



Nadir bir yapısal miyopati: Nemalin miyopatisi

A rare structural myopathy: Nemaline myopathy

Osman Yeşilbaş¹, Esra Şevketoğlu¹, Hasan Serdar Kıhtır¹, Melike Ersoy², Mey Talip Petmezci¹,
Canan Hasbal Akkuş³, Önder Şahin⁴, Serdar Ceylaner⁵

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Birimi, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

³Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İntergen Genetik Merkezi, Klinik Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Yeşilbaş O, Şevketoğlu E, Kıhtır HS, et al. A rare structural myopathy: Nemaline myopathy. Turk Pediatri Ars 2019; 54(1): 49–52.

Öz

Nemalin miyopatisi oldukça nadir görülen kalıtsal bir kas hastalığı olup kas liflerinde “rod”(nemalin) cisimciği birikimi ile tanımlanmaktadır. Hastalık altta yatan mutasyona ve mutasyonun kalıtım biçimine göre değişen ağırlıkta klinik gidişe sahiptir. Ağır şekillerinde olgular yutma ve solunum kaslarının etkilenmesi sonucu beslenme yetersizliği, aspirasyon pnömonisi ve solunum yetmezliği nedeni ile yenidoğan ya da süt çocukluğu döneminde kaybedilmektedir. Geç başlangıçlı hafif olgular yaşam kalitesini bozan yürüme-yutma zorluğu ve solunum sıkıntısı ile geç çocukluk ya da erişkin yaşta bulgu verebilmektedir. Hipotoni, pnömoni ve solunum sıkıntısı ile Çocuk Yoğun Bakım Birimi’nde izlenen iki buçuk aylık erkek bebeğe kas biyopsisi sonucu nemalin miyopatisi tanısı koyuldu. İleri moleküler inceleme sonucu hastalığın ikinci en sık nedeni olan “Skeletal Muscle α -Actin” (ACTA1) geninde heterozigot mutasyon saptandı. Yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar kas güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği ve yutma-yürüme güçlüğü varlığında yapısal miyopatiler içinde nemalin miyopatisi akılda bulundurulmalı, şüphelenilen olgulara kas biyopsisi ya/ya da genetik inceleme yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: ACTA1 geni, hipotoni, kas biyopsisi, nemalin miyopatisi, solunum yetmezliği

Abstract

Nemaline myopathy, which is characterized by the accumulation of “rod” bodies in muscle fibers is a very rare inherited muscle disease. According to the underlying mutation, the disease has varying severity of clinical outcomes. Patients with severe forms of the disease die because of hypotonia, feeding difficulties, aspiration pneumonia, and respiratory failure in the neonatal or infancy period. Mild forms of the disease present with walking-swallowing difficulties and respiratory distress in late childhood or adulthood. A two-and-a-half-month-old boy was monitored in our Pediatric Intensive Care Unit with hypotonia, pneumonia, and respiratory distress. Nemaline myopathy was diagnosed as the result of a muscle biopsy. An advanced molecular examination revealed heterozygous mutations in the skeletal muscle α -actin (ACTA1) gene, which is the second most common cause of this disease. Nemaline myopathy should be kept in mind in patients of all age groups with respiratory failure and walking difficulty secondary to muscle weakness.

Keywords: ACTA1 gene, hypotonia, muscle biopsy, nemaline myopathy, respiratory failure

Giriş

Nemalin miyopatisi (NM) kas liflerinde “rod” cisimciği birikimi ile tanımlanan nadir görülen kalıtsal bir kas hastalığıdır. Hastalığın sıklığının 1/50 000 olduğu ve tüm doğuştan miyopatilerin %17’sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (1). Hastalık altta yatan mutasyona göre değişen ağırlıkta klinik gidişe neden olup doğumdan iti-

baren belirtileri başlayan olgular ağır hipotoni, beslenme yetersizliği, aspirasyon pnömonisi ve solunum yetmezliği nedeni ile yenidoğan ya da süt çocukluğu döneminde kaybedilmektedir. Geç başlangıçlı hafif olgular yaşam kalitesini bozan yürüme-yutma güçlüğü, solunum kaslarında güçsüzlüğe bağlı olarak meydana gelen solunum sıkıntısı ile geç çocukluk ya da erişkin yaşta bulgu verebilmektedir (1, 2).

