

GEÇ BAŞLANGIÇLI MİYOPATİ (DİSFERLİNOPATİ): AİLE SUNUMU

Nilüfer ERDOĞMUŞ İNCE, M. Fevzi ÖZTEKİN, Neşe ÖZTEKİN

ÖZ:

Disferlin, iskelet kasında yer alan bir membran proteindir. Disferlin genindeki mutasyon sonucu disferlinopatiler olarak adlandırılan Miyoshi miyopatisi, Limb Girdle musküler distrofi 2B (LGMD 2B), distal anterior kompartman miyopatisi ve skapuloperoneal musküler distrofi görülür. Burada geç yasta başlayan ve miyopati tanısı alan 3 kardeşin klinik özellikleri sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler Disferlin, Disferlinopati, Distal Miyopati, Limb Girdle Musküler Distrofi, Miyoshi Miyopatisi.

LATE ONSET MYOPATHY (DYSFERLINOPATHY): A FAMILY PRESENTATION

Dysferlin is a membrane protein. Mutations in the dysferlin gene lead to Miyoshi myopathy, limb-girdle muscular dystrophy 2B, distal anterior compartment myopathy, and scapuloperoneal muscular dystrophy. Herein we describe the findings from a family with late onset myopathy who were diagnosed with dysferlinopathy.

Key words: Dysferlin, Dysferlinopathy, Distal Myopathy, Limb-Girdle Muscular Dystrophy, Miyoshi Myopathy.

GİRİŞ

Disferlin, iskelet kasının kalsiyum aracılı membran füzyonundan ve tamirinden sorumlu bir plazma membran proteindir. Disferlin genindeki mutasyonlar "disferlinopatiler" olarak adlandırılan bir grup hastalığa neden olmaktadır. Bugüne dek disferlinopatilerin dört tipi bildirilmiştir. Bunlar: Miyoshi miyopatisi (MM), Limb Girdle musküler distrofi 2B (LGMD 2B), distal anterior kompartman miyopatisi ve skapuloperoneal musküler distrofidir.¹ Disferlinopatiler otozomal resesif veya sporadik geçişlidir. Yavaş ilerleyici bir hastalık olup hastalar genellikle 30'lu yaşlara kadar bulgu vermeyebilir. Serum kreatin kinaz (CK) seviyesi normalin 20 katına kadar artabilir.^{2,3} Burada otozomal resesif geçişli ve nadir görülen geç başlangıçlı bir miyopati türü olan disferlinopatili bir ailenin bulguları sunulmaktadır.

OLGULAR

34 yaşında bayan hasta, son 2 yıldır alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde bilateral üst ve alt ekstremitelerde proksimallerinde MRC -5/5 ve ayak dorsifleksiyonunda MRC -5/5 motor gücünde, derin tendon reflekslerinde azalma ve Gowers bulgusu saptandı. Duyu muayenesinde herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Laboratuvar incelemesinde serum CK seviyesinde belirgin bir artış mevcuttu (CK=5626 U/L. Normal değer:26-140 U/L). Hastaya sinir iletim çalışması yapıldı. Sinir iletim çalışmasında; sağ median, ulnar, peroneal ve posterior tibial sinirlerde motor iletimleri, sağ median ve ulnar ile sağ ve sol sural sinirde duyu iletimleri normal olarak bulundu. İğne elektromiyografisinde (EMG) ise sağ tibialis anterior, vastus lateralis, deltoid ve abdüktör pollisis brevis kaslarında yaygın denervasyon ve miyopatik motor ünite potansiyelleri (MÜP) izlendi. Hastadan miyopati ön tanısı ile kas biyopsisi istendi. Kas biyopsisi hafif şiddette distrofik özellikler gösteren kas biyopsisi şeklinde değerlendirildi.

