

Aksiyon Miyoklonusu ve Renal Parankimal Hastalık Birlikteliği: Olgu sunumu

Action Myoclonus and Renal Parenchymal Disease: A Case Report



Dr. Kezban Aslan

Kezban ASLAN,¹ Miray ERDEM,¹ Emine BAĞIR,² Gülfiliz GÖNLÜŞEN,² Hacer BOZDEMİR¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana

Özet

Progresif miyoklonik epilepsiler, kötü prognozlu nadir hastalıklardan biridir. Bu yazıda, aksiyon miyoklonusu olan progresif miyoklonik epilepsili ve geç yaşta nefrotik sendrom tanısı almış genç bir hasta tanımlandı. Hasta akraba evliliğinden doğan ailenin beşinci çocuğuydu. Ailede nefrotik sendrom ya da böbrek yetersizliği tanılı bir yakını yoktu. Renal ince iğne biyopsisi kollabe glomerülopatinin olduğu fokal segmental glomerüloskleroz ile sonuçlandı. Hasta 25 yaşında nefrotik sendroma sekonder son evre böbrek yetersizliği sonrası yaşamını yitirdi.

Anahtar sözcükler: Aksiyon; miyoklonus; nefropati.

Summary

Progressive myoclonic epilepsies are a devastating group of rare disorders. The case of a young man who presented with a late-diagnosed nephrotic syndrome, progressive myoclonic seizures with action myoclonus, is described in the present report. He was the fifth child of a consanguineous marriage, and there was no familial history of nephrotic syndrome or end-stage renal failure. Renal biopsy showed focal segmental glomerulosclerosis with collapsing glomerulopathy. The patient died at 25 years of age in a context of end-stage renal function consistent with nephrotic syndrome.

Keywords: Action; myoclonus; nephropathy.

Giriş

Progresif miyoklonik epilepsi (PME), oldukça nadir görülen, hastada klinik olarak günlük yaşam aktivitesinde yıkım oluşturacak bulguların ortaya çıkmasına neden olan hastalıklardan biridir. Ana semptomu, istirahat halinde gözlenen ses, ışık veya dokunsal uyaranlar ile artış gösteren, aksiyon miyoklonusudur. Tanı için diğer nörolojik bulguların olması şart değildir. Jeneralize tonik klonik nöbet, progresif ataksi veya demans semptomları eşlik edebilir. Progresif miyoklonik epilepsilerin bir çoğu benzer semptomlara sahip olmakla birlikte genetik olarak heterojendir.

Aksiyon miyoklonusu-renal yetmezlik (AMRY) sendromu, PME içerisinde sınıflandırılmış olup renal yetmezlik ile bir-

likte giden oldukça nadir görülen formlardan biri olarak tanımlanmıştır.

Aksiyon miyoklonusu-renal yetmezlik sendromu ilk kez 1986 yılında Andermann ve ark. tarafından, Fransız kökenli Kanadalı bir ailede tanımlanmıştır.^[1] Daha sonra Badhwar ve ark.nın farklı ülkelerden 15 olguyu bildirmeleri ile bu konu hakkındaki bilgiler artmış ve sendroma açıklık getirilmiştir.^[2] Başlangıçta sadece Fransız kökenli Kanadalılar da görüldüğü vurgulansa da, ardı sıra tanımlanan diğer olgular ile bu sendromun daha geniş ve farklı etnik kökenli olgularda da olabileceği ön görülmüştür. Hastalık otozomal resesif geçişlidir.^[1-3]

Ağır aksiyon miyoklonusu ve ataksisi olan olgu nadir rastlanan AMRY sendromu nedeniyle sunuldu.

