

Geç tanı konjenital miyastenik sendrom

DELAYED DIOGNOSIS OF CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME

Yıldız ARSLAN¹, Figen TOKUÇOĞLU¹, Aydın KAYA¹, Gülden Diniz ÜNLÜ², Yaşar ZORLU¹

¹ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

² İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

ÖZ

Konjenital miyastenik sendrom (KMS) nadir görülen, çok sayıda gen mutasyonuna bağlı oluşabilen, nöromuskuler transmisyon disfonksiyonu ile karakterize klinik ve genetik açıdan heterojen bir hastalıktır. Bilateral pitoz, her yöne bakış kısıtlılığı, yutma güçlüğü ve tüm ekstremitelerde proksimal hakim güçsüzlük şikayetleri olan 45 yaşında kadın hasta sunuldu. Öyküsünde 2 yaşından beri olan yürüme güçlüğü, ayağa kalkmakta zorlanma ve çabuk yorulma olduğu öğrenildi. Oniki yaşından beri miyastenia gravis tanısıyla takip edilen hastanın antikorları negatif ve toraks tomografisi normaldi. Repetitif stimülasyonda 3 Hz uyarımla dekrement yanıt elde edildi. Ataklarda immunmodulator tedavilere yanıt alınmadı. Kas biopsisinde ise nöromuskuler kavşak hastalığı ile uyumlu kas atrofisi gözlemlendi. Takibimizde mestinon tedavisi almakta olan hastanın şikayetlerinde kısmi bir düzelme saptandı. KMS'de genotip ve semptomlar spesifik değildir ve geniş bir spektruma sahiptir. İmmunmodulator tedavilere yanıtız olgularda ayrıntılı anamnez ve kas biopsisi ile tanının akılda tutulması vurgulanmak amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: konjenital miyastenik sendrom, tanı; elektrofizyoloji; kas biopsisi; gen mutasyonu

ABSTRACT

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are rare, clinically and genetically heterogeneous group of disorders characterized with many genetic mutations causing neuromuscular transmission disfunctions. A 45 year old female patient with bilateral ptosis, ophthalmoplegia, dysphagia and proximal dominant weakness in all limbs was presented. We learned that she had walking disability, difficulty in standing up and fatigue since 2 year old. Antibody negative and thorax tomography normal patient had been followed up with the diagnosis of myasthenia gravis since 12 year old. Decrement response were achieved with 3 Hz repetitive stimulation. Muscular atrophy was observed in muscle biopsy compatible with neuromuscular junction disease. During follow up with the treatment of pridostigmin her complaints improved partially. Genotype and symptoms are not specific in CMS and has a wide spectrum. In the cases of unresponsive immunomodulatory therapy, with a detailed clinical history and muscle biopsy, the diagnosis should be kept in mind.

Keywords: congenital myasthenic syndromes, diagnosis; electrophysiology; muscle biopsy; gene mutation

Yıldız ARSLAN

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği
İZMİR

Konjenital miyastenik sendrom (KMS) nadir görülen, çok sayıda gen mutasyonu sonucu oluşabilen nöromuskuler transmisyon disfonksiyonu ile karakterize,

genellikle infant ve çocukluk çağında başlayan, klinik ve genetik açıdan heterojen bir hastalıktır (1,2,3,5,6,8,9). İlk kez 1970'lerde klinik bir antite olarak fark edilmiştir (1).

Fenotipler büyük ölçüde değişkenlik gösterir ve semptomlar spesifik değildir, bu nedenle KMS tanısı gözden kaçabilir. Dolayısıyla prevelans ve insidansına ait güvenilir bilgi yoktur (2,3). KMS miyasteninin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (2). Geniş bir klinik spekturuma sahiptirler; sadece okuler kas tutulumundan, yaşamı tehdit edici bulber ve solunumsal tutulumuna kadar değişebilir, altta yatan moleküler mekanizmaya göre klinik bulgu verir(3,4,5). Sendrom genellikle okulofasial güçsüzlüğün yanında ekstremit ve aksiyal kaslarda da güçsüzlüğe neden olur (9). 2011 yılından beri hastalıkla ilişkili nöromuskuler bileşkede presinaptik, sinaptik ve postsinaptik bölgelerde lokalize mutant proteinleri kodlayan en az 20 gen mutasyonu tanımlanmıştır (1,2,4,5,6,10). En sık görülen mutasyonlar; asetilkolin(Ach) reseptörlerinde defekte neden olan (CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE) genlerinde, ikinci en sık mutasyon son plak gelişim ve sürdürülmesinde etkili (MUSK, AGRN, LRP4, DOK7 ve RAPSIN) genlerinde görülür (1,6,9,10). Ayrıca bazı KMS olgularında tek mutasyonlar bildirilmiştir(1). En kötü seyir hızlı kanal sendromu ve DOK7 mutasyonu sonucu görülür, bu hastalar progresif kötüleşme gösterirler(1,9).Genetik tanı, tedavi seçeneğinin seçilmesi ve prognoz açısından önemlidir. Birçok hastada tanı erişkin dönemde konulmaktadır. Bunun nedeni tanının miyastenia gravis (MG) veya miyopati olarak konulması ya da semptomların hafif seyretmesidir (9). Elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi tanının doğru konulmasında yardımcıdır (11).

