

Sünnetten Önce Duchenne Musküler Distrofisi Tanısı: Çok Erken Bir Tanı

Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy Before Circumcision: A Very Early Diagnosis

Serdar Ümit Sarıcı ©
Kübra Deretarla ©
Lütfiye İdil Emral ©
Çiçek Ceren ©
Hatice Ece Özütok ©
Demet Altun ©
Dilek Sarıcı ©

ÖZ

Duchenne Musküler Distrofisi (DMD), distrofin proteininin eksik veya kusurlu sentezinin neden olduğu X'e bağlı resesif bir bozukluktur. Etkilenmiş çocuklar doğumda ve erken sütçocukluğu döneminde nadiren semptomatiktirler ve tanı konması zordur hatta rastlantılara kalmıştır. Bu makalede, sünnet operasyonu öncesi rutin olarak yapılan genel anestezi hazırlıkları sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan ve etiyolojiye yönelik incelemede Duchenne musküler distrofisi tanısı konulmuş 5,5 aylık bir erkek olgu sunulmuş ve normal fizik muayene bulguları ile beraber herhangi bir nedenle karaciğer enzim yüksekliği saptanan küçük sütçocuklarında nadir görülen bu hastalığın da dikkate alınması ve daha ileri ve ayrıntılı tetkiklere girmeden önce serum CK düzeyinin ölçümü gibi basit biyokimyasal belirteçlerin hızlı ve kolay tanı koymada yararlı olacağına göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipertransaminazemi, kreatinin kinaz yüksekliği, Duchenne muskuler distrofi

ABSTRACT

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X linked recessive disorder caused by a deficient or defective synthesis of dystrophine protein. Children with DMD are rarely symptomatic at birth or in early infancy, and the diagnosis is extremely difficult to establish and even it is made by chance. In this article a 5.5-month-old infant in whom increases in liver function tests were detected in routine tests performed for general anesthesia and later diagnosed as Duchenne muscular dystrophy is presented. It has been emphasized that DMD, as a rare disease should be considered in etiological investigations in infants with elevations in liver function tests of any origin but with normal physical examination findings, and the utility of testing for simple biochemical markers such as creatinin kinase in establishing diagnosis before performing further detailed investigations should be kept in mind.

Keywords: Hypertransaminasemia, increase in creatinin kinase, Duchenne muscular dystrophy

Alındığı tarih: 05.04.2019
Kabul tarihi: 22.08.2019
Online Yayın tarihi: 06.12.2019

Serdar Ümit Sarıcı
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye
✉ susarici@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0363-6584

K. Deretarla 0000-0002-9478-1463
L. İ. Emral 0000-0002-3775-4215
Ç. Ceren 0000-0001-8235-0124
H. E. Özütok 0000-0002-6202-4740
D. Altun 0000-0003-4061-8510
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye

D. Sarıcı 0000-0002-7671-3010
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi
Ankara, Türkiye

GİRİŞ

Duchenne Musküler Distrofisi (DMD), distrofin proteininin eksik veya kusurlu sentezinin neden olduğu X'e bağlı resesif bir bozukluktur. DMD, en sık görülen musküler distrofi formudur. Görülme sıklığı 3,600 canlı doğumda birdir ⁽¹⁾. Bulgular genellikle oturma ve yürüme başladıktan sonra ortaya çıkar. Tanı koydurucu bulguları kaba motor gelişim basamaklarında gecikme şeklinde kendini gösterir. Hastanın oturduğu yerden kalkması sırasında ellerinden yardım alarak kendi üstüne tırmanır gibi yapması (Gowers belirtisi) bulgusu görülür. Etkilenmiş

çocuklar doğumda ve erken sütçocukluğu döneminde nadiren semptomatiktirler ve tanı konması zordur hatta rastlantılara kalmıştır ⁽²⁾. Bu makalede sünnet operasyonu öncesi rutin olarak yapılan genel anestezi hazırlıkları sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan ve etiyolojiye yönelik incelemede DMD tanısı konulmuş 5,5 aylık bir erkek olgu sunulmuş ve normal fizik muayene bulguları ile beraber herhangi bir nedenle karaciğer enzim yüksekliği saptanan küçük sütçocuklarında nadir görülen bu hastalığın da dikkate alınması gerekliliği vurgulanmıştır.



