

Bilateral Femur Fraktürü ve Hipotoni ile Prezente Olan Nemalin Miyopatisi

Nemaline Myopathy Presented with Bilateral Femur Fracture and Hypotonia

Erbu YARCI¹, Ufuk ÇAKIR¹, Aslıhan KÖSE ÇETİNKAYA¹, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR¹, Beril TALİM², Fatma Nur SARI¹, Cüneyt TAYMAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Nemalin miyopatisi değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü hipotoni ve derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybı ile karakterize nadir görülen konjenital, herediter bir nöromusküler hastalıktır. Kas güçsüzlüğü ve hipotoni en belirgin özellik olup en sık yüz kasları, boyun ve gövde fleksör kasları, ayak dorsifleksör ve ayak parmak fleksör kasları etkilenir. Bazı hastalarda ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum gibi minör bulgular da görülebilmektedir. Diğer atipik bulgular arasında artrogripozis, santral sinir sistemi tutulumu ve konjenital fraktürler sayılabilir. Burada hipotoni ve bilateral femur fraktürü ile prezente olan bir nemalin miyopatisi olgusu sunulmaktadır. Bu olgu hipotonisi olan olgularda diğer klinik bulgularla birlikte nemalin miyopatisinin ayırıcı tanıda düşünülmesi ve tanı konmasında kas biyopsisinin önemini vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Femur fraktürü, Hipotoni, Nemalin miyopatisi, Yenidoğan

ABSTRACT

Nemaline myopathy is a rare congenital, hereditary, and neuromuscular disease characterized by hypotonia and diminished or loss of deep tendon reflexes of various degrees and usually non-progressive muscle weakness. Muscle weakness and hypotonia are the most prominent features, and most notably the facial muscles, neck and trunk flexor muscles, foot dorsiflexors and toe flexors are affected. Some patients may also have minor findings such as thin facial appearance, high palate, and pectus excavatum. Other atypical findings include arthrogryposis, central nervous system involvement, and congenital fractures.

Here we present a neonate diagnosed with nemaline myopathy presenting with hypotonia and bilateral femur fracture. This case has been presented in terms of emphasizing the necessity to consider nemaline myopathy with the other clinical findings and the importance of muscle biopsy in the diagnosis of hypotonia in the neonatal period.

Key Words: Femur fracture, Hypotonia, Nemaline myopathy, Neonate

GİRİŞ

Nemalin miyopatisi değişik derecelerde ve genellikle ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü, hipotoni ve derin tendon reflekslerinin azalması veya kaybı ile karakterize nadir görülen konjenital, herediter nöromusküler hastalıktır (1). Konjenital miyopatilerin sık görülen tiplerinden biri olan nemalin miyopatisi patogenezinin sorumlu çok sayıda gen defekti bildirilmiştir (2). Hastalığın sıklığı 1/50000 olarak tahmin edilmektedir (3).

Nemalin miyopatisinde kas güçsüzlüğü ve hipotoni en belirgin özellik olup en fazla yüz kasları, boyun ve gövde fleksör kasları,

ayak dorsifleksör ve ayak parmak fleksörleri etkilenir. Distal ekstremitte kasları proksimal ekstremitte kaslarından daha güçsüzdür. Bazı hastalarda ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum gibi minör bulgular da görülebilmektedir (4). Diğer atipik bulgular arasında artrogripozis, santral sinir sistemi tutulumu ve konjenital fraktürler sayılabilir (5). Ayrıca kardiyak tutulumu bağlı kalp yetmezliğine neden olabilecek progresif kardiyomiyopati de gelişebilmektedir (6). Bu yazıda bilateral femur fraktürü ile prezente olan ve kas biyopsisi ile nemalin miyopatisi tanısı alan bir yenidoğan sunulmuştur.

OLGU

Yirmi üç yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, makat geliş ve mükerrer sezaryen nedeni ile 38 hafta 6 günlük doğan kız bebeğin 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırası ile 6 ve 7 olarak değerlendirildi. Annenin prenatal öyküsünde özellik yoktu. İnleme, takipne ve retraksiyonu olan hasta nazal yol ile non-invaziv mekanik ventilasyonda izleme alındı. Düzenli gebelik takibi yapılan annenin; fetal ultrasonografisinde anormal bulgu saptanmamıştı. Doğum esnasında perinatal asfiksiye yol açabilecek uterin rüptür, plasenta dekolmanı veya umbilikal kord prolapsusu gibi bir komplikasyon olmadığı öğrenildi. Anne



Şekil 1: Doğum sonrası çekilen grufide bilateral femur fraktürü.

doğum sonrasında sorgulandı gebeliğin son iki gününde bebek hareketlerinin azaldığını fark ettiğini belirtti. Anne-baba arasında akrabalık ve ailede bilinen kas hastalığı öyküsü olmadığı öğrenildi.