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Osman Yeşilbaş E-posta / E-mail: drosmanyesilbas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 25.05.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 27.12.2016

©Telif Hakkı 2019 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

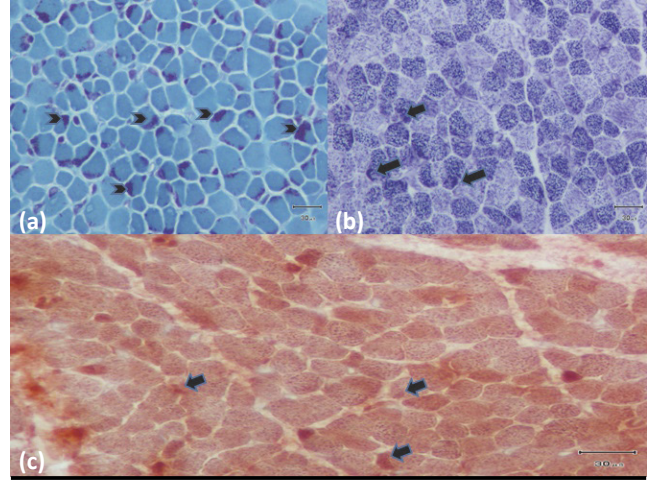
DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.4402

Bu makalede Çocuk Yoğun Bakım Birimi'nde (ÇYBB) hipotoni, pnömoni ve solunum sıkıntısı ile izlenen, kas biyopsisi ve genetik mutasyon incelemesi ile NM tanısı koyulan çocuk olgu nadir görülen bu kas hastalığına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

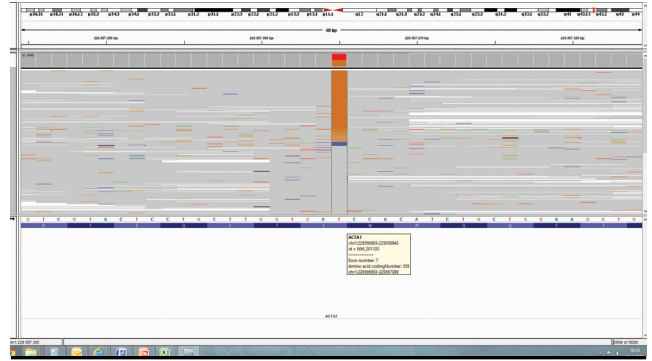
Olgu

Çocuk Servisi'nde hipotoni, pnömoni ve solunum sıkıntısı nedeniyle bir aydır yatmakta olan iki buçuk aylık erkek bebek, aynı yakınmalar ile ÇYBB'ye yatırıldı. Yirmi sekiz yaşında annenin ilk gebeliğinden 38. gebelik haftasında polihidramniyoz ve ilerlemeyen doğum eylemi nedeniyle sezaryen doğum ile 2 960 g ağırlığında doğduğu öğrenildi. Ebeveynleri arasında akraba evliliği yoktu. Annenin gebeliği sırasında bebek hareketlerinin oldukça az olduğu belirtildi. Fizik bakışında; boyu 59 cm (50. persantil), kilosu 4 550 gr (3–10. persantil), baş çevresi 38 cm (10–25. persantil) ölçüldü. Bilinci açık, etrafla ilgili, Glasgow Koma Skoru (GKS) 15 olan bebeğin vücut ısısı 37,2 °C, kalp tepe atımı 145/dak, solunum sayısı 62/dak ve kan basıncı 88/49 mmHg idi. Küçük çene, uzun yüz ve yüksek damağı içeren dismorfik bulgular ile belirgin hipotoni saptandı. Solunum sistemi bakışında iki taraflı krepitan ralleri olan olgunun diğer sistem bakıları normal saptandı. Tetkiklerinde solunumsal asidozu (pH: 7,09, pCO₂: 85 mmHg, HCO₃: 24 mmol/L) olan olgunun biyokimyasal ölçümleri transaminazlardaki hafif yükseklik (AST: 82 IU/L, ALT: 84 IU/L) dışında normaldi. Tam kan sayımında özellik saptanmayan olgunun enfeksiyon belirteçlerinden C-reaktif protein 0,53 mg/dL (0,01–0,5), prokalsitonin 0,48 ng/mL (<0,5) düzeyinde saptandı. Akciğer grafisinde sağ akciğerde yaygın infiltrasyonun olduğu görüldü. Entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanan olgunun almakta olduğu antibiyotikleri (damar içi ampisilin ve sefotaksim) damar içi vankomisin ve meropenem olarak değiştirildi.