Geliş (Submitted): 19.05.2015

Kabul (Accepted): 05.08.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Kezban ASLAN

e-posta (e-mail): kezbanaslan@hotmail.com



Olgu Sunumu

Yirmi üç yaşında erkek hasta, konuşma bozukluğu, kol ve bacaklarda istemsiz kasılma, titreme ve dengesiz yürüme yakınması ile kliniğimize yatırıldı. Öyküsünden, ilk kez on sekiz yaşında nefrotik sendrom tanısı aldığı, bir yıl sonra jeneralize tonik klonik özellikle nöbetler geçirmeye başladığı, son iki yıldır kollarında ani irkilmeler ve titremelerin eklendiği öğrenildi. Jeneralize nöbet öncesinde her iki üst ekstremitede ani irkilmelerin ardından, jeneralize tonik klonik nöbet geçireceğini fark ettiği bildirildi. Özellikle el-kol ve bacaklarda titreme tarzında irkilme, sesinde titreme yakınmalarının artış göstermesi nedeni ile zamanla konuşma ve yürüme güçlüğünün eklendiği belirtildi. Tarif edilen nöbetleri nedeni ile dört yıl önce valproik asit başlandığı, zamanla dozunun artırıldığı ve farklı antiepileptik ilaçlar eklendiği öğrenildi. Hasta kliniğimize başvurduğunda son üç-dört aydır valproat 4500 mg/gün, lamotrigin 100 mg/gün ve klonazepam 6 mg/gün almaktaydı.

Nörolojik muayenede bilinci açık olan olguda ses ve çene tremoru gözlemlendi, göz dibi muayenesi normal ve gözler konverjanstan kaçıyordu, gözün sakkadik hareketleri sırasında nistagmus gözlemlendi. Motor sistem muayenesinde

güç kaybı yoktu, derin tendon refleksleri (DTR) alınıyor, patolojik refleks yoktu, serebellar testler iki taraflı anormaldi ve yüzeysel dokunma duyusu ile derin duyu normal olarak değerlendirildi. Hastanın kollarını 90 derece önde tutması istendiğinde kaba amplitüdü negatif miyoklonik irkilmeleri gözlemlendi. Öte yandan miyoklonilerin emosyonla artış gösterdiği görüldü. Gövde ataksisi nedeni ile tek başına mobilize olamadığı, ayakta durmaya çalıştığı sırada bacaklarda ve daha sonra gövdede ortaya çıkan salınımlar halinde miyoklonik tremorun olduğu gözlemlendi.

Laboratuvar incelemelerinde hastanın ilk yatışı ve daha sonraki yatışlarına ait minimal ve maksimal sonuçlar; açlık kan şekeri: 99–123 mg/dl, BUN: 35–47 mg/dL, AST: 45 U/L, ALT: 34 U/L, serum total protein: 3.1–5.5 g/dL, albümin: 1–2.2 g/dl, amonyak: 33 ug/ml kalsiyum: 7.1 mg/dl kreatinin: 1.88–3.38 mg/dl sedimantasyon: 12 mm/hr, 24 saatlik idrarda total protein düzeyi: 312 mg/dl, idrar protein değerleri: 3744–7176 mg/gün olarak belirlendi. Hastanın ilk başvurusundan itibaren proteinürisi, hipoalbuminemisi, hipoproteinemisi mevcuttu. Torasik, abdominopelvik tomografi görüntülemeleri ve ekokardiyografisi normaldi. Renal arter-ven renkli dopler incelemesinde iki taraflı renal parankimal hastalık lehine bulgular belirlendi.