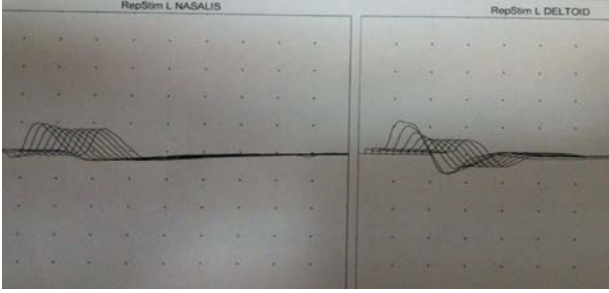
KMS otoimmün bir hastalık değildir, antikörlerin negatifliği, pridostigmin ve immün modulator tedavilere yanıtızlık,normal timus ve repetitif stimulyasyonla dekrement yanıt ve M yanıtı tanıyı destekler (1,3,9). Antikolinesteraz ajanlar ilk tedavi seçeneğidir; pridostigmin ve amifampiridin gibi, ancak yavaş kanal sendromu, COLQ ve DOK7 mutasyonlarında etkisizdir. Asetilkolin reseptör iyon kanallarını bloke eden uzun etkili ajanlar; fluoksetin, kinidin ve adrenerjik agonistlerden; salbutamol ve efedrin tedavide denenebilir, diğer tedavi seçeneği olarak 3-4 diaminopiridin sayılabilir (1,2). Terapötik cevaplar en ciddi etkilenen hastalarda bile cesaret vericidir. Ancak bu hastalarda uzun dönemde etkin ve koruyucu tedavi hakkında çok az şey

bilinmektedir (2). Bu makalede semptomları yaklaşık iki yaşından beri devam eden, ancak antikor negatif MG olarak takip edilen ve hiçbir immün modulator tedaviye yanıt vermeyen, 45 yaşında tanı konulan KMS olgusunu, tanı ve tedavide akılda tutulması gerekliliğini vurgulamak için sunduk.

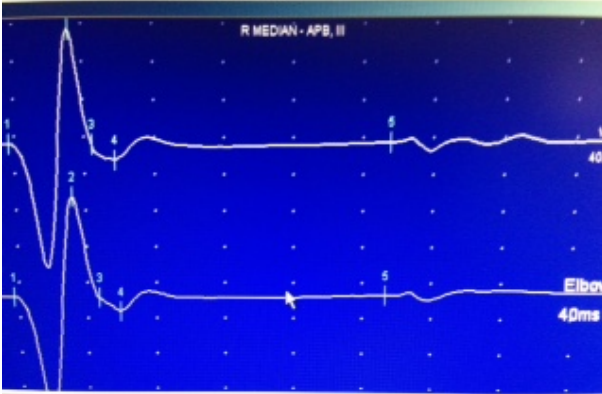
OLGU

45 yaşında kadın hasta bilateral pitoz, her yöne bakış kısıtlılığı, yutma güçlüğü ve tüm ekstremitelerde proksimal hakim güçsüzlük şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde iki yaşından beri olan her iki tarafa yalpalayarak yürüme güçlüğü, ayağa kalkmakta zorlanma ve çabuk yorulma olduğu öğrenildi. Hastanın o zamandan beri zaman zaman güçsüzlüğünde artma ve göz kapağında düşüklük ile birlikte çift görmesi olduğu kayıt edildi. Dış merkezde 12 yaşından beri miyastenia gravis(MG) tanısıyla takip edilen hastanın antiMusK ve antiAchRes antikörleri negatif ve toraks tomografisi normal saptanmış. Repetitif stimulyasyon ile dekrement yanıt ve tek lif EMG'de jitter artışı gözlenmiş. Hastanın takiplerinde zaman zaman ekstremit güçsüzlüğünde artış, göz hareketlerinde kısıtlılık ve nefes darlığı gelişmesi üzerine intravenöz(IV) 500 mg pulse metilprednizolon, IV immün globülin ve ayrıca takibinde azotiopürin tedavisi denendiği, ancak hiç birine yanıt alınmadığı öğrenildi. Takibimizde mestinon 60 mg 3x1 tedavisi almakta olan hastanın şikayetlerinde kısmi bir düzelme olduğu saptandı. Oral prednizon 20 mg/gün başlandı ve 20 mg/gün arttırılarak 4 günde 1mg/kg/güne çıkarıldı, daha sonra her ay 10 mg, 30mg'dan sonra 5mg azaltılarak kesildi. Azotiopürin 50 mg 3x1 tablet de denendi, ancak bu tedavilere yanıt alınmadı. Nörolojik muayenesinde patolojik bulgular; bilateral pupil üst sınırında pitoz, göz hareketleri her yöne kısıtlı, tüm ekstremitelerde proksimal kas gücü 4/5 olarak saptandı. Duyu, serebellar testler ve DTR muayenesi normaldi. Aile öyküsünde benzer şikayetleri olan yoktu. Bir gün önceden mestinon tb. kesilerek; abd.digiti minimi,deltoid ve nazal kaslardan kayıtlama ile yapılan 3-5 Hz ve postegzersiz repetitif stimulyasyonla 3Hz'de dekrement yanıt (Şekil 1), yorulma fenomeni, ulnar ve median sinirlerde M yanıtı gözlendi (Şekil 2). Miyopati ekartasyonu için yapılan kas biyopsisinde ise nöromuskuler kavşak hastalığı ile uyumlu

