

21. Ulusal Patoloji Kongresi
Kas patolojisi kursu

KONJENİTAL MYOPATİLER METABOLİK MYOPATİLER

Prof.Dr.Diclehan Orhan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi
Pediatrik Patoloji Ünitesi

KONJENİTAL MYOPATİLER

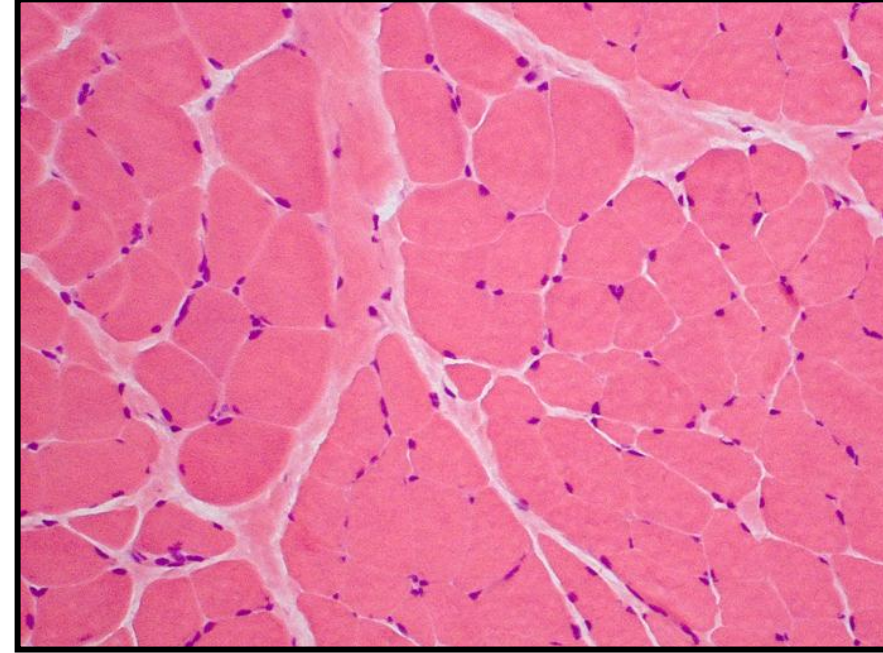
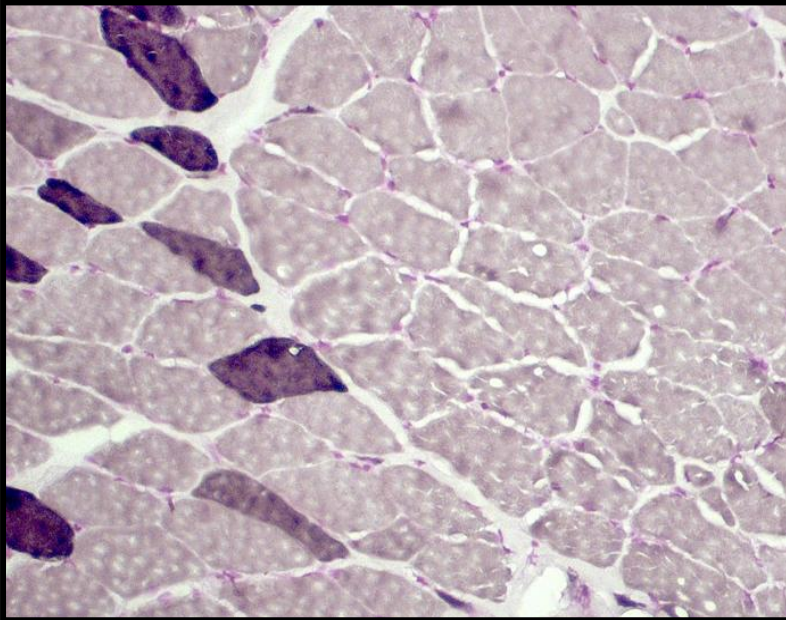
- Central core hastalığı
- Multicore (minicore) hastalığı
- Nemalin (rod) myopatisi
- Centronukleer (myotübüler) myopati
- Konjenital fiber type disproportion

Central core hastalığı (Malign hipertermi) - klinik bulgular

- Başlangıç yaşı: Konjenital veya çocukluk çağı
- Genetik bulgular:
 - 251 mutasyon tanımlanmıştır
 - Mutasyon tipleri : Çoğu missens; az sayıda küçük delesyon; nadiren splice veya insertion
 - Çoğu central core hastalığı olan ailede Ryanodine reseptor mutasyonu ile bağlantı vardır
(normalden 4 kat fazla)
 - Fötal hareketlerde azalma
 - Motor bulgular:
 - Hipotoni
 - Proksimal güçsüzlük: bacaklarda kollardan daha fazla
 - Yüz: hafif güçsüzlük
 - Ekstraoküler hareketler: Normal
 - Kramplar
 - İskelet sistemi: Doğuştan kalça çıkığı; skolyoz; ayak deformiteleri
 - Nonprogresif veya yavaş seyirli gidiş

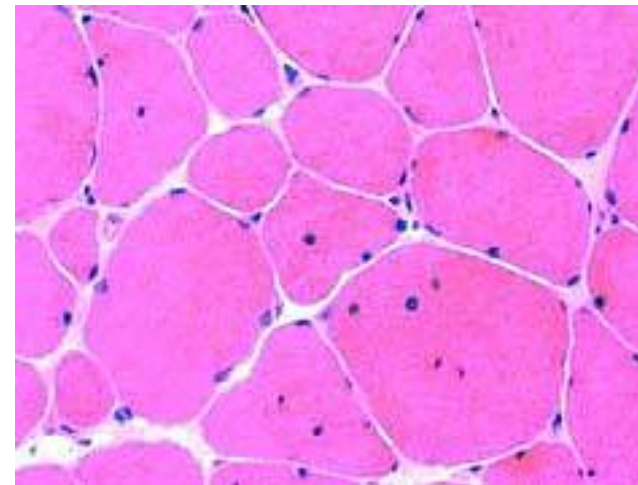
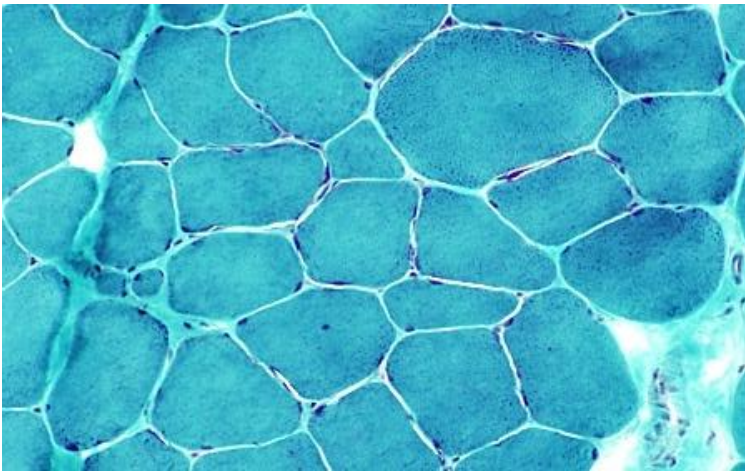
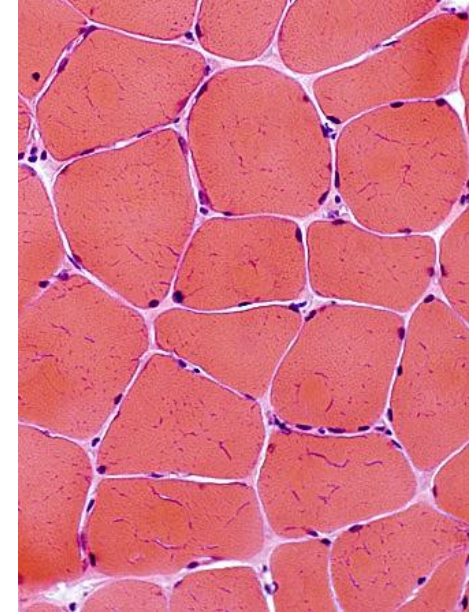
Central core hastalığı - kas patolojisi

- **Myopatik değişiklikler:**
 - Kas lifleri arasında çap farkı
 - Endomisyal bağ dokusu artışı
 - Internal ekirdekler:
Özellikle yaşı fazla olan hastalarda
- **Core**
- **Belirgin tip 1 lif hakimiyeti**



Central core hastalığında myopatik değişiklikler

- Kas lifleri arasında çap farkı
- Bağ dokusu artışı
- İnternal çekirdekler



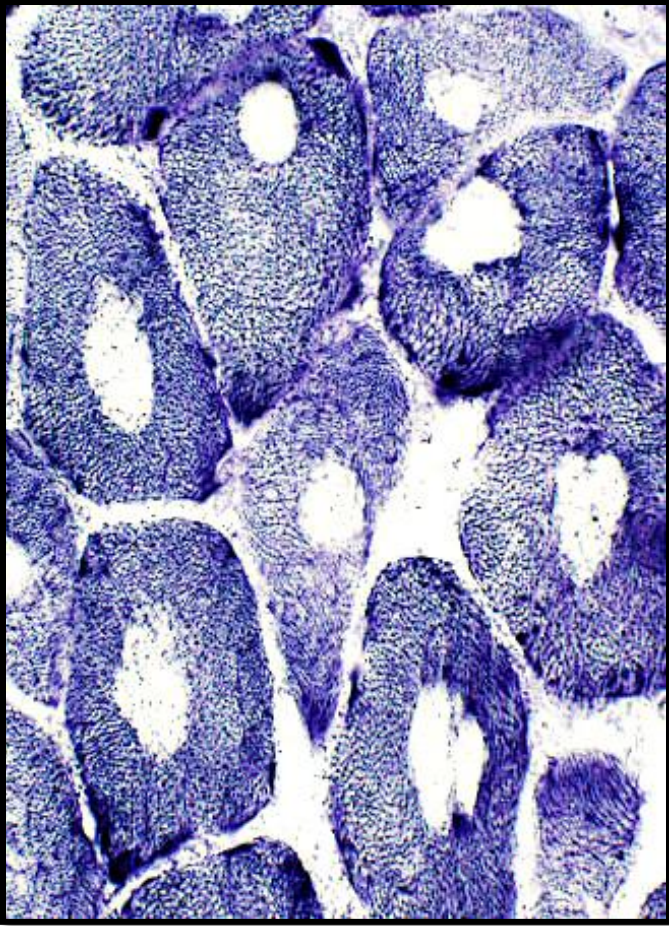
Central core hastalığı - kas patolojisi

Core: kas liflerinin ortasında boşluk

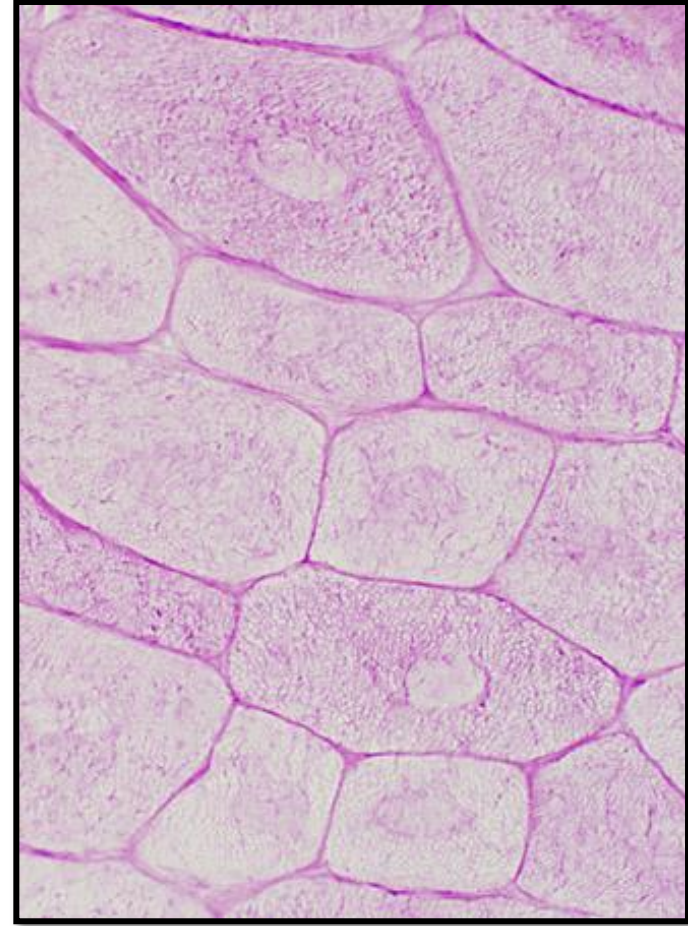
- Z-disk morfolojisinde değişme
- Core bölgesinde
 - Oksidatif enzim aktivitesinde azalma
 - Mitokondrilerde azalma
 - Bazı cores'larda santral myofibriler yapıda kayıp
- Core'lar kas liflerinin uzunluğu boyunca devam ederler
- NADH & mitokondriyal boyalarda en belirgindir.
- Core'larda immünreactivite:
 - Myofibriler proteinler:
 - » α B-Crystallin;
 - » Desmin;
 - » Filamin C
 - Ca^{++} -rilişkili proteinler
 - » Core'larda yok olan: RyR1
 - » Lezyon i. inde veya çevresinde biriken:
 - Diğer sarkoplasmik retikulum proteinleri: Calsequestrin, SERCA1/2 & Triadin
 - T-tubule protein: Dihydropyridine receptor- α 1-subunit
 - » SelN mutation-related minicores: Normal distribution of Ca^{++} -related proteins

"Core"

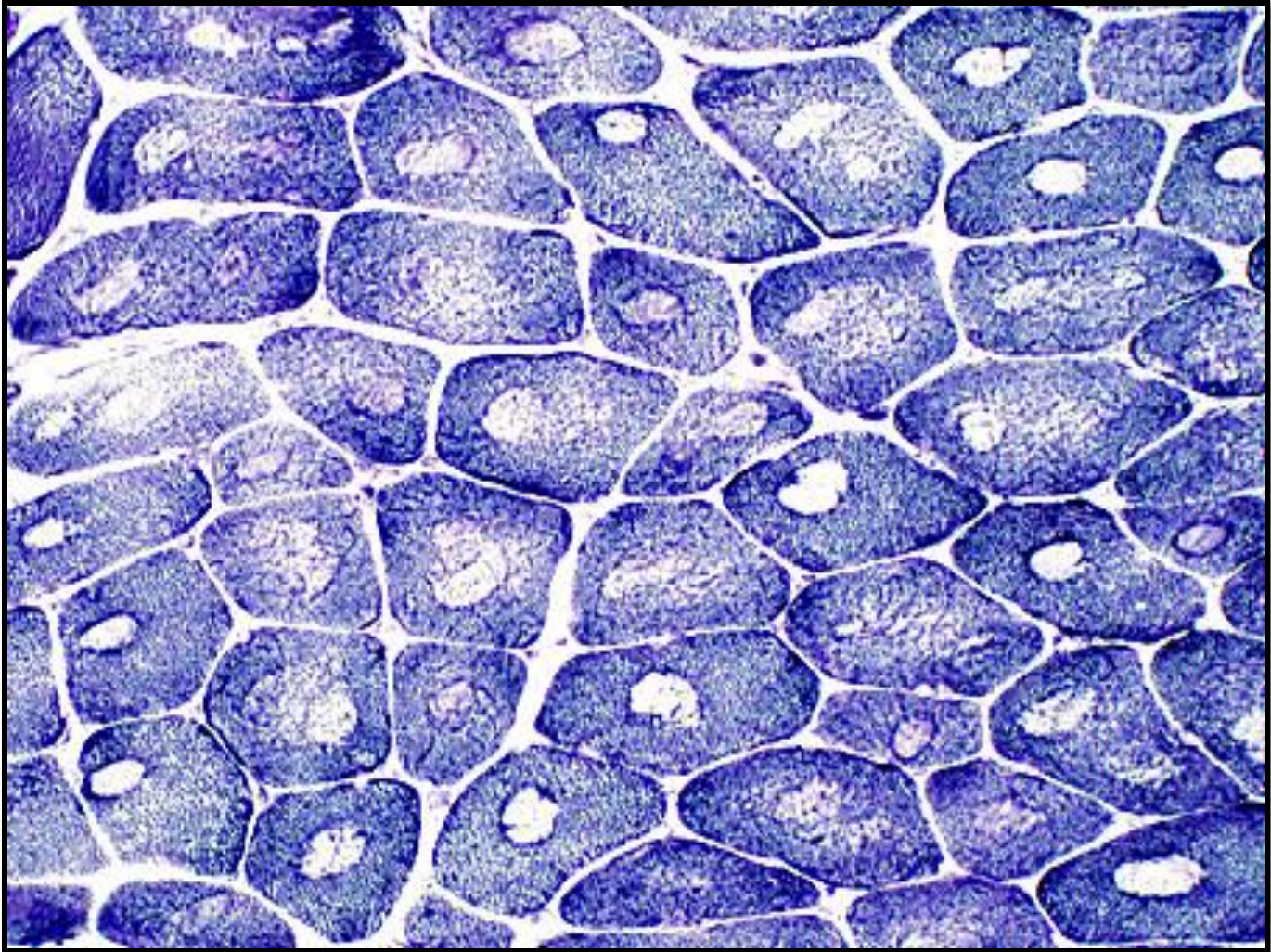
Kas liflerinde santral yerleşimli şeffaf bölge ("core")
Core'lar kas liflerinin uzunluğu boyunca devam ederler



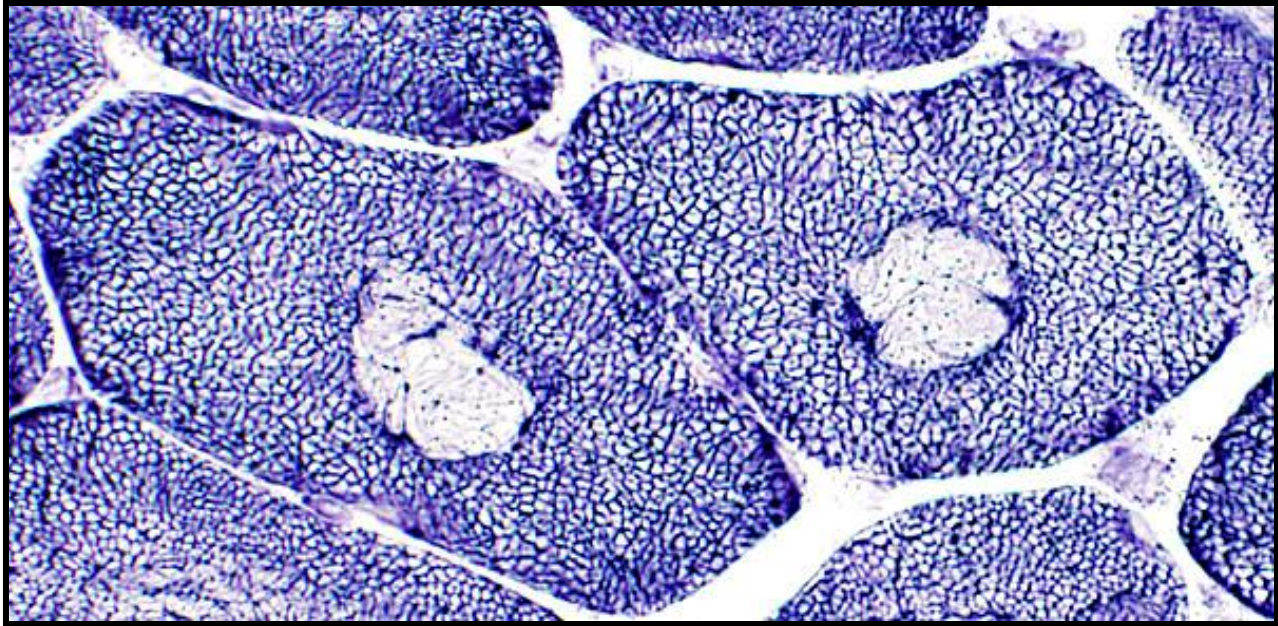
SDH boyası
Vakuollerde mitokondri yok



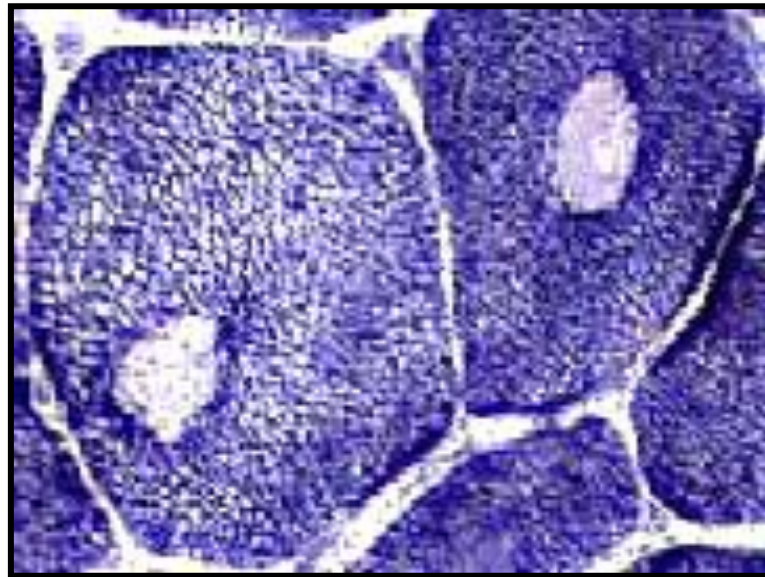
PAS boyası
Vakuollerde glikojen yok



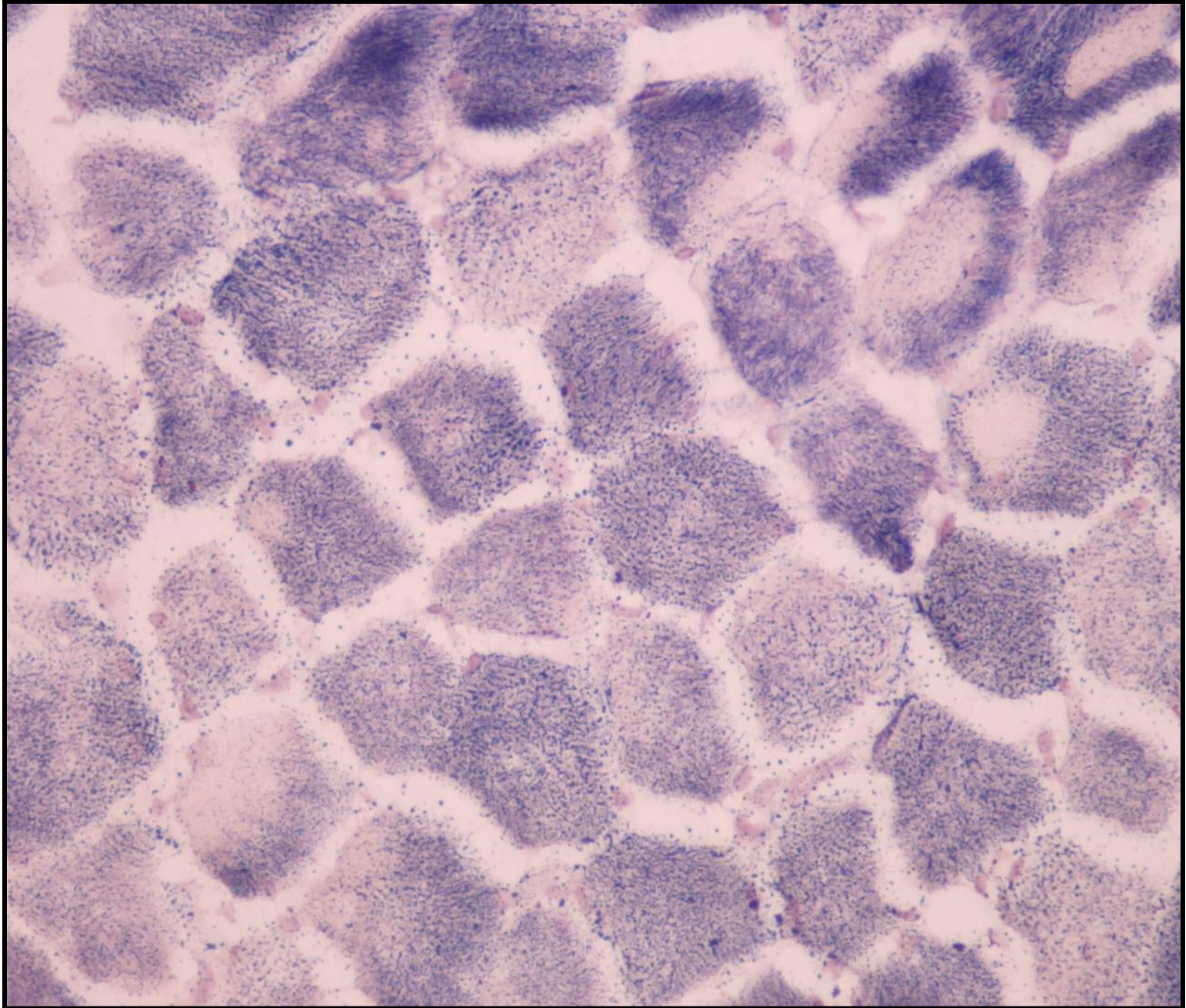
NADH



NADH



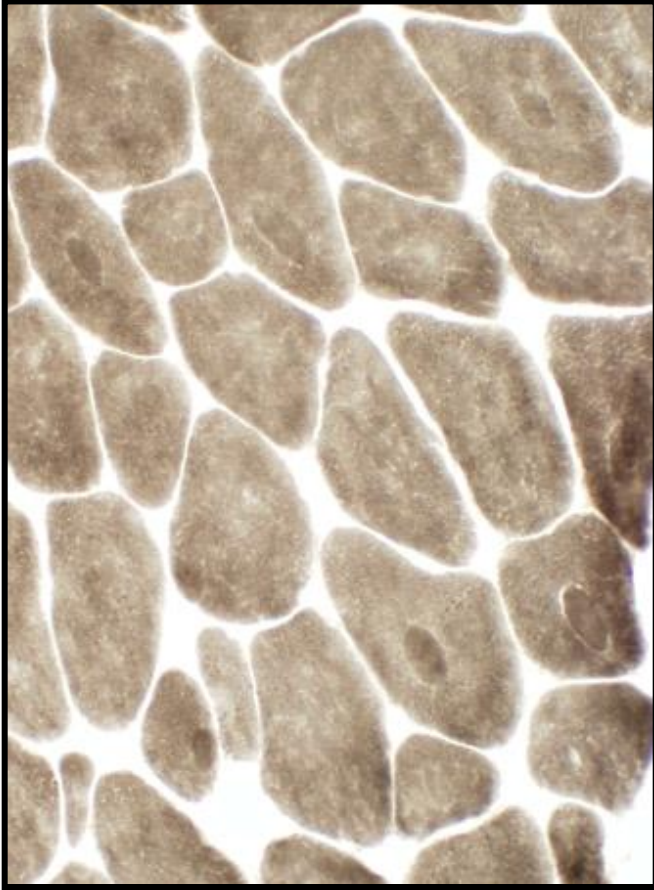
SDH



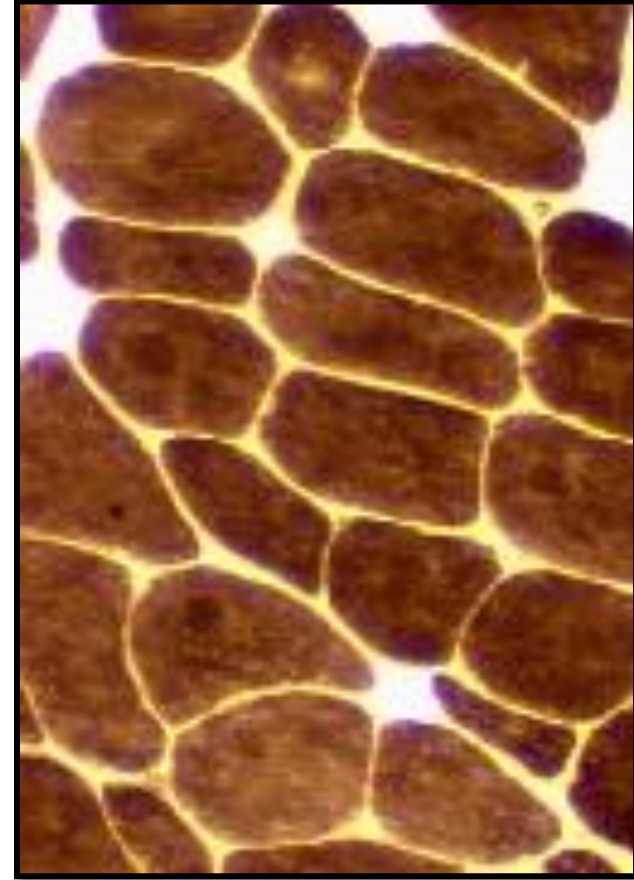
Central core hastalığında kas liflerinin dağılımı

Belirgin tip I lif hakimiyeti

Bazı core'lerde santral myofibriler yapının kaybı

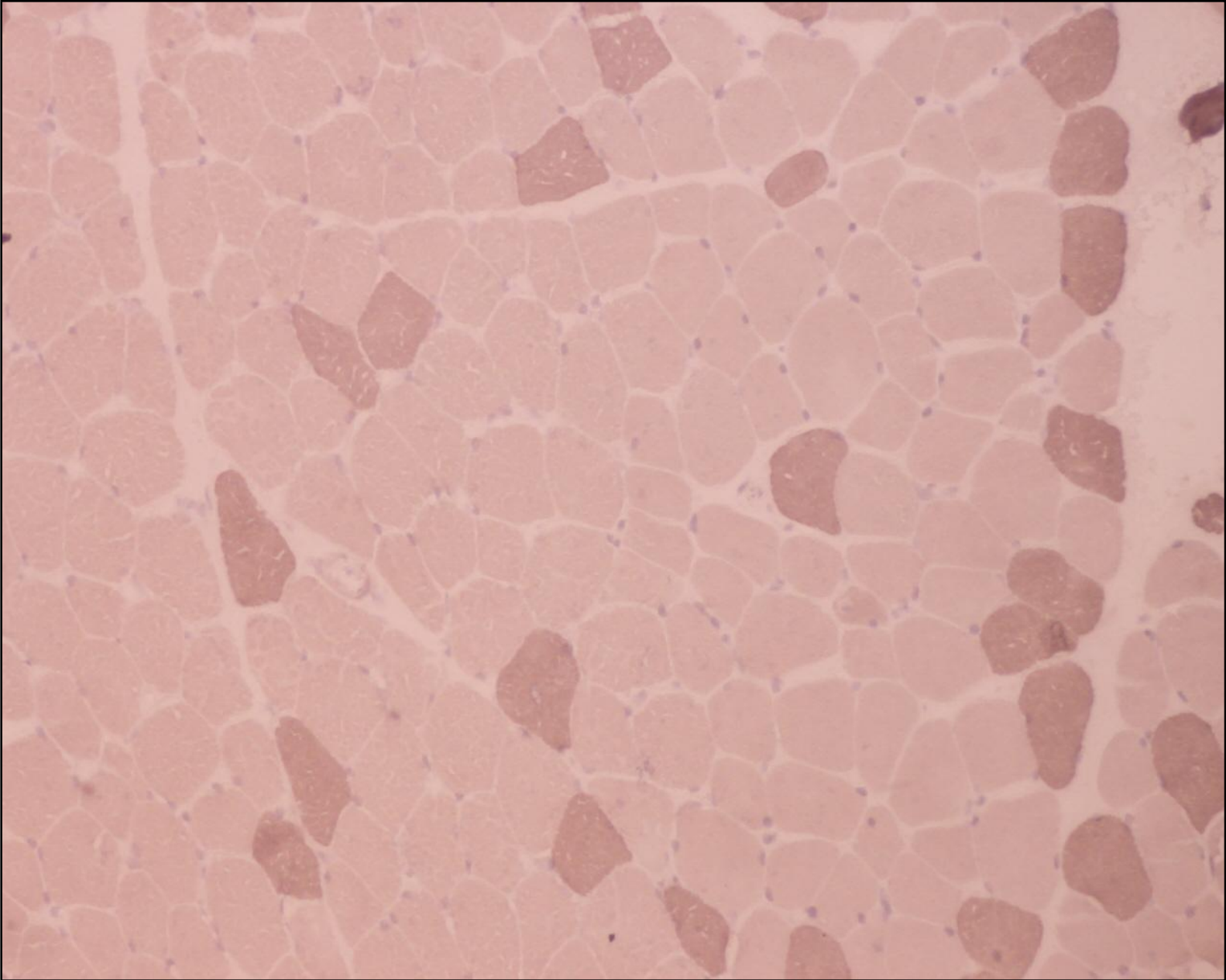


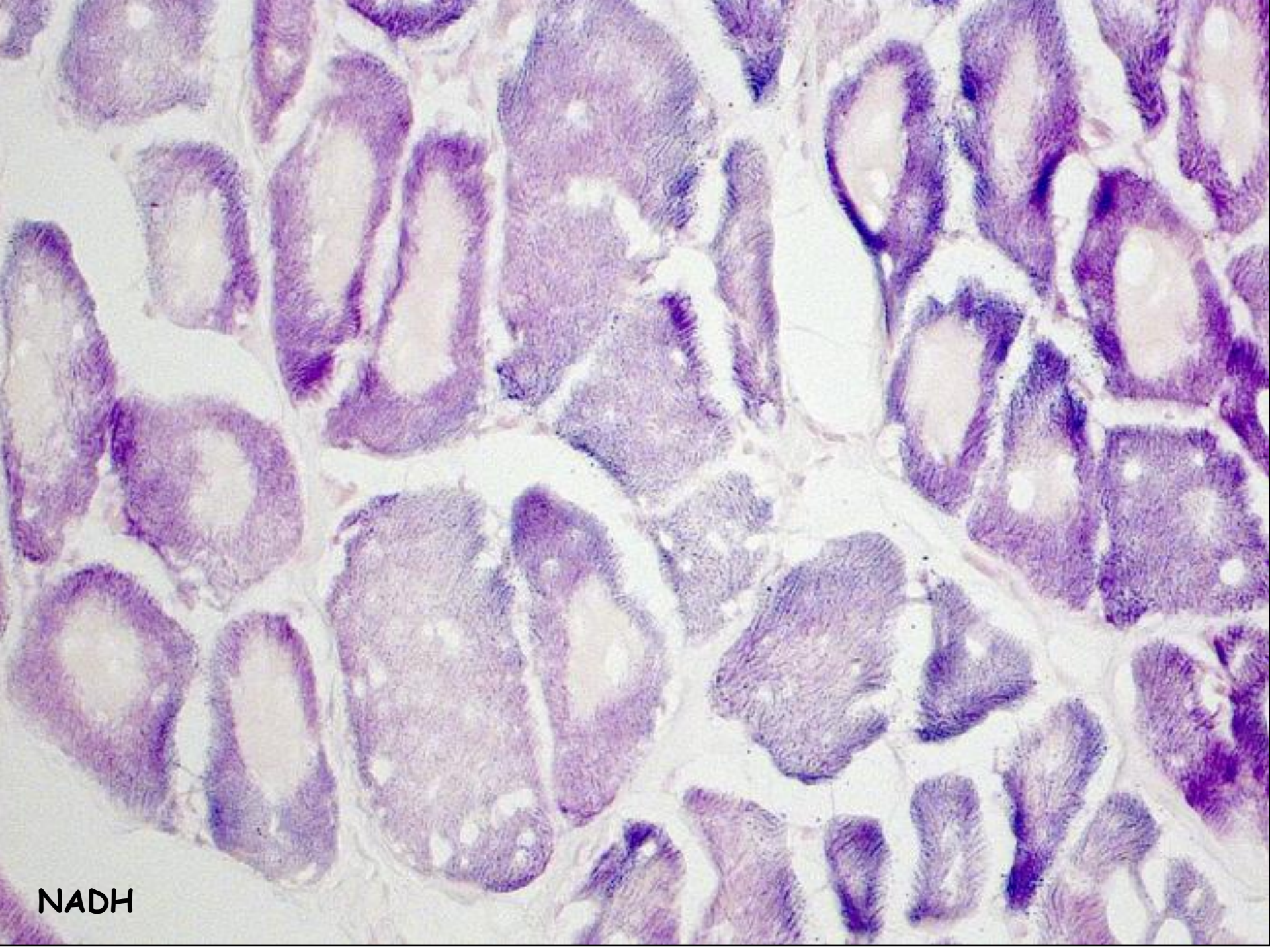
ATPase, pH 9.4



ATPase, pH 4.6

ATPase, pH 9.4

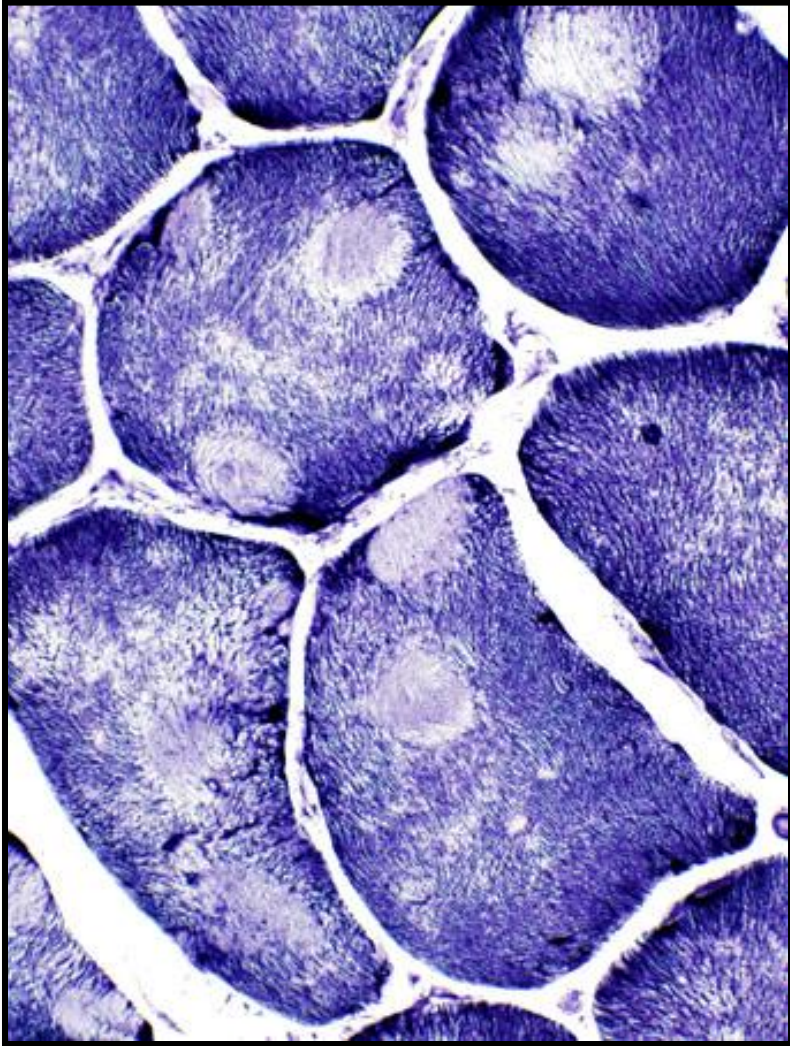




NADH



NADH



NADH

Central core hastalığı-kas patolojisi

– Klinik korelasyon

- İyi gelişmiş core'lar+ tip 1 liflerde belirgin hakimiyet
 - Myopati sendromu: Genellikle MHS olmaksızın
 - RYR1 mutasyonları: %90 with 60% in C-terminus
- Değişken core'lar + tip 1 liflerde daha az hakimiyet+ internal çekirdekler
 - MHS sendromu: genellikle normal strength
 - RYR1 mutasyonları: 35%, Outside C-terminus