İleri tetkiklerinde; kan laktat, amonyak, aminoasit, karnitin, açilkarnitin, çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri ile idrar organik asitlerinde özellik saptanmadı. Ekokardi-yografisi, göz dibi incelemesi ve kemik grafileri normaldi. Bronkoskopisinde hafif laringomalazi saptanan olgunun ter testi normal sınırlarda idi. Üst gastrointestinal endoskopisi normaldi. Beyin manyetik rezonans incelemesinde koroid pleksus kisti dışında özellik saptanmadı. Kromozom analizi, spinal kaslar atrofi gen incelemesi ve Prader-Willi sendromu açısından bakılan FISH incelemesi normal idi. Tüm bu sonuçlardan sonra yapılan kas biyopsisinin mikroskopik incelemesinde daha çok sarkolemmal bölgelerde olmak üzere "nemalin cisim" (Rod cisim) gözlemlendi (Şekil 1a–c). Olguya bu bulgu ile NM tanısı konuldu ve ileri moleküler inceleme planlandı. Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile yapılan "Skeletal Muscle α -Ac-



Şekil 1. (a) Kas biyopsisinde ışık mikroskopisinde gomori-trikrom ile tip 1 kas liflerinde daha belirgin olmak üzere her iki tip kas lifinde çap farkı, endomizyal bağ dokusunda artış, atrofik tip 1 kas liflerinde daha belirgin ve yoğun olmak üzere sitoplazma içi ve periferik yerleşimli koyu kırmızı-mavi renkli küçük çaplı tubuler yapılar "rod" (oklar). (b) Sitoplazma içi ve periferik yerleşimli koyu mavi renkli küçük çaplı tübüler yapılarla uyan alanlarda NADH-TR enzim histokimyasal boyamalarında etkinlik (oklar). (c) Sitoplazma içi ve periferik yerleşimli koyu kırmızı renkli küçük çaplı tübüler yapılarla uyan alanlarda COX enzim histokimyasal boyamalarında etkinlik izlenmektedir (oklar)



Şekil 2. Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile yapılan ACTA1 geni tüm gen dizi analizinde NM_001100.3: c.1075A>C (p.I359L) (heterozigot) mutasyonu

tin" (ACTA1) geni tüm gen dizi analizinde NM_001100.3: c.1075A>C (p.I359L) (heterozigot) mutasyonu saptandı (Şekil 2). Anne babanın hastalığa yönelik genetik incelemesi normal olarak sonuçlandı.

Çocuk Yoğun Bakım Birimi yatışı sırasında hipotonisi ve solunum gücündeki yetersizlik nedeniyle ekstübasyon hazırlık testlerini geçemeyen olguya yatışının 23. günü trakeostomi açıldı. Sonrasında ev ventilatöründe izlenen ve aile eğitimi verilen olgu yatışının 45. gününde ev ven-

tilatörü ile taburcu edildi. Olgumuz şu an 18 aylık olup yalnızca geceleri ev ventilatörüne bağlanmakta, gündüzleri oda havasında solunumu yeterli olmaktadır. Yardımla yürüyebilen olgu yutma güçlüğü nedeni ile nazogastrik sonda ile beslenmekte ve gastrostomi açılması planlanmaktadır. Yazılı hasta onamı bu olgu sunumu için hastanın ebeveyninden alınmıştır.

Tartışma

Nemalin miyopatisi ilk kez Shy ve ark. (3) tarafından 1963'te tanımlanmış kalıtsal bir miyopatidir. Yuvarlak şekilli, yapısal bir protein olan aktin, heliks şeklinde polimerize aktin filamentlerini oluşturur. Hücreye mekanik destek sağlar, hücrenin şeklini belirler, hücrenin hareket etmesine olanak sağlar. Nemalin miyopatisinde özellikle alfa-aktinin yapısı bozulur ve sarkomerin ince filamentinin çekirdek yapısı bozularak hücre içinde birikim ve işlev bozukluğuna yol açar (1).