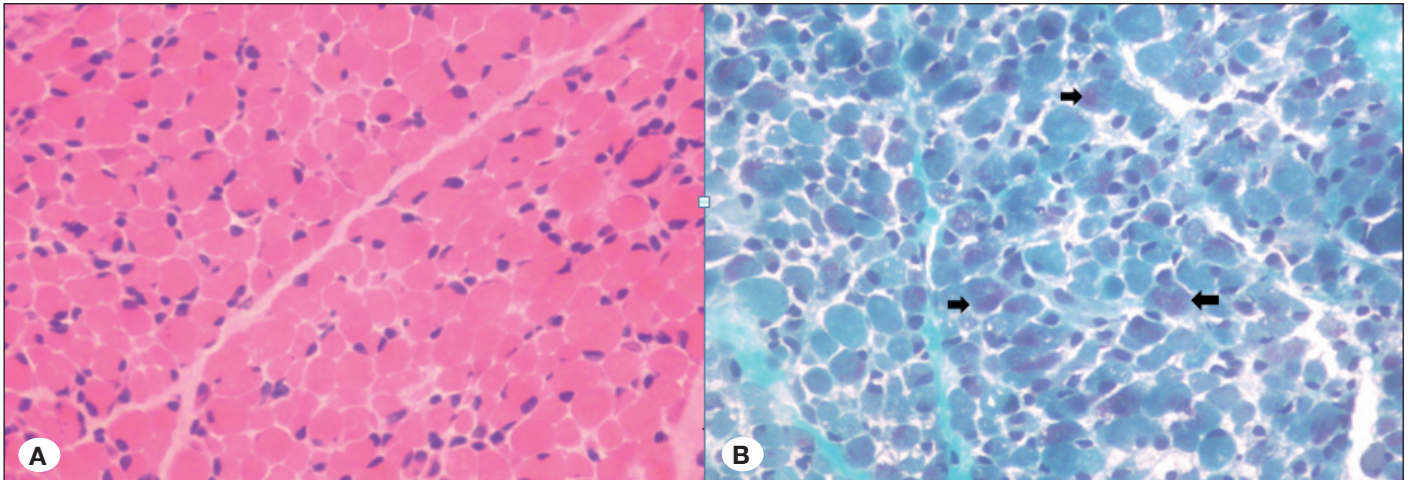
Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 2640 gr (10-25P), baş çevresi 35 cm (75-90P)'di. Yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde belirgin azalma, göğüs deformitesi ve yüksek damak dikkati çekiyordu. Yenidoğan refleksleri zayıf alınan hastanın alt ekstremitelerinde spontan hareket olmaması ve uyluk bölgesinde palpasyonda krepitasyon ve hassasiyet olması nedeni ile alt ekstremitte grafisi çekildi. Grafide bilateral femur fraktürü saptandı ve her iki alt ekstremitte atele alındı (Şekil 1).

Hipotoni etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerinde metabolik tarama testleri, tiroid fonksiyon testleri ve kreatin kinaz (CK) (355U/L; N:145-725U/L) düzeyi normal sınırlarda bulundu. Göz muayenesi normal olarak değerlendirildi. Ekokardiyografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Kromozom analizi normal olup, tip 1 spinal muskuler atrofi açısından SMN1 geninde mutasyon gösterilmedi.

Hipotoni nedeninin aydınlatılması amacıyla yapılan kas biyopsisinde; kas lifleri arasında belirgin çap farkı ve Gomori-trikrom boyasında birçok lifte nemalin cisimcikleri ile uyumlu kırmızı-mor renkli birikimler saptandı (Şekil 2A, B). Hasta kas biyopsisiyle nemalin miyopatisi tanısı aldı. Solunum, enfeksiyon kontrolü ve beslenme yönünden destek tedavileri verilen hastaya gastrotomi açıldı. Postnatal 66. günde vücut ağırlığı 3435 gr olarak önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Nemalin miyopatisi; yaygın hipotoni ve kas güçsüzlüğü ile karakterize bir konjenital miyopatidir. Küçük olgu serilerine dayanılarak yenidoğan dönemindeki sıklığı 1/500000 canlı doğum olarak bildirilmektedir (7).



