

Yenidoğanda seyrek görülen bir hipotoni nedeni olan miyotübüler miyopati: iki vakanın takdimi

Fatma Narter¹, Zeynep İnce², Asuman Çoban², Piraye Serdaroğlu³, Gülay Can²

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü, ³Nöroloji Profesörü

SUMMARY: Narter F, İnce Z, Çoban A, Serdaroğlu P, Can G. (Department of Pediatrics, İstanbul University İstanbul Medical Faculty, İstanbul, Turkey). Myotubular myopathy, a rare cause of hypotonia in the newborn: report of two cases. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 266-269.

Myotubular myopathy, also known as centronuclear myopathy, is a congenital muscle disorder. Based on inheritance, different age of onset, severity of involvement and rapidity of progression, three major patterns have been described. X-linked myotubular myopathy is the most prevalent and severe type. Affected boys frequently die in the neonatal period due to respiratory failure. The characteristic muscle histopathologic finding is centrally positioned nuclei in most muscle fibers. To emphasize the importance of accurate diagnosis of the hypotonic newborn with respiratory distress, we present two cases, including one male and one female newborn, with generalized hypotonia, muscle weakness, and respiratory distress at birth diagnosed as myotubular myopathy by muscle biopsy.

Key words: newborn, respiratory distress, myotubular myopathy.

ÖZET: Sentronükleer miyopati olarak da bilinen miyotübüler miyopati konjenital bir kas hastalığıdır. Hastalığın kalıtımına göre klinik şiddeti, başlangıç yaşı ve prognozu farklı olan üç ana tipi vardır. En sık ve en ağır tipi X'e bağlı miyotübüler miyopatidir. Klasik ve ağır şekilde erkek hastalar sıklıkla yenidoğan döneminde solunum yetersizliği nedeniyle kaybedilir. Kas histopatolojisinde kas liflerinin çoğunluğunda santral yerleşimli çekirdek bulunması tipiktir. Bu yazıda jeneralize hipotoni, kas zayıflığı ve doğumda solunum sıkıntısı olan ve kas biyopsisi ile miyotübüler miyopati tanısı konulan biri erkek, diğeri kız iki yenidoğan, hipotonik ve solunum güçlüğü olan yenidoğanlarda uygun tanının önemini vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, solunum güçlüğü, miyotübüler miyopati.

Miyotübüler miyopati (sentronükleer miyopati) (MTM) neonatal hipotoni, kas zayıflığı ve solunum güçlüğü ile karakterize bir konjenital kas hastalığıdır. Tanı klasik olarak hipotonik yenidoğanda tipik kas biyopsi bulguları ile konulmaktadır. En ağır şekli X'e bağlı miyotübüler miyopati (XLMTM) olup bu vakalar sıklıkla solunum yetersizliği nedeniyle erken neonatal dönemde kaybedilirler¹⁻⁴. XLMTM'in nedeninin miyotübularin proteinini kodlayan Xq28 lokusundaki MTM1 genindeki mutasyonlar olduğu 1996 yılında bulunduktan sonra prenatal tanı mümkün olmuştur³.

Bu yazıda doğum sonrası solunum sıkıntısı bulguları ve hipotonisite ile gelip, biri postnatal 12. saatte, diğeri ise postnatal 21. günde kaybedilen

ve kas biyopsileri ile miyotübüler miyopati tanısı konulan iki vaka sunulmaktadır.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Gebeliğin 33. haftasında makat gelişi ve eski sezaryen endikasyonlarıyla sezaryen ile doğan erkek bebeğin siyanozu, ileri derecede hipotonisitesi ve bradikardisi vardı; Apgar skorları birinci ve beşinci dakikada 1 ve 3 idi. Spontan solunumun olmaması nedeniyle doğumhanede entübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı.

Hiç yaşayan çocuğu olmayan 32 yaşındaki annenin 11. gebeliği idi ve bu gebelik öncesinde sekiz düşüğü, ikide doğumu olmuştur.

Doğumlardan biri gebelik yaşı 33 haftalık erkek olup 3-4 saat sonra kaybedilirken; diğeri gebelik yaşı 34 hafta olup üçüncü günde kaybedilmişti. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Annenin tekrarlayan düşüklere nedeniyle yapılan incelemelerinde antitrombin III eksikliği saptanmış ve gebeliğin üçüncü ayından itibaren düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmıştı. Doğumdan bir hafta önce de polihidramniyoz saptanmıştı.