Otozomal baskın (OB) ve otozomal çekinik (OÇ) kalıtsal tipleri bildirilmiştir. Sıklıkla yüz, aksiyel ve proksimal ekstremite kasları etkilenmektedir (1, 2, 4). Kas güçsüzlüğü, solunum sıkıntısı, beslenme-yutma sorunları, aspirasyon pnömonisi, hipotoni ile yüksek damak, retrognati, uzun ve ifadesiz yüz gibi dismorfik bulgular ile belirgindir (1, 2). Meydana gelen mutasyona ve kalıtım şekline göre altı tipe ayrılmaktadır. Ağır doğuştan (yenidoğan) şekli genellikle ilk bir yılda solunum yetmezliği nedeni ile ölümcül seyretmekte, tipik (hafif seyirli) doğuştan NM'de sıklıkla yenidoğan döneminde ya da yaşamın ilk bir yılı içinde ortaya çıkan güçsüzlük, hipotoni ve beslenme sorunları gelişmektedir. Hastalığın bu hafif doğuştan şeklinde kas güçsüzlüğü ve hipotoni ağır ve orta doğuştan şekline göre daha hafiftir. Yer çekimine karşı hareket var olup solunum kasları ya daha az tutulmakta ya da hastalığın ilerleyişi daha yavaş olmaktadır (1). Özellikle doğuştan NM tiplerinde etkilenen bebeğin annelerinin gebeliklerinde polihidramniyoz görülebilmektedir (4). Ebeveynleri akraba olmayan olgumuzun annesinde dizin ile uyumlu olarak polihidramniyoz, kendisinde ise uzun yüz ve yüksek damak vardı. Bir buçuk aylıktan itibaren ortaya çıkan ve yavaş ilerleyen beslenme-yutma sorunu, solunum sıkıntısı ve yer çekimine karşı hareket edebilmesi olgumuzda hafif doğuştan NM tipinin olduğunu düşündürmektedir.

Nemalin miyopati tanısı kas biyopsisi ve mutasyon incelemesi ile konulmaktadır (1–4). Kreatin kinaz düzeyi normal ya da hafif yüksektir. Elektromiyografi (EMG) normal ya da özellikle ilerleyen yaşlarda özgün olmayan miyopatik özellikler gösterebilmektedir. Çoğu zaman ilk aylarda EMG uygulanması teknik olarak zor olmaktadır (1, 4). Işık mikroskopisinde gomori-trikrom boyama ile özel-

likle sarkolemmal bölgenin altı ve nukleus etrafında daha yaygın olmak üzere “rod” cisimcikleri görülmektedir. Bu boyamada etkilenen çizgili kas lifleri mavi-yeşil renk boyanırken “rod” cisimcikleri kırmızı renk boyanmaktadır (1–4). Olgumuzun kreatin kinaz düzeyi normal saptanmış ve teknik zorluk nedeniyle EMG yapılamamıştır. Kas biyopsisinde ise modifiye gomori-trikrom boyama ile tip 1 kas liflerinde daha belirgin olmak üzere her iki tip kas lifinde çap farkı, endomizyal bağ dokusunda artış, atrofik tip 1 kas liflerinde daha belirgin ve yoğun olmak üzere sitoplazma içi ve periferik yerleşimli koyu kırmızı-mavi renkli küçük çaplı tubuler yapılar (“rod”) saptanmıştır (Şekil 1a). Sitoplazma içi ve periferik yerleşimli koyu kırmızı-mavi renkli küçük çaplı tübuler yapılara uyan alanlarda NADH-TR ve COX enzim histokimyasal boyamalarında etkinlik izlenmektedir (Şekil 1b, c).

Güncel dizin tarandığında NM hastalığına ACTA1, NEB, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2, KBTBD13, KLHL40, KLHL41 ve LMOD3 isimli 10 farklı gendeki mutasyonların neden olduğu bildirilmektedir. Bu mutasyonlardan en sık NEB, ikinci sıklıkta ise ACTA1 mutasyonu görülmektedir (1, 5). Hastalığın değişik şekillerindeki klinik bulguların birbirine benzerliğinin sık olması ve her olguda mutasyon incelemesinin mümkün olmaması nedeni ile genotipe göre fenotipi tahmin etmek zordur (1). Biz olgumuzda NM'de ikinci sıklıkta saptanan ve İlkowski ve ark. (6) tarafından ilk kez tanımlanan ACTA1 mutasyonunu saptadık (Şekil 2). Hem OB hem de OÇ olarak kalıtılabilen ACTA1 mutasyonu NM hastalığının %15–25'inde saptanmaktadır. Ağır ve ölümcül olguların %50'sinin sebebi olabildiği gibi geç çocukluk ve erişkin başlangıçlı hafif şekillerden de sorumlu olabileceği belirtilmektedir (1, 7). Olgumuzda heterozigot mutasyon gözlenmesi ve eşler arasında akrabalık olmaması nedeniyle yüksek olasılıkla OB şekil ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Anne ve babanın genetik incelemelerinde her iki eşte mutasyon bulunmaması bu değişikliğin de novo olduğunu düşündürmektedir. De novo mutasyonlar OB kalıtım gösteren hastalıklarda yaygın görülen mekanizmalardandır (8). Olgumuzda ikinci bir mutasyonun olmaması, mutasyonun sporadik ve heterozigot iken klinik vermesi OB olduğunu düşündürmektedir. Ebeveynlerden birinden kalıtılan derin intronik yerleşimli ya da kontrol edici bölgelerde bizim bulamadığımız ikinci bir mutasyon ile de novo mutasyonun ikinci alelde ortaya çıkmış olma ihtimali de söz konusudur. Nemalin miyopatisinde ACTA1 mutasyonunun tüm mutasyonlar içinde %25 oranında görülmesi yani yaklaşık 0,5/100 000 yaygınlıkta olması bu olasılığın çok düşük olduğunu göstermektedir (1, 8).