Şekil 2: Kas biyopsisinde H&E boyasında lifler arasında belirgin çap farkı (A), Gomori trikrom boyasında ise birçok lifte kümeler halinde kırmızı-mor renkli nemalin cisimcikleri (B) izleniyor.

Kas güçsüzlüğü ve hipotoni en belirgin özellik olup özellikle yüz, boyun ve gövde fleksör kasları, ayak dorsifleksör ve parmak ekstensör kaslarını tutar (1,8). Bazı hastalarda ince yüz görünümü, yüksek damak, pektus ekskavatum gibi minör bulgular da görülebilmektedir (4). Diğer atipik bulgular arasında artrogripozis, santral sinir sistemi tutulumu ve konjenital fraktürler sayılabilir (5). Bizim olgumuzda da ince yüz görünümü, yüksek damak ve pektus ekskavatum ve bilateral femur fraktürü saptandı.

Hastalığın tanısında ayrıntılı öykü alma büyük öneme sahiptir. Prenatal dönemde azalmış fetal hareketler; fetal ultrasonografide polihidramniyoz, eklem kontraktürleri, fetal bradikardi; natal öyküde prematüre doğum, doğum asfiksisi, malprezentasyon, soygeçmişte aile öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık sorgulanmalıdır. Hastamızın prenatal ve natal öyküsünde özellik saptanmamıştı. Hastaların fizik incelemelerinde, özellikle proksimal kaslarda daha belirgin olan yaygın hipotoni, derin tendon reflekslerinde azalma ve hastalığa ilişkin önceden bahsedilen klinik bulgulara dikkat edilmelidir. Laboratuvar incelemelerinde serum CK düzeyi normal veya hafif yükselmiştir (4,9).

Olgumuzda, perinatal asfiksi öyküsü mevcut olmamasına rağmen, hipotonisinde düzelme olmaması ve ek fizik muayene bulgularındaki benzerlikler nedeniyle konjenital miyopati olabileceği düşünüldü.

Doğumdan sonraki ilk aylarda elektromiyografi uygulanması önerilmekte, ancak teknik olarak çoğunlukla mümkün olmamaktadır. O olgumuzda da elektromiyografi yapılmamıştır.

Hipotonik bir yenidoğanda konjenital miyopati tanısı; klinik bulgular ile birlikte, kas biyopsisindeki histopatolojik özellikler ile konulur (10,11). Nemalin miyopatisi, kas liflerindeki sarkomerik ince filamanların bileşenlerini kodlayan genlerin (alfa ve beta tropomyozin, troponin T, nebulin ve alfa aktinin) veya sarkomerik ince filamanların yapım ve yıkımından sorumlu olan proteinlerin defektleri sonucunda ortaya çıkar (4). Işık mikroskopunda Gomori-trikrom boyamasında çubuk şeklinde nemalin cisimcikleri görülür (1). Bu boyama ile sarkoplazma mavi-yeşil, nemalin cisimcikleri kırmızı-mor renkte boyanır. Bu çubukların miyofibriller arasındaki dağılımı rastgele olmakla birlikte, sıklıkla sarkoplazma içinde subsarkolemmal alanda ve nükleus etrafında; nadiren de nükleus içinde yer alırlar. Klasik hematoksilen-eozin boyasıyla görülmezler. Bazen, yenidoğanlarda olduğu gibi, liflerin çok küçük olduğu durumlarda ışık mikroskopisinde nemalin cisimcikleri fark edilemeyebilirler. Bu gibi durumlarda elektron mikroskopide elektron dens çubuklar şeklinde izlenirler (4). Olgumuzda kas biyopsisi tanısız olmuş, Gomori-trikrom boyasında birçok lifte nemalin rodla uyumlu kırmızı-mor renkli birikimler saptanarak kesin tanı konulmuştur (Şekil 2A, B).

Nemalin miyopatisi kas ve solunum sistemi tutulumunun başlangıç yaşına ve şiddetine göre ağır konjenital (neonatal) form, Amish nemalin miyopati, orta şiddetli konjenital form, tipik

konjenital form, çocukluk çağıında başlayan form ve erişkin form olarak sınıflandırılmıştır (4). Ryan ve ark (5). nemalin miyopatisi olan 143 hasta ile yaptıkları çalışmada sırası ile ağır konjenital form %16, orta şiddetli konjenital form %20, tipik konjenital form %46, çocukluk çağıında başlayan form %13, ve erişkin başlangıçlı form %4 sıklıkta bildirmiştir.

