

Santral kor hastalığı: Olgu sunumu

Central core disease: A case report

Bülent KURT¹, Ümit Hıdır ULAŞ², Ayhan ÖZCAN¹, Zeki ODABAŞI²

GATA Patoloji Anabilim Dalı¹, GATA Nöroloji Anabilim Dalı², ANKARA

ÖZET

Santral kor hastalığı, konjenital miyopatiler grubunda yer alır ve nadir görülen bir nöromusküler hastalıktır. Yirmi bir yaşında erkek hasta, GATA Nöroloji Anabilim Dalı'na güçsüzlük şikayetiyle müracaat etmiştir. Fizik muayene, elektrofizyolojik incelemeler ve laboratuvar bulguları miyopati düşündürmüştü ve kas biyopsisi yapılmıştır. Modifiye Gomori Trikrom ve Nikotinamid Adenin Dinükleotit Tetrazolium Redüktaz boyalı kesitlerde kas liflerinde merkezi yerleşimli halka şekilli alanlar izlenmiştir. Hastaya santral kor hastalığı tanısı konulmuştur. Santral kor hastalığı olan hastaların malign hipertermi gelişimine yatkınlığı bilinmektedir. Santral kor hastalığı tanısı, özel kas laboratuvarı ekipmanları gerektirir. Malign hipertermi hayatı tehdit edilebileceğinden tanı koymak önemlidir.

Anahtar sözcükler: Santral kor hastalığı, NADH-TR, SDH

ABSTRACT

Central core disease is a member of congenital myopathies and a rare neuromuscular disease. Twenty-one year old male has applied with weakness to Gulhane Military Medical Academy, Department of Neurology. Physical examination, electrophysiological observation and laboratory findings are interpreted as myopathy and muscle biopsy has been made. In slides with stained modified Gomori Tricrome and Nicotinamide Adenine Dinucleotide Tetrazolium Redutase, centrally localized, ring shaped areas in muscle fibres have been seen. The patient has been diagnosed as central core disease. It is known that patient with central core disease prone to malignant hyperthermia. Diagnosis of central core disease is required special muscle laboratory equipment. Diagnosis is important because malignant hyperthermia may be fatal.

Key words: Central core disease, NADH-TR, SDH

GİRİŞ

Santral kor hastalığı (SKH) konjenital miyopatiler grubunda yer alan bir nöromusküler hastalıktır. İlk olarak nonprogressif güçsüzlük ve konjenital hipotoni bulguları izlenen bir ailede tanımlanmıştır (1). Hastalığa bu isim, mitokondri boyları olan Süksinik Dehidrogenaz (SDH) ve NADH-TR boyamalarında, kas liflerinin merkezi alanlarında, yuvarlak-oval şekilli hipoaktif alanların bulunması nedeniyle verilmiştir. Konjenital miyopatiler yaklaşık 100000'de 6 oranında görülmekte olup, SKH'nın sıklığı hakkında net bir bilgi yoktur. Hastalık doğumla

birlikte gelen hipotoni ile başlar ve motor gelişim defekti ile devam eder. Oldukça nadir görülmesi nedeni ile klinik olarak başka hastalıklarla karıştırılabilir. Tanı konulması, hastaların malign hipertermiye yatkınlıkları nedeni ile önemlidir. Tanı koymak, özel kas hastalıkları ekipmanlarına sahip olan bir patoloji laboratuvarında mümkündür. Bu olgu sunumunda, çocukluk çağından bu yana motor gelişim geriliği tanımlayan bir SKH olgusu tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

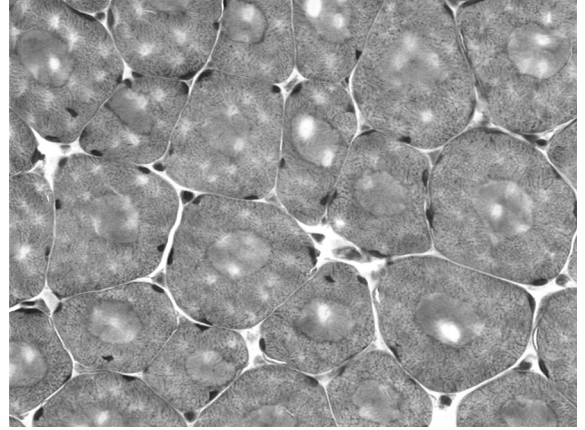
Yirmi bir yaşında erkek hasta GATA Nöroloji Anabilim Dalı'na güçsüzlük, oturduğu yerden kalkamama, ağır yük kaldıramama, merdiven çıkamama, koşamama şikayetleriyle

başvurmuştur. Öyküsünden bu yakınmalarının, çocukluk çağından bu yana olduğu ve yavaş yavaş ilerleyerek belirginleştiği anlaşılmaktadır. Aynı yaş grubu ile karşılaştırıldığında, her yaş için motor gelişim geriliği tanımlamaktadır. Aşıl tendon kısalığı nedeniyle 16 yaşında opere edildiğini belirtmekte ve operasyon sırasında veya post operatif dönemde bir patoloji tanımlamamaktadır.