Bebeğin fizik muayenesinde vücut ağırlığı 2460 gr, boy 47 cm, baş çevresi 35.5 cm (>97. persentilin üzerinde), vücut ısısı 35.5°C (aksiller), kan basıncı 37/28 mmHg, genel durumu çok kötü idi, spontan hareketleri yoktu. Bilateral pitozu vardı ve göz hareketleri alınamadı. Sefal hematoma, yüz ve bacaklarda ekimoz, göbekten sızıntı tarzında kanama ve bilateral pes ekinovarus vardı. Akciğerler yüksek ventilasyon parametrelerine rağmen iyi havalanmıyordu. Kalpte III/VI dereceden sistolik üfürüm saptandı; yenidoğan refleksleri ve derin tendon refleksleri alınamıyordu. Testisleri skrotumda bilateral palpe edilemiyordu.

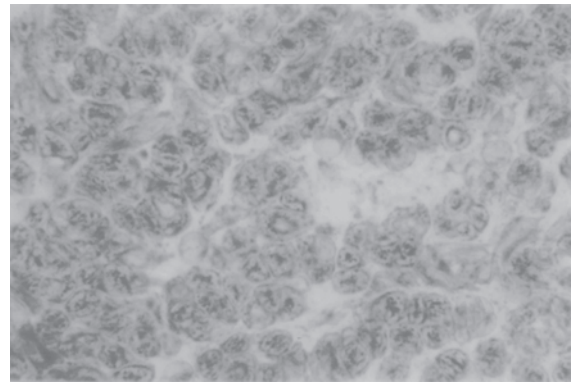
Kordon kan gazları normaldi, ancak postnatal hızla resüsite edilmesine rağmen yoğun bakım ünitesine alındığında bakılan kan gazında ağır mikst asidozu vardı (pH 6.88, pCO₂ 121 mmHg, HCO₃⁻ 10.8 mEq/L, BE-16 m Eq/L). Akciğer grafisinde buzlu cam görüntüsü vardı, kalp ve akciğer sınırları birbirinden ayıramıyordu, akciğer hacmi azalmıştı ve kostaları ince idi. En yüksek parametrelerle ventile edilmesine rağmen oksijen satürasyonu ancak %85'in üzerine çıkarılabildi. Sulfaktan, yoğun vazopressör destek, hacim genişletici ve sodyum bikarbonat verildi, erken sepsis şüphesi nedeniyle antibiyotik başlandı. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında hemoglobin 19.5 gr/dl, hematokrit %57, lökosit sayısı 37400/mm³, trombosit sayısı 122000/mm³; potasyum 6.6 mEq/L, fosfor 9.8 mg/dl, AST 214 U/L, CPK 358 U/L (N: 10-200 U/L), LDH: 1259 U/L (N: 125-765 U/L), CRP 1.2 mg/L, hemokültür steril idi. Diğer incelemelerden TORCHS, parvovirus serolojisi negatif idi. Kanamaya eğiliminden dolayı bakılan PT 27.2 sn (N:10.6-16.2), PT aktivitesi %32.6, INR 2.3, PTT: 53.5 sn (N:27.5-79.4) bulununca taze donmuş plazma verildi. Postnatal sekizinci saatte kardiyak arrest gelişen bebeğe, resüsite edildikten sonra aileden izin alınarak kas biyopsisi yapıldı. İki saat sonra yeniden kardiyak arrest gelişen bebek tekrar resüsite

edildi. Akciğer grafisinde sağda pnömotoraks saptanması üzerine acil iğne drenajı yapıldı ve toraks tüpü takıldı. Kranial ultrasonografide lateral ventriküllerde genişleme ve periventriküler ekojenite artışı; karın ultrasonografisinde böbrek parankiminde ekojenite artışı saptandı. Ancak bebek tüm destek tedavisine rağmen 12. saatte eksitus oldu.