- Tedavi: Anestezi-ilişkili malign hipertermimin önlenmesi

Multicore hastalığı

- Başlangıç yaşı: Antenatal dönem, çocukluk çağı
- Motor gelişim basamaklarında gerilik
- Klinik bulgular:
 - Genel klinik prezentasyon tabloları:
 - Klasik:
 - Kas güçsüzlüğü: aksiyal hakim
 - Şiddetli skolyoz
 - Solunum yetmezliği
 - Hafif:
 - Yaygın kas güçsüzlüğü
 - Ellerde kas güçsüzlüğü; Amyotrofi; Hiperlaksite
 - Oftalmopleji
 - Antenatal: Artrogrypsis
 - Genellikle normal olan bulgular:
 - Serum kreatin kinaz düzeyleri
 - Zeka
 - Kardiyak bulgular
 - Malign hipertermi yoktur

Multicore hastalığı

Laboratuar Bulguları:

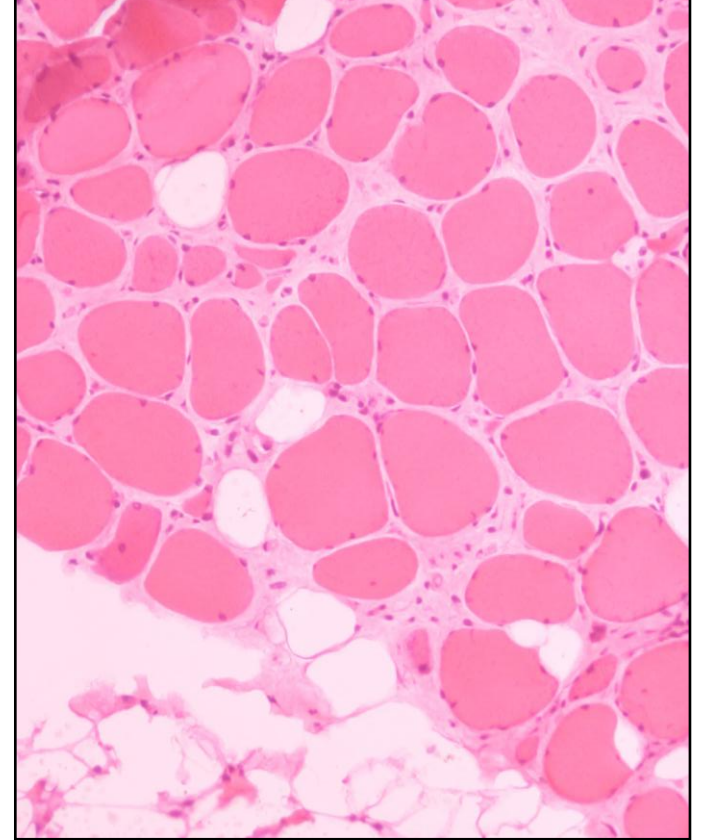
CK: Normal veya hafif yüksek (%20)

EMG: Myopatik, özellikle 4 yaş üzerinde & Proksimal kaslarda

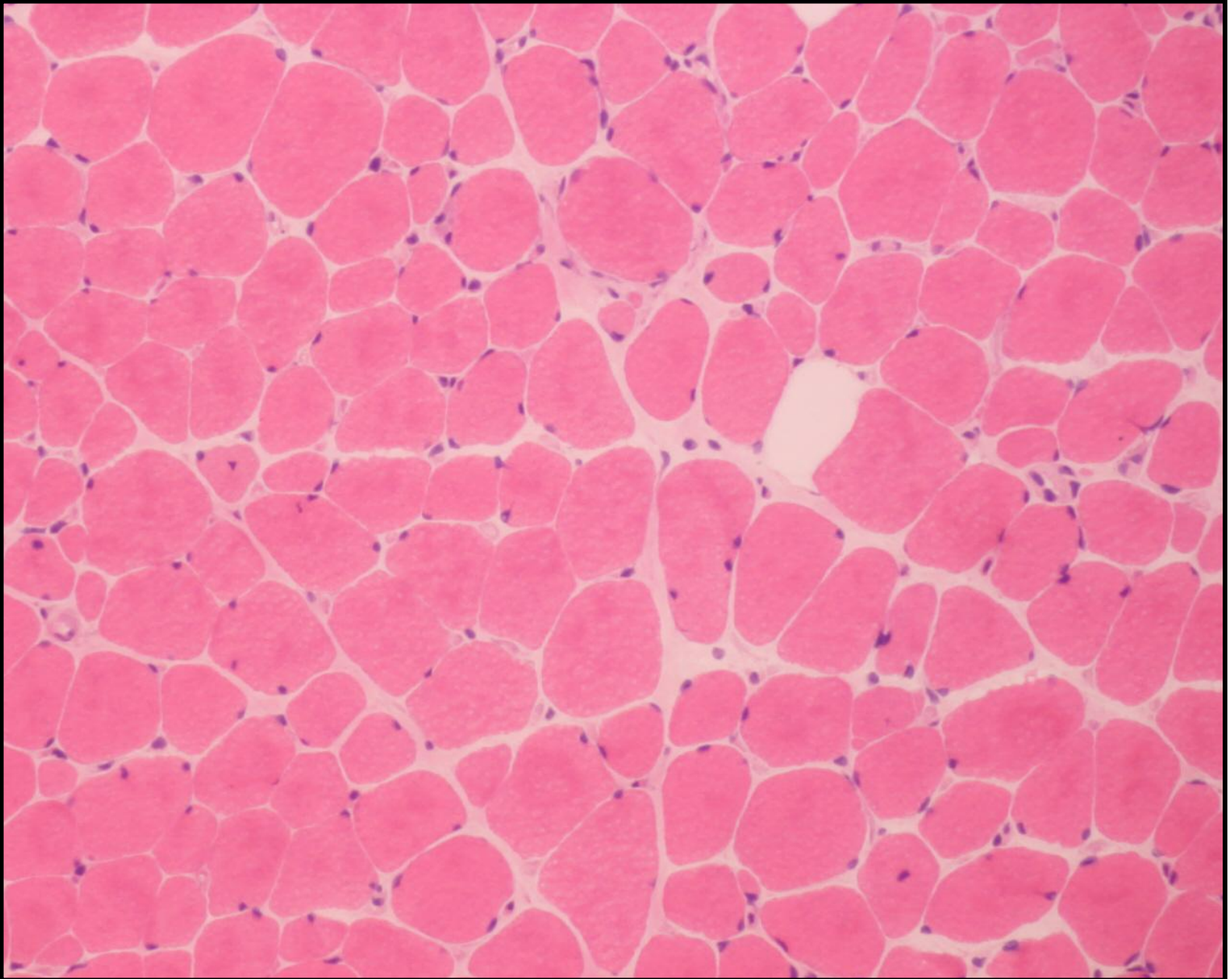
MRI: vastus tutulumu; rectus femoriin tutulmaması

Multicore hastalığı- kas patolojisi

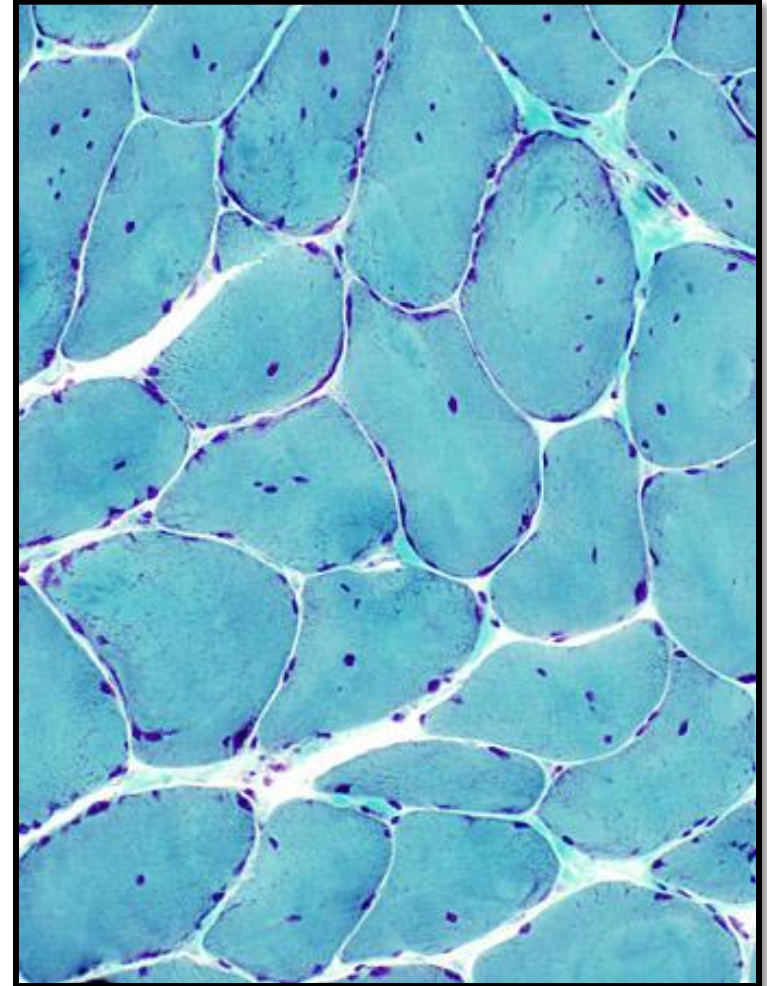
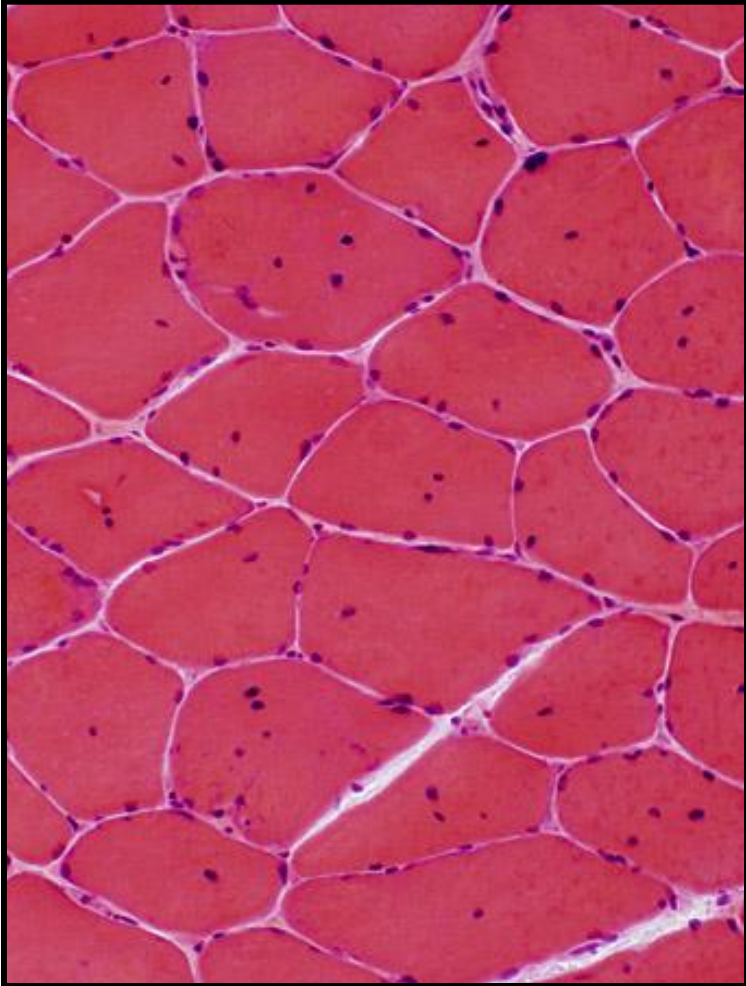
- Kas lifleri arasında çap farkı
- Distrofik değişiklikler: bazı hastalarda
- Kas liflerinde çok sayıda küçük boşluklar (core)
- Tip 1 kas liflerinde core daha çoktur
 - Bazen daha küçük çaplıdır
- İnternal çekirdekler



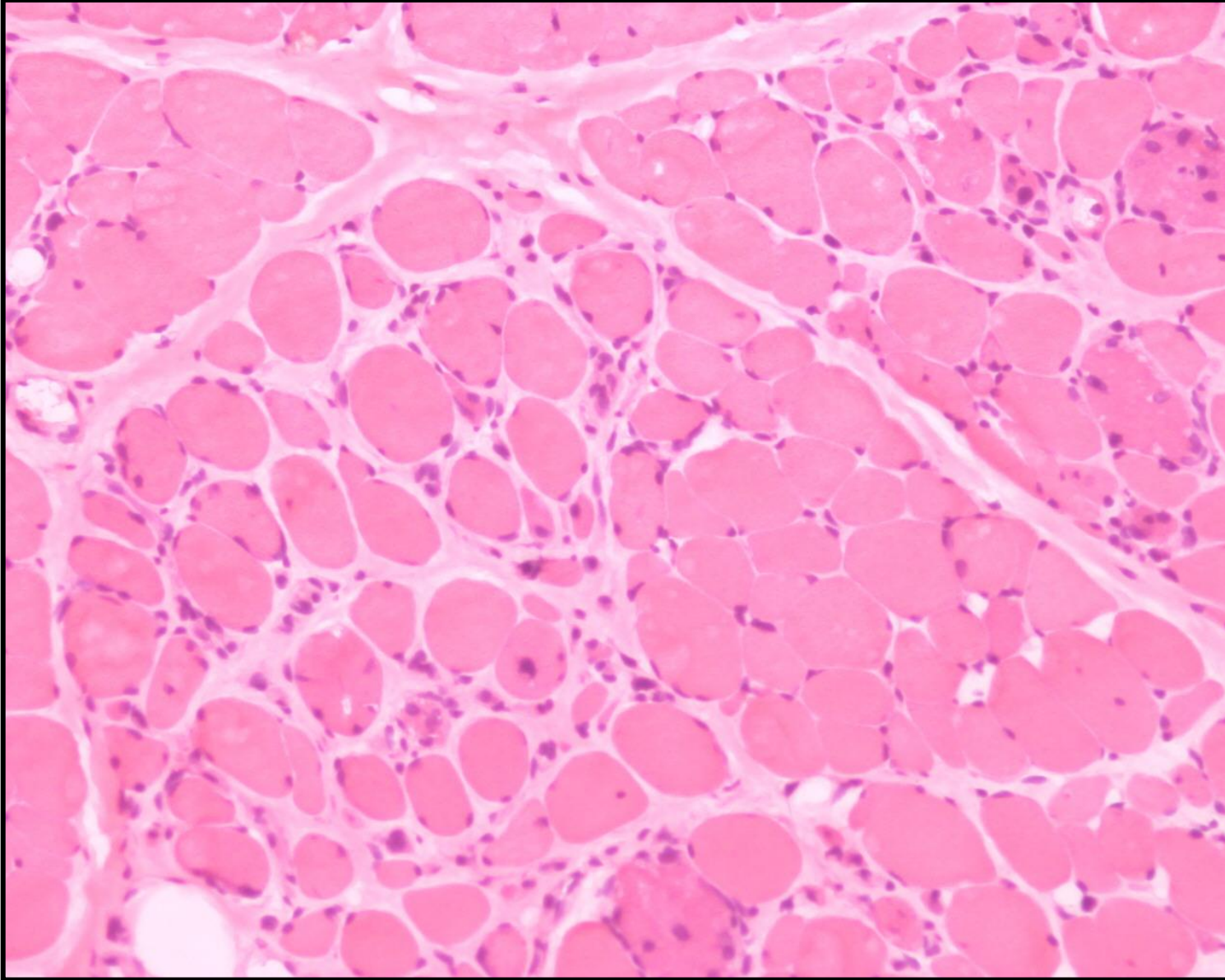
Kas lifleri arasında çap farkı

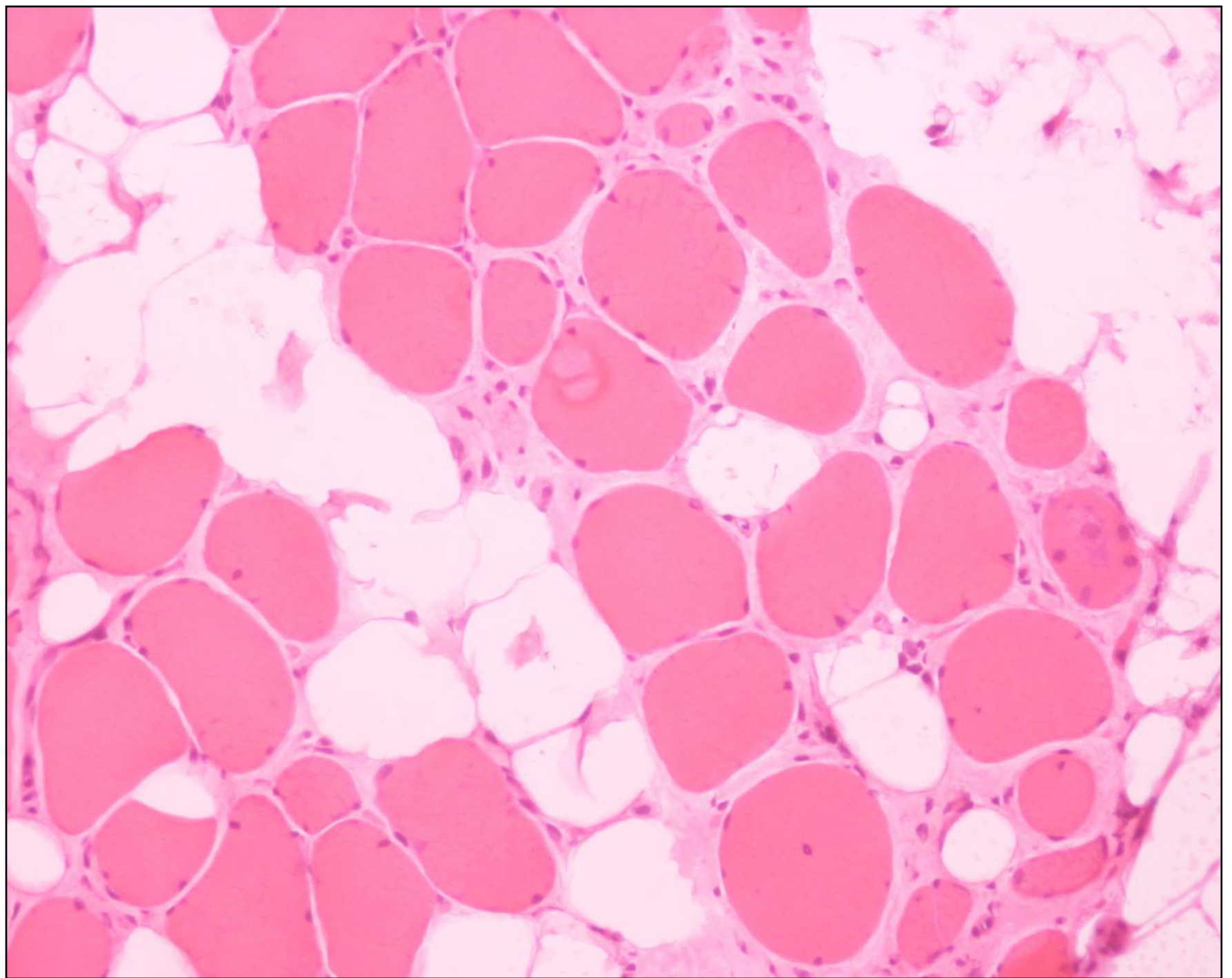


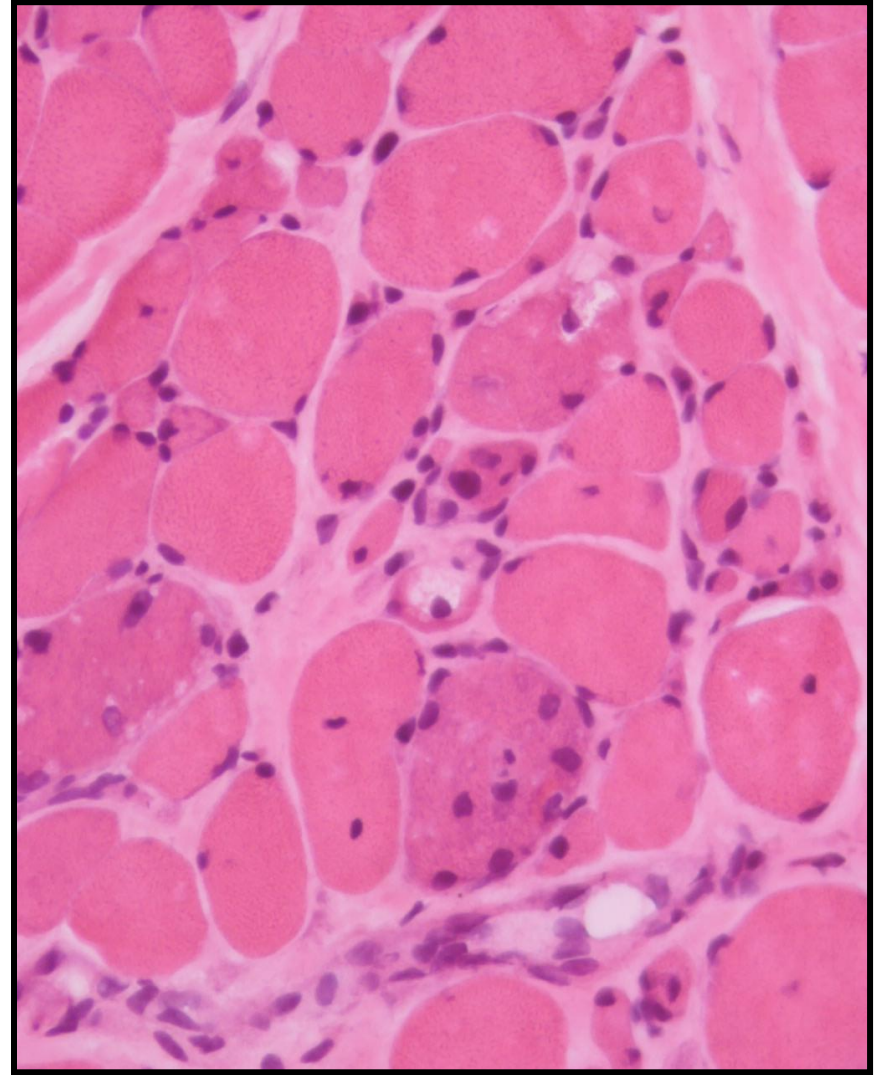
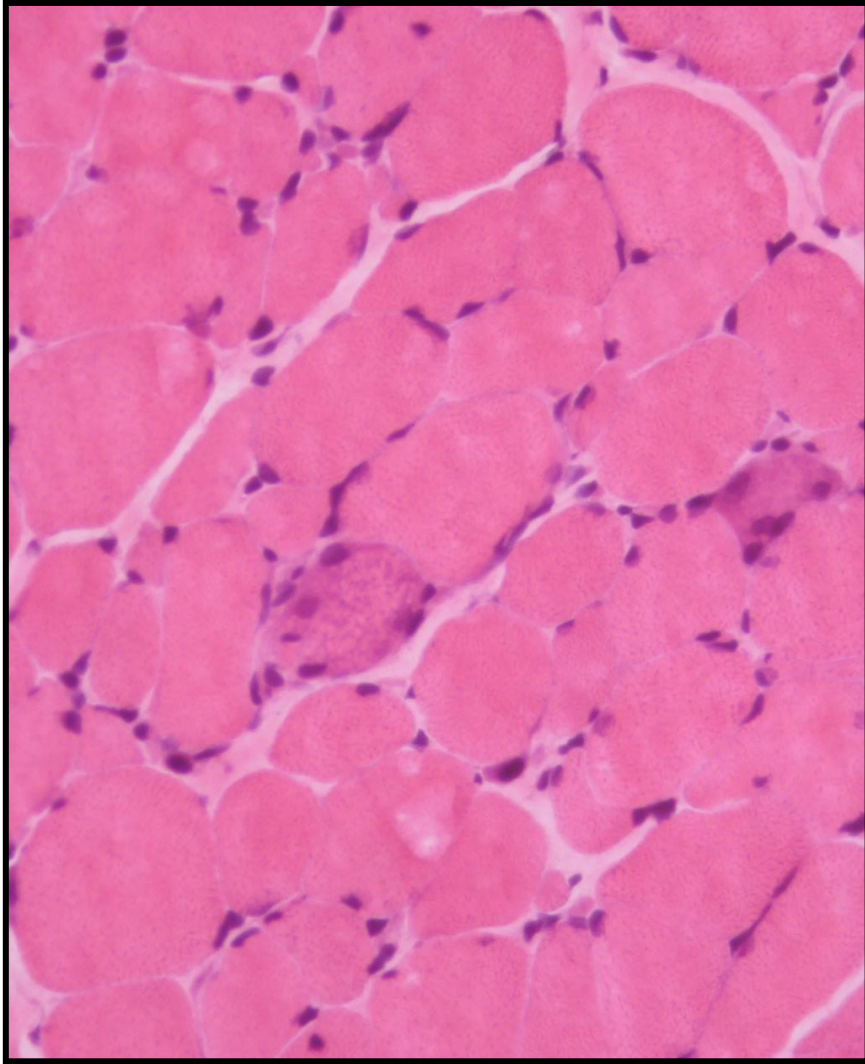
Multicore Hastalığında myopatik değişiklikler,
pek çok lifte internal çekirdek

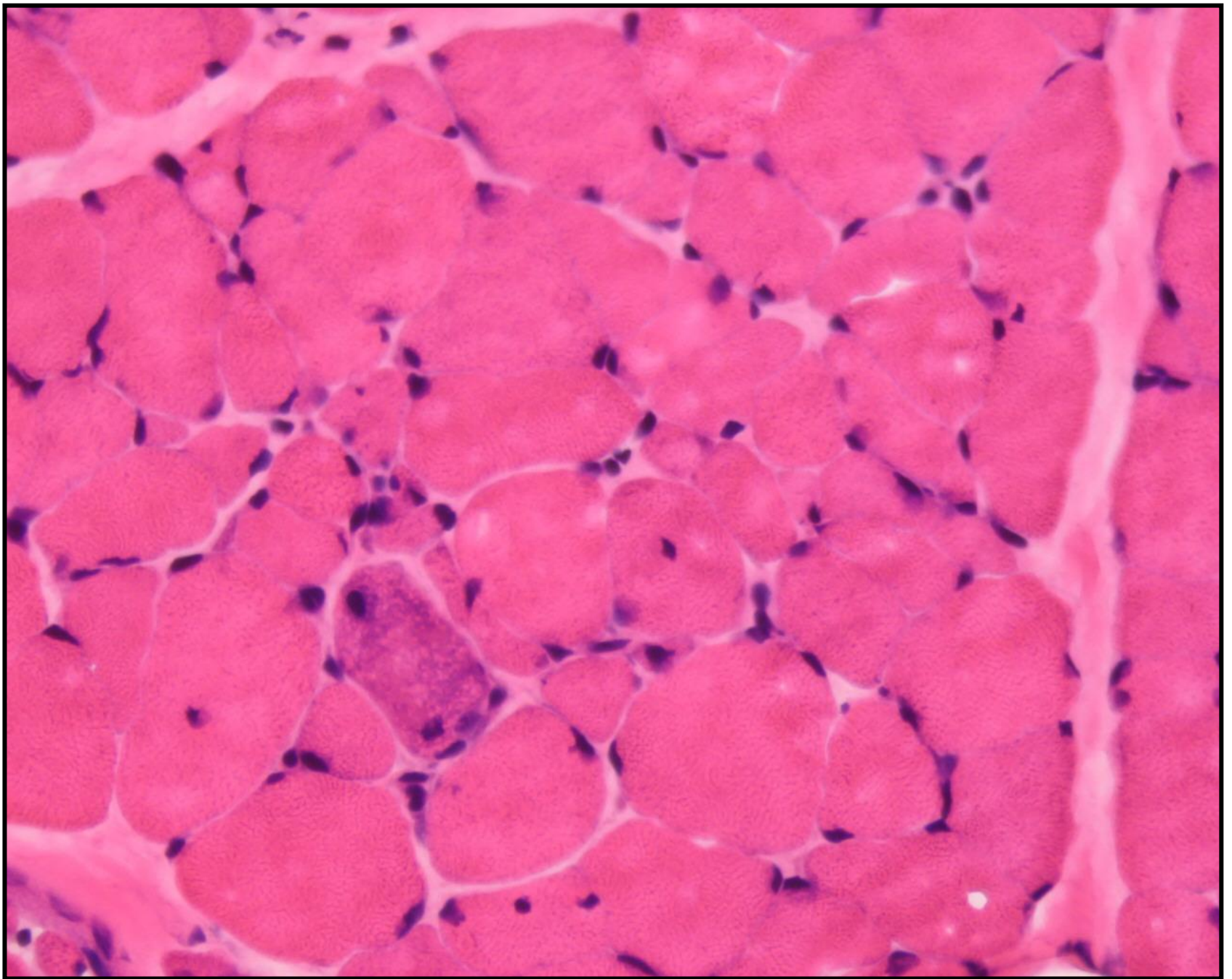


Distrofik değişiklikler: bazı hastalarda
Rejenere kas lifleri
Endomisyal bağ dokusu artışı