Ağır konjenital formda doğumda spontan hareketler ve solunum çabası yoktur. Kontraktürler ve konjenital kırıklar olabilir. Ayrıca yüksek damak, kardiyomyopati ve oftalmopleji görülebilir (3). Olgumuzda da doğumda spontan hareketler ve solunum çabası yoktu. Ek olarak yüksek damağı olan olgumuzda ek olarak bilateral femur fraktürü mevcuttu. Yapılan diğer değerlendirmelerde kardiyomyopati ve oftalmopleji saptanmadı.

Ara konjenital formda doğumda spontan solunum ve hareket mevcuttur. Hastaların erken çocukluk çağıında solunum cihazı gereksinimi olmaktadır, oturma ve yürüme olmamakla birlikte hastalığın erken evresinde kontraktürler oluşmaya başlar. Solunum yetmezliği ve pnömoni nedeni ile yaşamın ilk hafta veya aylarında ölüm sık rastlanan bir durumdur (11).

Tipik form en sık rastlanan form olup erken çocukluk döneminde bulgu verir. Juvenil form daha nadir görülen form olup benzer şekilde çocukluk çağıında bulgu vermektedir. Mevcut klinik bulgular ile bizim olgumuzda da nemalin miyopatisi tipik konjenital form tanısı konulmuştur. Nemalin miyopatisi çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösterir, nadiren otozomal dominant geçiş gösterdiği de literatürde bildirilmiştir (4). Hastamızda aile öyküsü mevcut değildi. Genetik inceleme henüz yapılamadı.

Günümüzde nemalin miyopatisi için kesin tedavi seçeneği olmayıp, yaşam kalitesinin artırılması ve olası komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır (12). Solunum desteği, pnömoni gibi enfeksiyonların gelişiminin önlenmesi, ağızdan beslenmenin sağlanamadığı durumlarda nazogastrik yol veya gastrostomi aracılığı ile beslenme, kontraktür gelişiminin önlenmesi için fizik tedavi ve diğer sistemleri ilgilendiren komplikasyonlar için multidisipliner yaklaşım önerilmektedir.

Burada hipotoni ve bilateral femur fraktürü ile prezente olan bir nemalin miyopatisi olgusu sunulmaktadır. Bu olgu yenidoğan döneminde hipotoni ayırıcı tanısında, diğer klinik bulgularla birlikte nemalin miyopatisinin de düşünülmesinin ve kas biyopsisinin tanıdaki öneminin vurgulanması açısından sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Shy GM, Engel WK, Somers JE. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. Brain 1963;86:793-810.
2. Romero NB, Sandaradura SA, Clarke NF. Recent advances in nemaline myopathy. Curr Opin Neurol 2013;26:519-26.
3. Nemaline myopathy. GeneReviews. North KN, Ryan MM, Pagon RA (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2014. 2002 Jun 19 [updated 2014 Sep 18].

4. Wallgren-Pettersson C, Rapola J, Donner M. Pathology of congenital nemaline myopathy. A follow-up study. *J Neurol Sci* 1988;83:243-57.
5. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, Iannaccone ST, et al. Nemaline myopathy: A clinical study of 143 cases. *Ann Neurol* 2001;50:312-20.
6. Finsterer J, Stöllberger C. Review of cardiac disease in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 2015;53:473-7.
7. Youssef NC, Scola RH, Lorenzoni PJ, Werneck LC. Nemaline myopathy: Clinical, histochemical and immunohistochemical features. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:886-91.
8. Nowak KJ, Wattanasirichaigoon D, Goebel HH, Wilce M, Pelin K, Donner K, et al. Mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene in patients with actin myopathy and nemaline myopathy. *Nat Genet* 1999;23:208-12.
9. Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Gulati S, Kalra V, Singh S et, al. Congenital myopathies: A clinicopathological study of 25 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:474-80.
10. Gurgel-Giannetti J, Reed UC, Marie SK, Zanoteli E, Fireman MA, Oliveira AS, et al. Rod distribution and muscle fiber type modification in the progression of nemaline myopathy. *J Child Neurol* 2003;18:235-40.
11. Nance JR, Dowling JJ, Gibbs EM, Bönnemann CG. Congenital myopathies: An update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:165-74.
12. Wang CH, Dowling JJ, North K, Schroth MK, Sejersen T, Shapiro F, et al. Consensus statement on standard of care for congenital myopathies. *J Child Neurol* 2012;27:363-82.