Hafif doğuştan NM ile uyumlu olduğunu düşündüğümüz olgumuzun 18 aylık klinik izleminde kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği ilerlememiştir. Ev ventilatörünü

sadece geceleri kullanmakta, gündüzleri oksijen desteğine gereksinim duymamakta ve kendi solunum gücü yeterli olmaktadır. Levesque ve ark. (9) olgumuz ile aynı klinik bulgular ile süt çocukluğu döneminde tanı alan ve ACTA1 mutasyonu saptanan kız olgunun altı yıllık izlemi sonucu kliniğinin olgumuza benzer şekilde hafiflediğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; hipotoni, solunum sıkıntısı, beslenme güçlüğü, dismorfik görünüm ve eklem anormallikleri gibi bulgulara sahip yenidoğan ve süt çocuklarının tanısında kreatin kinaz normal olsa bile kas biyopsisi düşünülmelidir. Olgumuzda saptanan NM, kas biyopsisi ya/ya da genetik incelemeler ile tanı konulabilen, yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar değişik derecelerde kas güçsüzlüğü ile seyreden nadir bir kas hastalığıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - O.Y., M.E.; Tasarım - Ö.Ş., S.C., O.Y.; Denetleme - E.Ş., H.S.K.; Kaynaklar - Ö.Ş., S.C.; Veri Toplanması ve İşlemesi - O.Y., E.Ş., H.S.K., C.H.A.; Analiz ve Yorum - E.Ş., H.S.K., M.E.; Literatür Taraması - O.Y., M.T.P., C.H.A.; Yazıyı Yazan - O.Y., E.Ş., H.S.K.; Eleştirel İnceleme - E.Ş., M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient's parent.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - O.Y., M.E.; Design - Ö.Ş., S.C., O.Y.; Supervision - E.Ş., H.S.K.; Funding - Ö.Ş., S.C.; Data Collection and/or Processing - O.Y., E.Ş., H.S.K., C.H.A.; Analysis and/or Interpretation - E.Ş., H.S.K., M.E.; Literature Review - O.Y., M.T.P., C.H.A.; Writing - O.Y.,

E.Ş., H.S.K.; Critical Review - E.Ş., M.E.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. North KN, Ryan MM. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, editors. Nemaline myopathy. GeneReviews. Seattle: University of Washington, Seattle; 2015.p.1993–2019.
2. Yin X, Pu CQ, Wang Q, Liu JX, Mao YL. Clinical and pathological features of patients with nemaline myopathy. Mol Med Rep 2014; 10: 175–82.
3. Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. Nemaline Myopathy. A New Congenital Myopathy. Brain 1963; 86: 793–810.
4. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. Ann Neurol 2001; 50: 312–20.
5. Nowak KJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Lamont PJ, Laing NG. Clinical utility gene card for: Nemaline myopathy - update 2015. Eur J Hum Genet 2015; 23.
6. Ilkovski B, Cooper ST, Nowak K, et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the muscle alpha-skeletal-actin gene. Am J Hum Genet 2001; 68: 1333–43.
7. Gineste C, Le Fur Y, Vilmen C, et al. Combined MRI and ³¹P-MRS investigations of the ACTA1(H40Y) mouse model of nemaline myopathy show impaired muscle function and altered energy metabolism. PLoS One 2013; 8: e61517.
8. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data- Orphanet Report Series, Rare Diseases collection. November 2016, Number 1: Diseases listed in alphabetical order. Available from: URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf.
9. Levesque L, Del Bigio MR, Krawitz S, Mhanni AA. A de novo dominant mutation in ACTA1 causing congenital nemaline myopathy associated with a milder phenotype: expanding the spectrum of dominant ACTA1 mutations. Neuromuscul Disord 2013; 23: 239–42.