




## Araştırma Makalesi | Research Article

# BİR ÜÇÜNCÜ BASAMAK SAĞLIK KURULUŞUNDA İZLENEN PEDIATRİK NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLARIN İNCELENMESİ

## INVESTIGATION OF PEDIATRIC NEUROMUSCULAR DISEASES FOLLOWED IN A TERTIARY HEALTH ORGANIZATION

  Mesut Güngör<sup>1</sup>,  Bülent Kara<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, hastanemizde Pediatri Ana Bilim Dalı ile başlayıp, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı ile daha da yakından izlenme imkanına kavuşan pediatrik nöromusküler hastalıkların retrospektif incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2001-2019 yılları arasında pediatrik nöroloji kliniğine başvuran hastalar, dosya taraması yöntemiyle çalışmaya dâhil edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 99 hasta kayıt edilmiştir. En sık, sırasıyla %49 ve %27 oranında musküler distrofiler ve spinal musküler atrofiler görülmüştür. Hastaların yaklaşık 1/3'ünün kas biyopsisi ile tanı aldığı öğrenilmiştir.

**Sonuç:** Pediatrik nöromusküler hastalıkların izlem ve tedavisinin daha da iyileştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu amaçla dosya kayıtlarının kaybının önlenmesi için elektronik veri tabanına taşınması, kayıtların daha iyi tutulması, yapılan kas biyopsilerinin hastanemizde de değerlendirilebilmesinin sağlanması, bölgemize özgü kas hastalıkları gen panelinin hazırlanması önerilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nöromusküler hastalıklar, spinal musküler atrofi, musküler distrofi

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, it was aimed to retrospectively examine pediatric neuromuscular diseases that started in the Department of Pediatrics and had the opportunity of close follow-up in the Department of Pediatric Neurology in our hospital.

**Methods:** Patients who referred to the Pediatric Neurology Clinic between 2001-2019 were included in the study using Patient Registries.

**Results:** Ninety nine patients were enrolled in the study. It was observed that the most common diagnosis was muscular dystrophy (49%) and the second common was spinal muscular atrophy (27%). It was learned that approximately 1/3 of the patients were diagnosed with muscle biopsy.

**Conclusion:** Follow-up and treatment of pediatric neuromuscular diseases need further improvement. For this purpose, it was suggested to move the Patient Registry Data to the electronic database to prevent loss, to keep the records better and to ensure that the muscle biopsies performed in our hospital can be evaluated, and to implement the muscle diseases gene panel specific to our region.

**Keywords:** Neuromuscular diseases, spinal muscular atrophy, muscular dystrophy

## Giriş

Pediatrik nöromusküler hastalıklar; ikinci motor nöron, periferik sinirler, nöromusküler kavşak ve/veya kas tutulumuyla giden periferik nöromusküler sistemin kalıtsal ve edinsel hastalıklarından oluşur.<sup>1</sup> Diğer bir deyişle, vücudumuzu hareket ettiren kasların ve sinirlerin hastalığıdır. Toplam prevalansının 1/3000-3500 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>2</sup> Ancak akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha sık görülmesi beklenmektedir. Birçok alt tipi vardır; genetik veya edinsel sebeplerle ortaya çıkabilir.<sup>3</sup> Oturma, ayağa kalkma, merdiven çıkma, koşma, yürüme, kollarını kaldırma, göz kapaklarını açma, yutma, yemek yeme ve soluk alma etkilenir.<sup>4</sup> Hastalığa özgü korunan kaslar olabileceği gibi, selektif tutulum gösteren kas grupları da olabilmektedir.<sup>5</sup> Genellikle proksimal tutulum, distal tutulum, baş-boyun tutulumu gibi özgül olarak etkilenen kas gruplarından bahsedilebilir.<sup>2</sup>

Pediatrik nöromusküler hastalıklarda son yıllarda ortaya çıkan yeni tedavi seçenekleri bu hastalıklara olan ilgiyi akademik ve sosyal alanda daha da arttırmıştır.<sup>6</sup> Ülkemizde bu yöndeki ihtiyacı karşılamak üzere daha çok bulunduğu bölgeye hitap edecek nöromusküler merkezlerin kurulması gündeme gelmiş ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde bu merkezlerin kurulmasına dair yönetmelikler yayımlanmıştır.