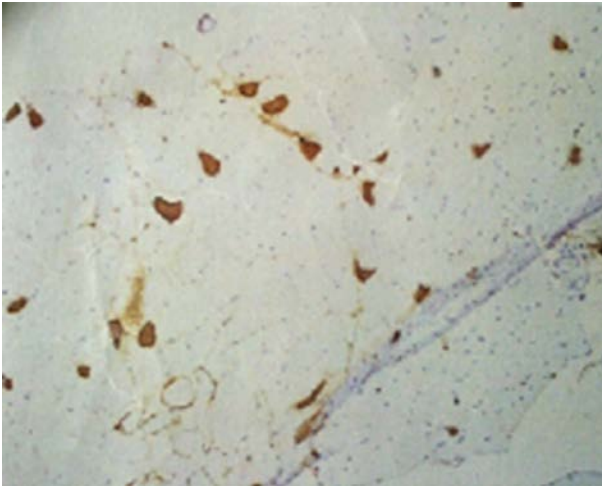
tip 2 miyofiber atrofisi gözlemlendi (Şekil 3). Genetik inceleme için yönlendirdiğimiz hastaya klinik, elektrofizyolojik ve laboratuvar bulgularıyla konjenital MG tanısı konuldu. Antikolinesterazlara kısmi yanıtı olan olgunun tedavisine klinik takip ile karar verilmesi planlandı.



Şekil 1: m.nasalis ve m. trapezius kaslarına yapılan 3Hz repetitif sinir uyarımıyla dekrement yanıt



Şekil 2: median motor yanıt ardından görülen M yanıtı



Şekil 3: nöromusküler kavşak hastalığı ile uyumlu tip 2 miyofiber atrofisi

TARTIŞMA

KMS tanısı konulan miyopatiler, seronegatif otoimmün MG, nörometabolik hastalıklar, limb-girdle veya konjenital musküler distrofi ve spinal musküler atrofi ile karışabilir (1,3,9). Doğru tanı konulma zorlukları arasında, uzun süreli seyir, prognoz ve tedaviye yanıtı sayılabilir (1). Hastalığın tanısı, klinik, elektrofizyolojik inceleme ve genetik yöntemlerle konulmaktadır (4). Elektrofizyolojik çalışmalarda sık oküler tutulumla bağlı, fasial sinirde dekrementel yanıt elde edilir (3). Ancak tanının netleşmesi ve tedavi prosedürünün düzenlenmesi açısından genetik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Son yayınlarda KMS ile ilintili birçok yeni mutasyonlar saptanmıştır. Tüm bilinen mutasyonlar klinik tanı konan KMS hastalarının yaklaşık %60'ını oluşturur (2,3). Mutasyonlar en sık iyon kanalı üzerindeki asetilkolin reseptörlerinin eksikliği ile seyreden yüzey ekspresyonu kaybına neden olur. Diğer bir neden ise iyon kanallarının fonksiyonlarıyla ilgilidir. Uzun süreli (yavaş kanal sendromu) veya kısa süreli (hızlı kanal sendromu) kanal açıklıklarına neden olurlar (5). Mutasyonların çoğu yavaş kanal varyantı dışında OR'dir. Başlangıç yaşı, güçsüzlük paterni, tedaviye yanıt ve hastalık seyri mutasyonlardan kaynaklı moleküler mekanizmaya dayalıdır. Sporadik olgular nadir görülürken, ailesel olgular daha sıktır(8).