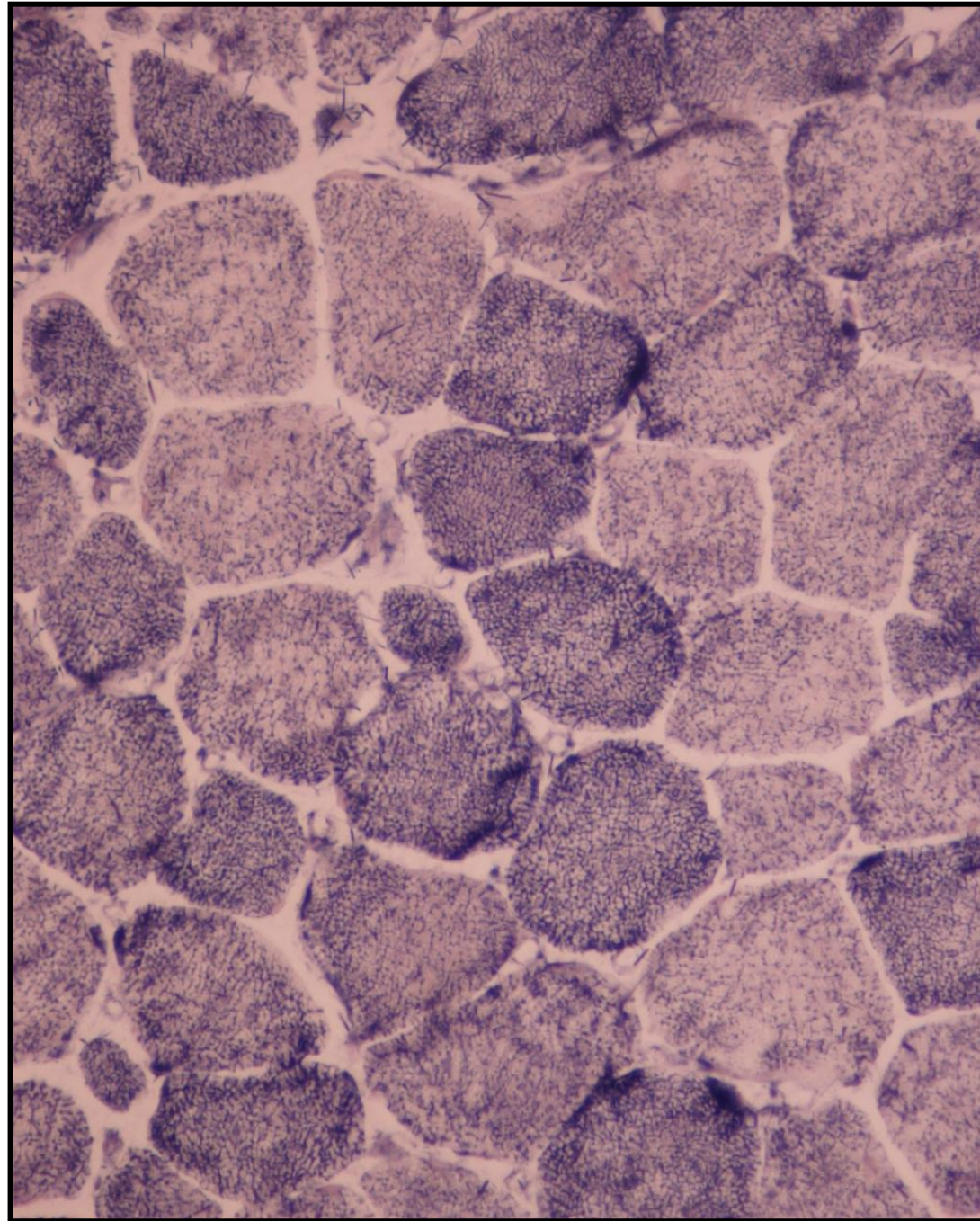


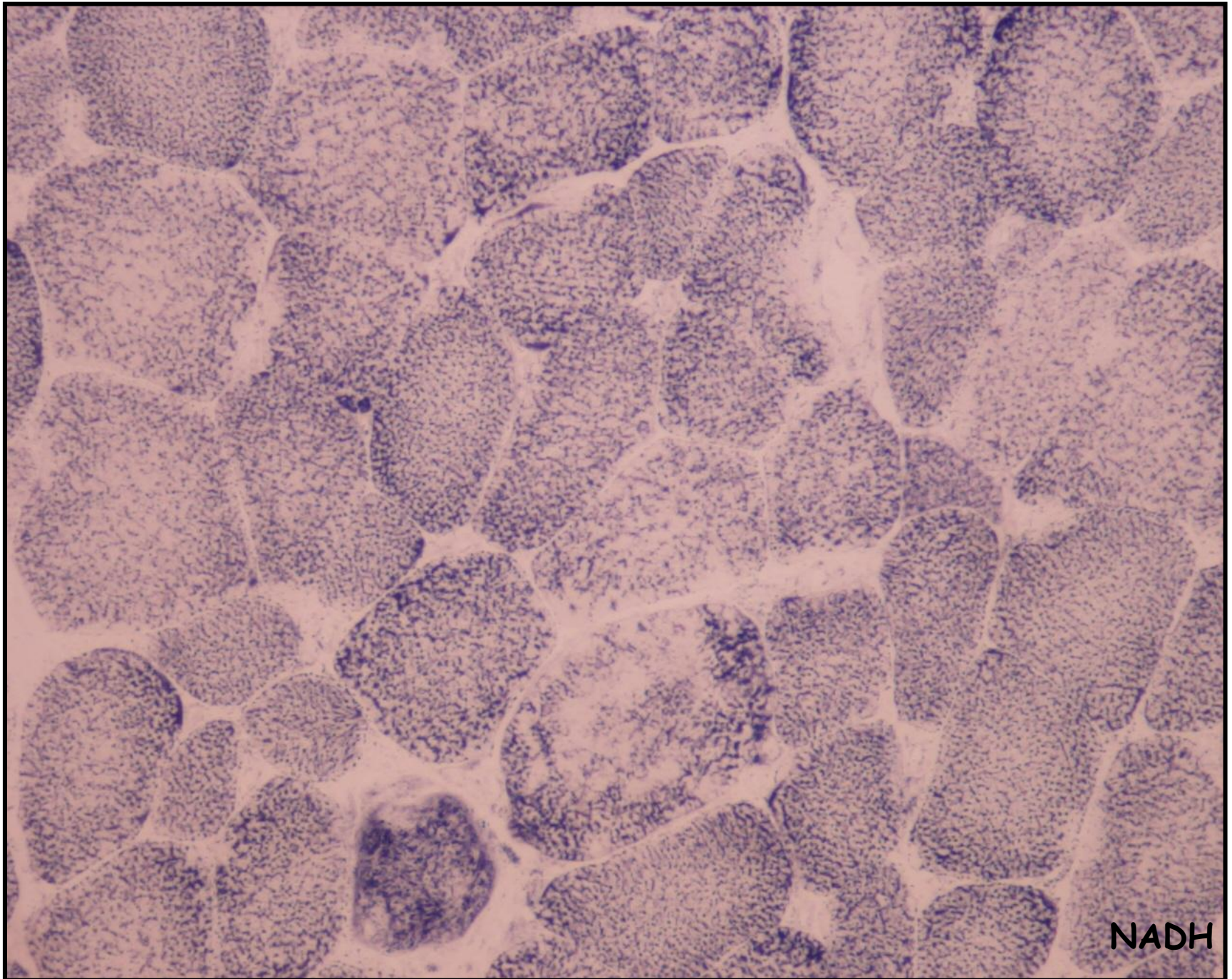


Core

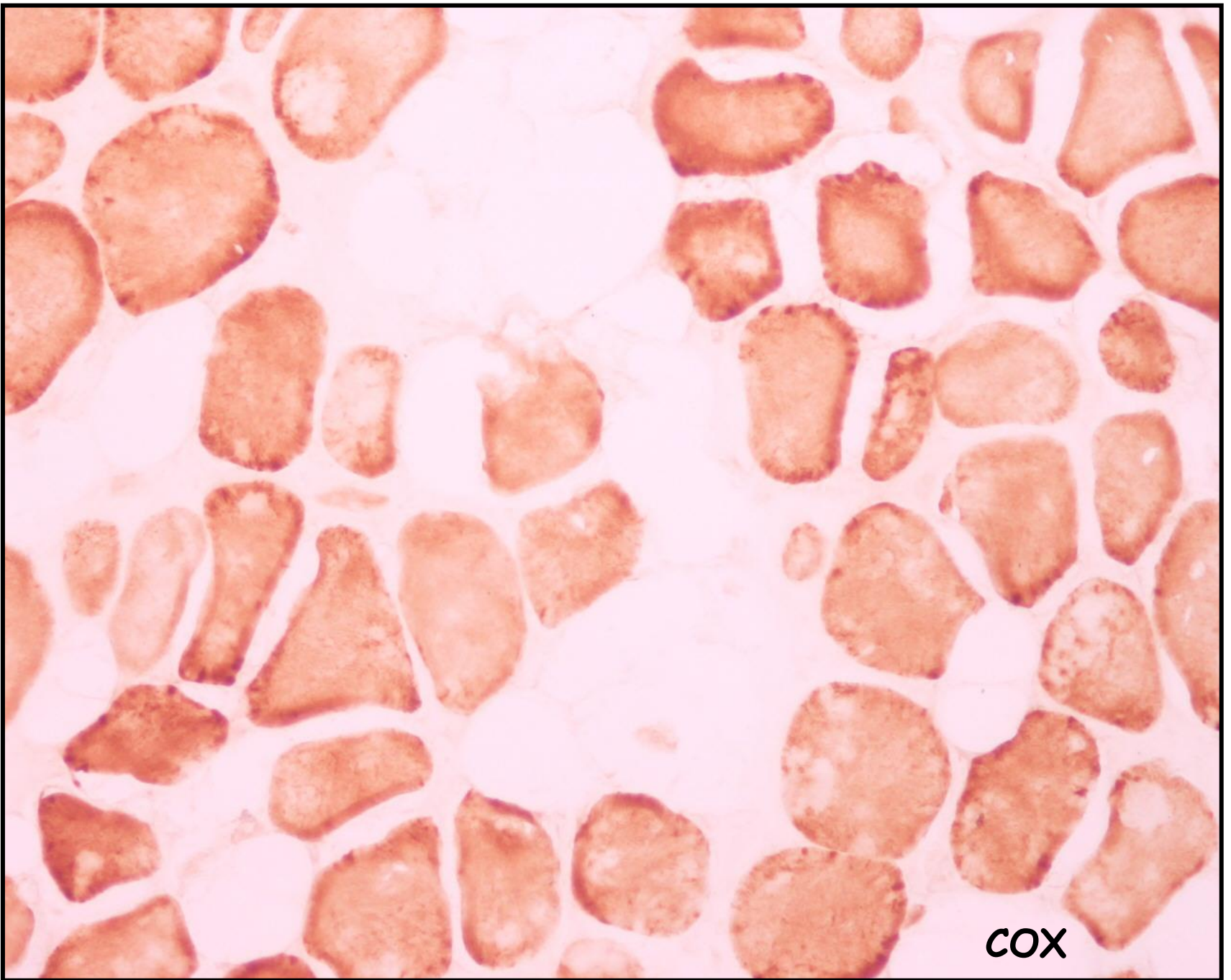
- Kas liflerinde çok sayıda küçük boşluk
- NADH & mitokondriyal boyalarda azalmış aktivite
- Kısadırlar: Kas lifinin uzunluğu boyunca devam etmez
- Kas liflerinin %60 - %90'ında bulunur
- Hem tip 1 hem de tip 2 kas liflerinde bulunur
- Yaş arttıkça belirginleşir
- Ultrastrüktür: Santral bölgelerde yapısızlık, sarcomerde bozukluk

NADH

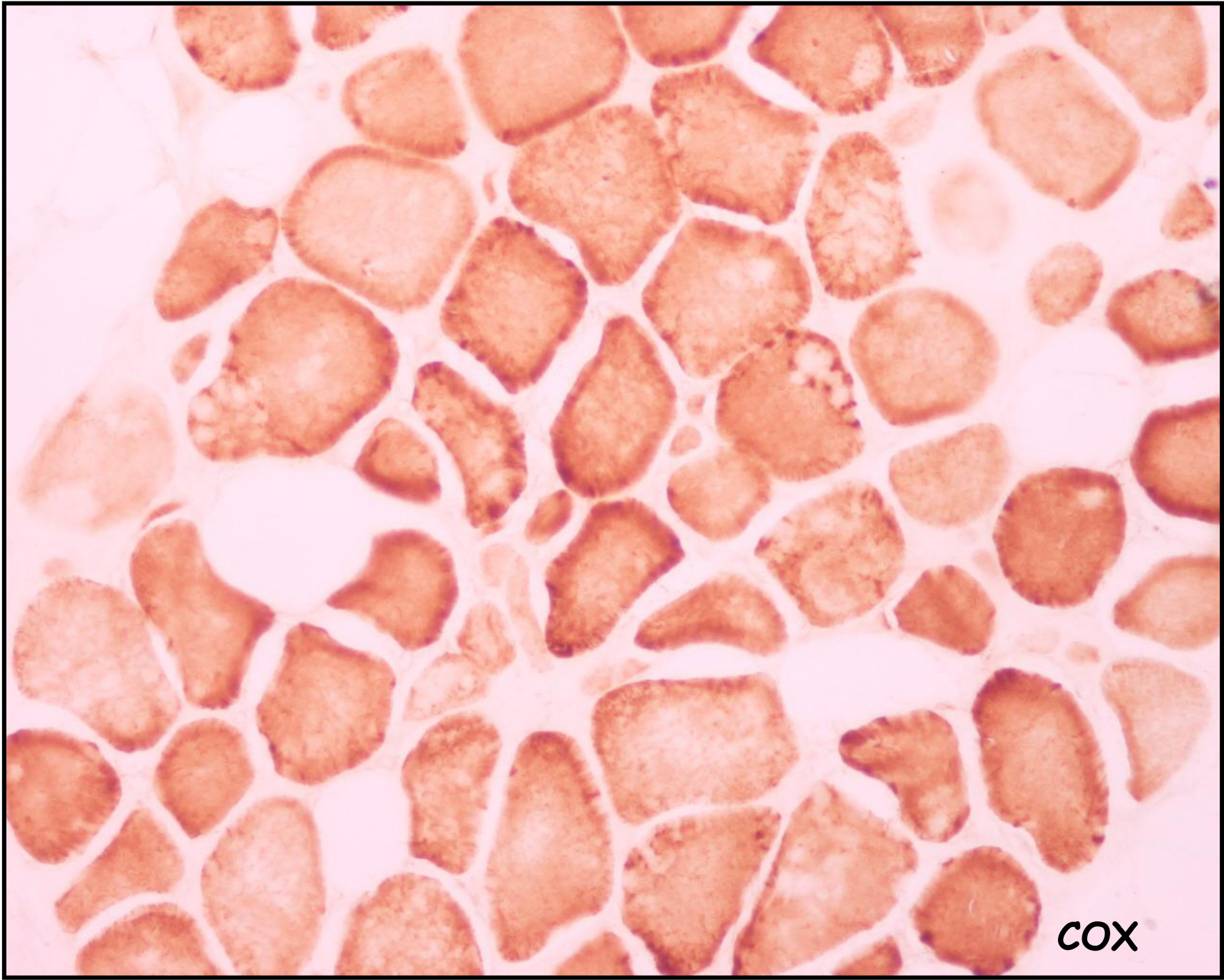




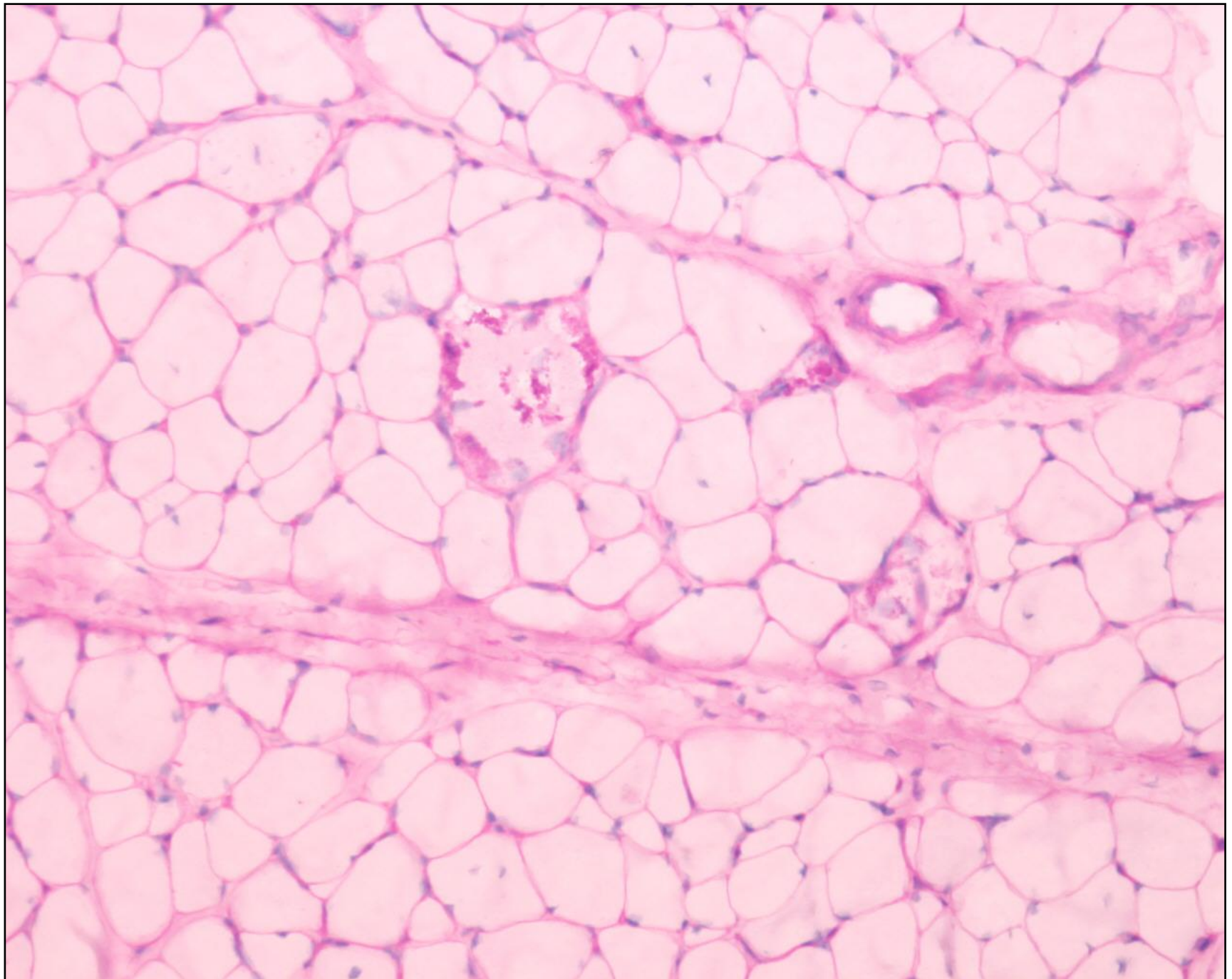
NADH

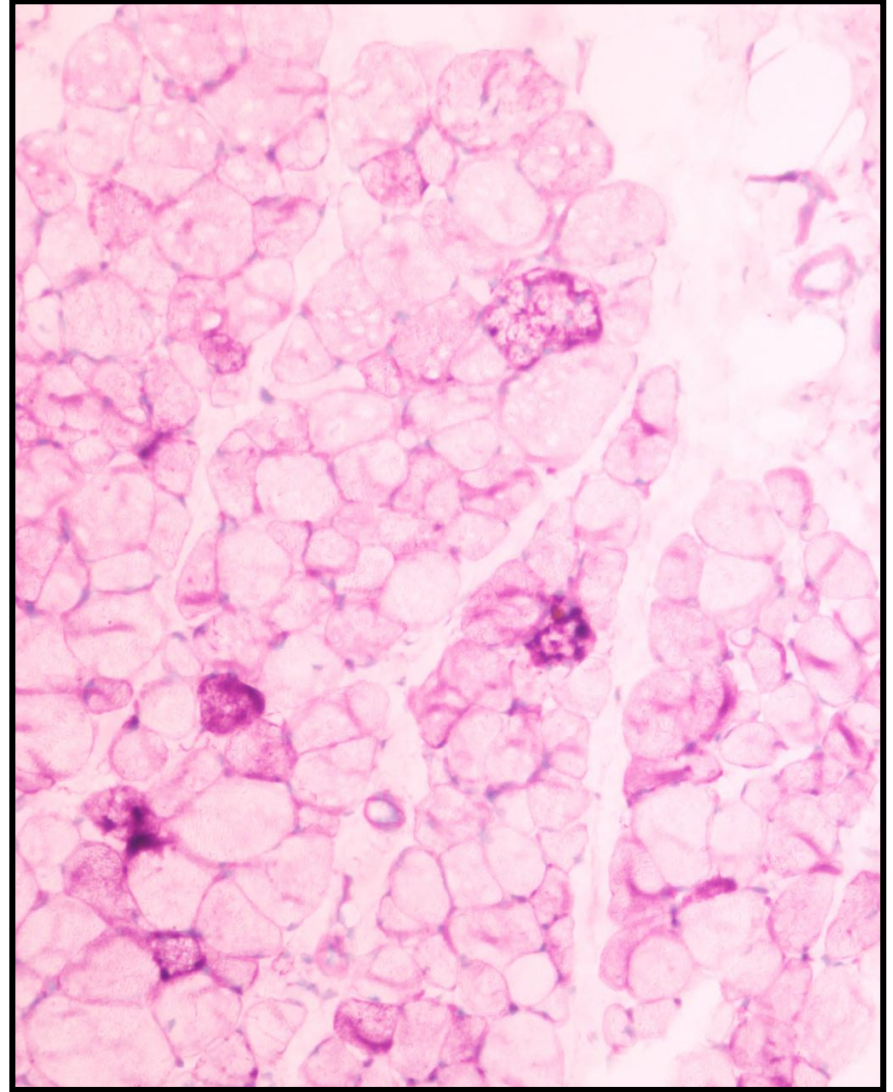
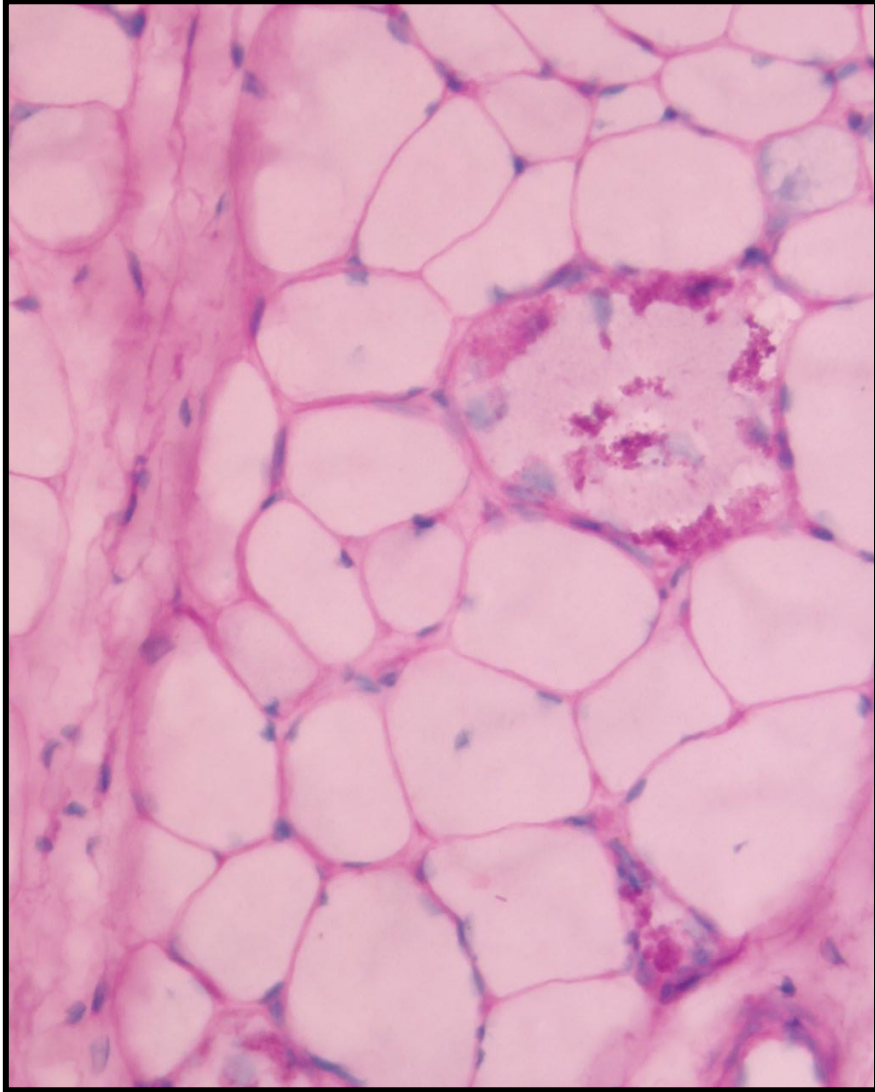


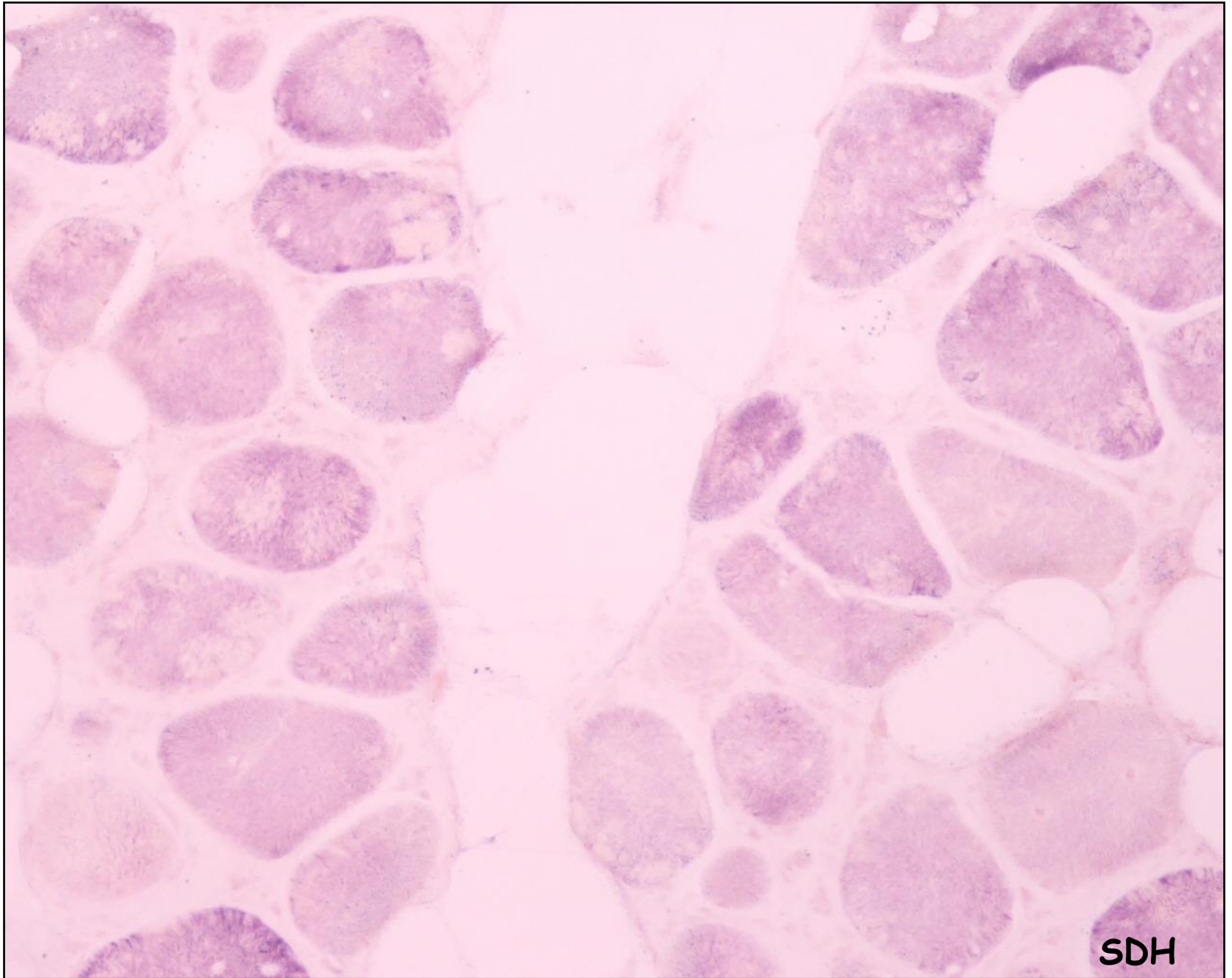
COX



COX







SDH

Nemalin (rod) myopatisi

- **Klinik Bulgular:**
- **Başlangıç yaşı:**
 - Konjenital (%90), erişkin de olabilir
 - Şiddetli: Konjenital; α -Actin, Nebulin & Troponin T1 mutasyonları
 - Hafif: Çocukluk çağı; α -Actin, Nebulin, α -tropomyosin 3 (TPM3), β -tropomyosin (TPM2) mutasyonları
 - Erişkin yaş başlangıçlı hst: Mutasyonları bilinmiyor
- **Kalıtım: Dominant, Resesif & Sporadik**
- **Common mutasyon: İskelet kası α -Aktin**
- **Erken başlangıçlı hst: Solunum yetmezliği & Beslenme güçlüğü sıktır**
- **Klinik bulgular:**
 - Motor: Kas güçsüzlüğü & Hipotoni
 - SSS: Erken başlangıçlı hastalarda bilişsel bozukluk (Cognitive involvement)
 - Kardiyak: Yenidoğan döneminden sonra nadiren semptomatiktir
 - Artrogripozis: Şiddetli konjenital olgular
 - Paraspinoz veya posterior boyun güçsüzlüğü: Erişkin yaş başlangıçlı hastalar

Nemalin (rod) myopatisi

- Klinik gidiş:
 - Solunum yolu enfeksiyonları & beslenme sorunları (yaş arttıkça azalır)
 - Yürüme:
 - Konjenital rod myopatisinde nadir
 - Çocukluk çağı başlangıçlı olanlar genellikle yürüyebilirler
- Mortalite
 - Ölüm, solunum yetmezliğine bağlıdır
 - Erken dönemde solunum yetmezliği, artrogripozis; erken motor gelişim basamaklarında gerilik varsa mortalite artar
- Aynı gene bağlı değişken bulgular:
 - Dominant veya Resesif kalıtım: α -Actin; α -tropomyosin 3 (TPM)
 - Letal konjenital veya geç başlangıç: α -Actin; α -tropomyosin 3 (TPM3)

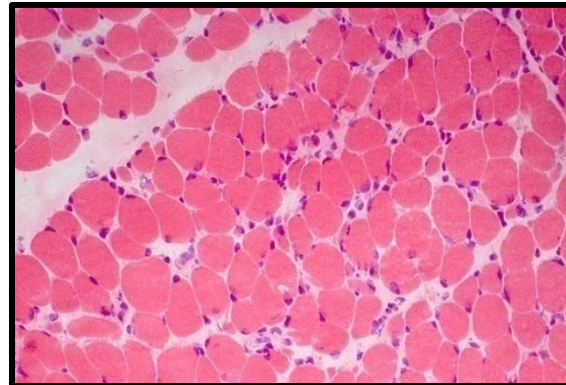
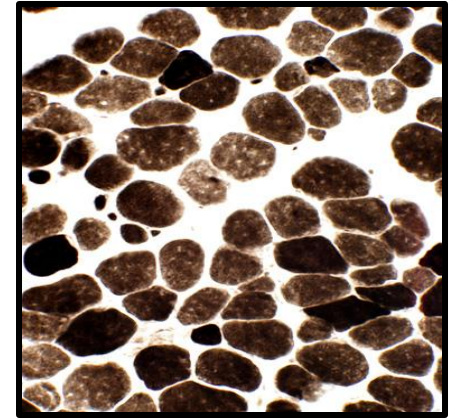
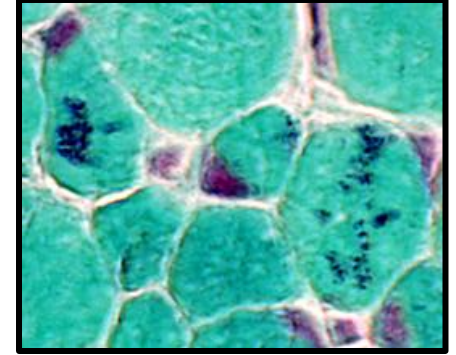
Nemalin (rod) myopatisi

Laboratuvar bulguları

- CK: Normal (%90) veya \pm artmış (erişkin yaşta başlayan formlarda)
- EMG: Myopatik veya nöropatik (özellikle şiddetli olgularda)
- En sık mutasyonlar: Nebulin; ACTA1

Nemalin (rod) myopatisi kas patolojisi

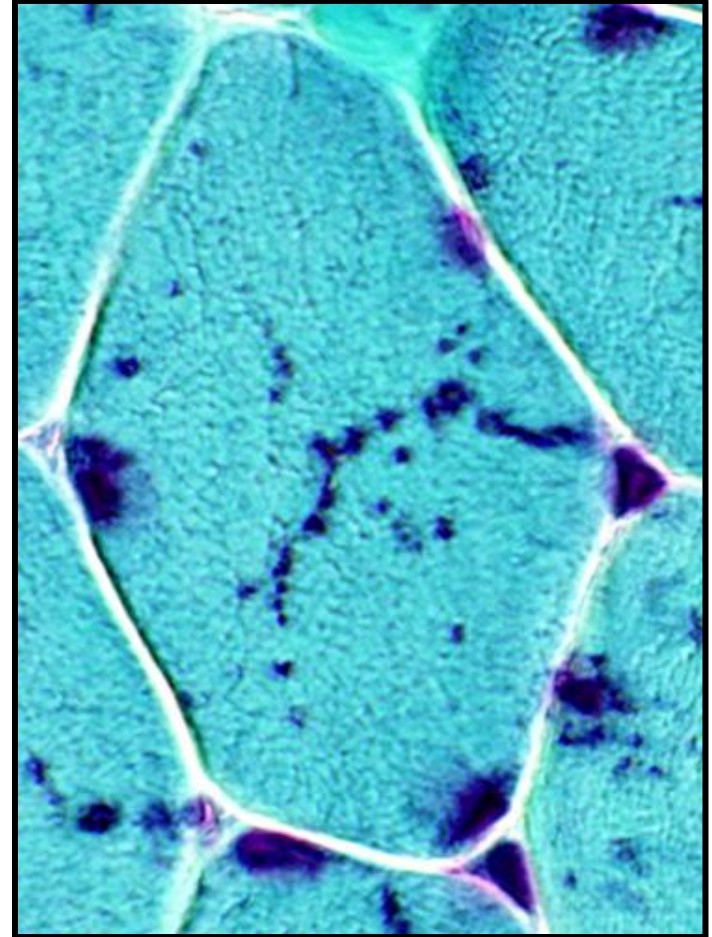
- “Rod”lar: Tip 1 kas liflerinde
- Endomisyal bağ dokusu artışı
- Kas liflerinde tip 1 hakimiyeti
- İnternal çekirdekler
- Her iki tip kas lifinin küçük çaplı olması
- Kas liflerinde azalmış β -tropomyosin