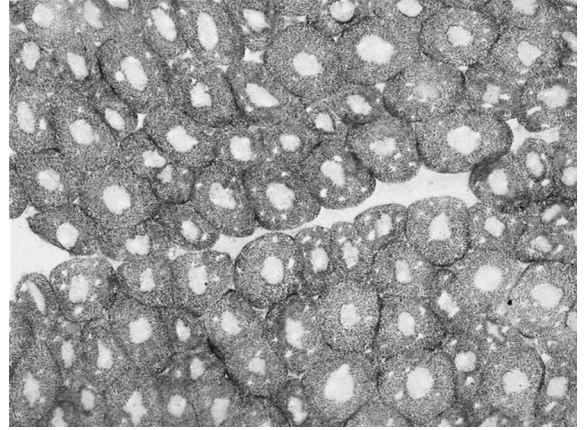
Nörolojik muayenede kraniyal sinirler ve ekstraoküler kas muayenesi normal olup, alt ekstremitte proksimal kaslarında üst ekstremitte kaslarına göre daha belirgin olmak üzere, güçsüzlük saptanmıştır. Derin tendon refleksleri hi-poaktif olup patolojik refleks görülmemiştir.

İğne EMG incelemesinde, özellikle proksimal kaslarda daha belirgin erken interferans paterni, yer yer kısa süreli ve polifazik “motor unit” potansiyeller (MUP) izlenmiş olup, sinir ileti incelemeleri normal olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular miyopati ile uyumlu olarak yorumlanmıştır. Laboratuvar incelemelerinde kreatin fosfokinaz seviyeleri ile karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olarak saptanmıştır. Klinik muayenesi ve EMG incelemesi miyopatiyle uyumlu bulunan hastanın mevcut kas patolojisini tanımlamak amacıyla vastus lateralis kasından biyopsi yapılmıştır.

Örnek patoloji bölümüne taze olarak kabul edilmiştir. Soğutulmuş izopentan içinde sıvı azota daldırılarak dondurulmuş ve örneklerden 8 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler, histokimyasal yöntemle, Hematoksilen-eozin (HE), mGT, “Periodic acid-Schiff” (PAS), oil red O (ORO), SDH ve NADH-TR ile boyanmıştır. HE, mGT, PAS ve ORO boyalı kesitlerde, çoğunlukla kas liflerinin ortasında, az sayıda kas lifinde ise daha periferik yerleşimli halka şeklindeki bir yapının varlığı dikkat çekmiştir (Resim 1). Bu halka şeklindeki yapının, mitokondrileri işaretleyen boyalar ile (SDH ve NADH-TR) reaktivite göstermediği saptanmıştır (Resim 2). Bu klinik ve patolojik verilerle olguya, santral kor hastalığı tanısı konulmuştur.



Resim 1. Kas liflerinin ortasında halka şeklinde yapı (mGT x100).



Resim 2. Kas liflerinde, NADH-TR boyamasında reaktivite göstermeyen santral yerleşimli korlar (NADH x50).

TARTIŞMA

Santral kor hastalığı ilk kez 1956 yılında, Magee ve Shy tarafından, doğumla birlikte başlayan güçsüzlük ve hipotoni şikayetleri olan bir ailenin beş üyesinde tanımlanmıştır (1). Santral kor tanımı ise, 1958 yılında Greenfield ve ark.’ları tarafından, bu hastaların kas biyopsilerinde merkezi yerleşimli iyi sınırlı, mitokondri boyaları (NADH ve SDH) ile reaksiyon göstermeyen bir alanın bulunması ile ortaya çıkmıştır (2,3). Bu çalışmalardan sonra, Engel ve ark.’ları, kas lifleri içindeki bu alanlarda miyofibriller dejenerasyon bulunduğunu ve bu alanların çoğunlukla sarkotübüler sistem elamanlarından oluştuğunu bildirmiştir (4). Denborough ark.’la-

rı tarafından, 1973 yılında malign hipertermi ile ilişkili olduğu (5), 1990 yılında da Zhang ve ark.'ları tarafından, Ryanodine Reseptör 1 geninin 19q12-q13.2 bölgesindeki bir mutasyon sonucu geliştiği gösterilmiştir (6).

SKH genellikle yeni doğanlarda hipotoni ve güçsüzlük yakınmaları ile başlamaktadır. Motor gelişim genellikle geridir ve hastalar 3-4 yaşına kadar yürüyemezler. Güçsüzlük simetrik olup, genellikle alt ekstremitelerin proksimalle-ri daha fazla etkilenir. Hastalar özellikle koşma, merdiven tırmanma, oturduğu yerden kalkma gibi hareketlerde zorlanırlar. Ekstremitte kasları normalden incedir. Yüz ve boyun kaslarında hafif şiddetli tutulum olabilir, ancak ekstraoküler kaslar korunmuştur. Kalp ve solunum kasları genellikle yaşamı tehdit edecek kadar tutulmazlar (7). Hastalık başlangıçta nonprogressif olarak tanımlanmışsa da Lamont ve ark.'ları 1961 yılında tanı alan bir hastanın bulgularının hızlı bir şekilde ilerlediğini, 19 yaşında merdiven çıkmakta zorlandığını ve 36 yaşında tekerlekli sandalyeye gereksinim duyduğunu belirtmiştir (8). Sunduğumuz olguda, ilk dikkat çeken bulgu ekstremitte kaslarının normalden ince olmasıdır. Alt ekstremitenin proksimal kasları daha fazla olmak üzere tüm vücut kaslarında güç kaybı vardır. Temel olarak merdiven çıkma, koşma ve oturduğu yerde kalkma hareketlerinde zorlanmaktadır. Hastanın ve ailesinin ifadesine göre güçsüzlük doğumla başlamış ve yavaş progresyon göstererek ilerlemiştir.