Hastamızın 28 yaşındaki kız kardeşinin de 2005 yılında, 6 yıl önce başlayan özellikle bacaklarda olan güçsüzlük yakınması ve miyopati ön tanısı ile servisimize yatırılıp incelenmişti. Hastanın geliş nörolojik muayenesinde bilateral üst ve alt ekstremitelerde proksimallerinde MRC -4/5 ve distallerde MRC +4/5 motor gücü ve Gowers bulgusu saptandı. Laboratuvar incelemesinde serum CK'sında belirgin bir artış mevcuttu (CK=6676 U/L. N:26-140 U/L). Sinir iletim çalışmaları normal olan hastanın yapılan iğne EMG'sinde sağ tibialis anterior, vastus lateralis, iliopsoas, deltoid ve abdüktör pollisis brevis kaslarında yaygın ve aktif miyopatik tutuluş tespit edilmişti. Kas biyopsisi önerilen hastanın biyopsi sonucu distrofik özellikler gösteren disferlinopati ile karakterize kas biyopsisi olarak yorumlandı.

Hastanın 36 yaşındaki ağabeyinde de 24 yaşında yürüme güçlüğü şikayeti başladığı ve giderek ilerleme gösterdiği, 2007 yılında

yapılan EMG'sinde yaygın ve aktif miyopatik tutuluş tespit edildiği, 2008 yılında kız kardeşine yapılan biyopsinin ardından yapılan kas biyopsisinin de disferlinopati olarak yorumlandığı mevcut belgelerden öğrenildi.

TARTIŞMA

Disferlin proteinini 230 kDa ağırlığında, iskelet kasının kalsiyum aracılı membran füzyonundan ve tamirinden sorumlu bir plazma membran proteini olup, kromozom 2p13 de lokalize olan DYSF geni tarafından kodlanmaktadır.⁴ Yapılan çalışmalarda DYSF geninde disferlinopatilere neden olabilecek 17 mutasyon tespit edilmiştir. Gen mutasyonları ile klinik fenotipler arası korelasyon açık olmayıp, başka faktörlerin de klinik fenotip üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir.⁵ Bu gendeki mutasyonlar sonucu disferlinopatiler olarak adlandırılan Miyoshi miyopatisi (MM), Limb Girdle musküler distrofi 2B (LGMD 2B), distal anterior kompartman miyopatisi ve skapuloperoneal musküler distrofi meydana gelmektedir. LGMD 2B de daha çok proksimal kas güçsüzlüğü görülürken, Miyoshi miyopatisi distal kas güçsüzlüğü ile prezente olmaktadır. Son dönemlerde distal anterior kompartman miyopatisi ve skapuloperoneal musküler distrofide de DYSF genindeki defekt gösterilmiş ve bu iki hastalık da "disferlinopati" grubuna dahil edilmiştir. Anterior kompartman tip disferlinopati, hızla progrese olur ve ağır proksimal güçsüzlük meydana gelir.⁶ Skapuloperoneal musküler distrofi ise bir Japon hastada tanımlanmıştır.

Tüm disferlinopatilerde serum CK seviyesi çok yüksek değerlerde bulunmaktadır (normalin 20 katı kadar). İğne EMG'de miyopatik değişiklikler tespit edilmekte, kas biyopsilerinde ise distrofik değişiklikler izlenmektedir. Disferlinopatiler genellikle otozomal resessif geçiş göstermektedirler. Ancak sporadik olgular da tanımlanmıştır.

Hastalık başlangıç yaşı genellikle geç ergenlik veya genç erişkin dönemdir. Hastalık progresyonu yavaş seyir göstermektedir. Hastalar 30'lu yaşlarda hala yardımsız pek çok işlerini kendileri yapabilmektedirler. Ancak disferlinopatilerden birisi olan Miyoshi miyopatisinde yaklaşık %15-20 olguda proksimal kas güçsüzlüğü erken dönemde olmakta ve hızlı bir hastalık progresyonu izlenmektedir. Bu nedenle bu olguların "distal-limb-girdle" tip musküler distrofi oldukları ileri sürülmektedir.⁵

Bizim burada sunduğumuz 3 kardeş de semptomlar, erişkin dönemde alt ekstremitelerden başlamıştı ve yavaş bir progresyon mevcuttu. Serum CK seviyeleri normalin 20 katına kadar artmıştı. Elektrofizyolojik incelemelerde her 3 hastada da yaygın ve aktif miyopatik bir tutuluş tespit edilmişti. Kas biyopsilerinde ise distrofik özellikler gösteren disferlinopati ile karakterize kas biyopsisi olarak bulunmuştu. Bütün bunlara ek olarak, kardeşlerin anne-babaları arasında I.derecede bir akrabalık olması nedeniyle de olgular, otozomal resessif geçiş gösteren disferlinopatili bir aile olarak sunulmuştur.