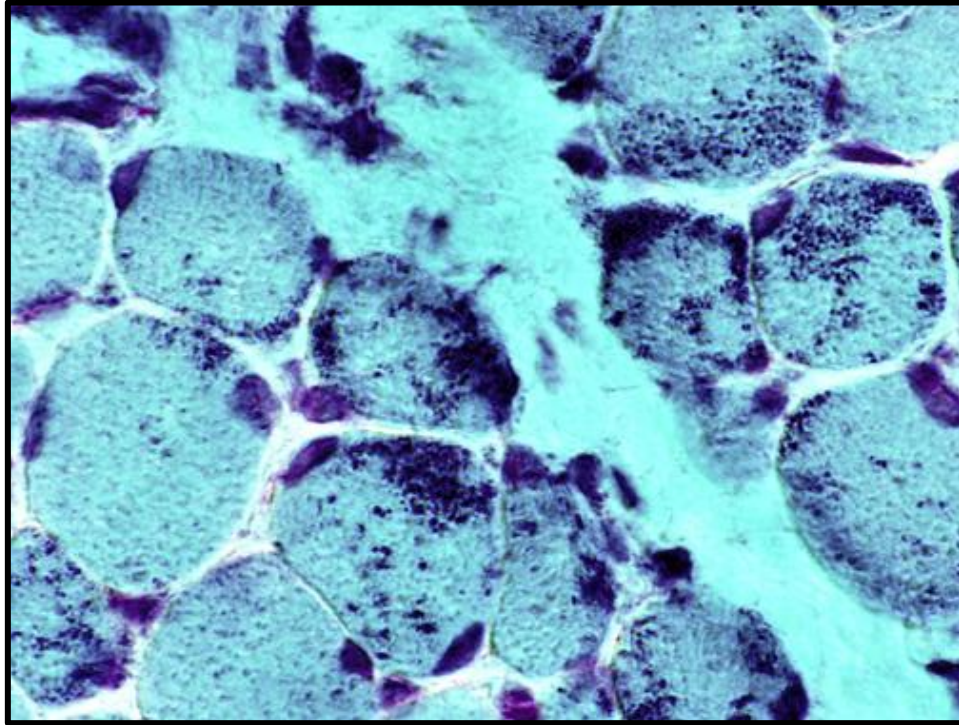
Nemalin Rod Myopatisi Kas Patolojisi

“Rod”lar:

- En iyi Gomori trikrom boyasıyla görünürler
- Kas lifi sitoplazmasında koyu kırmızı-mavi renkli yapılardır
- Z-çizgisi benzeri materyaldir
- Periferik kısımlarda α -actinin ve tropomyosin \pm desmin içerirler
- Sarkoplazmada sarkomer yapısının bozulduğu bölgelere lokalizedirler

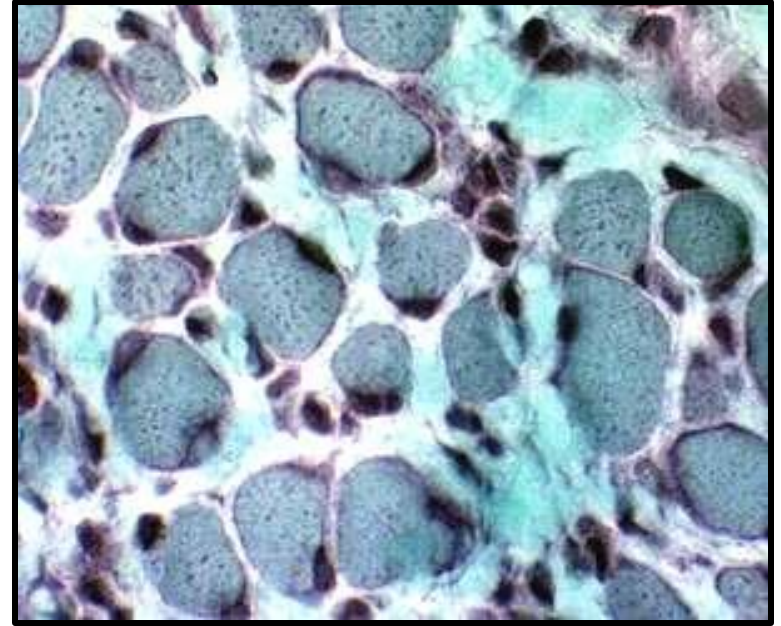
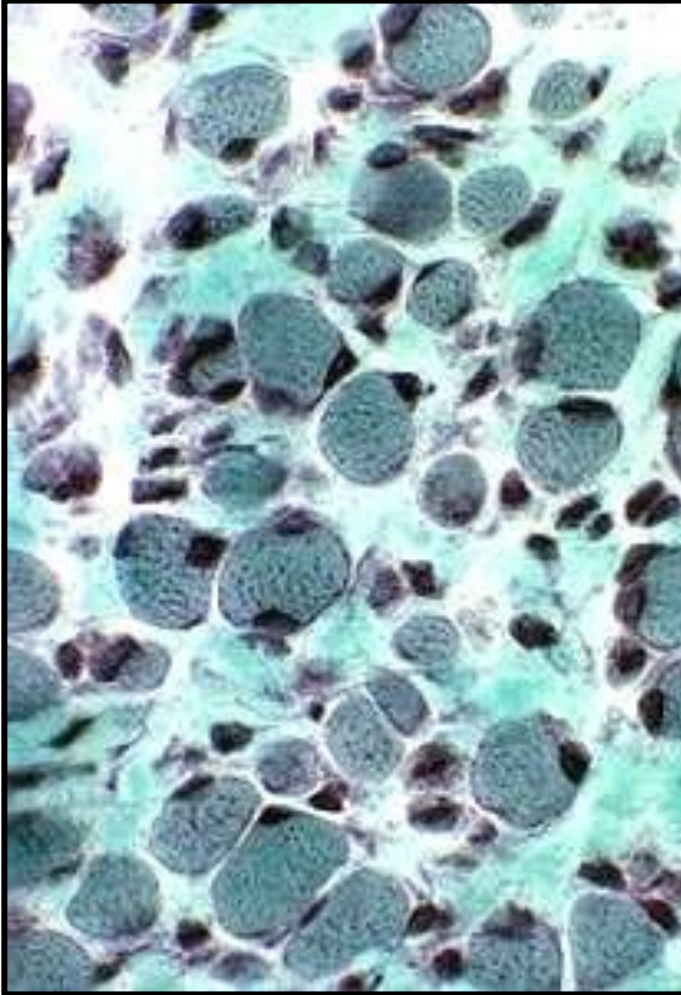


4 aylık bebeğin gastroknemius kasında "nemaline rod"lar



Gomori trikrom boyası

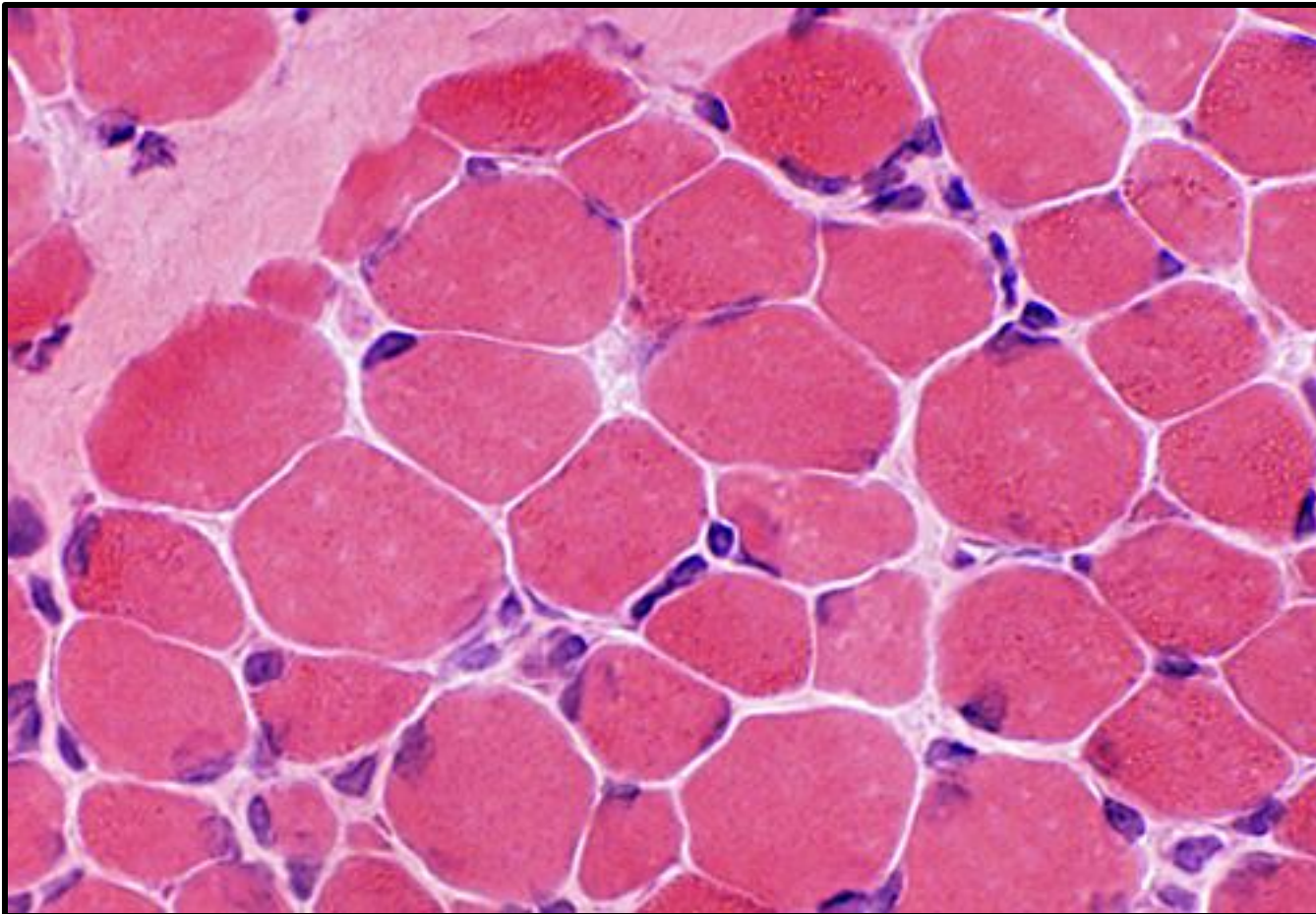
Aynı bebeğin 2 aylıkken alınan kas biyopsisinde nemalin rod yok



Gomori trikrom boyası

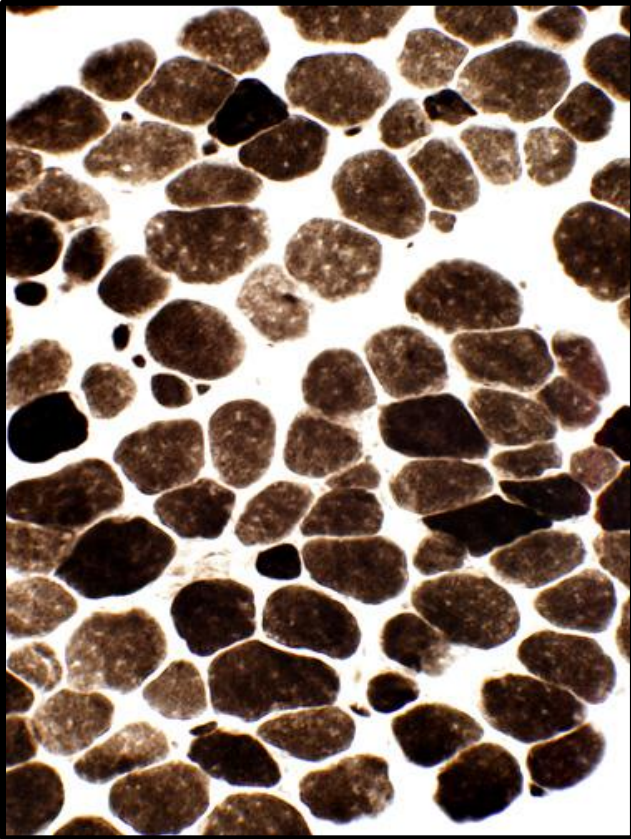
Nemalin rod myopatisi, infantil

- Kas lifleri arasında çap farkı
- Refraktilerodlar görülebilir

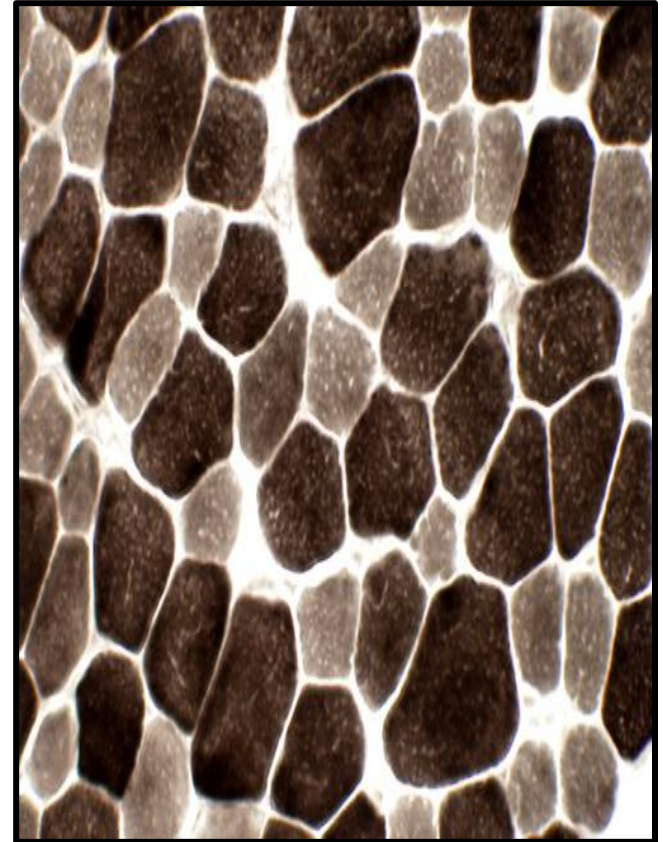


ATPaz boyası, pH 9.4

Tip 1 kas liflerinin
hakimiyeti

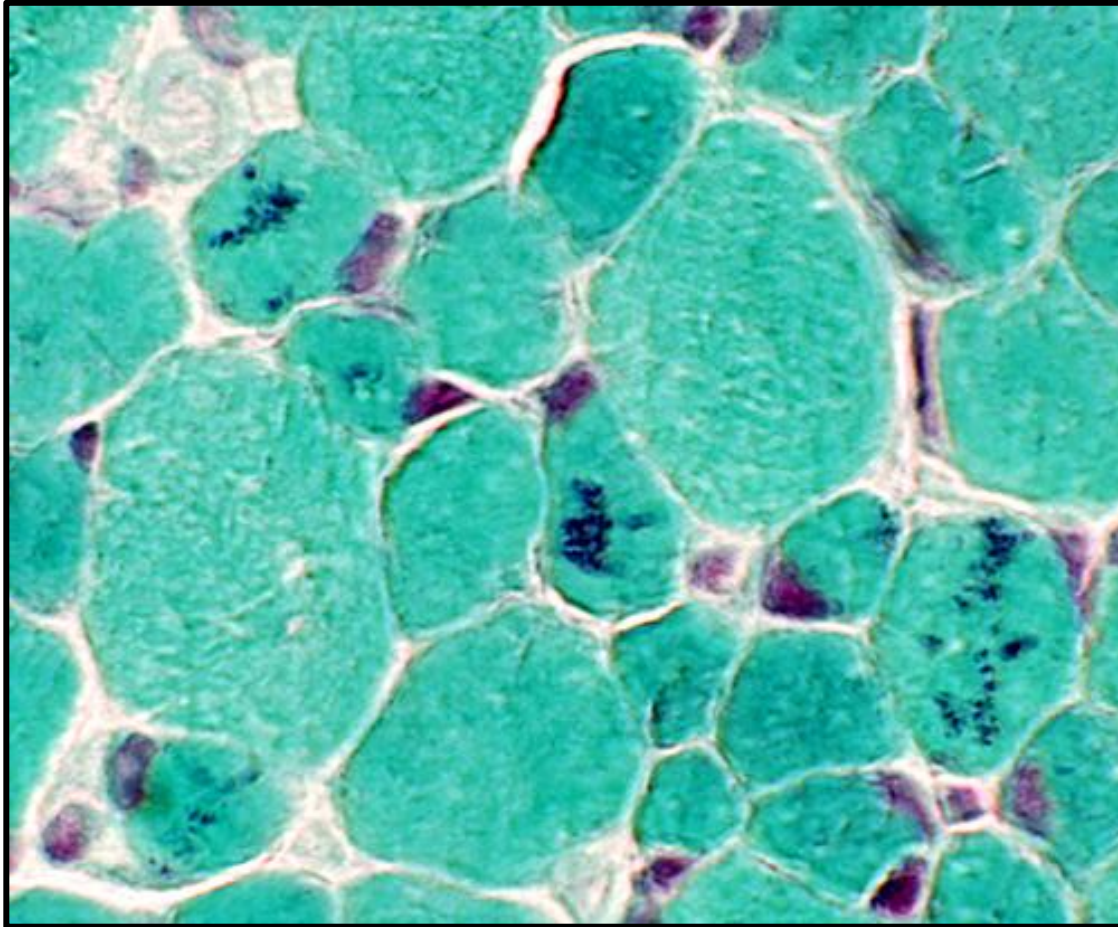


Tip 1 kas lifleri tip 2lere
göre küçük çaplı



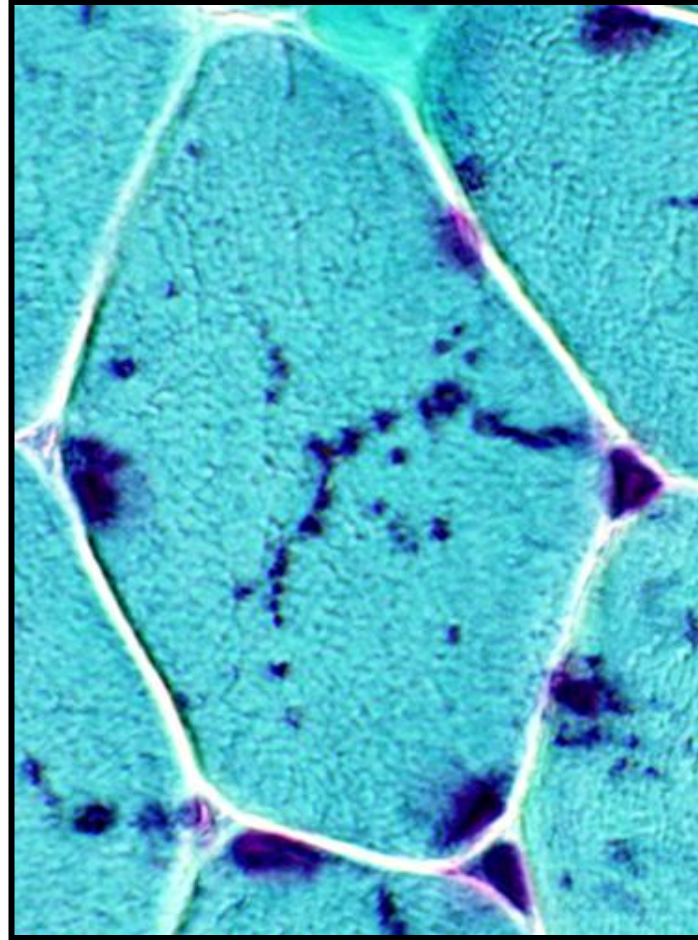
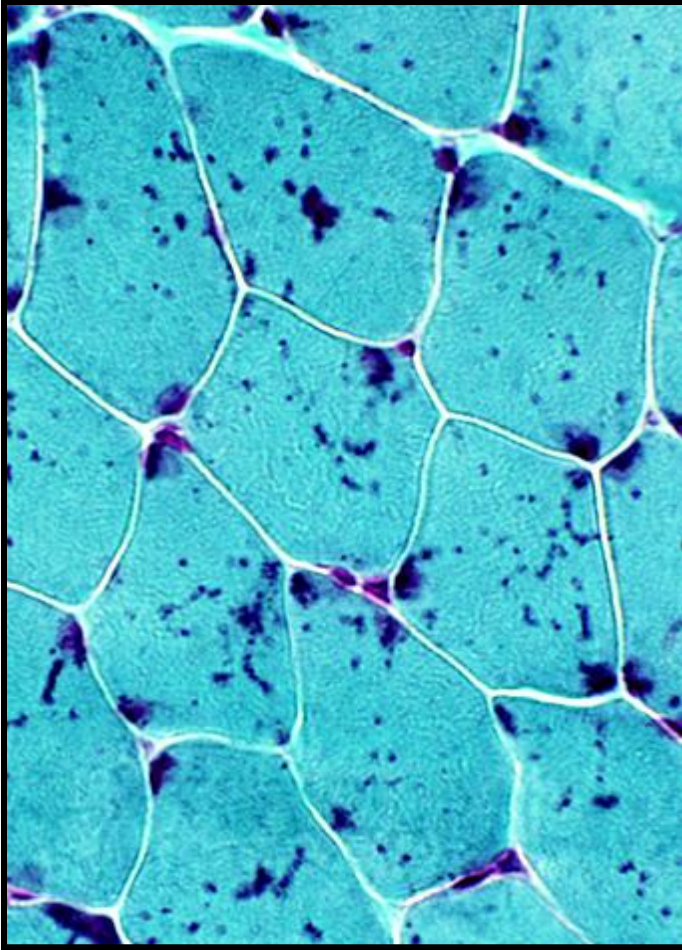
Nemalin rod myopatisi, Çocukluk çağı