Bu çalışmada, hastanemizde izlenen pediatrik nöromusküler hastalıkların retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntem

Araştırmanın yapılması için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/303, 2346 sayılı numaralı etik kurul onayı gözetilmiştir. Hastanemiz Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda izlenen ve Ocak 2001-Ocak 2019 tarihleri arasında arşiv kaydı bulunan hastalar, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastane hasta arşiv dosyası, bilgi yönetim sistemi kayıtları ve pediatrik nöroloji bilim dalı hasta takip dosyaları veri kaynağı olarak kullanılmıştır. Bu kaynaklardan demografik bilgileri, klinik bulguları, takip ve tedavi bilgileri ve son durumları kayıt altına alınmıştır. Eksik bilgileri hastane iletişim bilgilerindeki kayıtlı telefon numaralarından hasta yakınları ile görüşülerek giderilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu tarafından 2346 sayılı numarası ile 10.10.2018 tarihinde onaylanmıştır. Bu çalışmada standart tanımlayıcı istatistiksel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Örneklem grubunun tanımlayıcı özellikleri standart sapma, aritmetik ortalama, alt değer, üst değer ve yüzde ile belirlenmiştir.

## Bulgular

Bu çalışmada, hastanemizde izlenen pediatrik nöromusküler hastalıkların geriye dönük analizi yapılmıştır (Tablo 2).

**Tablo 1.** Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hastalık	Dahil Edilme Kriterleri
Musküler Distrofi	Biyopsi tanısı veya genetik tanı olması
Miyopati	Biyopsi tanısı veya genetik tanı olması
SMA (spinal musküler atrofi)	Genetik tanı olması
Metabolik miyopati	Biyopsi tanısı, enzim düzeyi ölçülmesi veya genetik tanı
İnflamatuvar miyopati	Biyopsi tanısı, antikor testleri

Arşiv kayıtlarından bilgilerine ulaşılabilen 99 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri her hastalık için ayrıca belirlenmiş olup olası tanısı olan 44 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmadan dışlanan hastaların 37'sinde (%84) ön tanı konjenital miyopati; üç hastada miyastenien gravis ve dört hastada ise spinal musküler atrofi (SMA)'dir. Ancak dosya kayıtlarından daha sonra özgün bir tanı alamadığı ve izlemiden çıktığı anlaşılmıştır.

**Tablo 2.** Hastanemizde izlenen pediatrik nöromusküler hastalıklar

Hastalık	Hasta Sayısı	Yüzde
Miyopatiler	17	17,1
Nöromusküler Kavşak Hastalıkları	4	4,1
Spinal Musküler Atrofi	29	29,3
İnflamatuvar Miyopati	2	2,1
Musküler Distrofiler	47	47,1

Musküler distrofi tanısı ile takip edilen hasta sayısı toplamı 47 olarak bulunmuştur (Tablo 3). Hastaların yaş ortalaması 12,7 olup; en büyük hasta yaşının 24 yıl, en küçük hasta yaşının ise sekiz ay olduğu görülmüştür. Takip sürecinde musküler distrofi tanısı ile izlenen dört hasta yaşamını yitirmiştir. Hastaların %78'i (n=37) erkek, %22'si (n=10) kız cinsiyetine sahiptir. Hastaların ortalama tanı alma yaşının 6,3 yıl olduğu bulunmuştur. Musküler distrofi tanılı hastaların %76'sı (n=36) distrofinopati tanısı almış olup, bu hastalardan birinin kız cinsiyetinde distrofinopati için taşıyıcı olduğu görülmüştür. Geri kalan hastalık formları olarak fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi (n=2), miyotonik distrofi (n=2), sarkoglikanopati (n=2) ve tip tayini yapılamayan ancak kas biyopsisi ile musküler distrofi tanısı alan iki hasta izlenmiştir.