Disferlinopatili olgularda geç başlangıç, yüksek CK düzeyi ve proksimal kas tutulumunun da olması olguların zaman zaman polimiyozit olarak değerlendirilmesine sebep olmak-

tadır.¹ Polimiyozit, bilindiği gibi inflamatuvar miyopatilerden biri olup, proksimal ekstremiteler ve boyun kaslarında güçsüzlük ile kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır. Başlangıç yaşı genellikle 35 yaşından sonradır ve aile öyküsü çoğunlukla bulunmaz. Progresyon hızlıdır, haftalar ya da aylar içinde ilerler. Laboratuvar bulguları olarak serum CK düzeyinde normalin 10 katı veya daha fazla artış ve EMG de fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar ile küçük ve kısa süreli miyopatik MÜP'ler izlenir. Bu bulgularla miyopatik bir durum ortaya konduktan sonra kesin tanı için kas biyopsisi gereklidir. Kas biyopsisinde ise kas lifleri etrafında lenfosit infiltrasyonu görülür. Bu durumun tespiti polimiyoziti diğer miyopati nedenlerinden, özellikle de disferlinopatilerden kolaylıkla ayırabilmektedir.¹

Disferlinopatilerde hastalık seyri boyunca bir grup hastada overlap izlenebilmekte, bunun sonucunda güçsüzlük hem proksimal hem de distal kaslarda görülebilmektedir. Bizim olgularımızda da güçsüzlük alt ekstremiteler distallerinden başlamış, zamanla proksimallerde de tespit edilmiştir. Disferlinopatilerin bir özelliği de aynı ailede değişik klinik fenotiplerin ortaya çıkabilmesidir. Bu heterojenitenin izlenmesinde disferlinopati başka faktörlerin de rol oynaması gerektiği öne sürülmüş ancak tam olarak bu faktörler ortaya konamamıştır.^{4,5}

Disferlinopatilerde diğer sistem tutulumları örneğin; kardiyak tutuluş oldukça nadir görülmektedir. Bazı çalışmalarda kardiyak tutulumun olmadığı söylenirken, bazılarında dilate kardiyomiyopati olabileceği belirtilmektedir.² Bizim olgularımızda diğer sistem tutulumları tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; distal miyopatilerden olan disferlinopatiler, genellikle otozomal resessif geçiş gösterdikleri için nadir görülen bir grup hastalık olup, geç başlayan, yavaş progresyon gösteren ve aile öyküsü olan miyopati olgularında mutlaka akla getirilmelidir. Disferlinopatilerin geniş bir klinik spektrum gösterdikleri ve özellikle polimiyozitten ayrımının yapılmasının gereksiz tedavi yaklaşımlarını önlemede önemli olduğu unutulmamalıdır.

Yazışma Adresi: Nilüfer ERDOĞMUŞ İNCE

SB Ankara Dışkapı YBEA Hastanesi,

Nöroloji, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 596 28 13

E-mail: nince@gmail.com

KAYNAKLAR:

- 1) Çelik M, Ertaşoğlu H. Phenotypic Variation in Dysferlinopathy. J Neurol Sci [Turk] 2009; 26:18; 106-111.
- 2) Klinge L, Aboumoussa A, Eagle M, et al. New aspects on patients affected by dysferlin deficient muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Jun 14.
- 3) Nalini A, Gayathri N. Dysferlinopathy: a clinical and histopathological study of 28 patients from India. Neurol India 2008 Jul-Sep; 56(3): 379-385.

- 4) Klinge L, Dean AF, Kress W, et al. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromuscul Disord* 2008 Apr; 18(4): 288-290.
- 5) Ueyama H, Kumamoto T, Horinouchi H, et al. Clinical Heterogeneity in Dysferlinopathy. *Intern Med* 2002; 41(7): 532-536.
- 6) Illa I, Serrano-Munuera C, Gallardo E, et al. Distal Anterior Compartment Myopathy: A Dysferlin Mutation Causing a New Muscular Dystrophy Phenotype. *Ann Neurol* 2001; 49: 130-134.