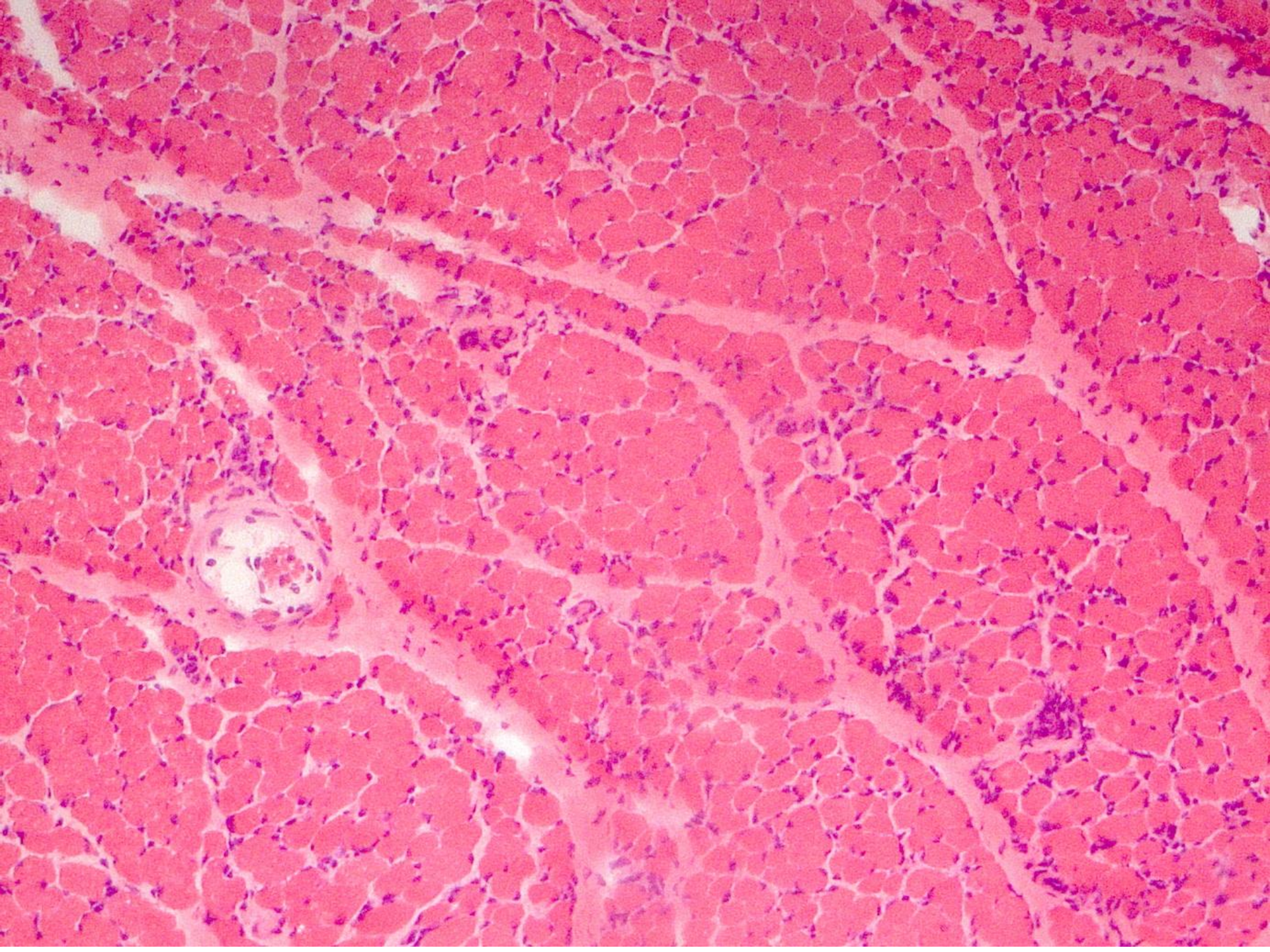
“Rod”lar daha çok küçük çaplı liflerde

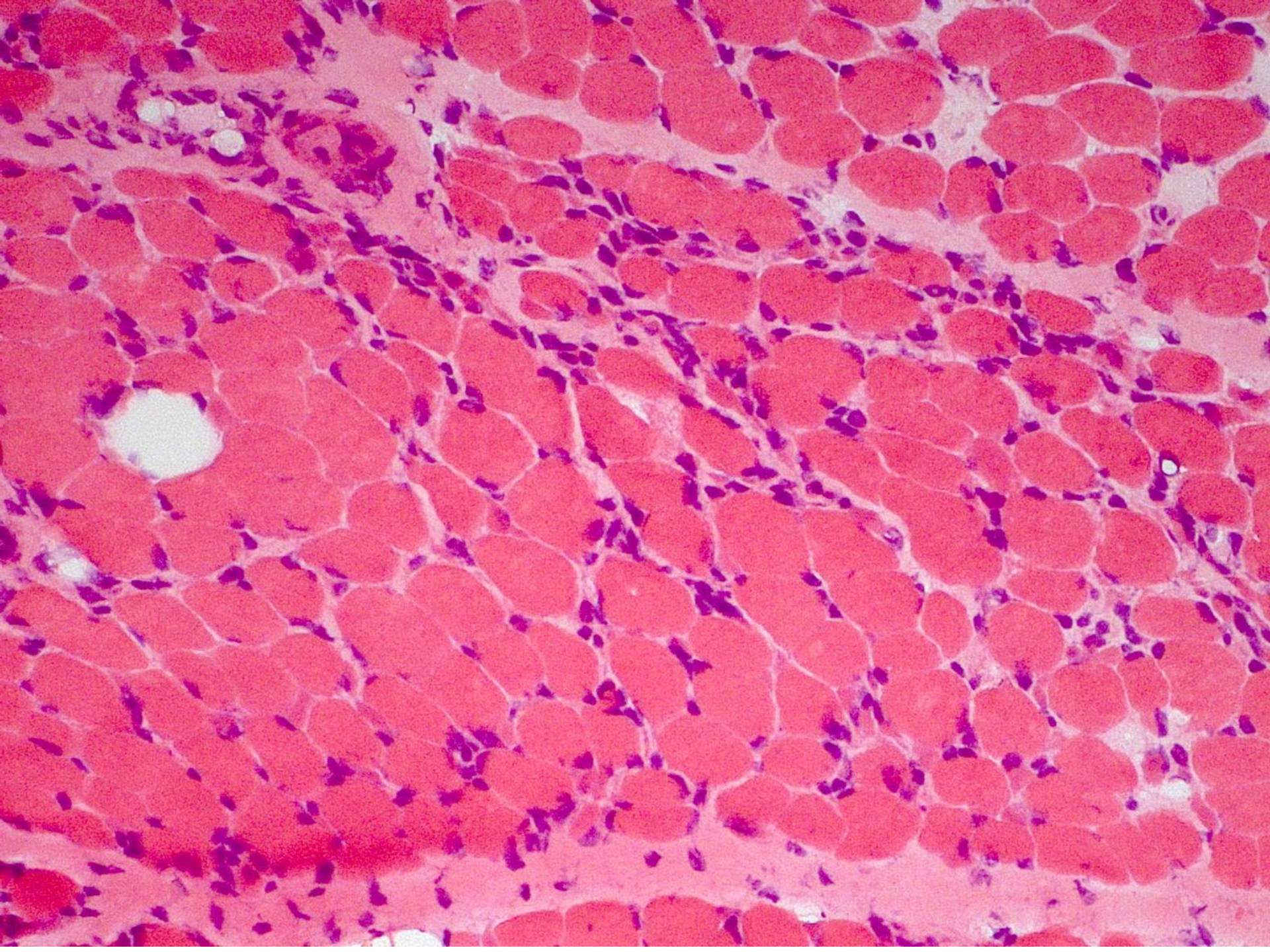


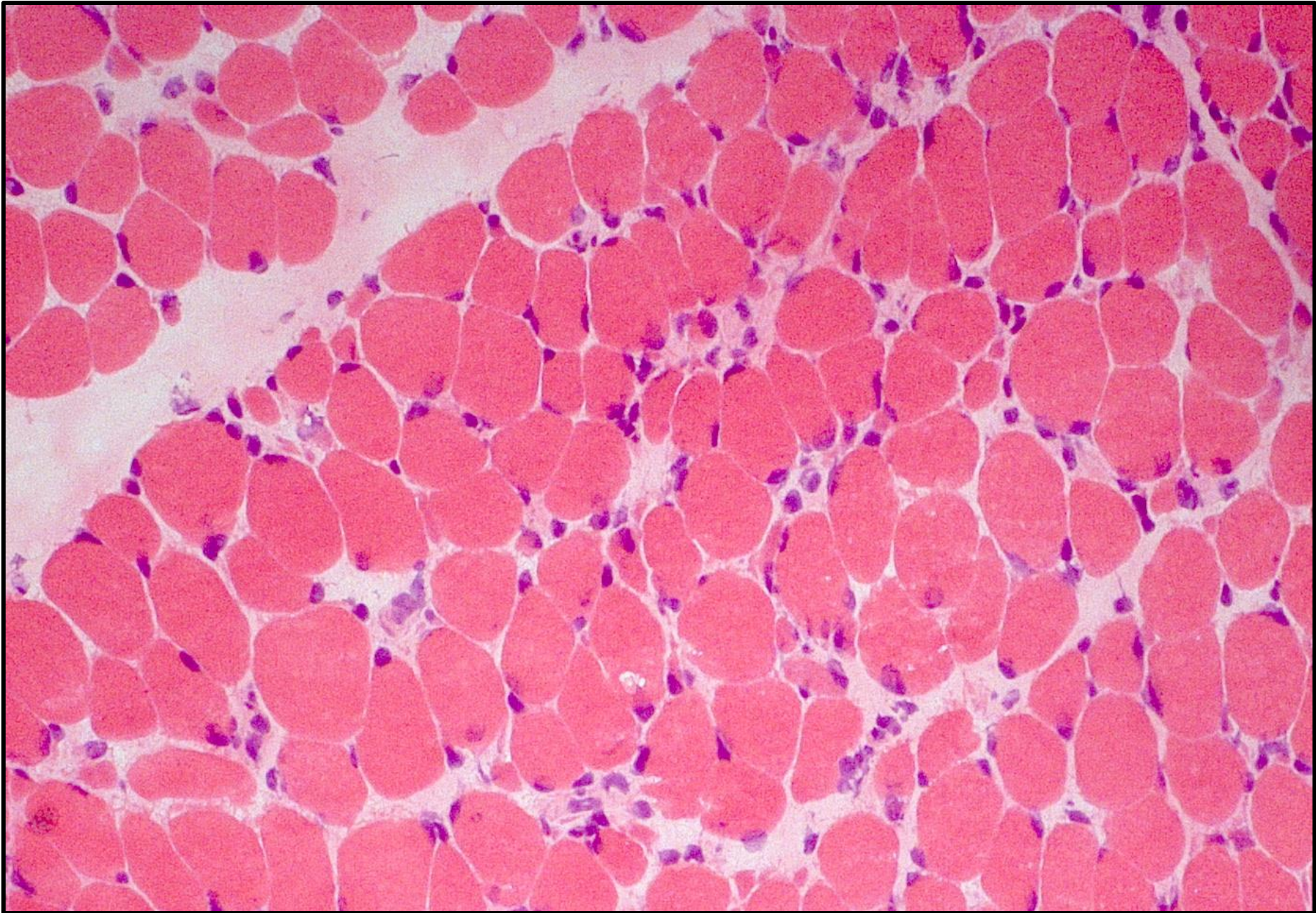
Gomori trikrom boyası

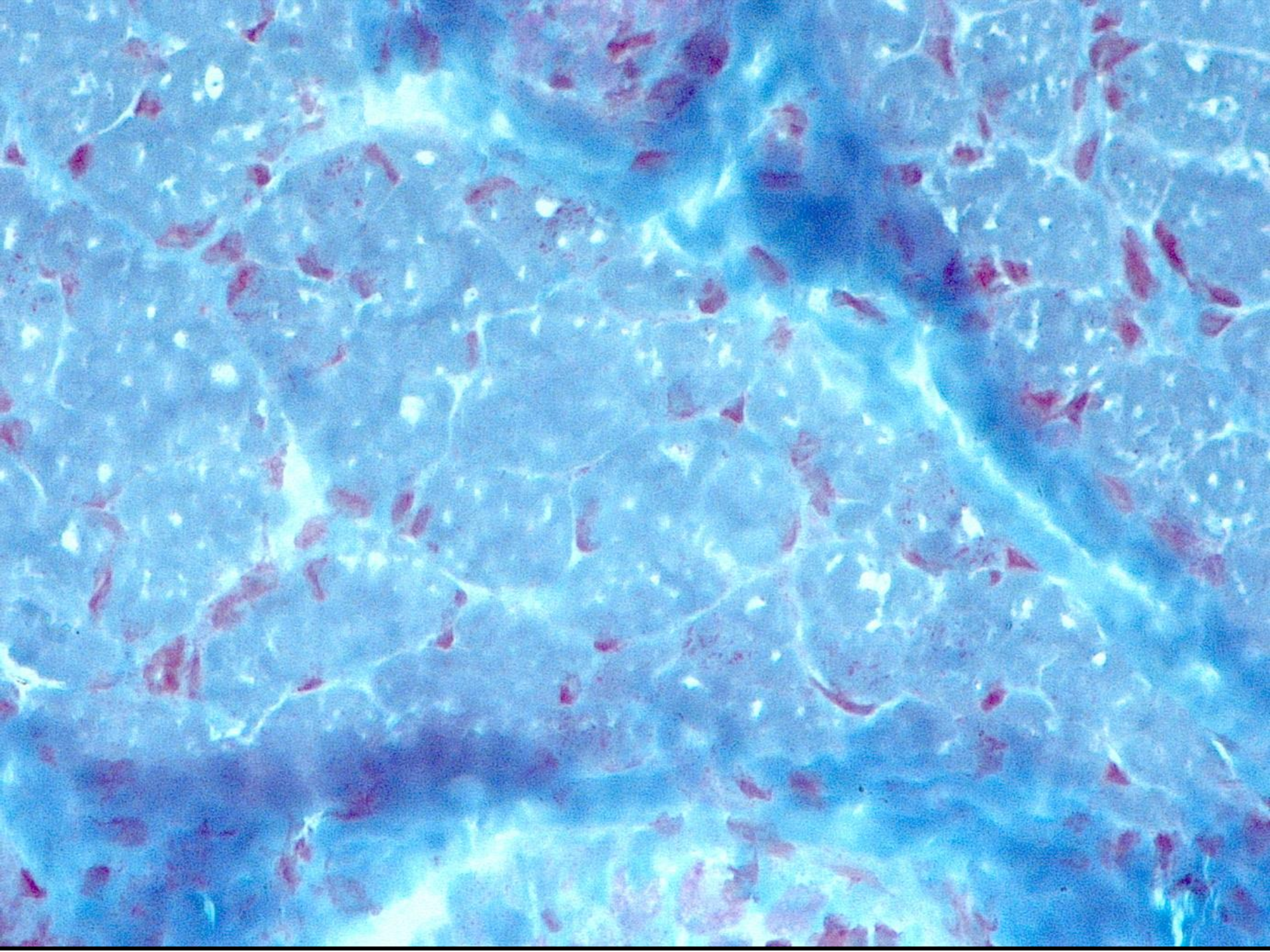
Erişkin nemalin myopatisinde "rod"lar

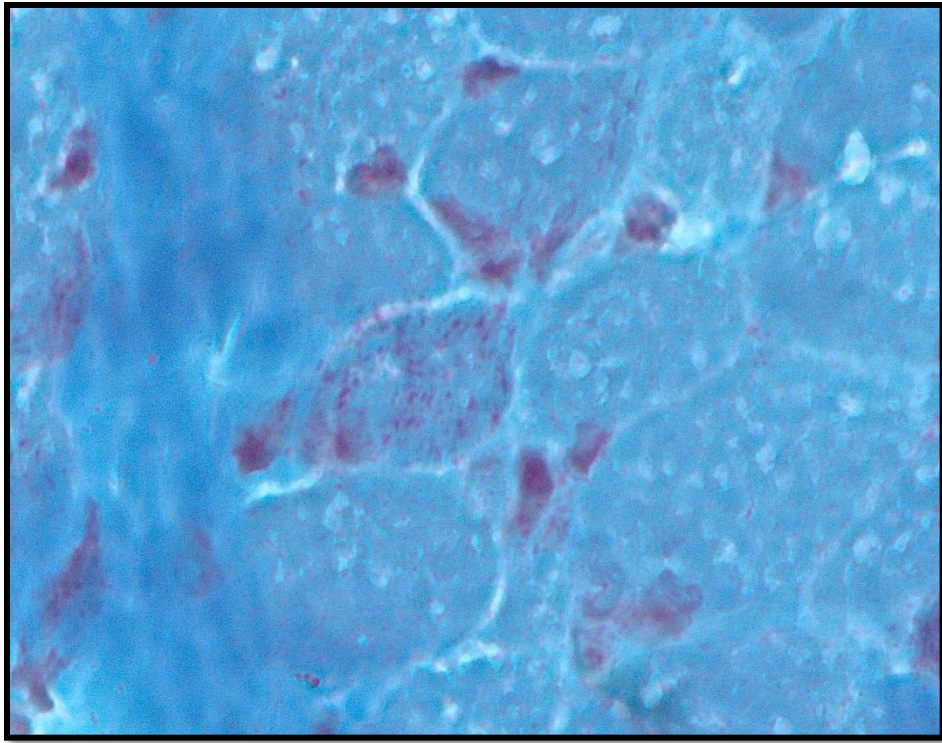
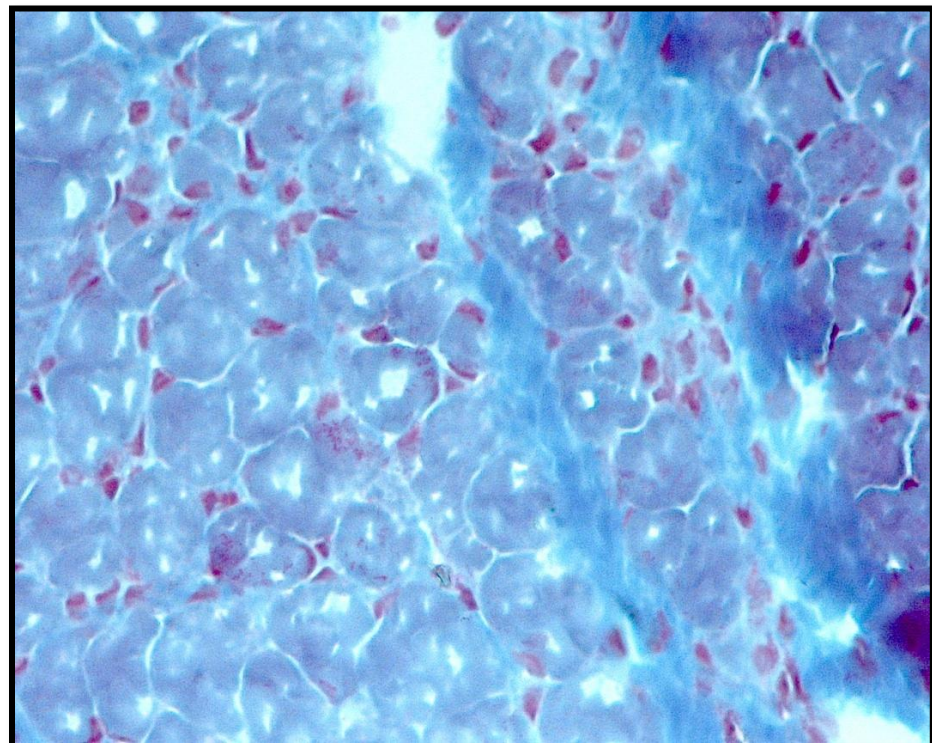
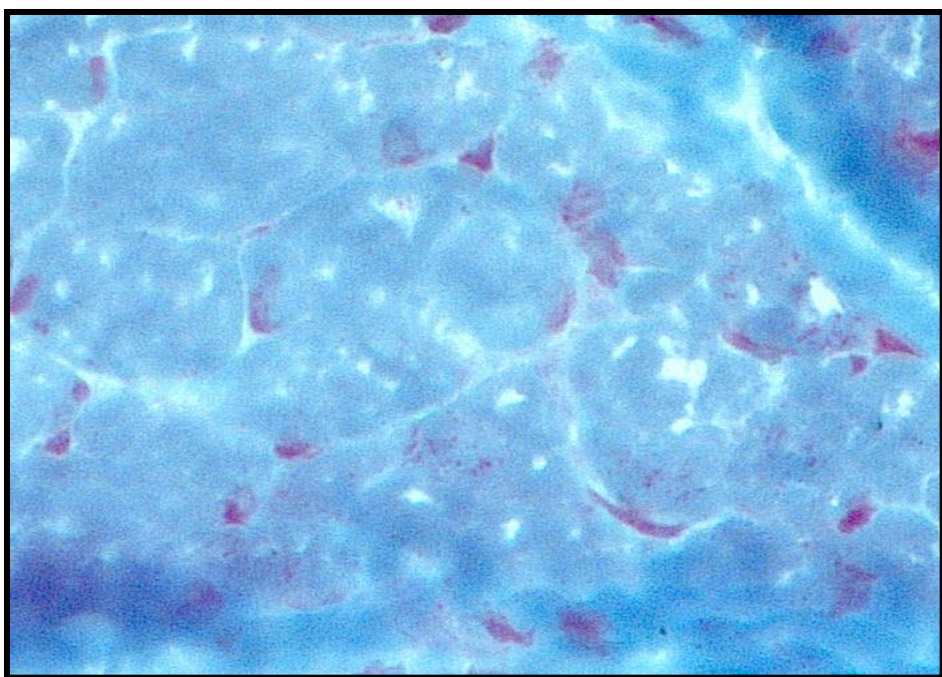
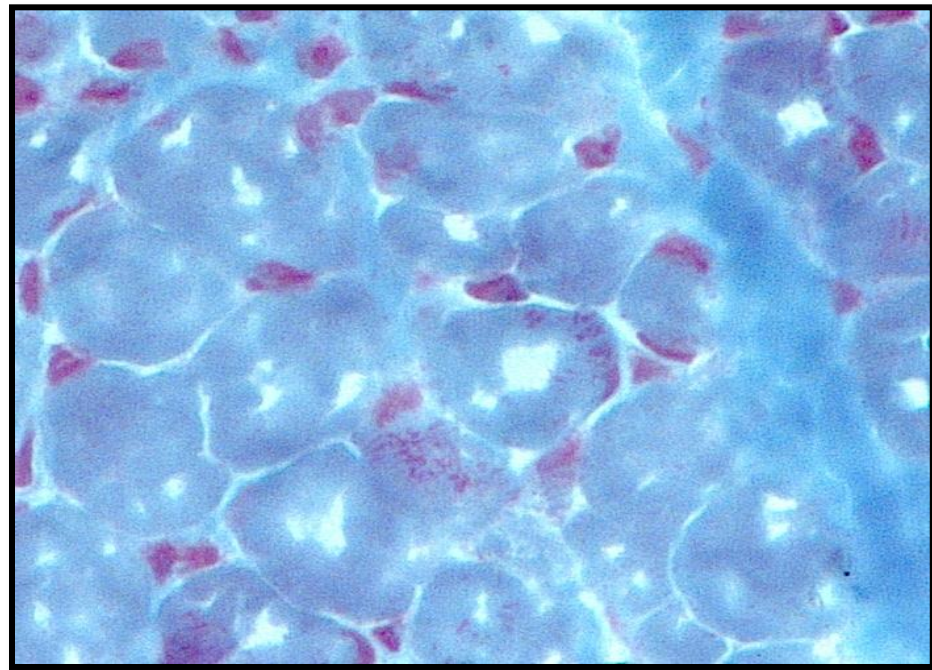


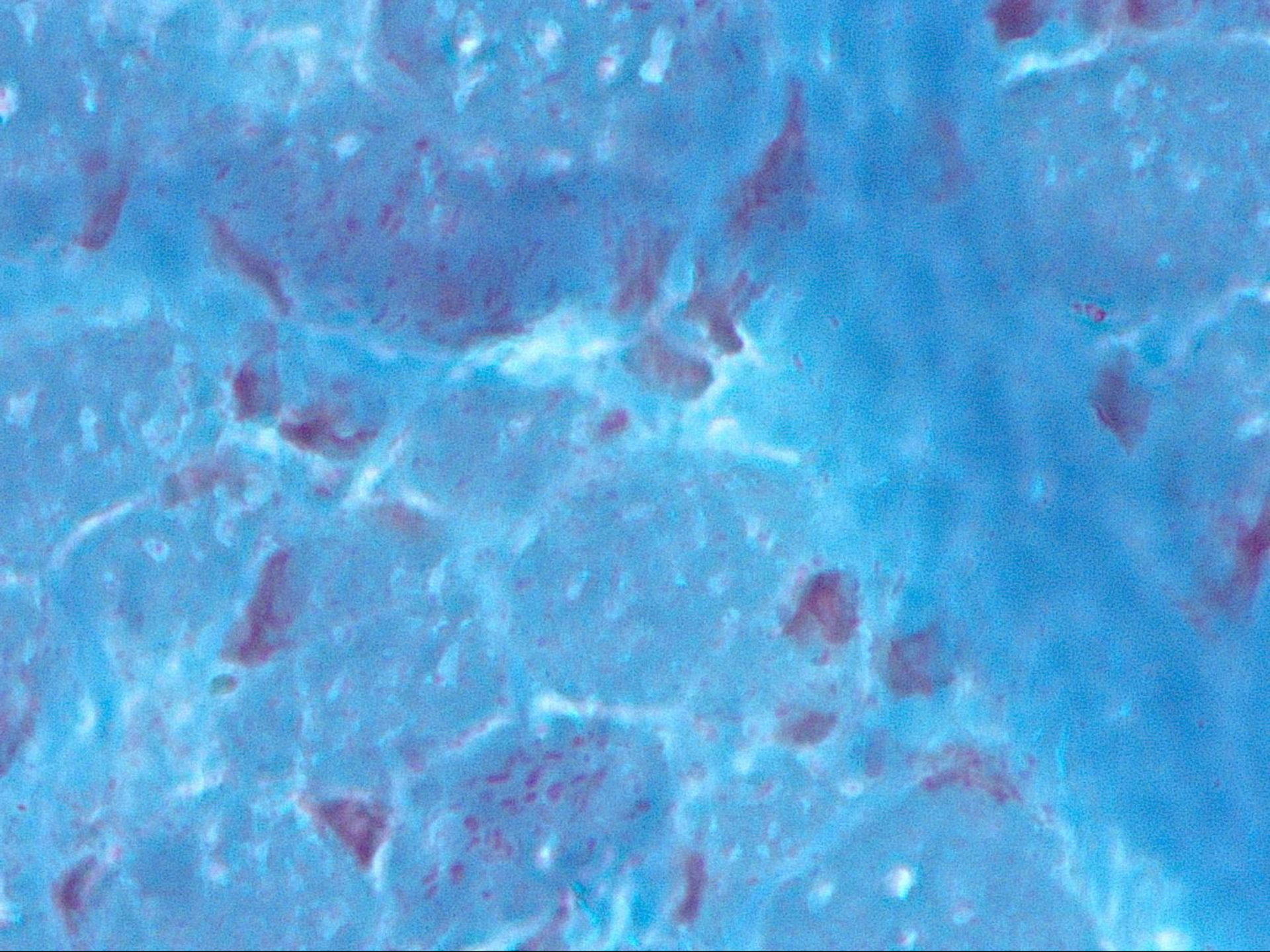


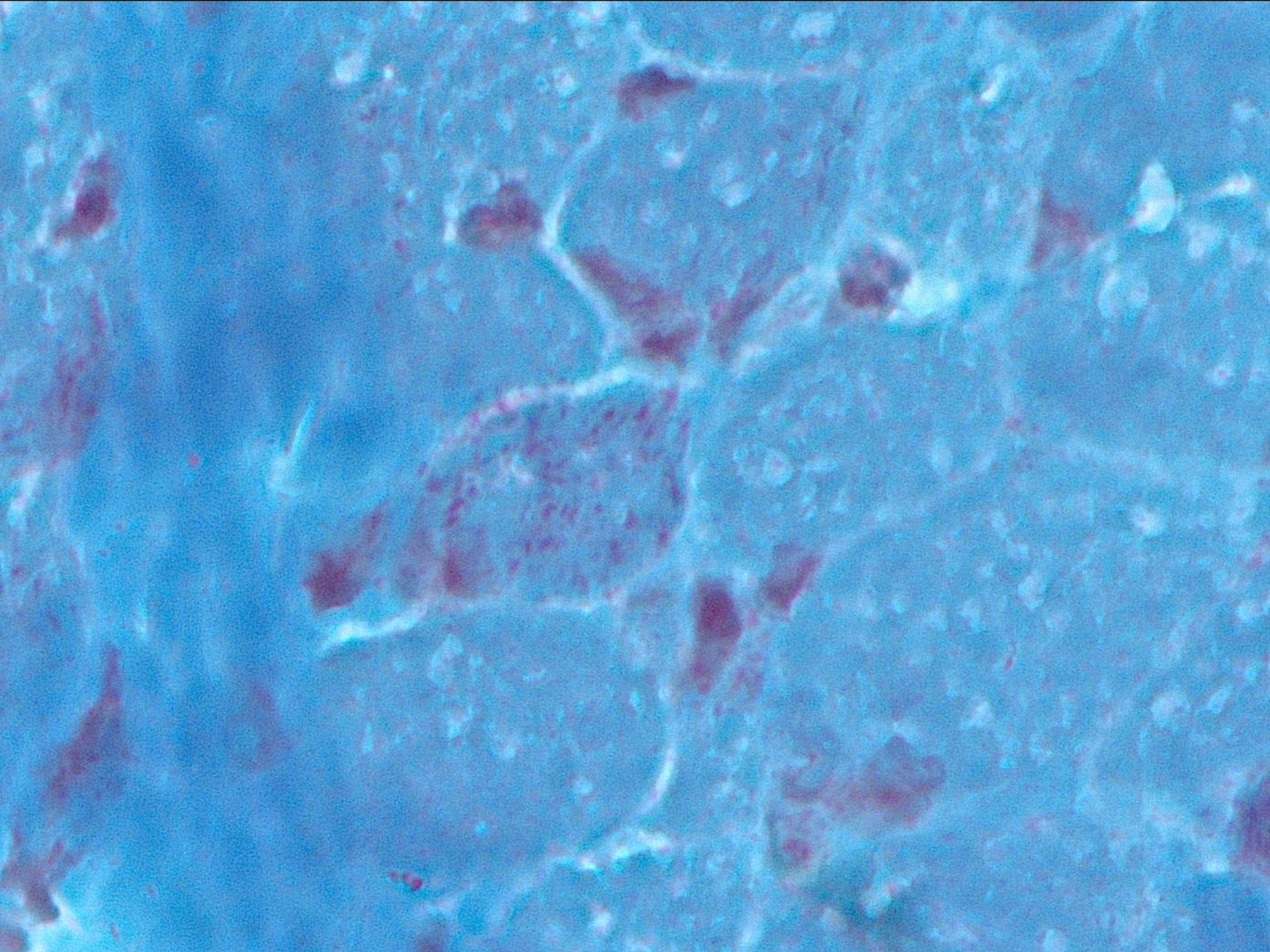


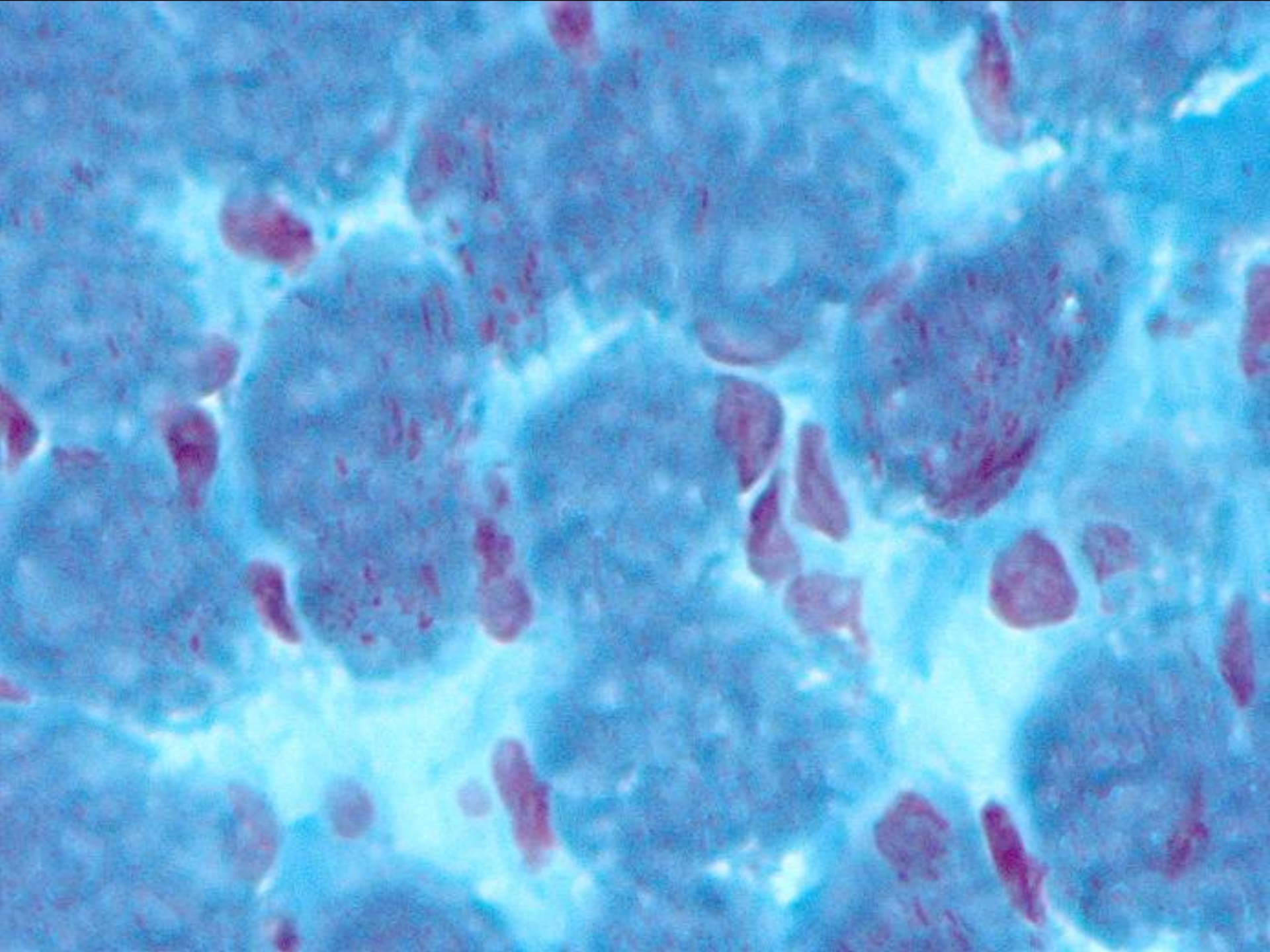


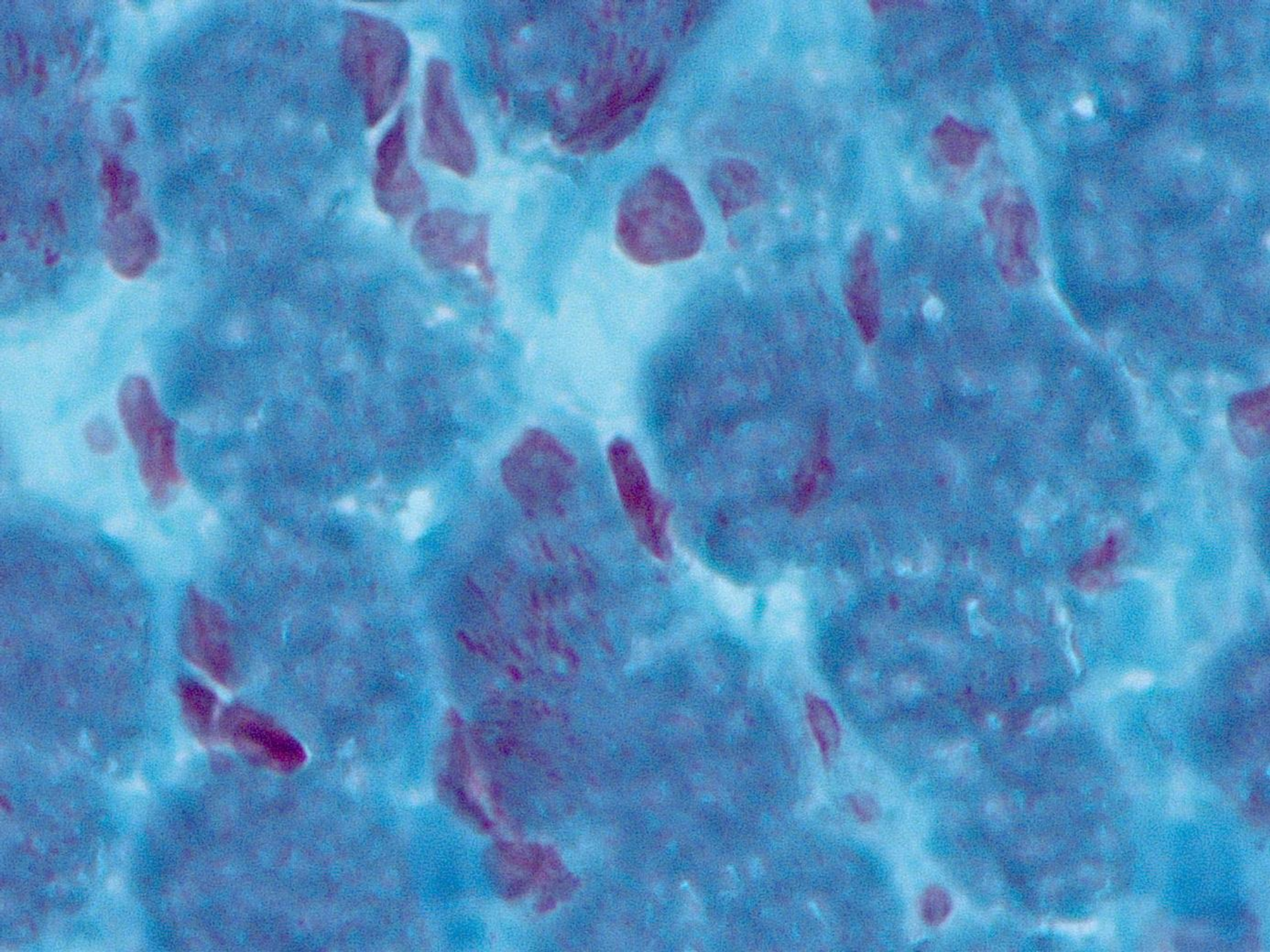






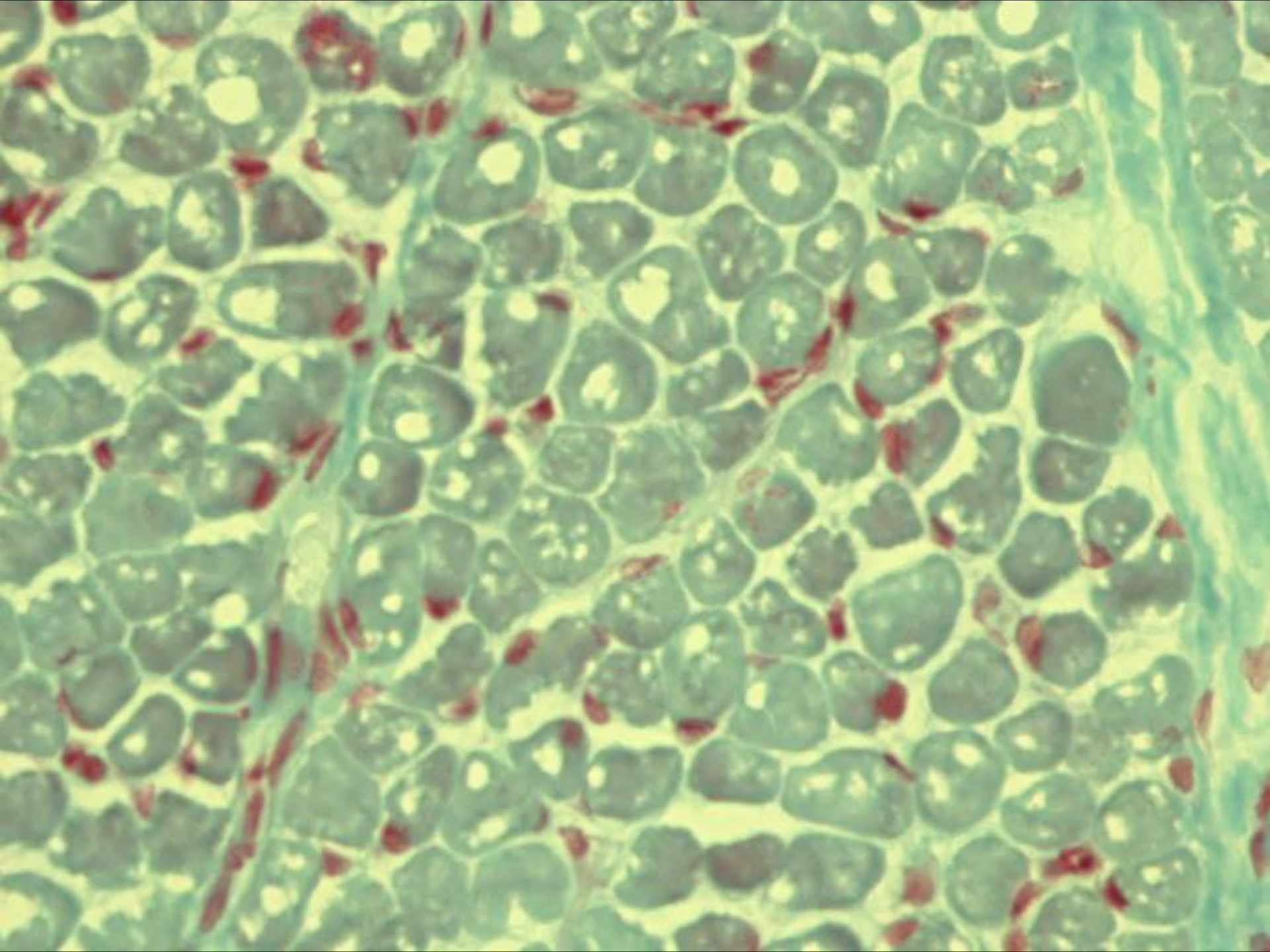




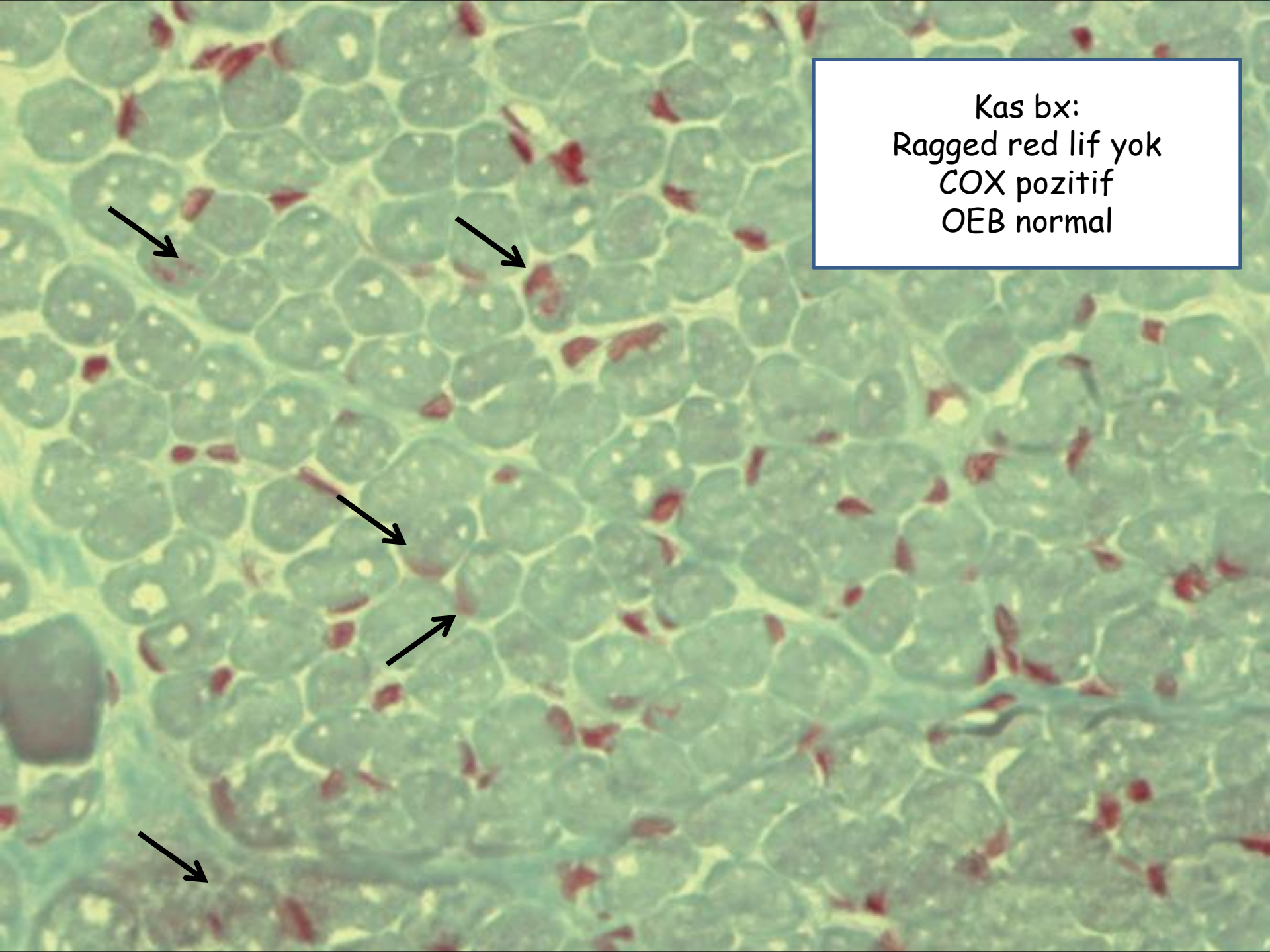


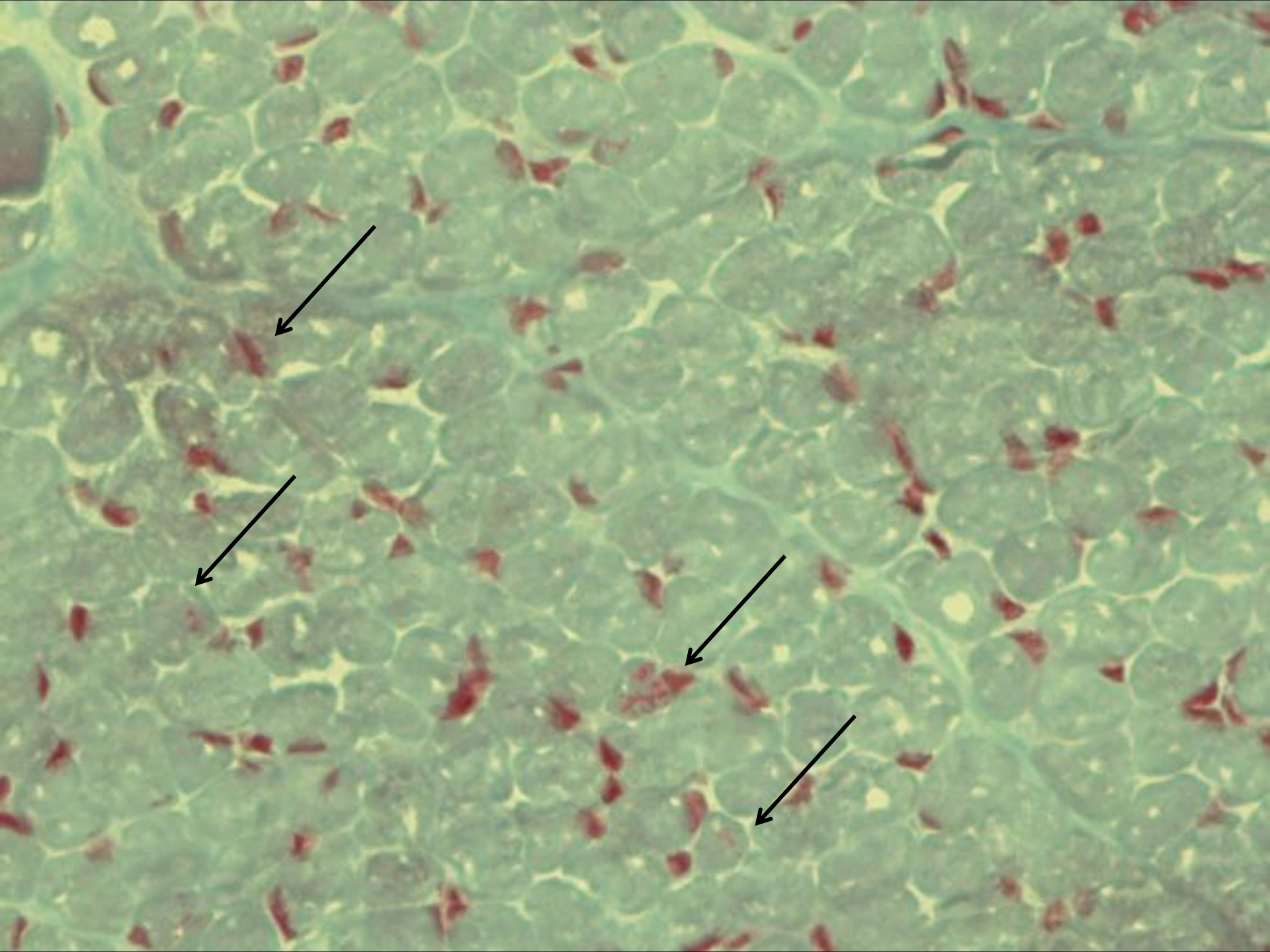
12 günlük kız bebek

- 27 y anneden G2P2Y2 olarak 38 haftalık NSVY ile 2500g doğmuş
- Doğduktan sonra spontan solunum yok
- Kan gazında asidoz
- Mikrosefali, KC enzimlerinde minimal yükseklik
- Bikarbonat replasmanına rağmen düzelmeyen laktik asidoz
- Hasta entübe
- Ön tanılar:
 - Mitokondriyal hastalık
 - Primer laktik asidoz (pirüvat dehidrogenaz eksikliği?)
 - Sitokrom-c oksidaz eksikliği