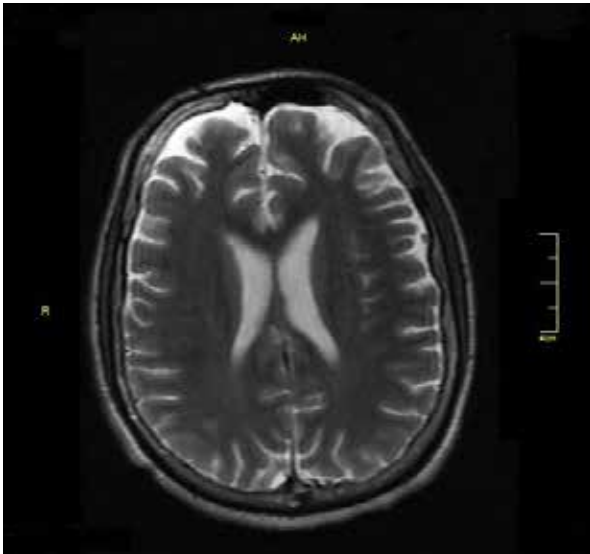


Şekil 1. Elektroensefalografi: Yavaş aktivitenin yer aldığı diffüz zemin ritmi düzensizliği.

Mitokondrial hastalık taramasında serum laktik asit, pürüvik asit, idrar ve kan aminoasit kromatografisi normal düzeyde bulundu. Cilt biyopsisinde lafora cisimciği belirlenmedi ve normal sınırlarda olduğu raporlandı. Kollojen doku ve vaskülit parametreleri (ANA, ani-DNA, ANCA profili, antifosfolipidler, antikardiyolipinler) negatifti. İlk elektroensefalografide (EEG) yavaş aktivitenin yer aldığı diffüz zemin ritmi düzensizliği (Şekil 1), manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) serebral atrofi (Şekil 2), EMG/ENG incelemesinde, üst ve alt ekstremitelerde incelenen kaslarda yaygın nörojenik değişiklikler ve dev ünitler, motor sinir iletimlerinde yavaşlama veya latans gecikmesi, F yanıtında gecikme/yitklik, H refleksinde gecikme saptandı.

Hastanın ikinci yatışında böbrek iğne biyopsisi yapıldı. Böbrek wedge biyopsi örneğinin mikroskopik incelemesinde intertisyumda hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu izlendi (Şekil 3, H-E x 100). 11-12 glomerülün ikisinde tam skleroz, diğer glomerül yumaklarında irileşme, mezengial matriks ve hücre artımı, bazal membran kalınlaşması ve bazı glomerüllerde fibrinoid nekroz görüldü (Şekil 4, H-E x 400). Direkt immünfloresan incelemede; IgM ile segmenter (+) ve C4 ile 2 glomerülden (+) boyanma izlenirken C3, IgG, IgA, C1q, kappa, lambda ve fibrinojende boyanma izlenmedi. Olgu bu morfolojik ve immünfloresan bulgular ile fokal segmenter nekrotizan glomerulonefrit olarak değerlendirildi.

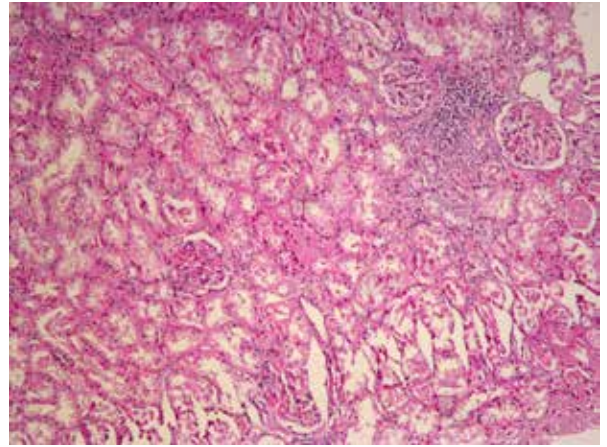
Hasta bu bulgular ile aksiyon miyoklonusu renal yetmezlik sendromu olarak tanındı. Sağaltımında ilk yatışı döneminde,