OLGU SUNUMU

Beş ay on altı günlük erkek hasta, sünnet öncesi genel anestezi hazırlıkları sırasında saptanan karaciğer fonksiyon testleri yüksekliğinin araştırılması amacıyla polikliniğimize başvurdu. Aktif yakınması olmayan hastanın fizik muayenesinde mental ve motor gelişimi yaşına uygun idi. Sistemik muayenesi normaldi. Özgeçmişinde idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle 3 aylıkken intramusküler olarak gentamisin tedavisi aldığı öğrenildi. Soygeçmişinde 3. ve 4. dereceden iki akrabasında kas hastalığı olduğu belirlendi.

Biyokimyasal tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri sırasıyla 263 U/L ve 108 U/L olarak belirlendi. Hipertransaminazemi etiyojisine yönelik tetkiklerden hepatit belirteçleri ve TORCH serolojisi negatif olarak saptandı, seruloplazmin: 8 mg/dl (5-18 mg/dl), alfa-1 antitripsin düzeyi: 95 mg/dl (80-210 mg/dl) olarak saptandı. Hipertransaminazemiye neden olabilecek kas hastalıkları açısından bakılan serum kreatinin kinaz (CK) düzeyi >8450 U/L idi. Bu CK yüksekliğini ve hastanın yaşı ile soygeçmişini dikkate alarak distrofin geni delesyonu/duplikasyonu taraması için kan örneği gönderildi. Analiz sonucunda DelE48-50 (ekzon 48-50 delesyonu) saptandı ve bu distrofin gen haritasına göre "nonsense" mutasyona yol açtığı için DMD tanısı düşünüldü.

TARTIŞMA

ALT ve AST gibi karaciğer enzimleri gerek ameliyat hazırlıklarında gerekse kontrol ve tarama amaçlı ayaktan ve yatan hasta muayenelerinde en sık istenen laboratuvar tetkiklerindedir. Bizim olgumuzda da sünnet öncesi yapılan ameliyat hazırlıklarında karaciğer enzim yüksekliği tesadüfen saptanmıştır.

Hipertransaminazemide ilk akla gelen odak karaciğer patolojileri olsa da daha az oranla görülen nedenlerden birisi de kas kaynaklı patolojilerdir. Kas patolojilerinde özellikle serum AST ve daha az oranda ALT yüksekliği yanı sıra daha spesifik bir kas hastalığı belirteci olan CK yüksekliği de görülür⁽³⁾. CK kas hücrelerinde bulunan bir enzim olduğu için serum CK düzeyi, kas hastalıkları tanısında özellikle de DMD'de

en değerli tarama testidir⁽⁴⁾. Kas hastalıklarında görülen hipertransaminazemi kas yıkımına bağlı olabileceği gibi⁽⁵⁾, kas dışı dokulardaki distrofin geni varlığı da bu enzimlerdeki artışa katkı sağlayabilir⁽⁶⁾. Distrofin proteininin yokluğu, kas hücresindeki bazal membran stabilizasyonunu bozar. Buna bağlı bazal lamina ve hücre iskeletindeki bozukluklar kas hücresinin fonksiyonunun bozulmasına ve hücreden dışarı kas hücre enzimlerinin kaçışına neden olur⁽⁷⁾. Yine mitokondriden zengin kas hücrelerinde, hücre fonksiyon gösteren AST ve ALT enzim değerleri de hücre harabiyetine bağlı olarak yükselir⁽⁴⁾.

Rastlantısal transaminaz yüksekliğiyle başvuran olgularda iyi alınan öyküdeki akraba evlilikleri veya akrabalarda kas hastalıklarının olması⁽⁸⁾, iyi bir fizik muayene ile saptanan kas-iskelet sistemi gelişim anormallikleri ve klinik şüphe ile saptanan hipertransaminazemiye eşlik edebilecek yüksek serum CK düzeyi, klinisyeni miyopatilere yönlendiren önemli ipuçlarıdır^(8,9). Ancak bazı olgu serilerinde, aile öyküsü, perinatal veya gelişimsel hikayeleri distrofinopatiler ile uyumsuz olduğu halde transaminaz ve CK yüksekliği saptandıktan sonra klinik kuşku ile distrofinopati tanısı alan olgulardan bahsedilmiştir⁽¹⁰⁾.