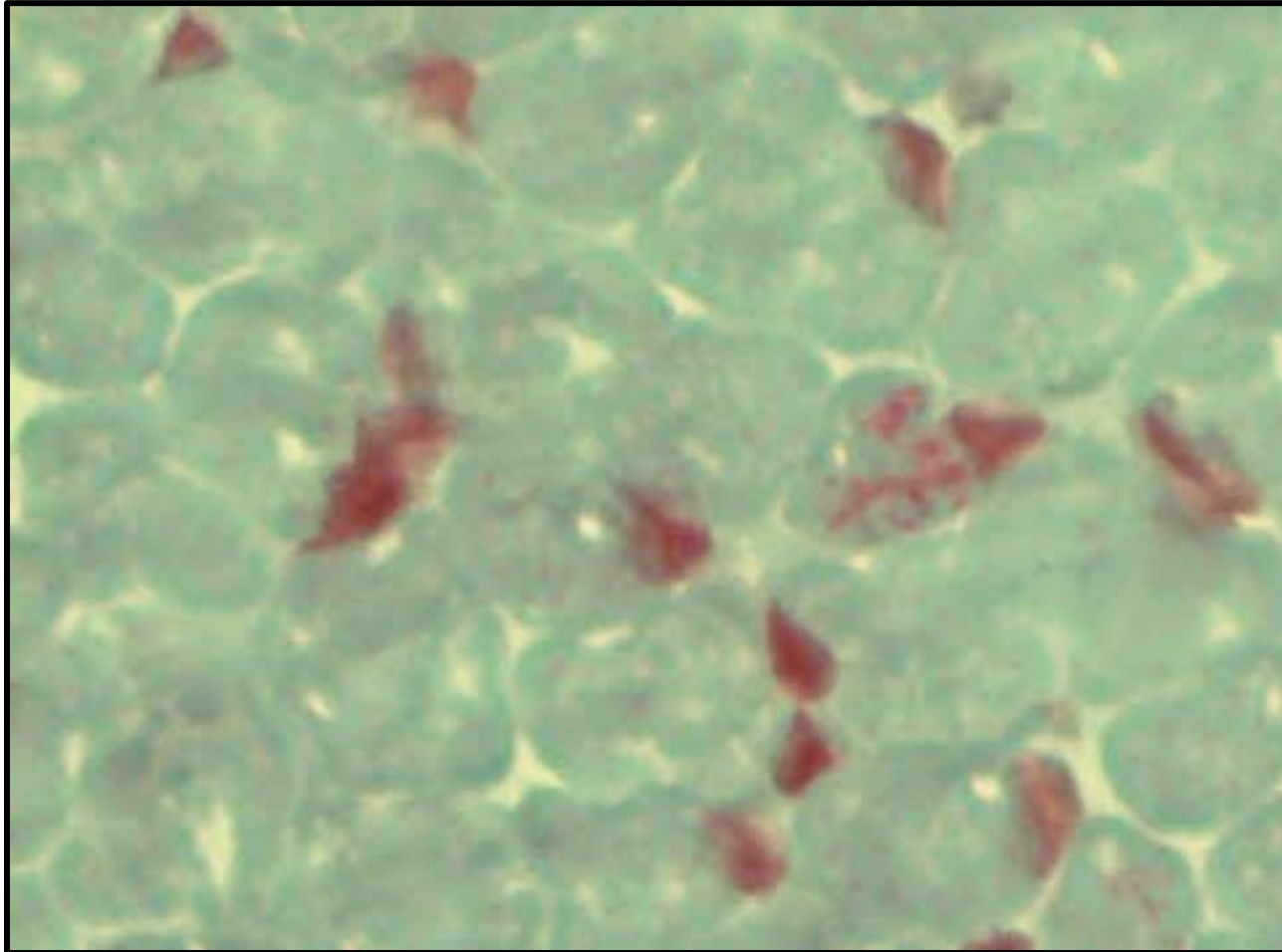


Kas bx:
Ragged red lif yok
COX pozitif
OEB normal

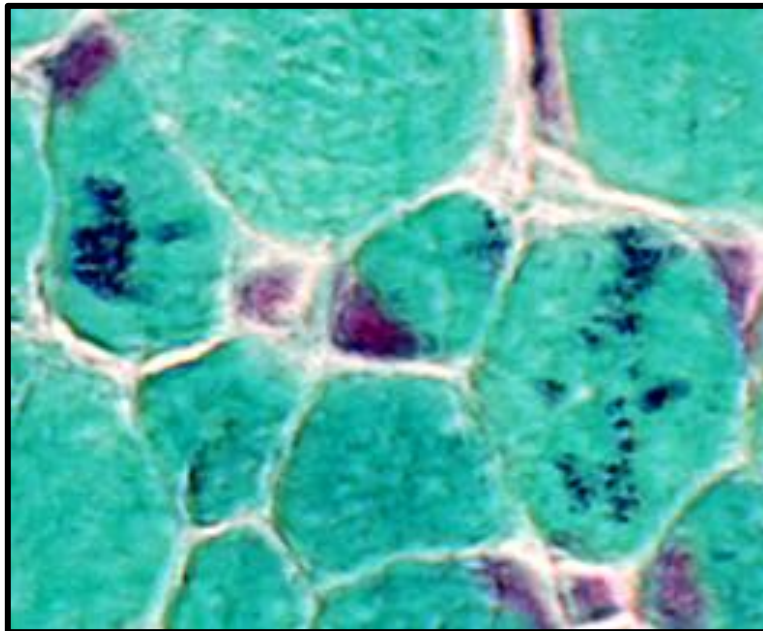




Nemalin rod içeren kas lifleri



- Kas bx tanı: Nemalin rod myopatisi
- Klinik tanı: Mitokondriyal hastalık
- *EMG*: Mitokondriyal hastalıkla uyumlu
- *MRI*: Mitokondriyal hastalıkla uyumlu



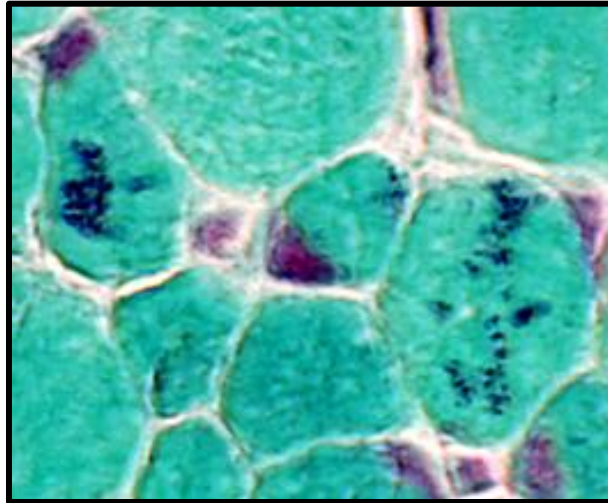
ORIGINAL ARTICLE

In Vitro Analysis of Rod Composition and Actin Dynamics
in Inherited Myopathies

Aur lie Vandebrouck, PhD, Ana Domazetovska, PhD, Nancy Mokbel, Sandra T. Cooper, PhD,
Biljana Ilkovski, PhD, and Kathryn N. North, MD

- Kompleks I eksikliği olan mitokondriyal hast saptanan 3 infantta nemalin rod görülmüş
- Ayırıcı tanı: EM + rod içeriğinin IHK ile belirlenmesi
- Anormal mitokondriler ve "rod"lar:
Mikst nemalin-mitokondriyal myopatisi

- Hastadan fibroblast kültürü alındı:
Pirüvat karboksilaz eksikliği
- SON TANI:
Mikst nemalin-mitokondriyal myopatisi



Sentronükleer myopati: X-linked (MTM 1)

Klinik bulgular:

Başlangıç yaşı: İnfant

Polihidramnion: %50

Baş büyük (%70); ince yüz (%80); Uzun parmaklar (%60)

Motor:

Şiddetli hipotoni

Kuvvet azlığı: Proksimal & Distal; simetrik

Solunum yetmezliği

Ofthalmopleji & Ptozis

Prognoz

Erken ölüm; ortalama 5 ay

Yenidoğan döneminden sonra düzelme olabilir

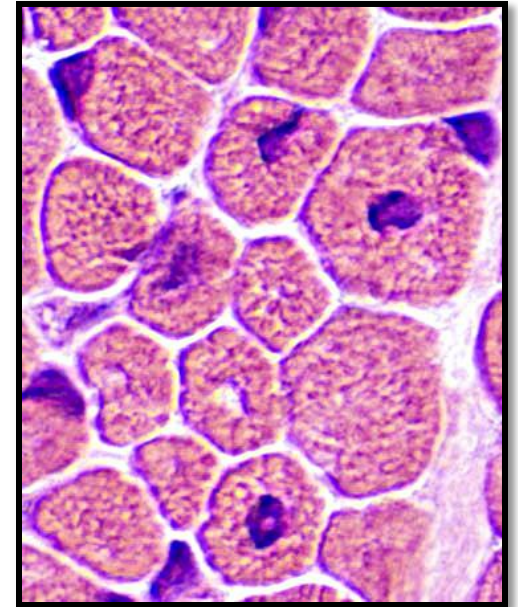
Non progresif güçsüzlük

Yaşayanlar genellikle solunum desteğine bağımlı (%80)

Sentronükleer myopati: X-linked (MTM 1)

Bir yıldan fazla yaşayanlarda sistemik bulgular

- Pilor stenozu
- Sferositoz
- Safra kesesi taşları
- Böbrek taşları veya nefrokalsinozis
- Kanama diatezi: K vitaminine cevap verir
- Kemiklerde hızlı lineer büyüme, ileri kemik yaşı
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu



Sentronükleer myopati: X-linked (MTM 1)

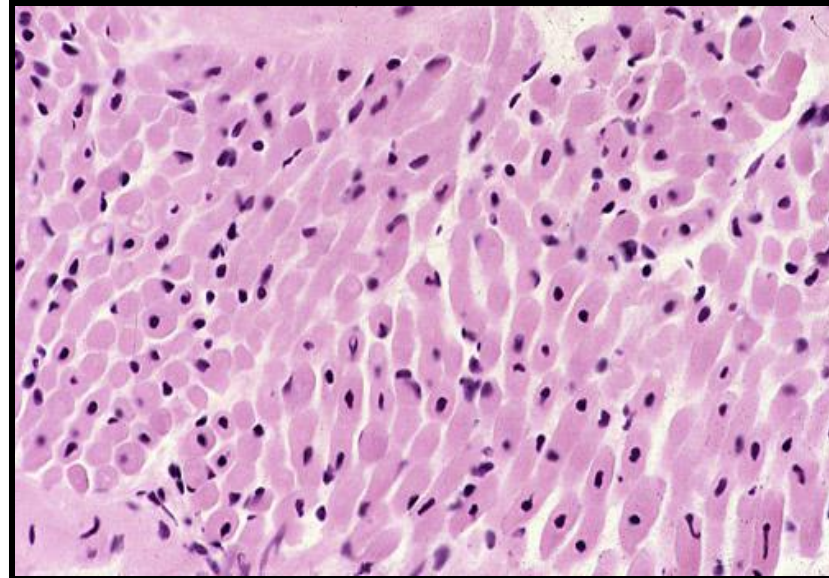
Laboratuar bulguları

CK: Normal veya hafif yüksek

EMG:

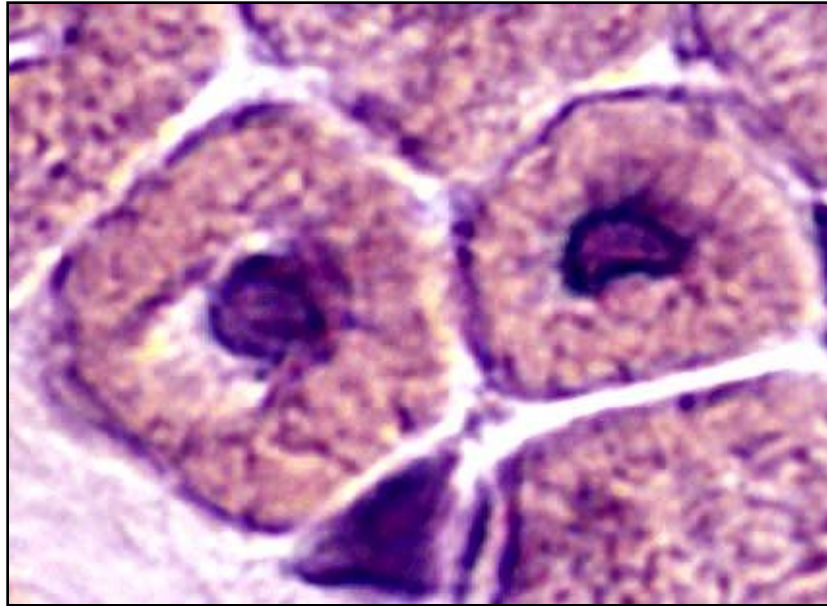
Motor unit potansiyelleri: Küçük amplitüd; Polifazik

Spontan aktivite: Fibrilasyonlar Pozitif keskin dalgalar



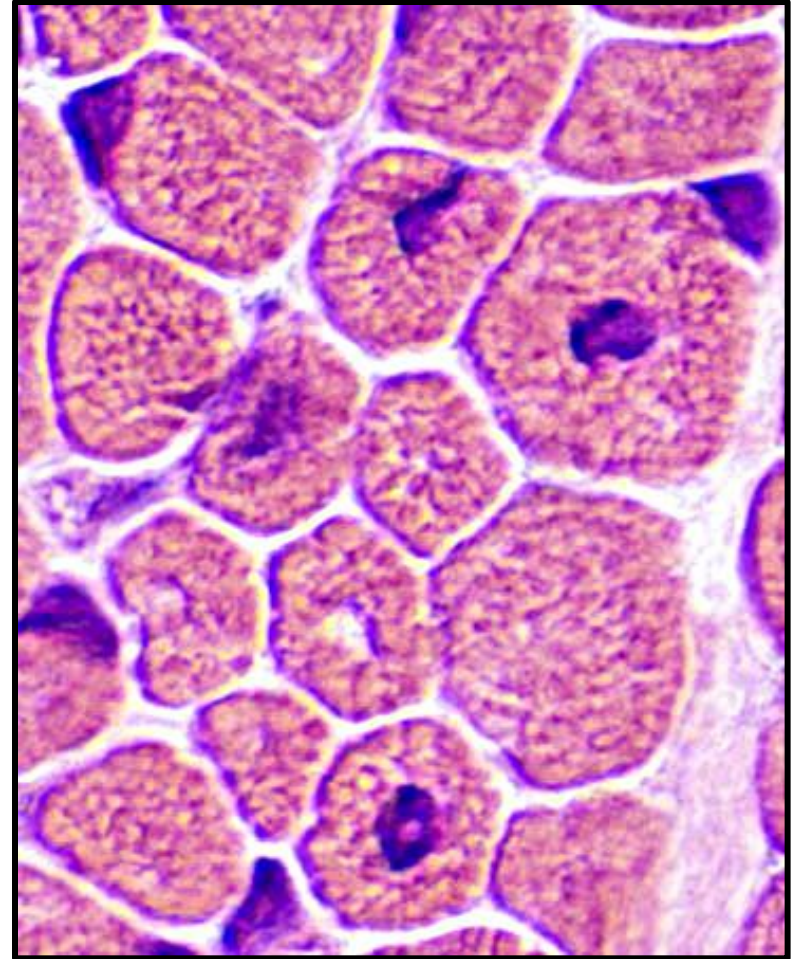
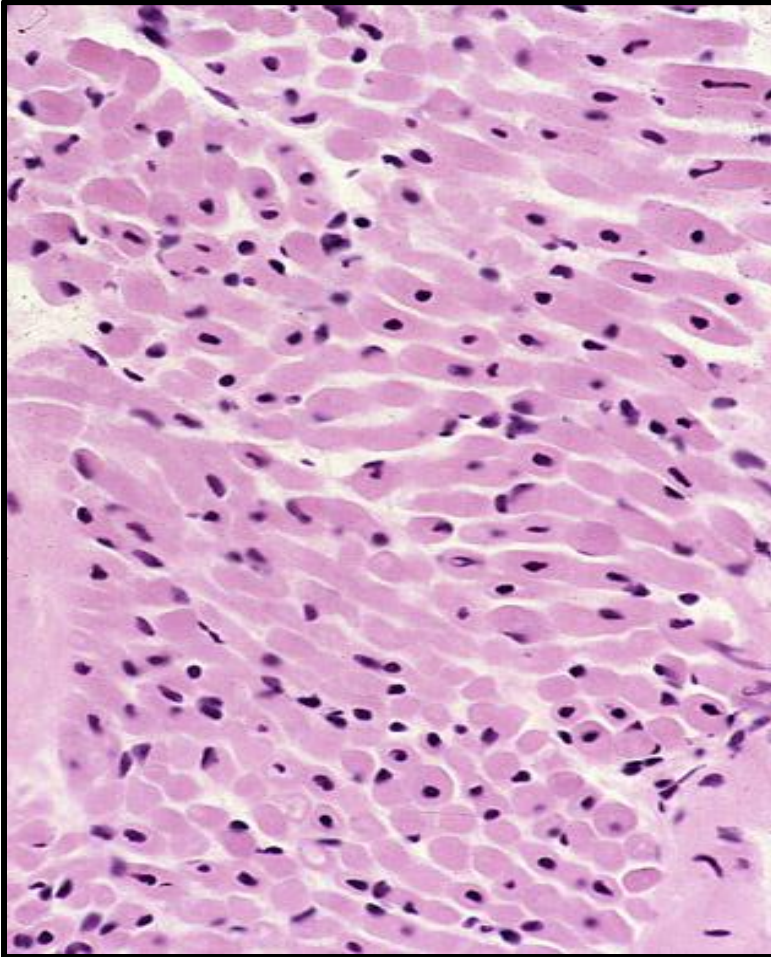
Sentronükleer myopati: X-linked (MTM 1) Kas Patolojisi

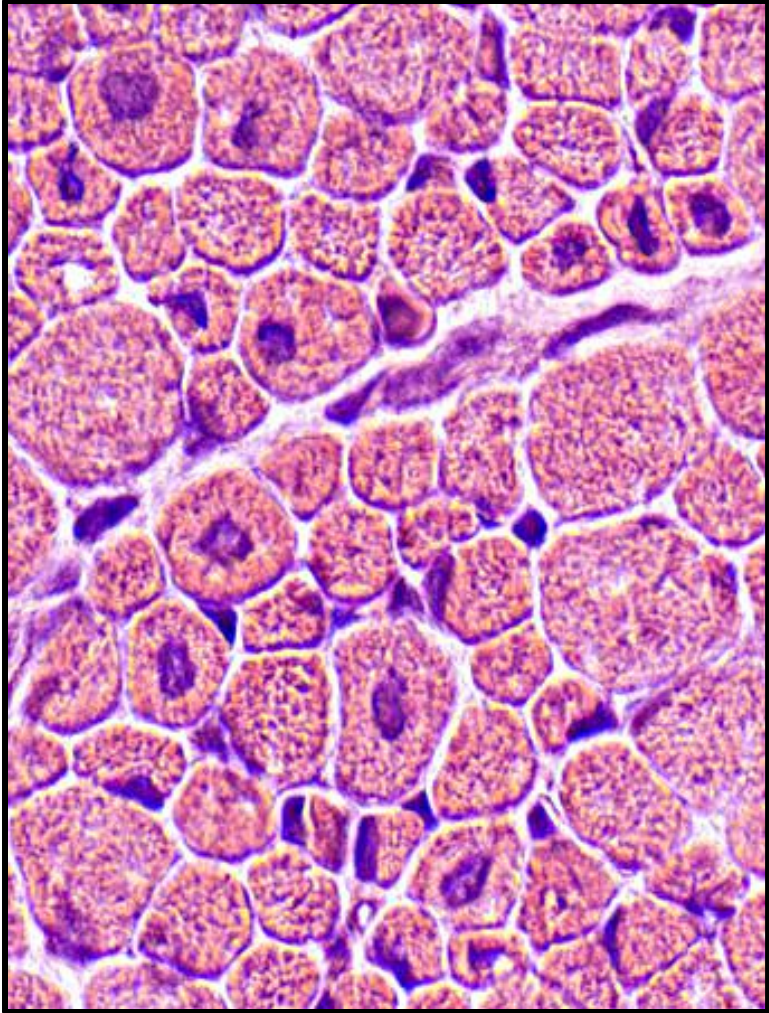
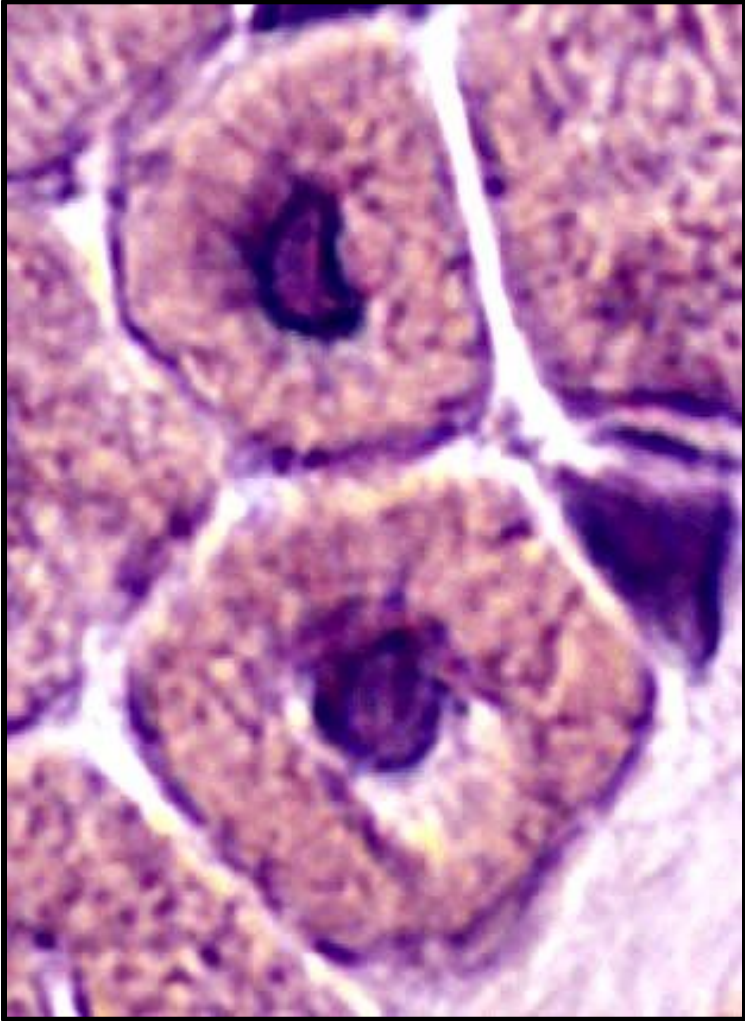
- Tek, santral çekirdek
 - » Kas liflerinin ortalama %4 - %40'ında
 - » Yaşla santral çekirdekli lif sayısı artabilir
- Tip 1 kas liflerinde hakimiyet



Santrönlükler myopati: X-linked (MTM 1)

Çok sayıda kas lifinde tek santral çekirdek

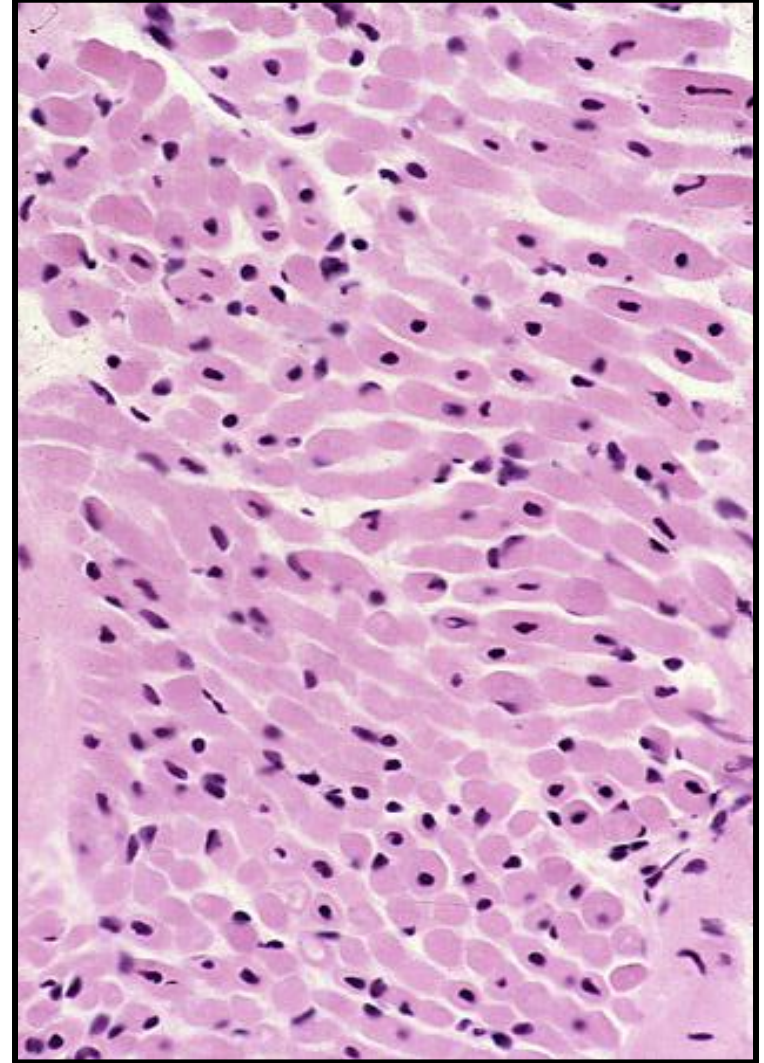


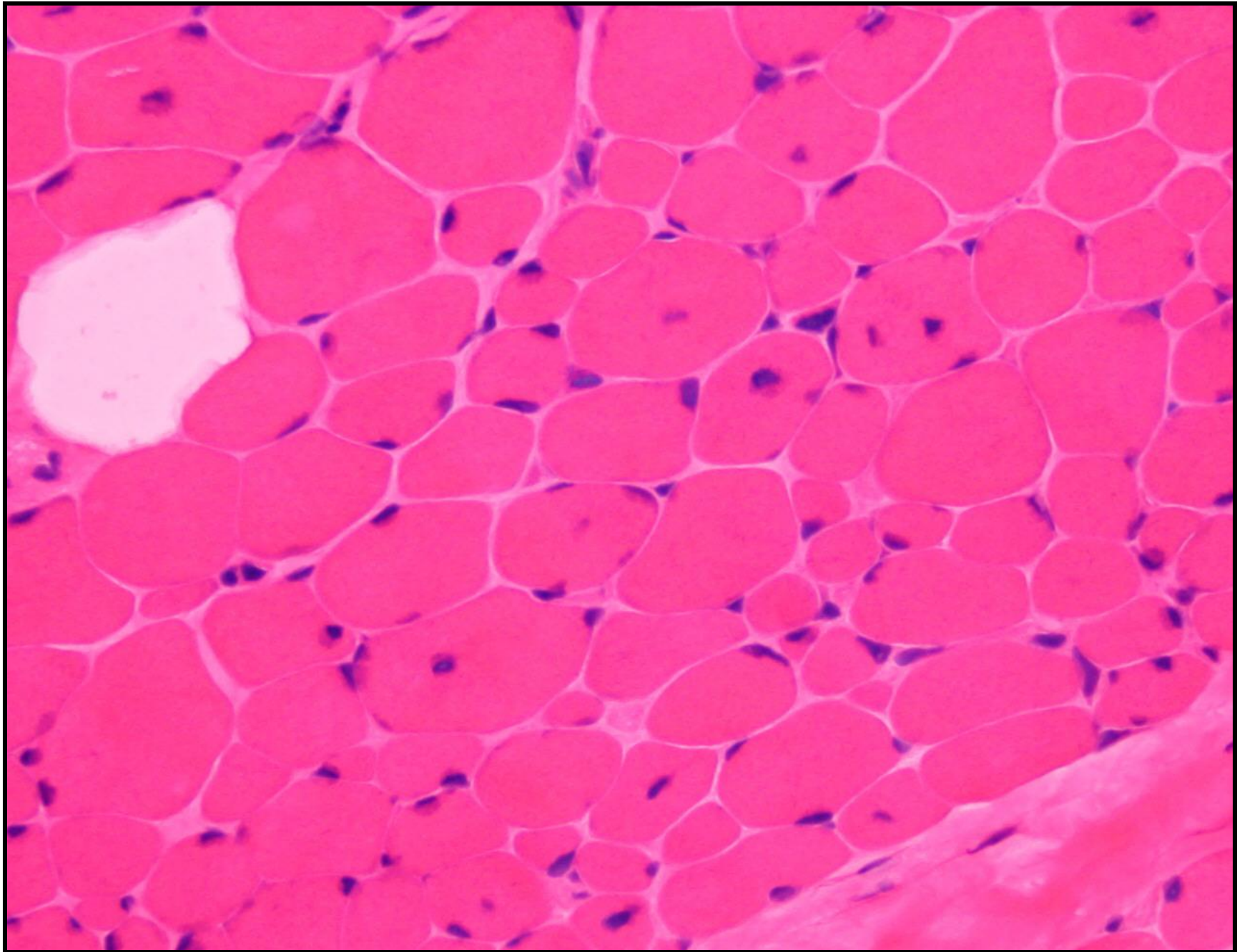


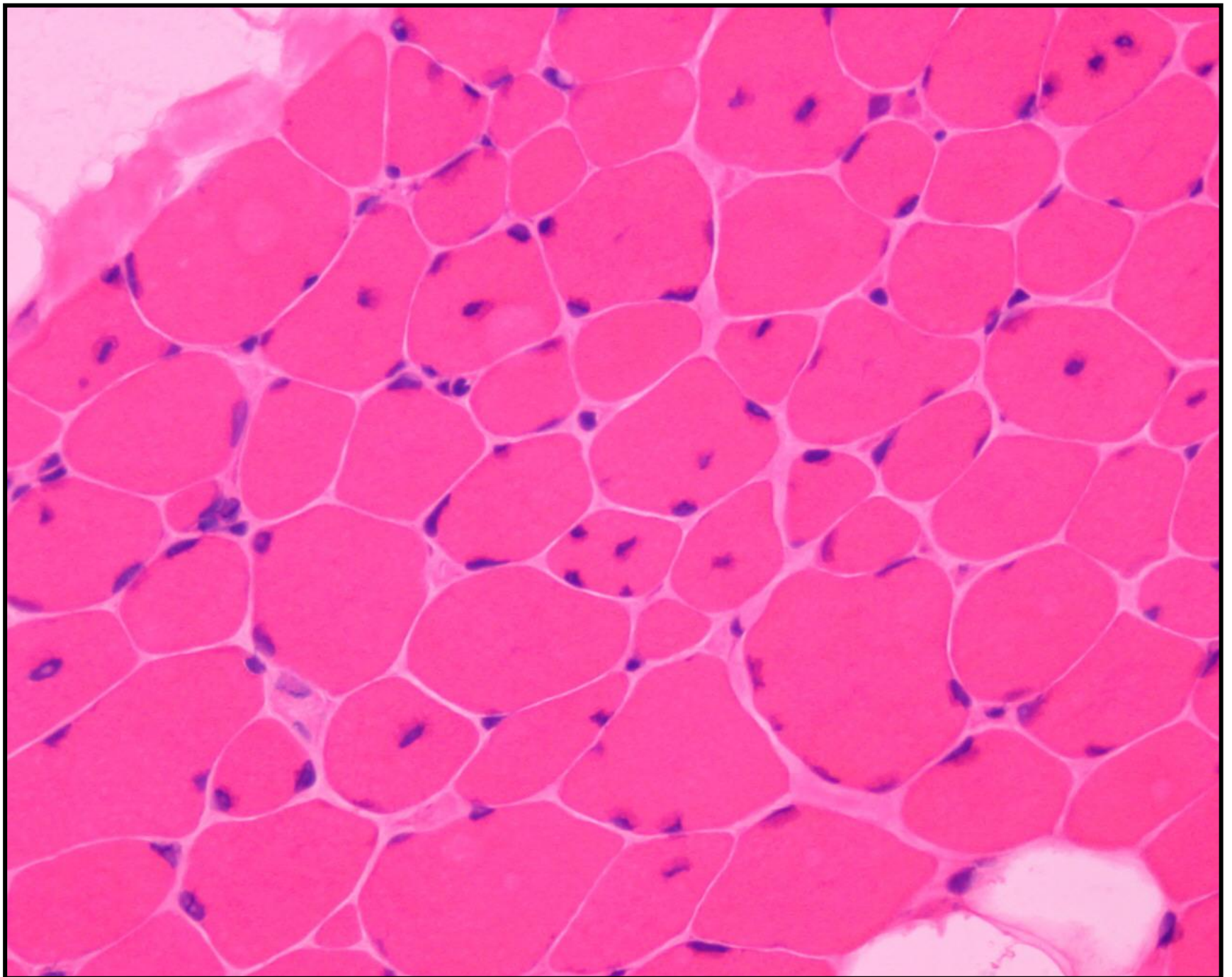
Sentronükleer myopati: X-linked (MTM 1) Kas Patolojisi