**Tablo 3.** Musküler distrofi tanısı ile izlenen hastalar

Hastalık	Hasta Sayısı	Yüzde
Duchenne MD*	36	76,5
Merozin (-) KMD**	3	6,3
FSHMD***	2	4,3
Miyotonik Distrofi	2	4,3
Sarkoglikanopati	2	4,3
Tiplendirilemeyen MD*	2	4,3

\*Musküler distrofi, \*\*Konjenital musküler distrofi, \*\*\*Fasiyo-skapulo-humeral musküler distrofi

Miyopati tanısı ile izlenen hasta sayısı 17 (%17) olarak bulunmuştur. Bu hastaların dağılımı ise metabolik miyopati beş (mitokondriyal miyopati üç, Pompe hastalığı iki), tiplendirilemeyen konjenital miyopati ise on iki şeklinde olmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşının 6,7 yıl

(en büyük 16,3; en küçük 1,1 yıl) olduğu görülmüştür. Mitokondriyal miyopati tanı hastaların ikisine kas biopsisi ile tanı konulmuştur ve birisi ise genetik tanı almıştır. Bu hastalara koenzim Q10, L-karnitin, riboflavin ve tiamin tedavilerinin başlandığı, ancak hastaların çok düzenli kullanmadığı izlenmiştir. Pompe hastalığı tanısı alan hastaların birisi genetik tanı almış, diğerinin enzim düzeyi düşük çıkmış ancak yapılan genetik incelemede mutasyon saptanamamıştır. Bu hastaya bir süre enzim düzeyi düşük olduğu için başka bir hastanede enzim tedavisi başlanmış, ancak fayda görülmez ve genetik sonucu normal çıkınca kesildiği öğrenilmiştir.

Konjenital miyopati tanısı ile izlenen hastalardan sadece birisi genetik olarak kollajen 6 ilişkili miyopati tanısı almış; diğer hastalara klinik bulgular ve kas biyopsisi ile konjenital miyopati tanısı konulmuş ancak tiplendirme yapılamamıştır. Bu hastalara fizik tedavi ve rehabilitasyon dışında sadece destekleyici tedavi verilmiş, izleminin semptomatik tedavi şeklinde devam ettiği görülmüştür.

Spinal musküler atrofi tanısı ile izlenen 29 hasta olduğu arşiv taramasından ortaya çıkmıştır. Hastaların 20'si erkek, dokuzu ise kız cinsiyete sahiptir. Bu hastaların 24'ü SMA tip 1 (%82), üçü (%10) SMA tip 2, ikisi (%7) ise SMA tip 3 olarak sınıflandırılmıştır. SMA tip 1 tanı hastalardan altısına 2017 yılından önce tanı konulmuş ve bunların ortalama ölüm yaşının 1,3 yıl olduğu görülmüştür. 2017 yılından günümüze kadar ise 18 hastaya tanı konulmuş, bunların tümüne nusinersen adı verilen molekül intratekal olarak uygulanmıştır. Bu hastaların üç tanesi bu süreçte vefat etmiştir. Diğer hastaların ortalama yaşının 2,7 yıl olduğu görülmüştür. Ancak bu hastaların evde solunum desteği aldığı arşiv kayıtlarından öğrenilmiştir.

Bunların dışında iki hasta dermatomyozit tanısı almış, izlemlerinde steroid tedavisi verilmiş ve bunların takip süreçlerinde relaps olmadığı görülmüştür. Dört hastaya da miyastenia gravis tanısı konulmuş; bu hastaların ikisi antikör testi ile diğer ikisi ise elektromiyografi (EMG) ve klinik değerlendirme ile tanı almıştır.

## Tartışma

Konjenital miyopati, genellikle kas biyopsisinde özgün morfolojik özellikler sergileyen heterojen bir kas hastalıkları grubudur.<sup>7</sup> Heterojenite ön tanı aşamasında da mevcuttur. Çünkü güçsüzlükle seyreden birçok hastalığın ön tanısı konjenital miyopati olabilmektedir. Serum kas enzimlerinin normal olması tanıyı dışlamamakta, hatta kas biyopsisi özgün bir tanı ortaya koyamasa bile klinik olarak halen konjenital miyopati tanısı kalabilmektedir. Bizim hastalarımızda da ön tanı aşamasında konjenital miyopati düşünülürken, bunun olası tanıdan öteye götürülmesi mümkün olamamıştır. Ancak son zamanlarda uygulanan nöromusküler hastalıklar gen panelleri ve tüm ekzom dizileme gibi genetik tanı yöntemleri ile tanıya daha kolay ve hızlı ulaşım imkanı olabilmektedir. Buna bağlı olarak kas biyopsilerinin ön sıralarda gelen tanı sırası da hızla gerilere doğru kaymaktadır.