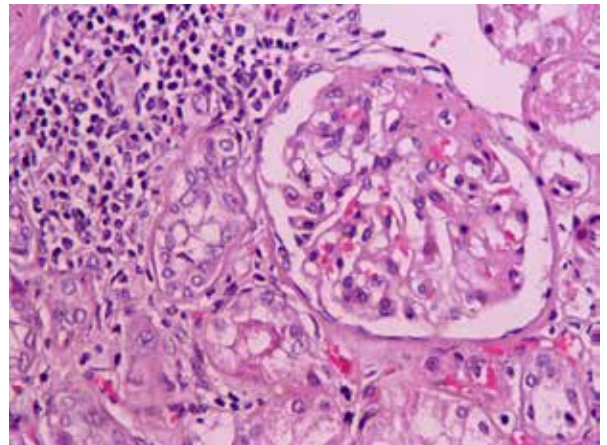
Şekil 2. Serebral manyetik rezonans görüntüleme: Serebral atrofi.

lamotrigin ve klonazepam kesildi, valproik asit dozu 1500 mg/gün'e düşüldü ve primidon 500 mg/gün ile miyoklonilerin belirgin şekilde azaldığı, kendi başına kısa mesafede mobilize olabildiği görüldü. İkinci yatışından ve böbrek ince iğne biyopsisinden sonra nefroloji kliniğinin önerileri doğrultusunda hastaya metilprednizolon 32 mg/gün başlandı.

Hasta ikinci kez taburcu edildikten sonra aralıklı olarak nöroloji ve nefroloji poliklinik kontrollerine alındı. Böbrek fonksiyonlarında bozulmanın artması üzerine birinci yılın sonunda endoksan tedavisi başlandı. Tanı konulduktan bir yıl sonra miyoklonik jerklerde ve atakside artış olması nedeni ile yatağa bağımlı hale geldi. İkinci yıl içinde bulundu-



Şekil 3. İnce iğne biyopsisi (H-E x 100). İntertisyumda hafif derecede iltihabi hücre infiltrasyonu, glomerül yumaklarında irileşme, mezengial matriks ve hücre artımı, bazal membran kalınlaşması ve bazı glomerüllerde fibrinoid nekroz.



Şekil 4. İnce iğne biyopsisi (H-E x 400). Glomerül yumaklarında irileşme, mezengial matriks ve hücre artımı, bazal membran kalınlaşması ve fibrinoid nekroz alanları.

ğu ilde genel durumda kötüleşme, aspirasyon pnömonisi tanıları ile yatırıldıktan sonra solunum yetersizliği, böbrek fonksiyon bozukluğunda artış gibi bulgular ile ventilatöre bağlandığı öğrenildi. Hasta ventilatöre bağlı şekilde hastanemize transfer edildi. Yoğun bakımda izlemi sırasında diyalize alındı, takiplerde kronik böbrek yetersizliği, aspirasyon pnömonisine sekonder septik tablo ile kaybedildi.

Tartışma

Progresif miyoklonik epilepsilerde genetik geçiş olduğu bilinmektedir, bazı formlarda ise sadece proteinüri saptanabildiği bildirilmiştir.^[3,4] Aksiyon miyoklonusu-renal yetmezlik sendromu, ikinci veya üçüncü dekatta ortaya çıkar. Otozomal resesif geçişli olan hastalıkta, nörolojik bulgular nefrolojik bulguların önüne geçerse doğru tanının konması daha uzun bir süre alır. Bu grup hastada renal tutulum öyküsü yok ise proteinüri veya renal fonksiyonlarda bozulmanın gösterilmiş olması gerekir.^[3] Hastalarda tremor ilk semptom olabilir. Tremor, etiyolojik olarak oldukça uzun bir listeye sahip olmakla birlikte, tanı kliniğın progresif olması, miyokloni ve ataksinin eşlik etmesi ile konulabilmektedir. Aksiyon miyoklonusu-renal yetmezlik sendromunda klinik bulgular bağımsız olarak böbrek yetersizliğine neden olan glomerülozleroz ve aksiyon miyoklonusuna neden olan santral sinir sistemi tutuluşu ile semptomlu olur. Bu semptomların ilerleyici formda olması progresif miyoklonik epilepsi (PME) veya progresif miyoklonik ataksi (PMA) ile sonuçlanmaktadır.^[5,6]