Ailede benzer klinik tabloyla erken neonatal ölüm öyküsü, bu gebelikte polihidramniyoz, makat gelişimi ve pes ekinovarus gibi fetal hipotoniye düşündürülen bulguların olması ve postnatal klinik seyir nedeniyle konjenital miyopati düşünülerek alınan kas biyopsisinde miyotübüler miyopati ile uyumlu bulgular saptandı. Bu bulgular Hematoksilin-eozin (HE), Modifiye Gomori Trikrom (MGT), Periodic Acid Schiff (PAS), Süksinik Dehidrogenaz (SDH), Sitokrom Oksidaz (COX), NADH-tetrazolyum redüktaz (NADH-TR) ve Oil-red-O (ORO) ile boyalı frozen kesitlerde bütün kas liflerinin normalden küçük çaplı ve yuvarlak olması, çekirdeklerin merkezi konumda, normalden büyük ve dismorfik olması ve oksidatif enzimlerle merkezi solukluk çevresinde yoğunlaşma göstermesi (halo) idi (Şekil 1). Kesitlere, teknik nedenle ATP'az enzim histokimyası uygulanamadı. Sitogenetik incelemede kromozomlarda sayısal ve yapısal anomali saptanmadı. MTM1 mutasyonunun incelenmesi için yurtdışına kan örneği gönderildi.

Vaka 2

Gebeliğin 39. haftasında eski sezaryen endikasyonu ile sezaryen ile doğan kız hastanın doğduğunda spontan solunumu yoktu. Balonmaske ile bir dakika ventilasyonundan sonra



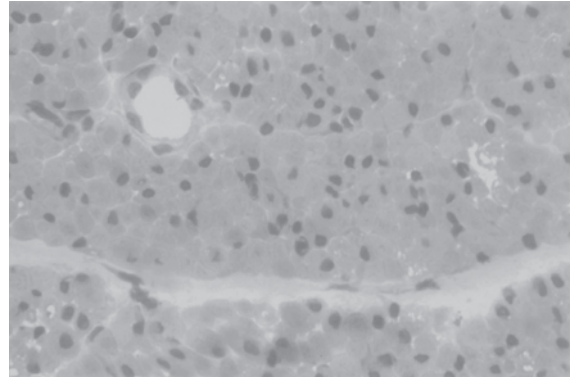
Şekil 1. Vaka 1'in kas biyopsisi: oksidatif enzim boyaları ile birçok lif içinde merkezi soluk alanın çevresinde yoğunluk ('halo' görüntüsü) (NADH-TR).

spontan solunumu başladı. Apgar skorları birinci ve beşinci dakikada 7 ve 8 olup hipotonikti, yenidoğan refleksleri depreseydi, kordon kan gazları normaldi. İzlemi sırasında, postnatal üçüncü saatinde solunumunun bozulması üzerine entübe edilerek mekanik ventilasyona başlandı.

Birinci derece akraba evliliği olan 40 yaşındaki anne ve 50 yaşındaki babanın dördüncü çocuklarıydı. İlk çocuk kız, postnatal ikinci günde solunum sıkıntısı ve pnömoni nedeniyle kaybedilmiş; ikinci çocuk erkek ve sağlıklı; hidrosefalisi olan üçüncü çocuk kız, postnatal ikinci günde kaybedilmiş.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 2840 gr, boy 48 cm, baş çevresi 35.5 cm (>97. persentilin üzerinde), vücut ısısı 36.2°C (aksiller), kan basıncı 42/24 mmHg, genel durumu orta idi, belirgin hipotonisite vardı ve kurbağa pozisyonunda yatıyordu. İnce çene ve yüksek damak yapısı vardı. Yenidoğan refleksleri ve derin tendon refleksleri alınamıyordu. Ptozis ve oftalmopleji yoktu. Postnatal üçüncü saatindeki kan gazında respiratuar asidozu vardı (pH 7.07, pCO₂ 87.7 mmHg, HCO₃⁻ 16.9 mEq/L, BE -4.2 mEq/L). Akciğer grafisinde akciğer hacmi azalmıştı ve kostaları çok ince idi. Enfeksiyon göstergeleri alınarak antibiyotik başlandı. Hemoglobün 19.6 gr/dl, hematokrit %60.2, lökosit sayısı 28900/mm³, trombosit sayısı 135000/mm³, CRP 0.6 mg/dl, hemokültür steril; AST 176 U/L, CPK 280 U/L (N: 10-200 U/L) idi. Mekanik ventilatörde minimal parametrelerle izlenirken postnatal ikinci günde solda pnömotoraks saptandı, göğüs tüpü takıldı, üç gün sonra göğüs tüpü çıkarıldı, postnatal 12. günde de ventilatörden ayrıldı.