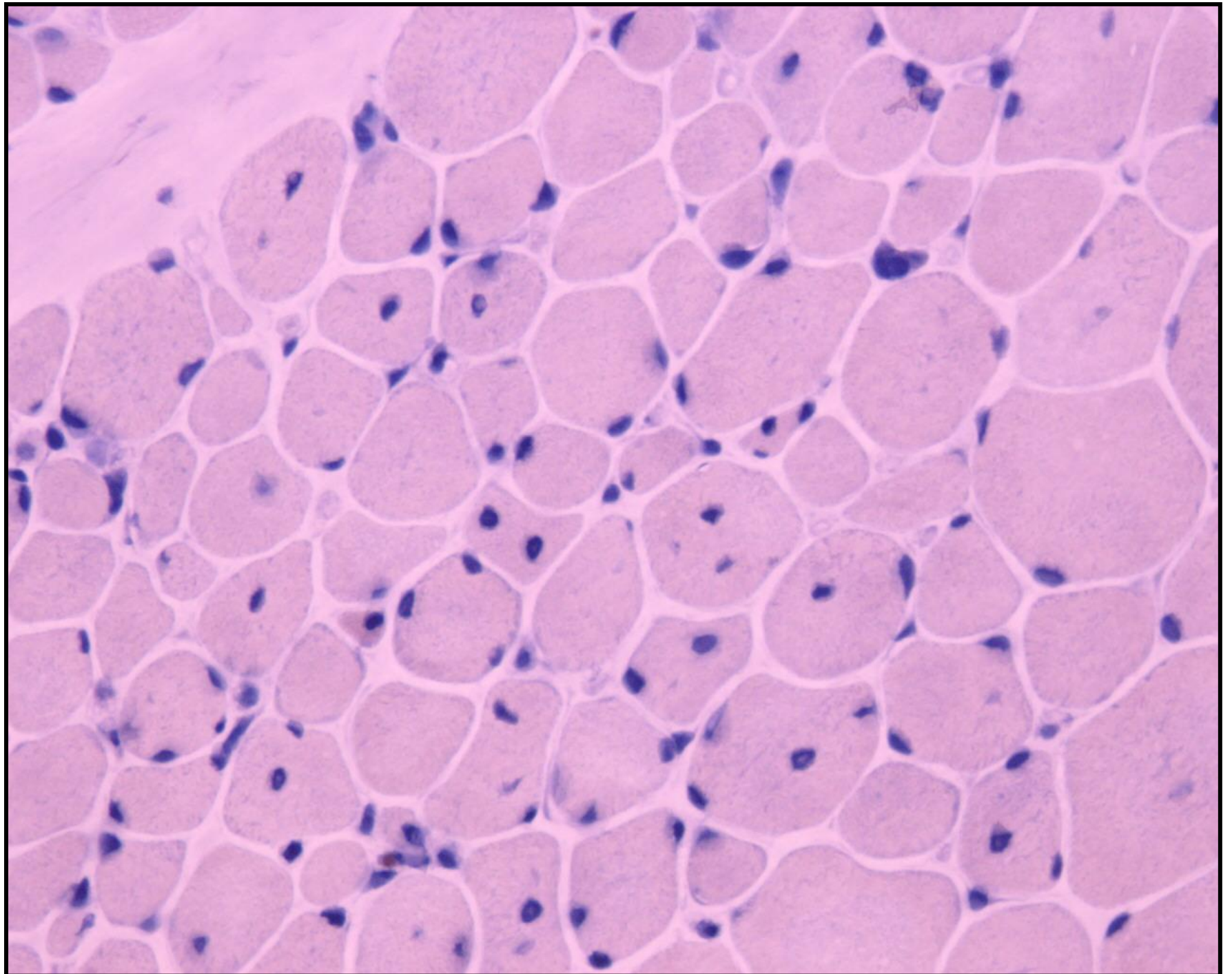
Kas liflerinin çapı:

- » Ortalama kas lifi çapı azalmıştır
- » Yaşla kas liflerinin çapının artması azalmıştır
- » Tip 1 kas liflerinin çapı tip 2 liflerden daha küçüktür: Yaşça büyük hastalarda daha belirgindir
- » Şiddetli hastalıkta lifler daha küçüktür
- » Trunkasyon/delesyon mutasyonu olan hastalarda lifler missense mutasyon olanlara göre lifler daha küçüktür

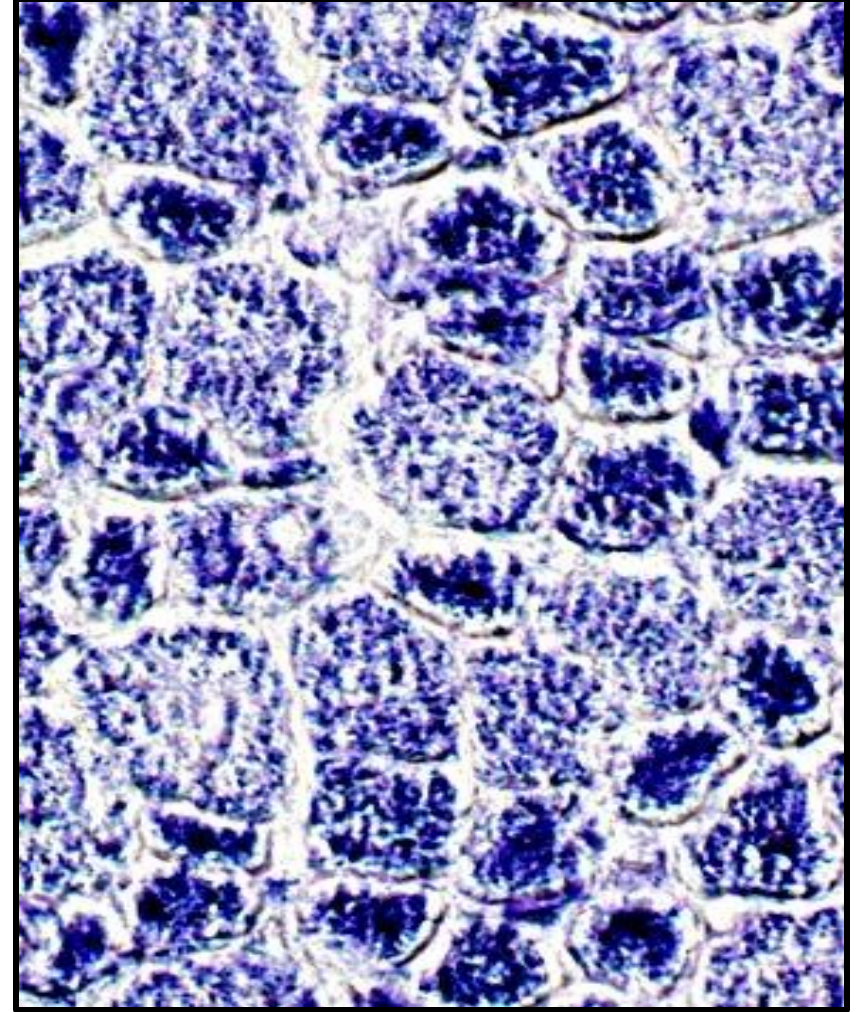
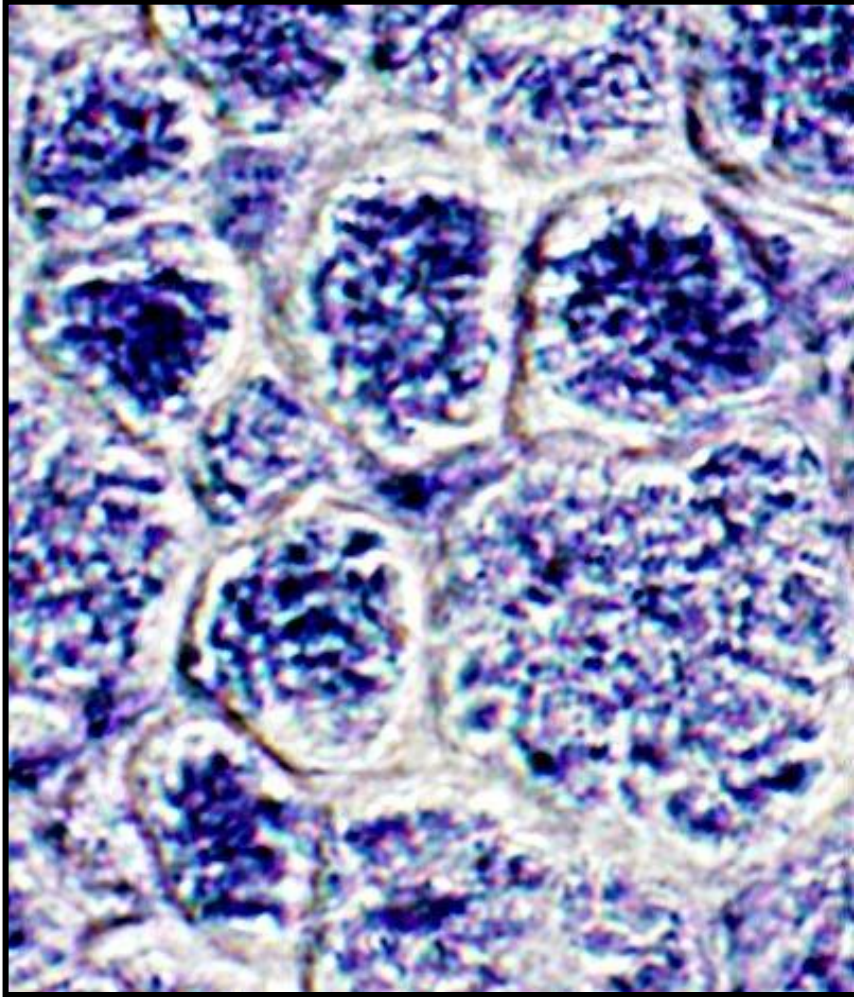






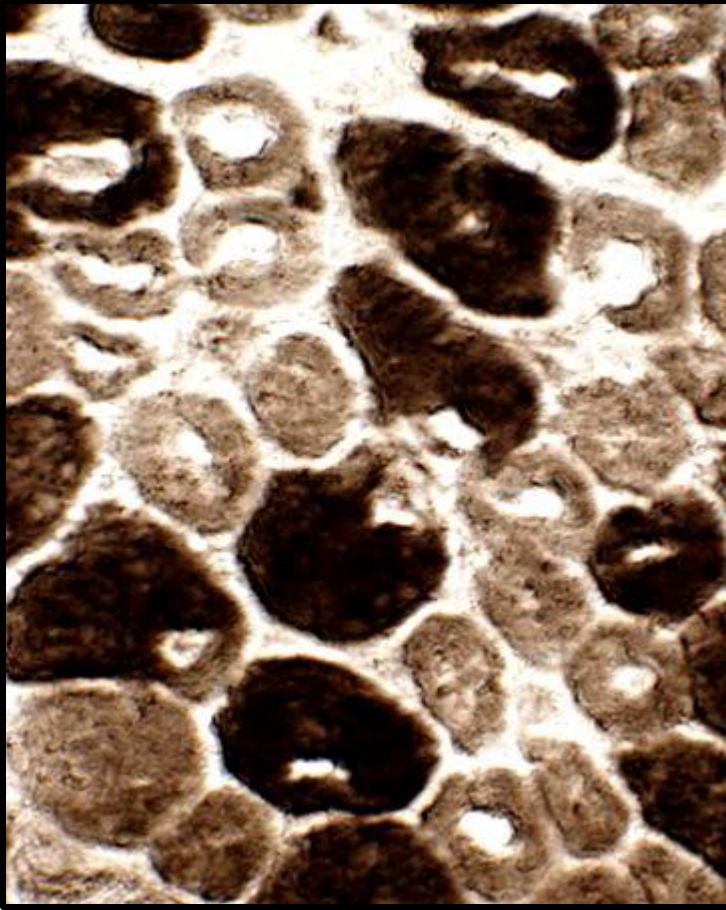


Kas liflerinde anormal iç yapı
Küçük çaplı liflerde daha koyu boyanma
Bazı küçük çaplı liflerin kenarlarında şeffaf çerçeve



NADH Boyası

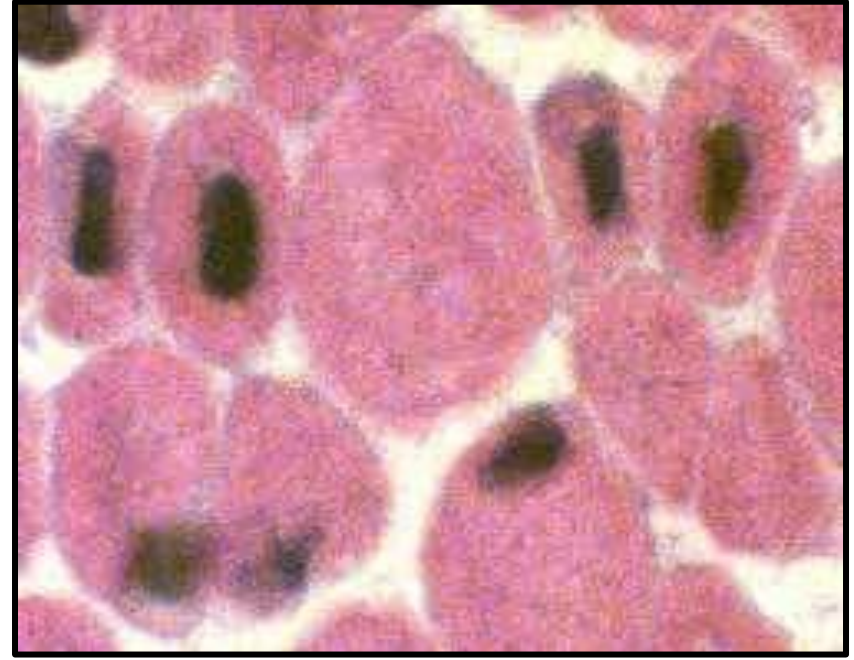
Tip 1 (açık) kas lifleri tip 2 liflerden daha küçük çaplı
Bazı liflerde ortada şeffaf bölge var



ATPaz boyası, pH 9.4

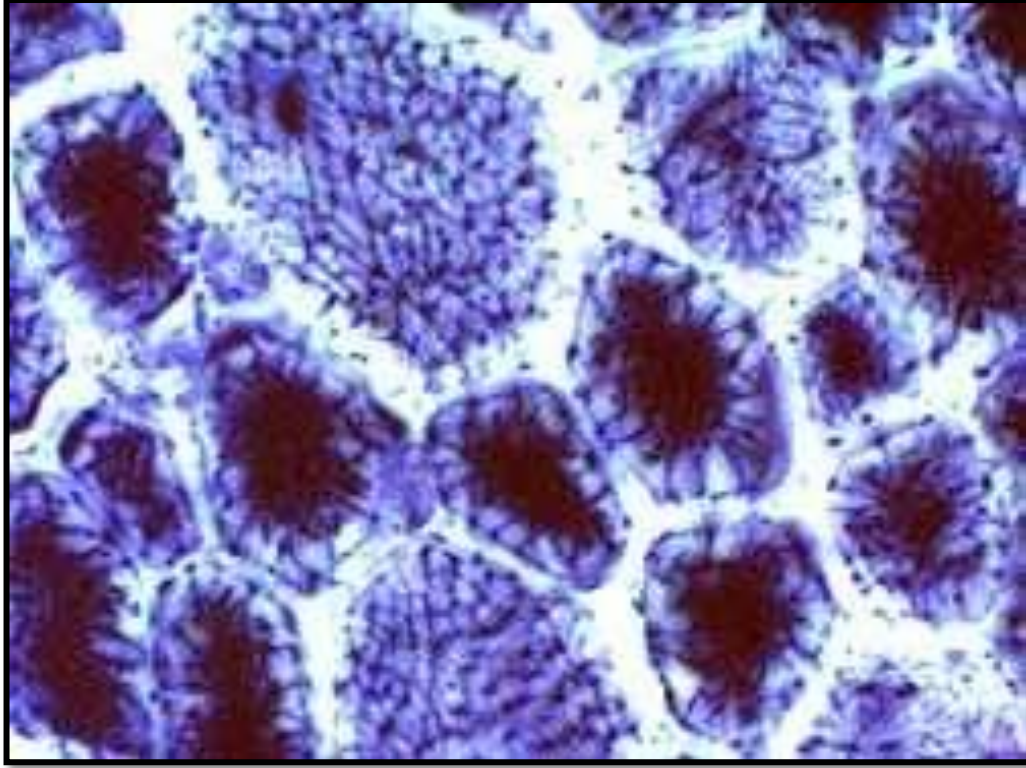
Sentronükleer myopati:
Çocukluk çağı

- Çok sayıda küçük çaplı lifte santral çekirdek
- Diğer liflerde santral bölgeler bazofilik

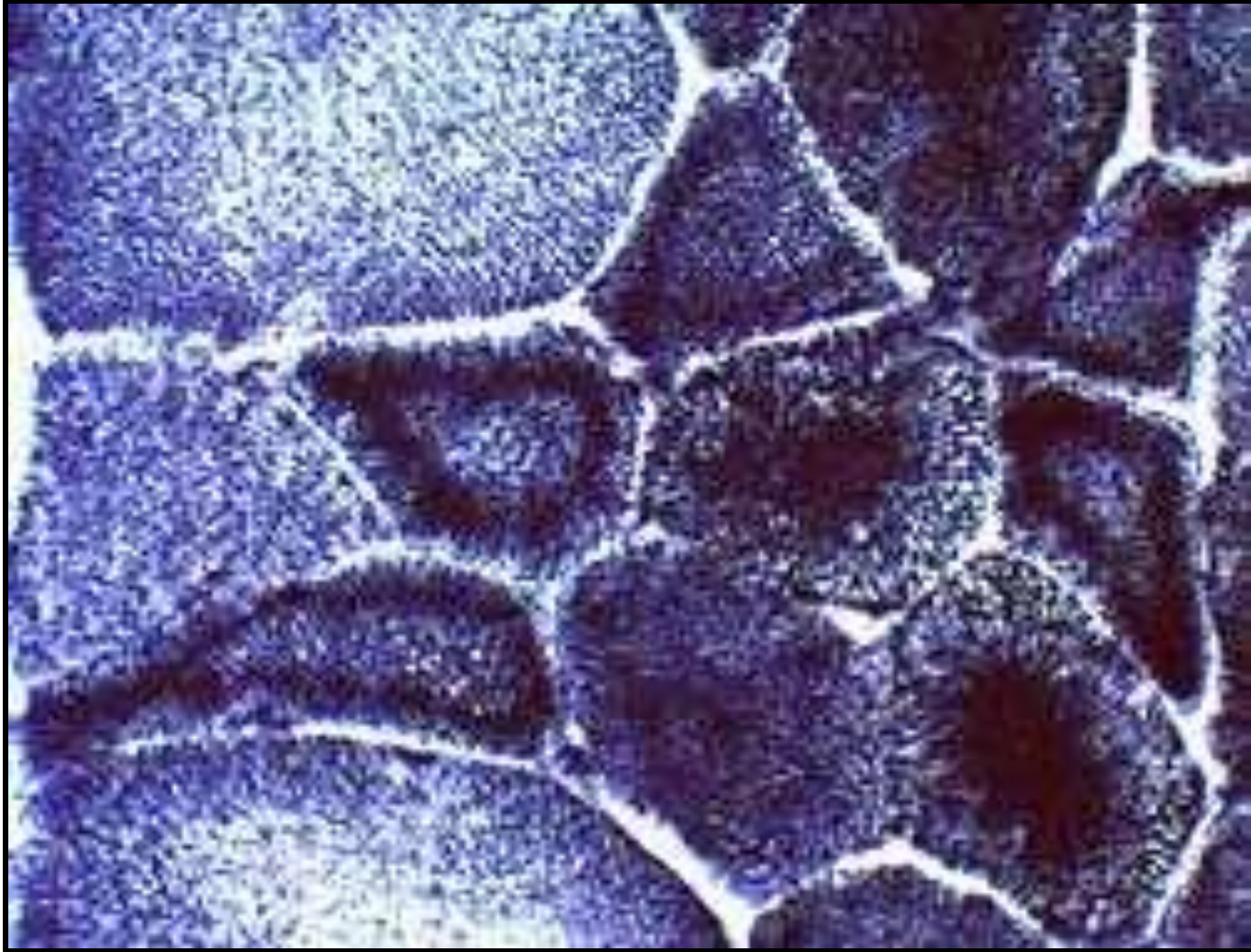


NADH boyası: Kas liflerinde iç yapının anormal olması:

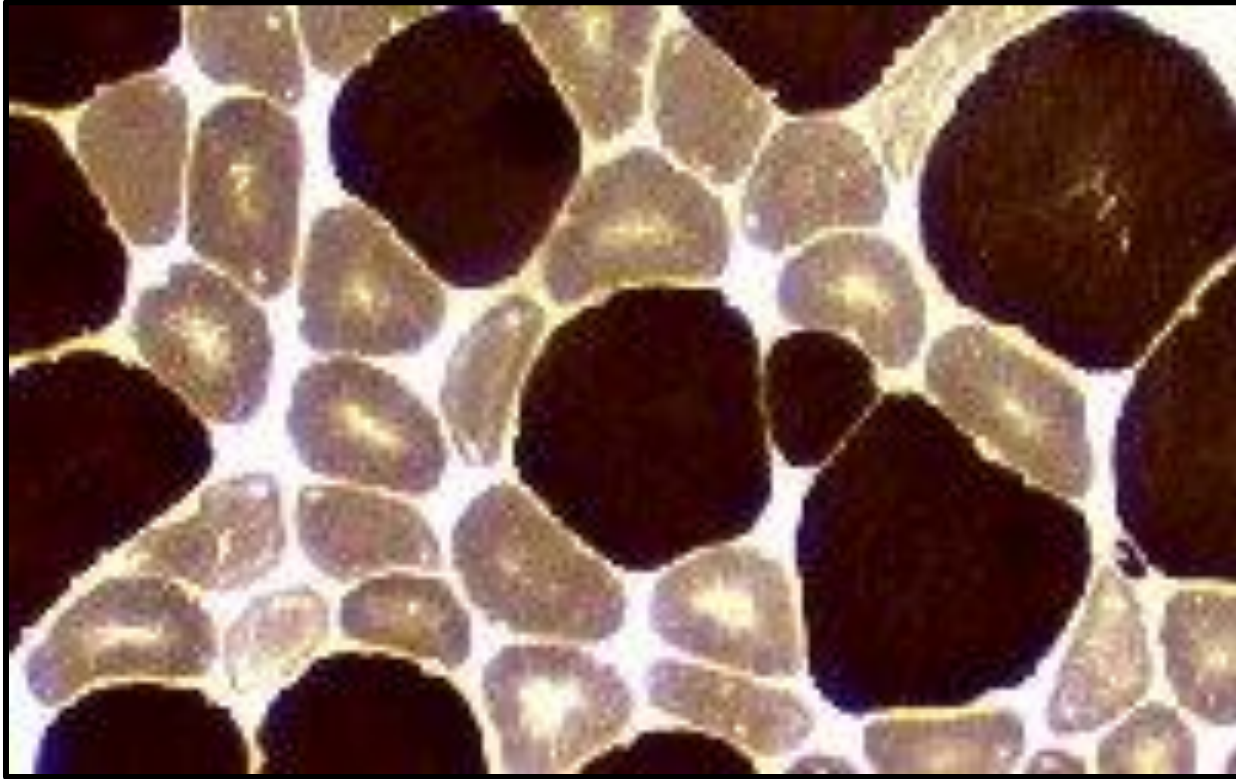
- Bazı liflerde ortada koyu boyanma
- Diğer liflerde kaba iç yapı



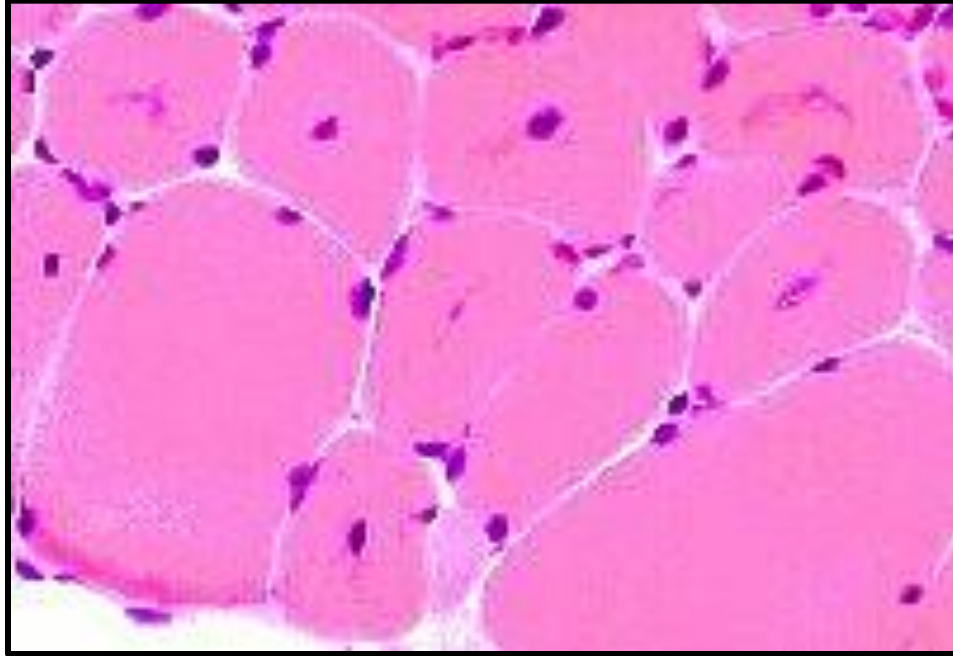
NADH boyası: Küçük (tip 1) liflerde anormal iç yapı



ATPaz boyası pH 9.4: Tip 1 (açık) kas lifleri genel olarak tip 2 (koyu) liflerden daha küçük çaplı. Tip 1 liflerin ortasında şeffaf bölge var.



Sentronükleer myopati: Jüvenil



Çok sayıda kas lifinde
santral çekirdek var

Congenital fiber type disproportion

Klinik bulgular

- Ailesel geçiş ?
- Doğumdan itibaren motor aktivite azlığı
- Kas tonusunda azlık
- Kas fonksiyonlarında giderek azalma
- %50 hastadaiskelet deformiteleri:
 - Kalça ekleminde dislokasyon
 - Kifoskolyoz
 - Eklem kontraktürleri

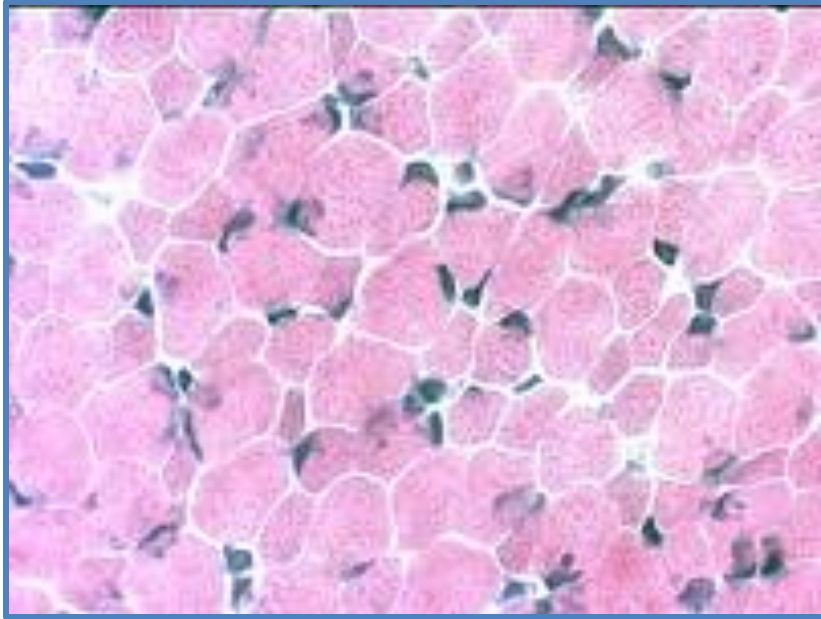
Küçük çaplı tip 1 kas lifleri: Ayırıcı Tanı

- Muskuler Distrofi
 - Emery-Dreifuss
 - ? Myotonic Distrofi 1
- Konjenital myopatiler
 - Sentronükleer myopati
 - Nemalin rod myopatisi
 - Fiber type size disproportion: Konjenital
 - Rigid spine sendromları
 - Konjenital muskular distrofi (SEPN1)
 - Limb Girdle Muskuler Distrofi 2A
 - Emery-Dreifuss variant
 - Reducing body
 - Multi-minicore hastalığı
 - Fingerprint body
- Egzersiz: Tip 2 liflerde hipertrofi

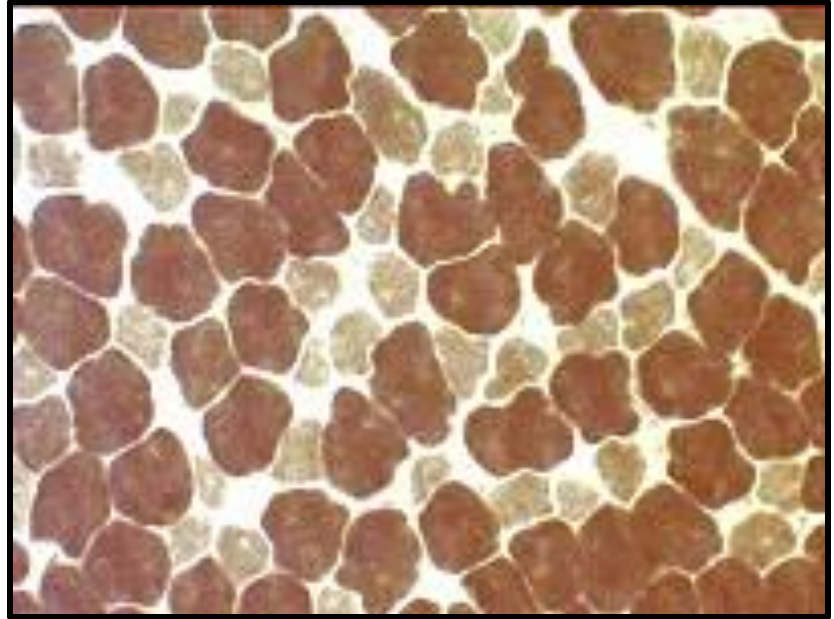
Congenital fiber type disproportion Infant

- Tip 1 kas lifleri tip 2 kas liflerinden çok daha küçük çaplı
- Bu değişiklik, sentronükleer, nemalin rod ve multicore hastalığı gibi konjenital myopatilerde de görülebilir.
- İki tip kas lifi arasında yaygın çap farkı (> %50) hipotoni ve nonprogresif kas güçsüzlüğü ile korelasyon gösterir.