Aksiyon miyoklonusu-renal yetmezlik sendromu geni farklı iki çalışmada belirlenmiş ve SCARP2 geninde, lizozomal integral membran protein tip 2'de (LİMP-2) mutasyon olduğu gösterilmiştir.^[7,8]

Hastamızın öyküsünden 18 yaşında protein kaybettiren nefropati tanısı aldığı, nörolojik semptomların ise yaklaşık bir yıl sonra jeneralize tonik klonik vasıflı nöbetler şeklinde başladığı öğrenildi. Bununla birlikte sendromun tipik bulgularından olan tremorun üç yıl sonra başladığı ve gittikçe şiddetlendiği bu amaçla farklı ilaç kombinasyonlarını yüksek dozda kullandığı belirlendi. Hasta kliniğe yatırıldığında; başlangıçta yüksek dozda kullanmakta olduğu valproik asit önerilen doza indirildi ve lamotrigin kesildi. Başlangıçta oldukça yüksek düzeyde valproik asit almasına rağmen serum ilaç düzeyi normal sınırlarda bulundu. Bunun nedeninin kısmen proteine bağlanma oranı yüksek olan valproik asitin, protein kaybettiren nefropati döneminde böbrek yolu ile atılımı olduğu düşünüldü. Hastanın öyküsünden nöbetleri

başladıktan ve antiepileptik olarak valproik asit kullandıktan sonra tremorlarının başlaması, tremorun valproik asit kullanımına sekonder geliştiğini düşündürdü. Ancak, tremorun zamanla artış göstermesi, emosyon ve aksiyonla tetiklenmesi, ek nörolojik bulguların ortaya çıkarak progresyon göstermesi, klinik bulguların daha çok hastalığın progresif özelliğinden kaynaklandığı sonucuma varılmasına neden oldu. Bu amaçla antiepileptik ilaç sağaltımının düzenlendiği sırada, serebro-renal veya tremor ile birlikte giden serebro-hepatorenal sendroma neden olabilecek metabolik-sistemik hastalıklar araştırıldı. Özellikle hepatik kökenli olmak üzere serebral tutuluşla giden diğer sistemik hastalıklar dışlandı.

Öykü, muayene ve klinik bulgular ile hastada PMA veya PME tanıları tartışıldı. Hastanın daha önce böbrek hastalığı öyküsünün olması aksiyon miyoklonusu-renal yetmezlik sendromu düşünülmesine neden oldu. Böbrek iğne biyopsisi sonucunun segmental nekrotizan glomerüloz olarak gelmesi tanıyı destekledi. Aksiyon miyoklonusu-renal yetmezlik sendromu için spesifik bir tanı yöntemi yoktur. Bu nedenle, PME veya PMA kliniği olan hastalarda renal fonksiyonların ve klinik progresyonun takibi önemlidir.^[4,5] LİMP-2 enziminin lizozomal hidrolaz β-glukoserozidaz (GCase)'ın mebranlarda doğru şekilde tasnif olması için reseptör görevi gördüğü düşünülür ve Gaucher hastalarının bir çoğunda eksik olan enzim olduğu bilinmektedir. Santral ve/veya periferik sinir sisteminde glukoseramid birikimi sonucu biyokimyasal değerler bozulur. Hastada genetik inceleme yapılmadı, ancak bulguları klinik olarak PME lehine yorumladık.