Olgumuzda da AST ve ALT'ye ilaveten CK yüksekliğinin saptanması ve eşzamanlı yapılan diğer tetkik sonuçlarının normal bulunması tanıya götürmüştür.

DMD'nin ilk klinik bulguları genellikle hastanın motor gelişim basamaklarında ve sıklıkla da yürümede gecikme şeklinde kendini gösterir. Kaba motor gelişim basamaklarında gecikmeler hastalığın geç süt çocukluğu döneminde bulgu vermesine neden olur^(2,11). Gowers belirtisi, gastrokinemius kasında psödohipertrofi gelişmesi, zeka geriliği ve kardiyomiyopati hastalığın diğer bulgularıdır. Zamanla hastalarda mevcut olan yürüme becerisinin kaybı görülür ve sonrasında da hastalık 20'li yaşlarda da ölümle sonuçlanır⁽¹¹⁾. Ölüm çoğu kez solunum yetmezliğinden, sıklıkla solunum yolu enfeksiyonu veya ilerleyici kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetmezliğinden kaynaklanır. Olgumuz çok erken süt çocukluğu döneminde tanı aldığı için tanı esnasında hastalıkla ilişkili muayene bulgusu saptanmadı. Bu denli erken tanı konmasının hem hastamızda zamanla ortaya çıkabilecek sorunların erken tanınmasına neden olacağı hem de

izlem ve tedavisinde kolaylıklar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çok erken sütçocukluğu döneminde muayenede eşlik eden majör motor gelişme geriliği gibi anormal muayene bulguları olmaksızın izole ve açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinde DMD gibi kas hastalıkları akla getirilmeli ve daha ileri ve ayrıntılı tetkiklere girmeden önce serum CK düzeyinin ölçümü gibi basit biyokimyasal belirteçlerin hızlı ve kolay tanı koymada yararlı olacağı dikkate alınmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Hasta Onamı: Olgunun makaledeki bilimsel sunumu için ebeveynlerden izin alınmıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest belonging to authors.

Informed Consent: Informed consent was taken from the parents for the scientific presentation of the case in the article.

KAYNAKLAR

1. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: A practice update. *Indian J Pediatr.* 2018;85:276-81. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2397-y>
2. Sarnat HB. Muscular dystrophies. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds. *Nelson's Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. pp 2060-7.
3. Zhu Y, Zhang H, Sun Y, Li Y, Deng L, Wen X, Wang H, Zhang C. Serum enzyme profiles differentiate five types of muscular dystrophy. *Dis Markers.* 2015;2015:543282. <https://doi.org/10.1155/2015/543282>
4. Uğraş M, Küçük Ö, Yıldırım CK, Vitriuel A. Musküler distrofi ve transaminazlar. *J Kartal TR.* 2014;25:187-90. <https://doi.org/10.5505/jkartaltr.2014.99705>
5. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Acad Med Singapore.* 2000;29:719-22.
6. Kohli R, Harris DC, Whittington PF. Relative elevations of serum alanine and aspartate aminotransferase in muscular dystrophy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:121-4. <https://doi.org/10.1097/01.WNO.0000161657.98895.97>
7. Ozawa E, Hagivara Y, Yoshido M. Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophia. *Mol Cell Biochem.* 1999;190:143-51. <https://doi.org/10.1023/A:1006974613418>
8. Demirçeken FG, Dereli E, Kuloğlu Z, Kansu A, Deda G, Girgin N. Serum aminotransferaz aktivite yüksekliğinin asemptomatik msküler distrofi tanısındaki önemi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2003;38:160-6.
9. Apa H, Kayserili E, Hızarcıoğlu M, Gülez P, Özsu E, Uran N, Diniz AG. Farklı başvuru nedenleri ile gelen ve rastlantısal transaminaz yüksekliği saptanan muskuler distrofilili olgularımız. *Tepecik Eđit Hast Derg.* 2007;17:45-9. <https://doi.org/10.5222/terh.2007.44538>
10. Allen NM, Ewer A, Nakou V, Konstantoulaki E, Wraige E, Gowda V, Jungbluth H. Unusual presentation of dystrophinopathies in childhood. *Pediatrics.* 2018;141(s5):e20172391. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2391>
11. Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2005;9:387-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2005.06.004>