Olgumuzda olan oftalmopleji ve pitoz; Asetilkolin esterase (AChE) eksikliği, Ach reseptör eksikliği, yavaş kanal ve hızlı kanal sendromlarında görülebilir (9). Yavaş kanal sendromu yaşamın ilk dekadında ortaya çıkar, OD'dir ve genellikle servikal, skapular ve dorsal önkol kaslarının tutar. Oküler kaslar genellikle tutulmaz, ancak bazı hastalarda hafif ve asimmetrik pitoz olabilir (1). Hastamızda belirgin oküler kas tutulumu, pitoz vardı ve aile öyküsü yoktu. Bu nedenle yavaş kanal sendromundan uzaklaşıldı. Hızlı kanal sendromu jeneralize hipotoni, beslenme güçlüğü ve akut solunum krizleriyle infant dönemde başlar ve genellikle çocukluk döneminde kaybedilirler (9). AChE eksikliği ve Ach reseptör defektlerinde klinik semptomlar çocukluk, adolesan veya erişkin döneminde olabileceği gibi genellikle hayatın ilk iki yılında görülür. Tüm bu bilgiler ışığında bu olgunun AChE veya Ach

reseptör mutasyonları sonucu geliştiği OR ya da yeni mutasyonla sporadik bir olgu olduğu düşünüldü.

Tedavi ise nöromuskuler geçişteki defekte bağlı olarak değişir. Pridostigmin veya AchE inhibitörlerine kısmı veya tam yanıt veren mutasyonlar arasında kolin asetil transferaz defekti, Ach reseptör defekti, hızlı kanal sendromu, RAPSYN eksikliği, PREPL delesyon sendromu sayılabilir (1,2,9). Pridostigminle kötüleşen mutasyonlar ise AchE eksikliği, yavaş kanal sendromu, DOK 7 mutasyonu,LRP4 eksikliği ve laminin beta2 eksikliğidir (1,9). Pridostigmine kısmi yanıt veren olgumuzda AchE eksikliği saptanırsa, tedaviye salbutamol veya efedrinle devam edilmelidir. Ancak Ach reseptör eksikliği tespit edilirse pridostigmin ve amifampiridin tedaviye yardımcı olabilir (1). Bu olgular ayrıca erişkin döneminde pridostigmine yanıt veren konjenital miyopatiler açısından da araştırılmalıdır. Kreatin kinaz düzeyi ve kas biopsisi KMS'den ayırıcı tanıda yardımcıdır. Yaptığımız kas biopsisinde nöromuskuler kavşak hastalığı ile uyumlu kas atrofisi gözlemlendi,miyopati lehine bulguya rastlanmadı. Bununla birlikte belirgin okuler semptomları olan hastalarda eksternal oftalmopleji,okuler miyasteni veya kronik progresif eksternal oftalmopleji tanıları dışlanmalıdır(2). Hastamızda klinik, kas biopsisi ve EMG ile bu tanıları dışlandı.

Sonuç olarak, KMS'de genotip ve semptomlar spesifik değildir ve geniş bir spekturuma sahiptir. Bundan dolayı tanı güçlüğü doğar, genellikle geç tanı konulur. Özellikle ataklarda immunomodulatorlara ve AchR inhibitörlerine yanıtız veya kısmı yanıtız ve antikor negatifliği olan olgularda KMS tanısının akılda tutulması vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR:

- Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015;14:420-34.
- Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes:current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics* 2012;43(4):184-193.
- Jagtap SA, Abraham K, Sarada C and Nair MD. Congenital myasthenic syndromes: Natural history and long-term prognosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(3):338-341.
- Mülayim S, Uludağ B, Karasoy H. Konjenital miyastenik sendromlarda elektrofizyolojik özellikler. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2008;47(1):15-19.
- Webster R, Liu WW, Chaouch A, Lochmuller H, Beeson D. Fast-channel congenital myasthenic syndrome with a novel acetylcholine receptor mutation at the a-e subunit interface. *Neuromuscular Disorders* 2014;24(2):143-147.
- Gallenmüller C, Muller-Felber W, Dusl M, Stucka R, Guergueltcheva V, Blaschek A et al. Salbutamol-responsive limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation and heteroallelic deletion in MUSK. *Neuromuscular Disorders* 2014;24(1):31-35.
- Nizamani NB, Talpur KI, Memon MN. Congenital Myasthenia Gravis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2013;23(7): 517-518.
- Hantai D, Nicolea S, Eymar B. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Curr Opin Neurol* 2013;26(1):561-568.
- Finlayson S, Beeson D, Palace J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract Neurol* 2013;13(2):80-91.
- Cruza PMR, Palacea J, Beesona D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2014;27(5):566-575.
- Guo Y, Menezes MJ, Menezes MP, Liang J, Li D, Riley LG et al. Delayed diagnosis of congenital myasthenia due to associated mitochondrial enzyme defect. *Neuromuscul Disord* 2015;25(3):257-61.