SKH'nın malign hipertermi ile ilişkisi 1973 yılında Denborough tarafından gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda, SKH olanların sadece %28'inin malign hipertermi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Malign hipertermi olan hastaların ise çoğunlukla kas biyopsileri normal sınırlar içindedir (9). Bizim hastamızın 16 yaşında bir ameliyat öyküsü vardır, ancak malign hipertermi tanımlanamamaktadır.

Hastaların serum kreatin fosfokinaz seviyeleri genellikle normaldir. Ancak EMG'de miyopati bulguları tespit edilir. Motor ve duysal iletim normaldir. Morfolojik incelemede, kas li-

fi içinde tek, genellikle merkezi yerleşimli ve iyi sınırlı alanlar görülür. Bu alanlarda oksidatif enzimler reaksiyon göstermezler. Seçici olarak tip 1 lifleri tutan olgular bildirilmişse de tüm lifler de etkilenebilir. Bizim hastamızın kreatin fosfokinaz seviyesi normal, EMG'si miyopatik olarak tespit edilmiştir. Patolojik incelemede, tip ayrımı yapmadan tüm lifleri tutan, mGT boyalı liflerde iyi sınırlı homojenize görünümlü, SDH ve NADH-TR boyalı liflerde ise reaksiyon veremeyen boşluklar halinde alanlar görülmüştür.

Ayırıcı tanıda ilk akla gelen "multicore-minicore" hastalığıdır (10). Aslında benzer patogenetik mekanizma ile ortaya çıkan bu hastalıkta, eksternal oftalmopleji, bulbar tutulum ve respiratuar kasların etkilenmesi, SKH'da sık görülmesi beklenmeyen bulgularıdır ve bizim olgumuzda mevcut değildir. Benzer şekilde, "multicore-minicore" hastalığında görülen korlar, bir lif içinde birden fazladır. Bu hastalık haricinde, bazı hipertrofik kardiyomiyopatilerde veya nemalin miyopatilerde de kas liflerinde korlar görülebilir. Ancak nemalin miyopatilerde mGT boyalı preparatlarda çoğunlukla subsarkomlemal yerleşimli olarak görülen rotlar santral kor hastalığında görülmemektedir.

Günümüzde hastalığın tam iyileşmeyi sağlayan bir tedavisi yoktur ve temel tedavi prensipleri destekleyici tedavi yöntemlerinden ibarettir. Düzenli fizyoterapi kontraktür ve hareket kaybından koruyabilir. Tanı almış hastaların malign hipertermiden korunması önemlidir.

Sonuç olarak, santral kor hastalığı nadir görülen, klinik tanısı zor, tanı için özel histokimyasal inceleme gereksinimi duyulan bir hastalıktır. Hastalığa tanı konulması, hayatı tehdit edebilecek malign hipertermi gelişimi için önlem alınması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Magee KR, Shy GM. A new congenital non-progressive myopathy. Brain 1956;79:610-621.
2. Greenfield JG, Cornman T, Shy GM. The prognostic value of muscle biopsy in the floppy infant. Brain 1958;81:461.
3. Dubowitz V. Oxidative enzymes and phosphorilase in

- central core disease of muscle. Lancet 1960;2:23.
4. Engel WK, Foster JB, Hughes BP, Huxley HE ve Mahler R. Central core disease, An investigation of a rare muscle abnormality. Brain 1961;84:167-185.
 5. Denborough MA, Dennet X, Anderson RM. Central core disease and malignant hyperprexia. Br Med J 1973;1:272-273.
 6. Zhang Y, Chen HS, Khanna VK, De Leon S, Phillips MS, Schappert K ve ark. A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. Nat Genet 1993;5:51-55.
 7. Shuaib A, Paasuke RT, Brownell KW. Central core disease. Clinical features in 13 patients. Medicine (Baltimore)1987;66:389-396.
 8. Lamont P, Dubowitz V, Landon LN. Fifty year follow-up of a patient with central core disease, shows but definite progression. Neuromuscul Disord 1998;8:385-391.
 9. North K. Congenital Myopathies. In Andrew G. Engel and Clara Franzini Armstrong (Eds) Myology. 3rd ed. USA, Mc Graw Hill, 2004. p.1473-1533.
 10. Jungbluth H. Central Core Disease: Orphanet J Rare Dis 2007;2:25.