Spinal musküler atrofi hastalarında, 2017 yılından önce klinik olarak tanı düşünülse bile sadece survival of motor

neuron 1 (SMN1) gen delesyonu analizi yapılmış, sonucun normal çıktığı hastalarda muhtemelen nokta mutasyon olduğu düşünülerek daha ileri genetik analiz yapılmamış, tanı hastanın klinik özelliklerine göre koyulmuştur. Ancak SMA hastalarında nusinersen tedavisinin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Agency: FDA) tarafından onaylandığı 2016 Aralık ayından itibaren tüm hastalarda genetik analizlerin tam olarak yapıldığı, survival of motor neuron 2 (SMN2) geni kopya sayısının da çalışıldığı gözlemlenmektedir.<sup>6</sup>

Miyastenia gravis hastalarında ise çalışmadan dışlanan hastaların üçünün de göz kapaklarında düşüklük yakınması mevcuttu. Her üçünün de asetil kolin antikörleri negatif geldi. Hastalardan sadece birisine elektromiyografi (EMG) tetkiki yapıldığı ve dekrement yanıt gözlenmediği dosya verilerinden anlaşıldı. Arşiv kayıtlarından bu hastaların klinik izleme alındığı, ancak bu süreçte muhtemelen yaşları büyüdüğü için takipten çıktığı gözlemlendi. Bu hastaların nörojenik sorunlarının pitozisten ziyade büyük ihtimalle göz küresi ve etrafını çevreleyen deri tabakasının diğer hastalıklarıyla ilgili olarak gözlenen ve psödopitozis olarak adlandırılan durumla açıklanabileceği düşünüldü.<sup>8</sup>

Duchenne musküler distrofi (DMD) tanısı ile izlenen üç hastanın 18, 17 ve 26 yaşlarında vefat ettiği öğrenildi. Literatürde DMD'de ortalama ambulasyon kaybı yaşı 12 yıl, ortalama solunum desteğine başlama yaşı 20 yıl ve ortalama yaşam beklentisi yaşı 40 yıl olarak bildirilmektedir.<sup>9</sup> Takipteki hastalarımızın bu verilere göre beklenenden çok kısa olan yaşam sürelerinin; düzenli tıbbi takiplerinin yapılamaması, ailelerinin sosyoekonomik durumu ve görece yetersiz olan sosyal destek sistemleri ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Farklı ülkelerde DMD için yapılan çalışmalarda prevalansın 100 bin erkek için 6-10 arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Kocaeli'nin nüfusu 2018 yılında 1,883,270'tir. Bu nüfusun 953,145'i (%50,6) erkektir. Bu durumda 57 ile 95 arasındaki bir sayıda DMD'li muhtemel hasta popülasyonumuz mevcut olup, güncel olarak takibimizdeki hasta sayısının (34) her bakımdan çok üstündedir. Bu durumu açıklamak için elimizde veri yoktur. Ancak başka hastanelerde takip edildiği varsayılabilir, ailelerinin umudu tükendiğinde hastaların bir kanepede kaderine terkedilme ihtimali de yok sayılamayacak bir ihtimaldir.

Takibimizdeki 99 hastanın 35'inde (%35,3) kas biyopsisi yapılabilmiş. Bu biyopsilerin patolojik değerlendirmesi ise İstanbul Üniversitesi veya Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmıştır. Ancak ilgili ünitelere ulaşım zaman kaybına sebep olup biyopsi materyalinin kalitesinin düşmesine ve değerlendirme zorluklarına yol açmaktadır. İdeal olarak kas biyopsisi hastanın izlendiği hastanede yapılmalıdır. Aksi takdirde hastaların izlemiden çıkmasına yol açabilmekte veya işlemin sosyoekonomik ve ulaşım boyutu ve zahmeti göz önüne alınarak algoritmadaki olması gereken sıradan gerilere itilmesiyle sonuçlanmaktadır. Tanısal algoritmada bu durumda genetik çalışmalar ön plana çıkmaktadır.