Tanı bir kez konulduktan sonra antiepileptik ilaçlar ile miyoklonilerin ve nöbetlerin kontrol altına alınması yaşam kalitesini artırır. Hastada jeneralize tonik klonik nöbetler ve miyoklonileri kontrol etme üzere valproik asiti uygun dozda verdik, akabinde primidon başladık ve tedricen 500 mg/gün'e çıktık. İkinci yatışında klonazepam (4 mg/gün) sağaltıma eklendi. Bu sağaltım şekli ile hastanın daha iyi mobilize olabildiği, destek ile kısa mesafe yürüyebildiği belirlendi. Hastaların tedavisinde nöbetlerin kontrolü yanı sıra böbrek fonksiyonları açısından takibi, gerekirse diyaliz veya böbrek transplantasyonu gerekir ancak söz konusu işlemlerin nörolojik semptomların kontrolünde yararı olmakla birlikte nörolojik bulgular üzerinde rolünün olmadığı bilinmektedir.^[2,7] Hastamız tanı aldıktan yaklaşık iki yıl sonra nöbetlerde sıklıkla, bilinç bozukluğu ve böbrek fonksiyonlarında bozulma bulguları ile dahiliye yoğun bakıma yatırıldı. Takiplerde aspirasyon pnömonisi, septik tablo ile hasta kaybedildi.

Olgunun sunulma nedeni, epilepsi hastalarında nöbetlerin kontrol edilememesi ve yeni nörolojik semptomların eklenmesi durumunda, hastaların sistemik etkilenme açısından araştırılmasının önemini vurgulamaktır. Böylece, sendromik olarak sınıflandırılabilen hastaların prognozu hakkında ön görüşü oluşabilecek ve uygun tedavi daha erken dönemlerde düzenlenebilecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Andermann E, Andermann F, Carpenter S, Wolfe LS, Nelson R, Patry G, et al. Action myoclonus-renal failure syndrome: a previously unrecognized neurological disorder unmasked by advances in nephrology. *Adv Neurol* 1986;43:87–103.
2. Badhwar A, Berkovic SF, Dowling JP, Gonzales M, Narayanan S, Brodtmann A, et al. Action myoclonus-renal failure syndrome: characterization of a unique cerebro-renal disorder. *Brain* 2004;127(Pt 10):2173–82. [Crossref](#)
3. Vadlamudi L, Vears DF, Hughes A, Pedagogus E, Berkovic SF. Action myoclonus-renal failure syndrome: a cause for worsening tremor in young adults. *Neurology* 2006;67(7):1310–1. [Crossref](#)
4. Dibbens LM, Michelucci R, Gambardella A, Andermann F, Rubboli G, Bayly MA, et al. SCARB2 mutations in progressive myoclonus epilepsy (PME) without renal failure. *Ann Neurol* 2009;66(4):532–6. [Crossref](#)
5. Chaves J, Beirão I, Balreira A, Gaspar P, Caiola D, Sá-Miranda MC, et al. Progressive myoclonus epilepsy with nephropathy C1q due to SCARB2/LIMP-2 deficiency: clinical report of two siblings. *Seizure* 2011;20(9):738–40. [Crossref](#)
6. Rubboli G, Franceschetti S, Berkovic SF, Canafoglia L, Gambardella A, Dibbens LM, et al. Clinical and neurophysiologic features of progressive myoclonus epilepsy without renal failure caused by SCARB2 mutations. *Epilepsia* 2011;52(12):2356–63.
7. Balreira A, Gaspar P, Caiola D, Chaves J, Beirão I, Lima JL, et al. A nonsense mutation in the LIMP-2 gene associated with progressive myoclonic epilepsy and nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17(14):2238–43. [Crossref](#)
8. Gaspar P, Kallemeijn WW, Strijland A, Scheij S, Van Eijk M, Aten J, et al. Action myoclonus-renal failure syndrome: diagnostic applications of activity-based probes and lipid analysis. *J Lipid Res* 2014;55(1):138–45. [Crossref](#)
9. Balreira A, Gaspar P, Caiola D, Chaves J, Beirão I, Lima JL, et al. A nonsense mutation in the LIMP-2 gene associated with progressive myoclonic epilepsy and nephrotic syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17(14):2238–43. [Crossref](#)