Hastada belirgin hipotonisite, miyopatik yüz görünümü ve yutma disfonksiyonunun olması, bu bulgulara konvülsiyonun eşlik etmemesi, Moro refleksinin alınmaması daha çok periferik hipotonisiteyi düşündürdüğünden postnatal beşinci günde kas biyopsisi alındı. Kas biyopsisinin HE, MGT, PAS, SDH, COX, NADH ve Oil-Red-O ile boyalı frozen kesitlerinde tümü yuvarlak şekilli olan kas lifleri arasında yaygın ve belirgin çap farkı vardı. Çok sayıda kas lifi içinde çekirdeklerin santral lokalizasyonda ve normalden çok büyük olması ve şekil bozukluğu göstermesi nedeniyle hastada miyotübüler miyopati olduğu düşünüldü (Şekil 2). Kranial ultrasonografide özellik saptanmadı. Postnatal 22. günde solunumun tekrar bozulmasıyla



Şekil 2. Vaka 2'nin kas biyopsisi: tümü yuvarlak olan kas lifleri arasında çap farkı, bazı liflerde iri, dismorfik internal nükleuslar (HE).

kardiyopulmoner arrest gelişen bebek resüsite edildi, mekanik ventilasyona başlandı, ancak 16 saat sonra eksitus oldu. Sitogenetik incelemede kromozomlarda sayısal ve yapısal anomali saptanmadı. MTM1 mutasyonunun incelenmesi için yurtdışına kan örneği gönderildi.

Her iki hastanın biyopsileri İstanbul Tıp Fakültesi Nöromusküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarında işlenmiş ve değerlendirilmiştir.

Tartışma

Miyotübüler miyopati seyrek görülen bir konjenital miyopati olup; başlangıç yaşı, hastalığın ağırlığı ve prognozu farklı olan üç klinik şekli vardır: X'e bağlı resesif, otozomal resesif ve otozomal dominant. Bazı araştırmacılar otozomal şekil için "sentronükleer miyopati" terimini kullanmayı tercih etmektedir⁵. Otozomal dominant şekli geç başlangıçlıdır ve XLMTM'ye göre daha hafif seyirlidir. Otozomal resesif şekli ise geç ya da erken başlangıçlı olabilir ve hastalığın ağırlığı diğer iki şeklin arasındadır^{5,6}.

En ağır şekli XLMTM (miyotübüler miyopati tip 1: MTM1) olup, Xq28'de lokalize MTM1 genindeki mutasyon sonucu gelişir³. Bu genin şimdiye kadar 196 farklı mutasyonu bildirilmiştir⁷. XLMTM'li kişilerin %80-85'inde mutasyon tespit edilebilir. Taşıyıcı kadınlar genellikle asemptomattır veya sadece hafif güçsüzlük gösterirler. Ancak son yıllarda X inaktivasyon paterni nedeniyle semptom veren kız hastalar da bildirilmektedir⁸. MTM1 geninin 1996 yılında izolasyonu ile birlikte bu mutasyonu taşıyan ve çok daha hafif fenotipik

özellikleri olan bazı erkek hastalar saptanmış, bu fenotiplere göre ağır (klasik), orta ve hafif olmak üzere üç grup tanımlamıştır⁹.

Klasik ağır neonatal bulgu verenlerde polihidramniyoz ve azalmış fetal hareket siktir. Tüm vakalarda ağır hipotoni ve %80 sıklıkla doğumda entübasyon ve solunum desteği ihtiyacı olur^{3,9}. Bildirilen vakaların çoğu fatal seyretmiş; üç saat ile üç yıl (ortalama 4.8 ay) arasında değişen sürelerde solunum veya kardiyak yetersizlikten eksitus olmuşlardır. Prognoz kötü olmasına rağmen ABD'deki serilerde vakaların %64'ü trakeostomi ve ventilatör desteği ile en az bir yaşına kadar yaşamışlar; bunların %60'ında 24 saat/gün, %20'sinde 8-18 saat/gün ventilatör desteği ihtiyacı olmuş, %20'sinde ise ventilatör desteği ihtiyacı olmamış ya da hiç ventilatöre bağlanmamışlardır⁹. Avrupa'da izlemde yaşam süresinin daha kısa olması izlem ve destek tedavideki farklılıklara bağlanmıştır⁹.