Hastaların birçoğunun, tanı aldıktan sonra takip sürecini bıraktığı gözlemlenmiştir. Ancak preoperatif dönemde, bölüm onayı almak için polikliniğe geldikleri görülmüştür.

Bu çalışmanın sınırlılıkları dosya kayıtlarının tam olmaması ve hastaların bir kısmının kontrollere düzenli gelmemesi veya kontrolden çıkmış olmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada kliniğimizde nöromusküler hastalık tanısı ile izlenen 99 hastanın verileri derlenmiştir. Ortalama takip süresinin konjenital miyopatiler için 3,3 yıl; musküler distrofiler için 9,8 yıl; SMA için 2,2 yıl olduğu görülmüştür. SMA hastalarının 2016 ve öncesi için takip süresi ortalama 1,1 yıl iken; güncel tedavilerin başlanmasından sonra daha sıkı ve düzenli takiplerin olduğu ve ortalama takip süresinin 2,6 yıla çıktığı görülmüştür.

Çocukluk yaş grubunda güçsüzlük seyreden her hastalık nöromusküler hastalıklar açısından taranmalıdır. Altı aylık bir çocukta var olan hafif bir güçsüzlük takipte yaşamı sınırlandırıcı DMD gibi ağır nöromusküler hastalıkların öncül bulgusu olabilir. Tüm hastalarda olduğu gibi bu hastalarda da anamnez, özgeçmiş, en az 3 nesil soygeçmiş öyküsü, fizik ve nörolojik muayene titizlikle değerlendirilmelidir; medikal kayıtlar eksiksiz tutulmalıdır. Günümüzde arşiv kayıtlarının elektronik ortama taşınmasının, bilgi ve belge kaybının önüne geçebileceği düşünülmektedir.

Nöromusküler hastalıkların tanısında daha önceden kas biyopsisinden yoğun şekilde yararlanılırken, günümüzde yerini yavaş yavaş genetik incelemelere ve kasın ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri ile radyolojik görüntüleme yöntemlerine bırakmaktadır.

Güncel tedavi yaklaşımları birçok disiplinin birarada hastaya yaklaşımını zorunlu kılmaktadır. Pediatrik nöromusküler hastalıkların sağaltımı; pediatrik nöroloji, pediatrik gastroenteroloji, pediatrik göğüs hastalıkları, çocuk yoğun bakım, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları gibi birçok branşın ortak çabası ile mümkün olabilmektedir. Bu uğraşlar ise ancak iyi bir sosyal destek sisteminin varlığı ile anlam bulabilmektedir.

### **Etik Standartlara Uygunluk**

Araştırmanın yapılması için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/303, 2346 sayılı numaralı etik kurul onayı gözetilmiştir.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

### **Yazar Katkısı**

MG: Konsept, Tasarım, Veri toplama ve işleme, Çalışmanın yazımı; BK: Literatür tarama, Analiz ve yorumlama.

### **Finansal Destek**

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

### **Kaynaklar**

1. Michel C, Collins C. Pediatric neuromuscular disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(1):45-57. doi:10.1016/j.pcl.2019.09.002

2. Witherick J, Brady S. Update on muscledisease. *J Neurol.* 2018;265(7):1717-1725. doi:10.1007/s00415-018-8856-1
3. Shieh PB. Muscular dystrophies and other genetic myopathies. *Neurol Clin.* 2013;31(4):1009-1029. doi:10.1016/j.ncl.2013.04.004
4. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):79. doi:10.1186/s13023-017-0631-3
5. Mitsuhashi S, Kang PB. Update on the genetics of limb girdle muscular dystrophy. *Semin Pediatr Neurol.* 2012;19(4):211-218. doi:10.1016/j.spen.2012.09.008
6. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(10):955-962. doi:10.1080/14737175.2017.1364159
7. Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1321-1336. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00004-6
8. Lattig MW, Huggins AB, Marx DP, Giacometti JN. Clinical evaluation of blepharoptosis: distinguishing age-related ptosis from masquerade conditions. *Semin Plast Surg.* 2017;31(1):5-16. doi:10.1055/s-0037-1598188
9. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(8):759-764. doi:10.1111/jpc.12868
10. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482-491. doi:10.1016/j.nmd.2014.03.008