11.
10. Anlar B. Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2000; 2: 161- 9.
11. Mullaney P, Vajsar J, Smith R, et. al. The natural history and ophthalmic involvement in childhood myasthenia gravis at the hospital for sick children. Ophthalmology 2000; 107: 504- 10.