Tipik miyopatik yüz (%45-55), fasiyal parezi, oftalmopleji, zayıf ağlama, yutma güçlüğü, boy ve baş çevresinin 90. persentilin üzerinde olması, derin tendon reflekslerinin yokluğu (%45-60), kriptorşidizm (%29-43), prematüre doğum, uzun el ve ayak parmakları (>%50), pes ekinovarus (%30-52) görülebilen diğer bulgulardır^{5,9}. Aile öyküsünde sıklıkla ölü doğum ve düşük öyküsü vardır⁵. İlk vakamızın annesinin sekiz spontan düşüğü vardı. Ağır solunum yetersizliği nedeniyle erken neonatal ölüm görülen bu vakamızın, göreceli makrocefali, kriptorşidizm, uzun parmak ve pes ekinovarusu ile miyotübüler miyopatiler içinde XLMTM ile uyumlu olabileceği düşünüldü. Otozomal resesif geçiş gösteren ailelerde ve bazı sporadik hastalarda üç alt grup bildirilmiştir oftalmoparezili erken başlangıçlı, oftalmoparezisiz erken başlangıçlı ve oftalmoparezisiz geç başlangıçlı¹⁰. İkinci vakamızın kız olması ve ailenin ilk kız çocuklarının da solunum güçlüğü ile erken neonatal dönemde ölümü otozomal resesif geçişli MTM'in erken başlangıçlı oftalmoparezisiz alt tipini düşündürmektedir. X inaktivasyon paterni sonucunda semptom veren kız cinsiyet de bildirilmekte⁸; ancak vakamızda sağlıklı bir erkek kardeş varken iki kız kardeşte birden X inaktivasyonu ile hastalık gelişmesi çok düşük bir olasılıktır.

Miyotübüler miyopatide tanı kas biyopsisi ve genetik inceleme ile konur. Kasın histolojik incelemesi vakalarımızda gösterildiği gibi tipiktir. Küçük kas fibrillerinde santral

yerleşmiş immatür çekirdek ve santral bölgedeki çekirdek etrafında mitokondri agregasyonu, miyofibril olmamasından dolayı oksidatif enzim boyaları ile merkezi solukluk ve/veya yoğunluk gösterilir. Görünüm "halo" olarak değerlendirilir (Şekil 1)^{1,5,10}. Miyotüp görünümü kas fibrilinin morfogenezinde duraklama olduğunu göstermektedir⁵. Kas biyopsisinin histolojik incelemesinde otozomal ve X geçişli formlar arasında belirgin morfolojik farklılık bulunmamaktadır⁵. Moleküler testlerden ise aile öyküsü olmayan MTM1'li erkeklerin tanısında, taşıyıcı tespitinde ve prenatal tanıda yararlanılır⁹. Hipotoni ve solunum güçlüğü olan yenidoğanlarda iyi bir antenatal ve postnatal öykünün alınması, fizik muayene bulguları ile birlikte ender görülen konjenital miyopatilerin erken tanınmasını ve ailelerine de genetik danışma olanağı verilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S, et al. Characterization of MTM1 mutations in 31 Japanese families with myotubular myopathy, including a patient carrying 240 kb deletion in Xq28 without male hypogonadism. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 245-252.
2. Briancala V, Caron O, Gallati S, et al. Characterizations of mutations in 77 patients with X-linked myotubular myopathy, including a family with a very mild phenotype. *Hum Genet* 2003; 112: 135-142.
3. Guiraud-Chaumeil C, Laporte J, Mandel JL, Warter JM. Myotubular myopathy. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 960-964.
4. Hane BG, Rogers RC, Schwartz CE. Germline mosaism in X-linked myotubular myopathy. *Clin Genet* 1999; 56: 77-81.
5. Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F, et al. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant and autosomal recessive forms and present state of DNA. *J Med Genet* 1995; 32: 673-679.
6. Jeannot PY, Bassez G, Eymard B, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy. *Neurology* 2004; 62: 1484-1490.
7. Bertini E, Biancalana V, Bolino A, et al. 11th ENMC International Workshop on Advances in Myotubular Myopathy. 26-28 September 2003, Naarden, The Netherlands (5th Workshop of the International Consortium on Myotubular Myopathy). *Neuromuscular Disorders* 2004; 14: 387-396.
8. Kristiansen M, Knudsen GP, Taner SM, et al. X-inactivation patterns in carriers of X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 468-471.
9. Das S, Herman GE. X-linked myotubular myopathy. *Gene Reviews* 2004; www.genetests.org.
10. Al-Ruwaishid A, Vajsar J, Tein I, Benson L, Jay V. Centronuclear myopathy and cardiomyopathy requiring heart transplant. *Brain Dev* 2003; 25: 62-66.