Congenital fiber type disproportion Infant

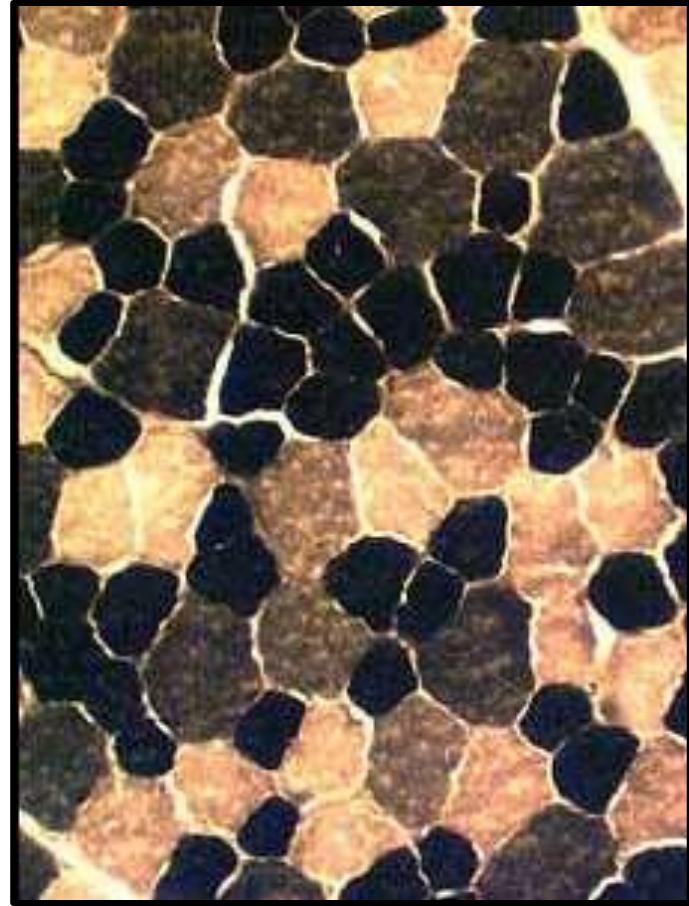
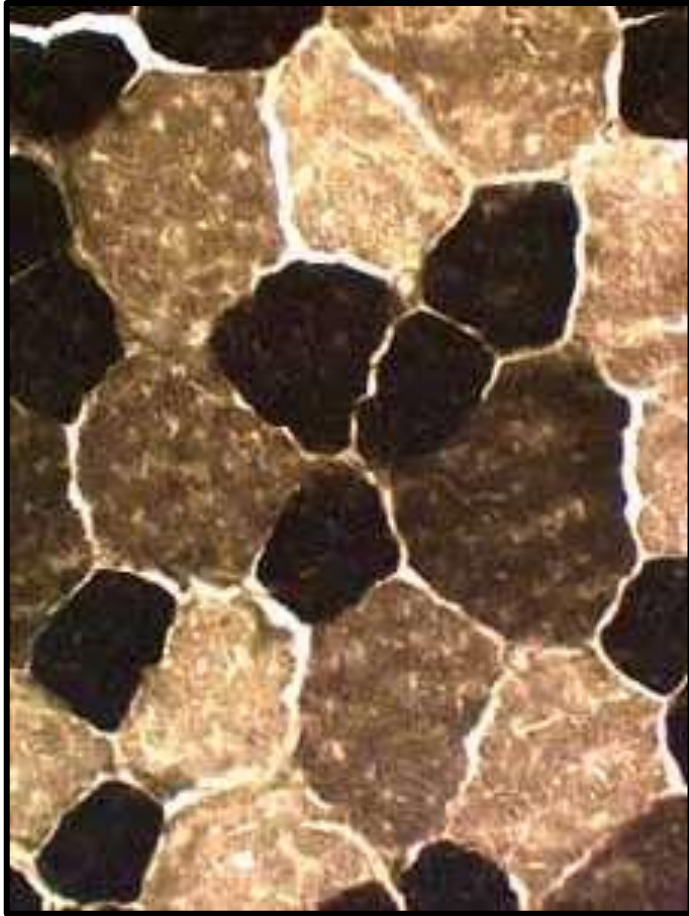


HE

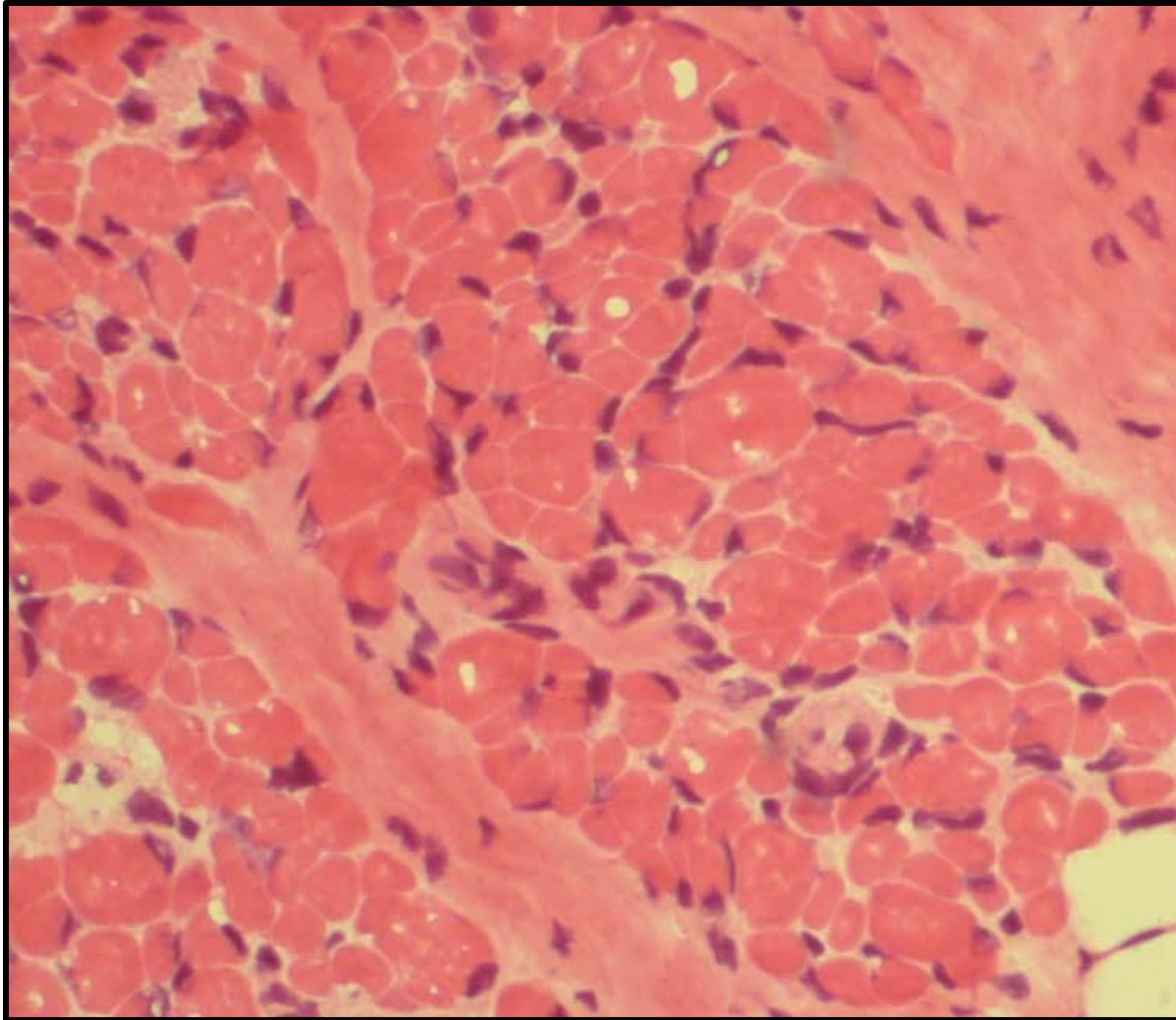


ATPaz boyası pH 9.4

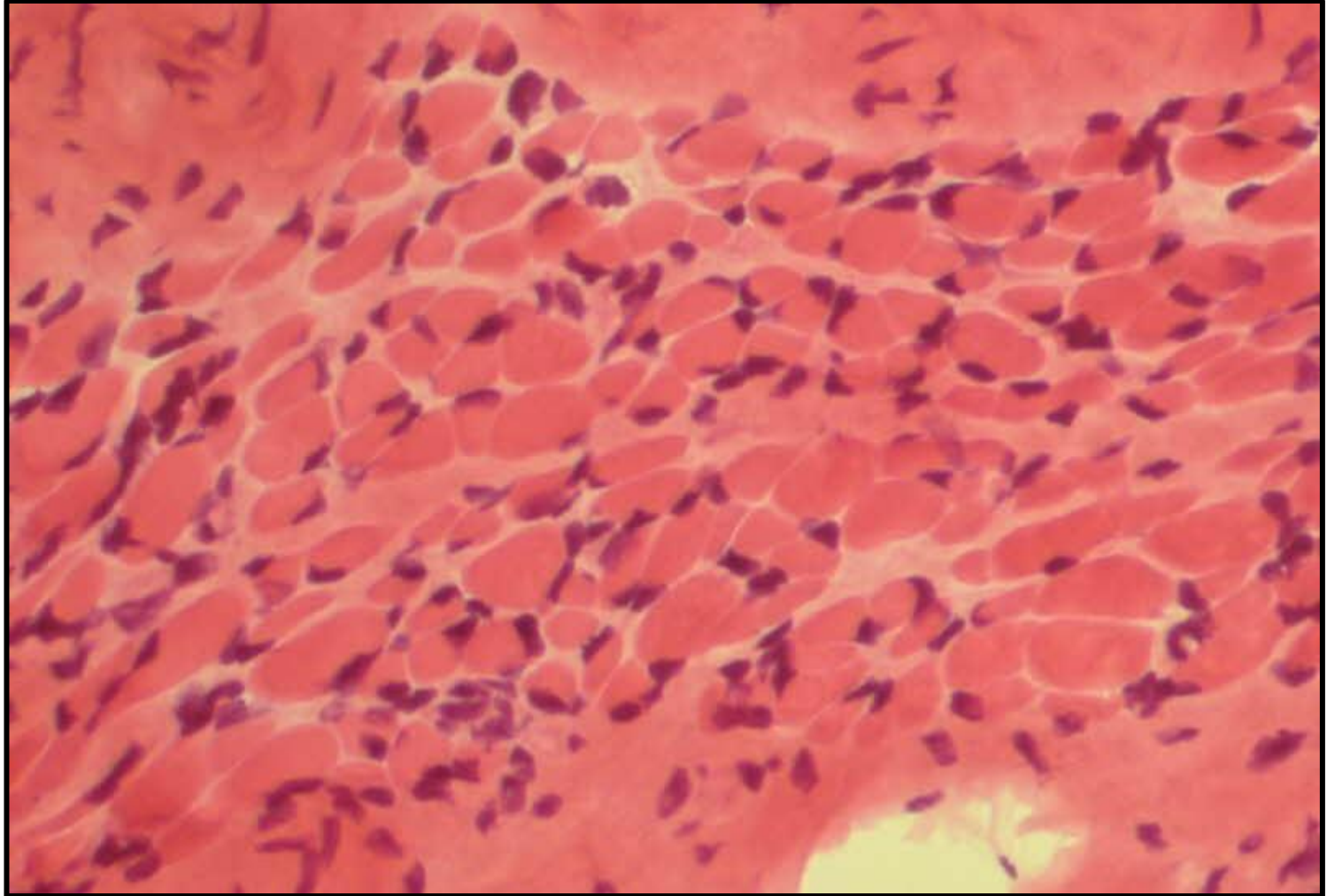
ATPaz boyası pH 4.6:
Tip 1 (koyu) kas lifleri küçük çaplı

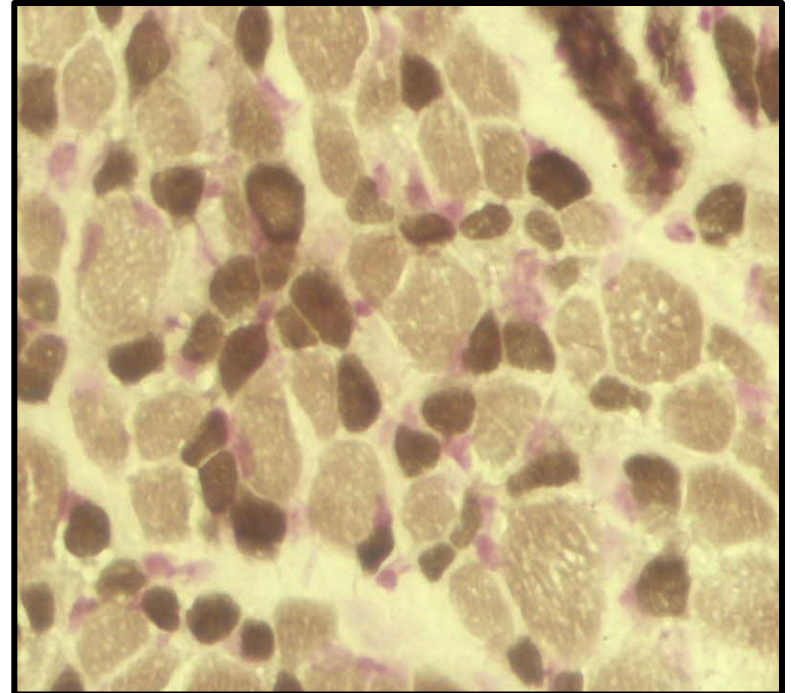
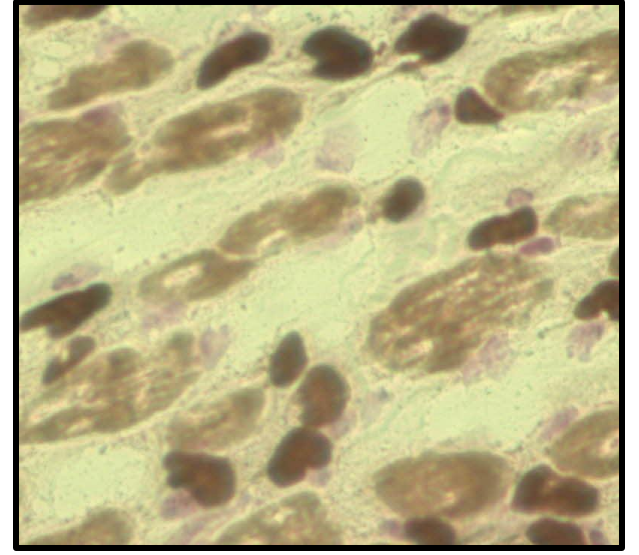
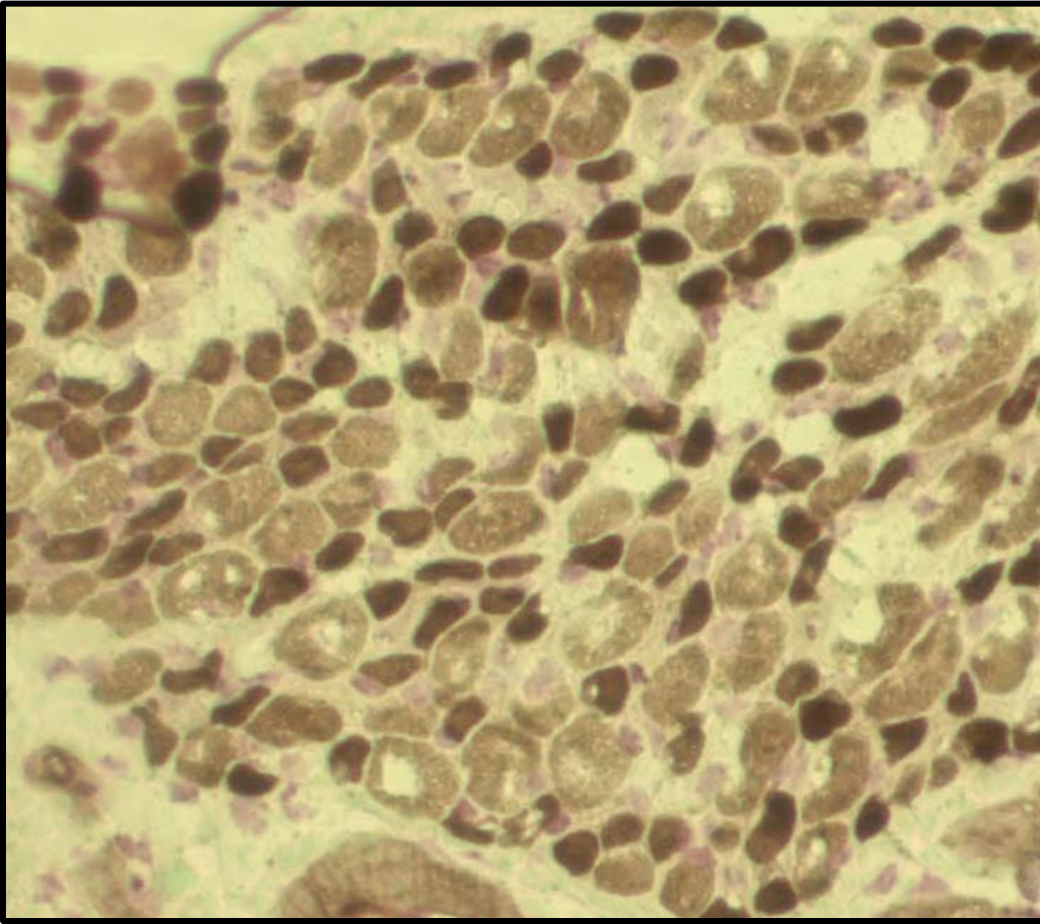


**4 aylık kız hasta
mitokondriyal hastalık ön tanısı ile kas bx**



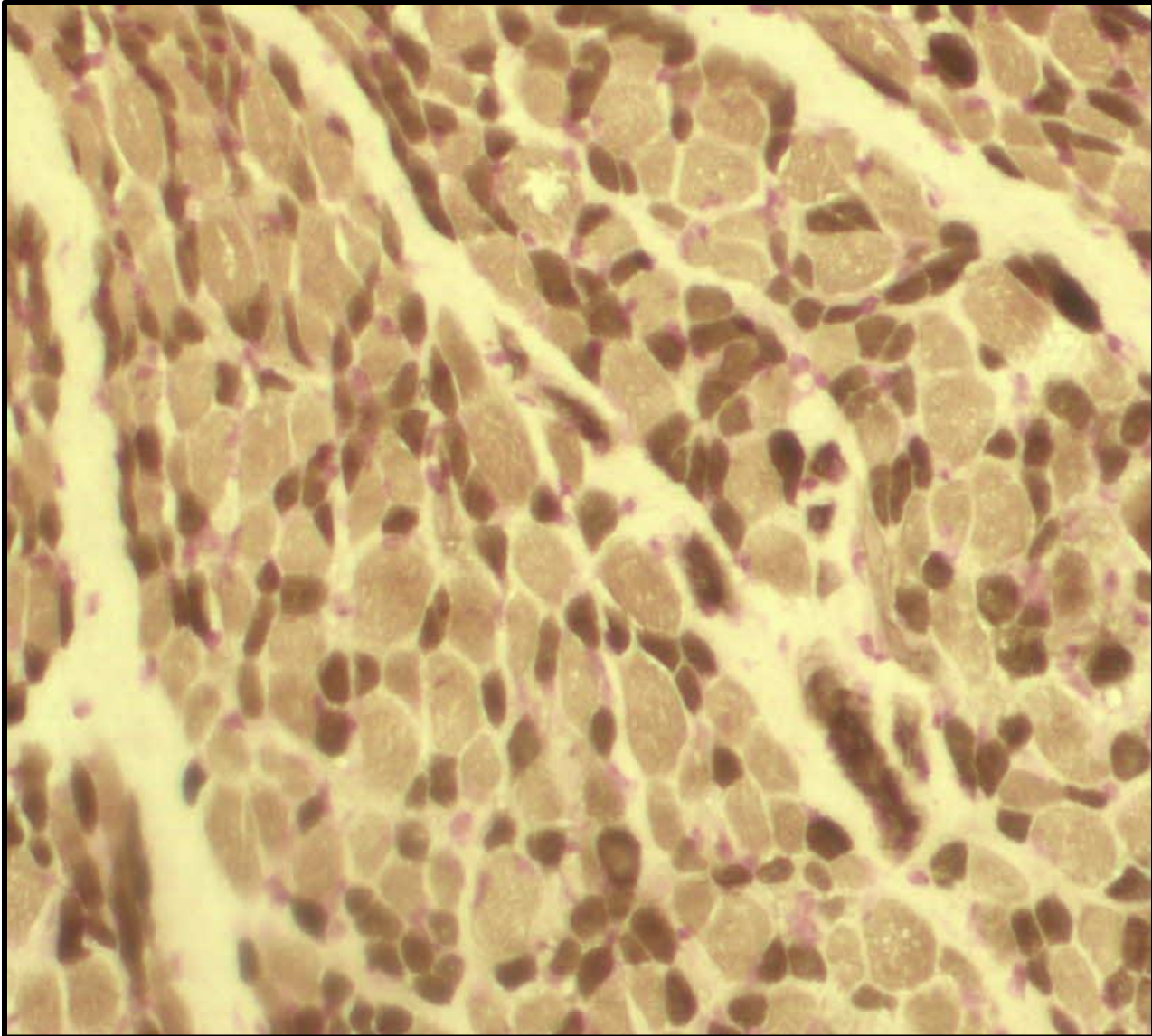
Kas lifleri arasında belirgin çap farkı



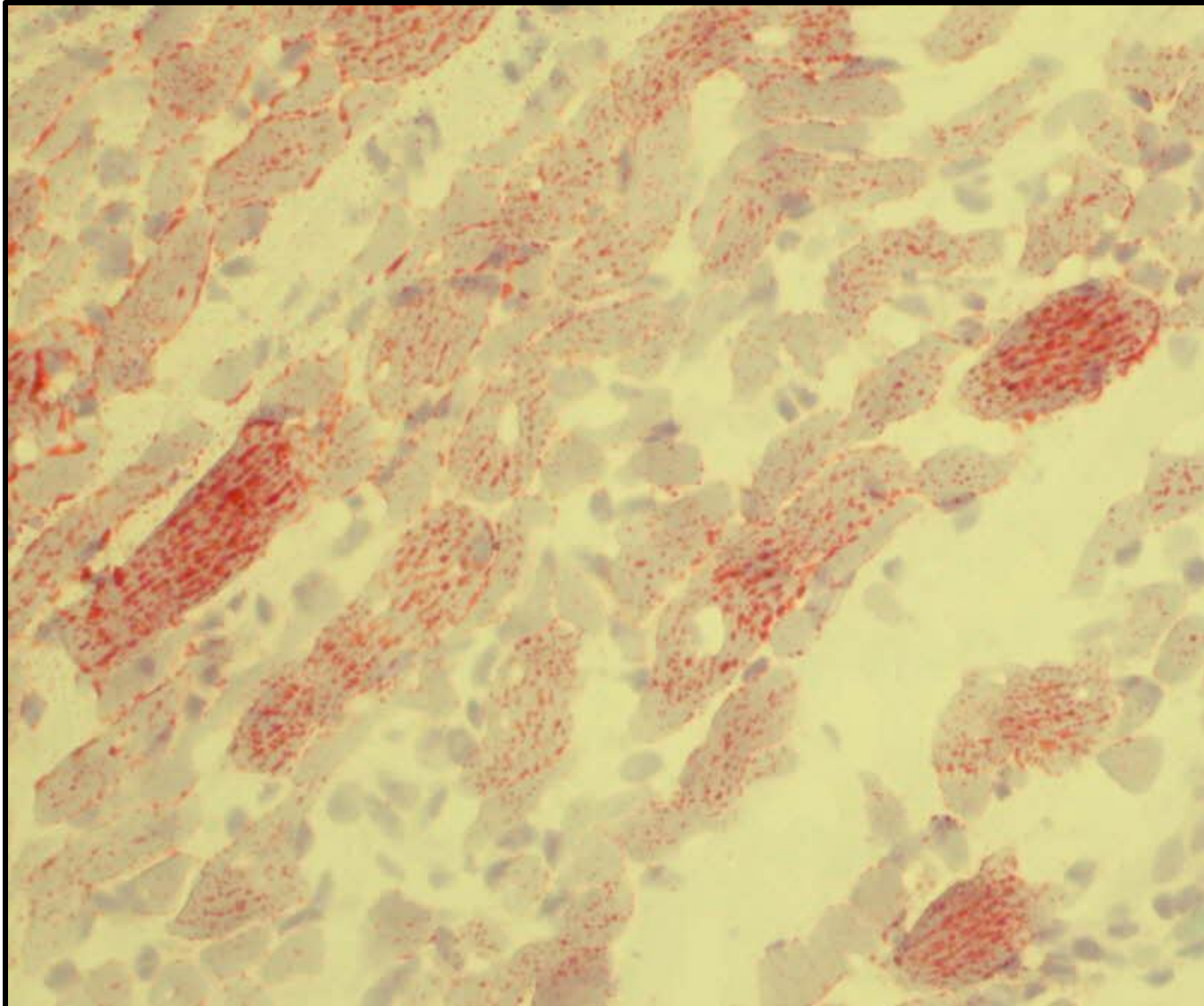


Atrofik liflerde tip 2 hakimiyeti

Kullanılmamaya bağlı atrofik liflerde tip dağılımı



Kullanmamaya bağlı olarak liflerin lipid içeriğinde artış



21. Ulusal Patoloji Kongresi
Kas patolojisi kursu

METABOLİK MYOPATİLER

Glikojen & Glukoz Metabolizma Bozuklukları

Glikojenozis tip 2 (Pompe hastalığı)

- Asit Maltaz (α -1,4-glukozidaz) eksikliği
- Klinik-genetik korelasyon:
 - Mutasyonların lokalizasyonu
 - Rezidüel enzim aktivitesinin düzeyi hastalığın şiddeti ile koreledir:
 - İnfantil başlangıç: < %1 GAA aktivitesi
 - Çocukluk & jüvenil başlangıç (1 yaş-adolesan): %2 to %6 GAA aktivitesi
 - Erişkin başlangıç (> 2. dekat): %1-29 enzim aktivitesi
 - » Erişkin hastalarda rezidüel enzim aktivitesi düzeyi ile klinik bulgular arasında korelasyon yoktur.

Glikojenozis tip 2 (Pompe hastalığı)

Klinik bulgular

- **Tip IIa, İnfantil fatal form:**
- Primer olarak kalbi tutar. Karaciğer iskelet kası, deri ve sinir sistemi de tutulur. Lizozomal hastalıktır
- Hastalar doğumda normaldir. Hafif kardiyomegali bulunabilir. Kas tonusu ve karaciğer normaldir.
- Birkaç ay içinde; kardiyomegali, kalp yetmezliği, hepatomegali, hipotoni gelişir
- Makroglossi ve hava açlığı nedeniyle ağız açık, dil dışarıdadır.
- Emme zayıftır.
- Solunumun yüzeysel olması (solunum kaslarının hipotoni ve yetmezliğine bağlı)
- Hava açlığı nedeniyle aspirasyon pnömonisi, kronik akciğer infiltrasyonu, atalektazi gelişir.
- Hayatın ilk 2 yılı içinde ölüm: Ölüm enfeksiyon ve solunum yetmezliğine bağlıdır.
- Mental retardasyon bulunmaz.
- Glukagon testine normal glukoz cevabı alınır.
- Prenatal tanı: Amniosit kültürü ile mümkün ve gereklidir. Enzim tayini yapılabilir.

Glikojenozis tip 2 (Pompe hastalığı) Klinik bulgular

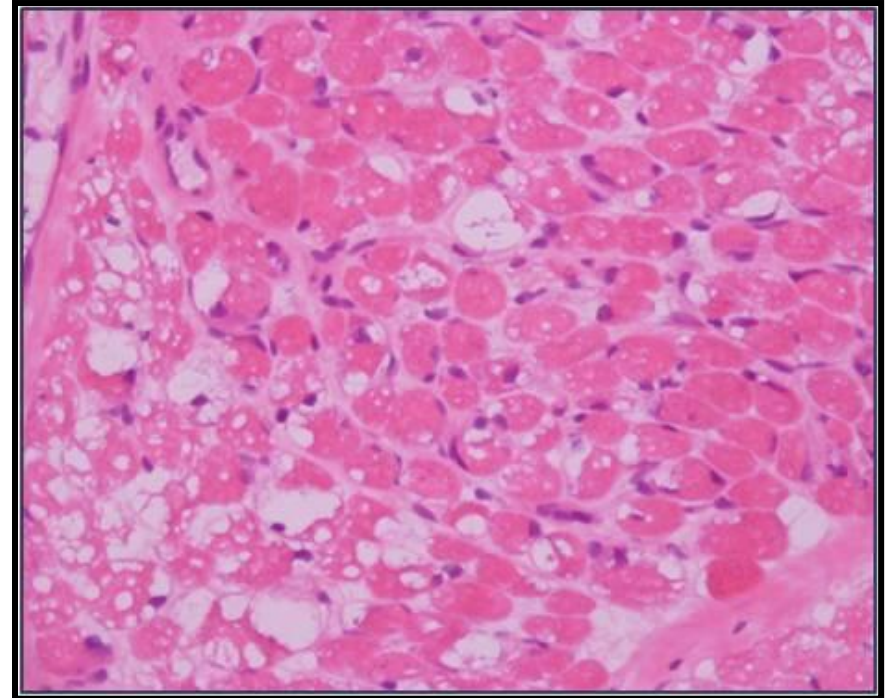
Tip IIb

- Geç jüvenil - adult formda karaciğer ve dalak tutulur.
- Hastalar normal bir hayat yaşayabilirler.

Glikojenezis tip 2 (Pompe hastalığı)

Laboratuvar bulguları

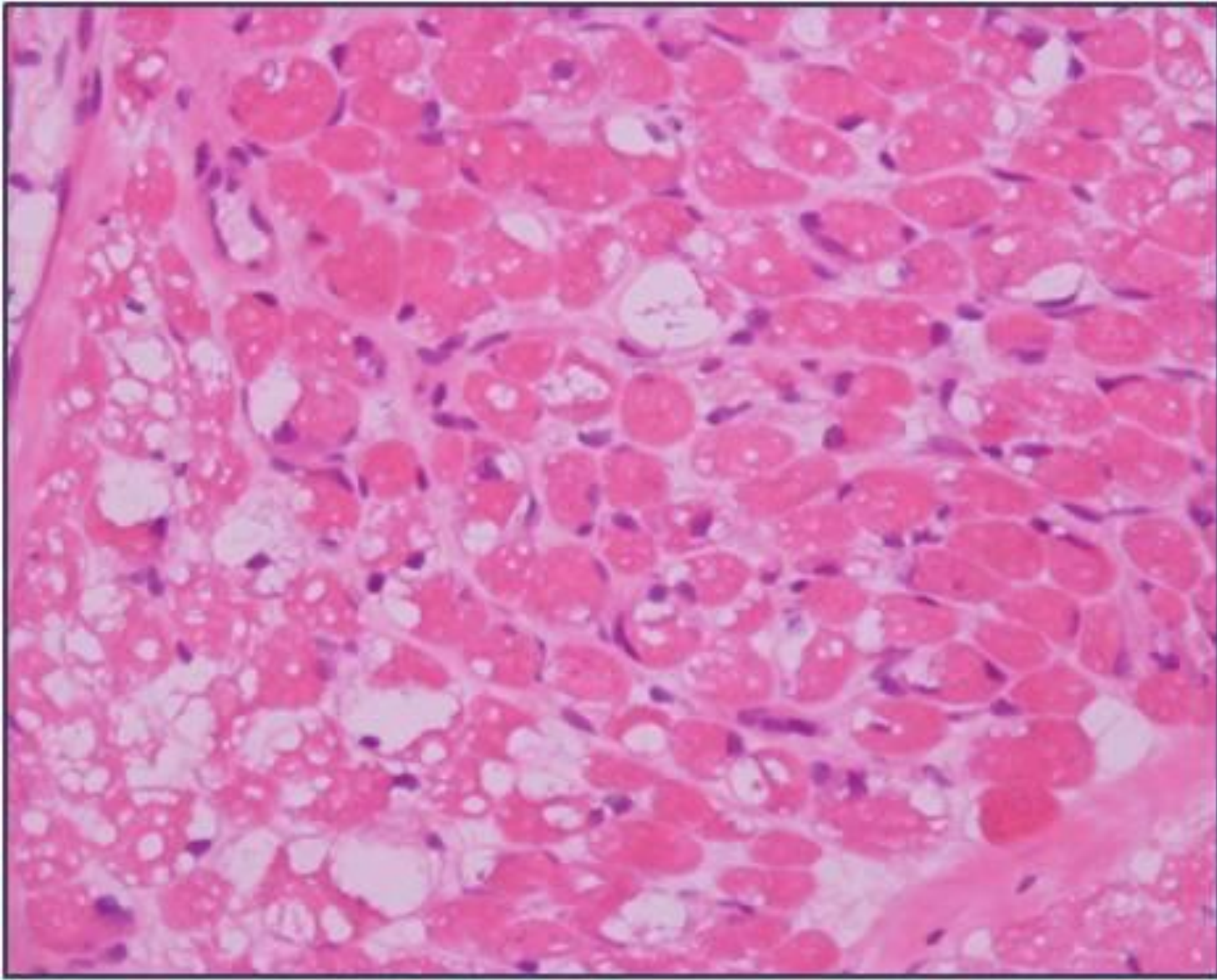
- Serum CK
 - Infanlar: Yüksek (< 10x)
 - Erişkinlerde %5 normal
- EMG: İritatif myopati
 - Myopati
 - Fibrilasyonlar
 - Myotonik deşarjlar



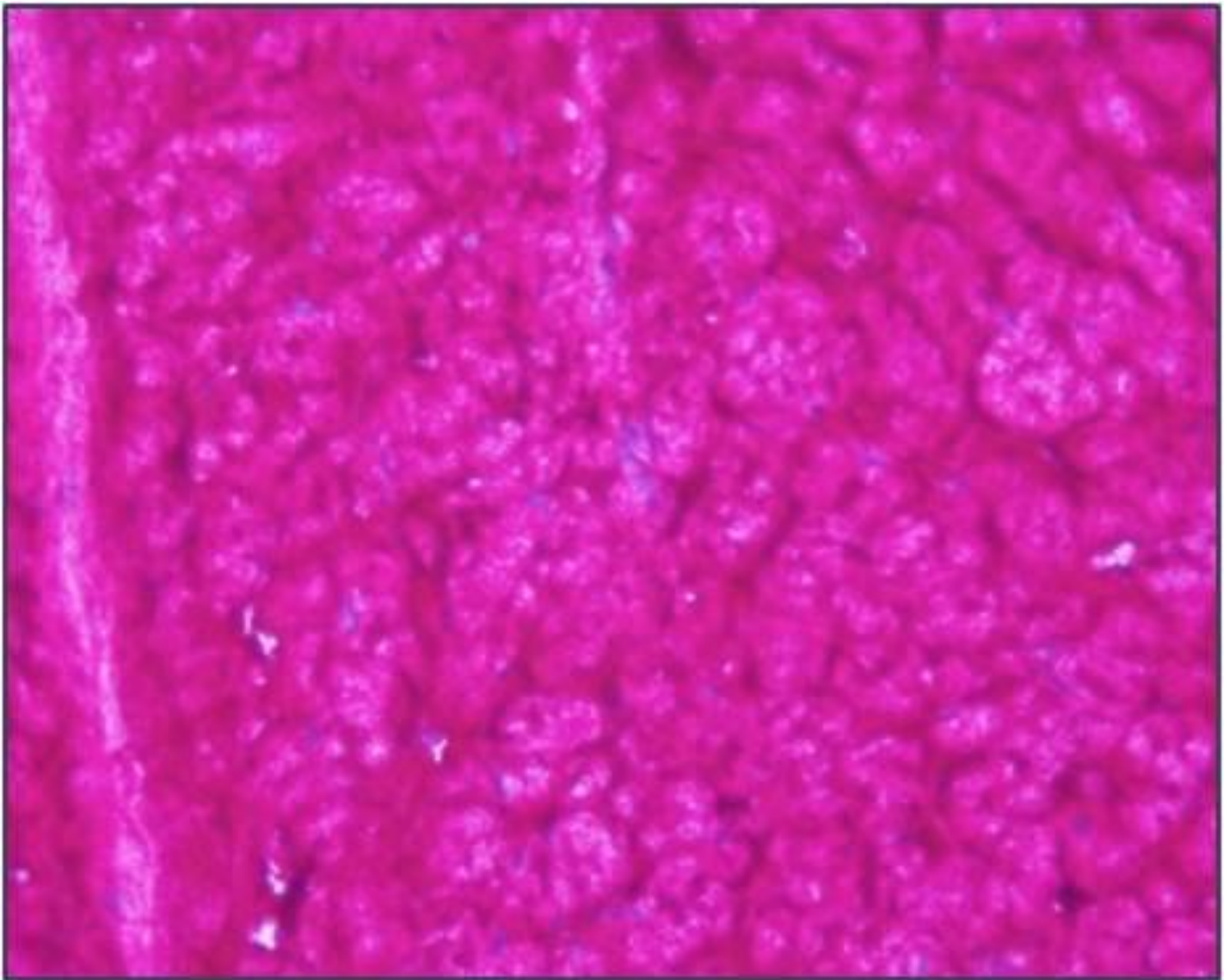
Glikojenozis tip 2 (Pompe hastalığı)

Kas patolojisi

- Vakuoller
 - Sitoplazmik (Lizozomal)
 - Asit fosfataz boyanması
 - Erişkin başlangıçlı hastalıkta tip 1 liflerde daha çok vakuol bulunur
 - Glikojen & metakromatik boyanan materyal (hücre sel artık) içerirler
 - Vakuol içeren liflerin çapı genişler
- Tip 1 kas lifleri tip 2'lere oranla daha çok tutulur.
- Az miktarda kas lifi dejenerasyonu ve bağ dokusu artışı
- Çocukluk çağı hastalığında çoğu lif glikojen depolanması nedeniyle koyu renkte boyanır
- Histolojik bulguların şiddeti
 - Çocukluk çağı başlangıçlı hastalıkta daha şiddetli
 - Erişkin başlangıçlı hastalıkta kas lifleri arasında değişkenlik var, bazı lifler normal olabilir



Vakuoler myopati
Az miktarda kas lifi dejenerasyonu ve bağ dokusu artışı



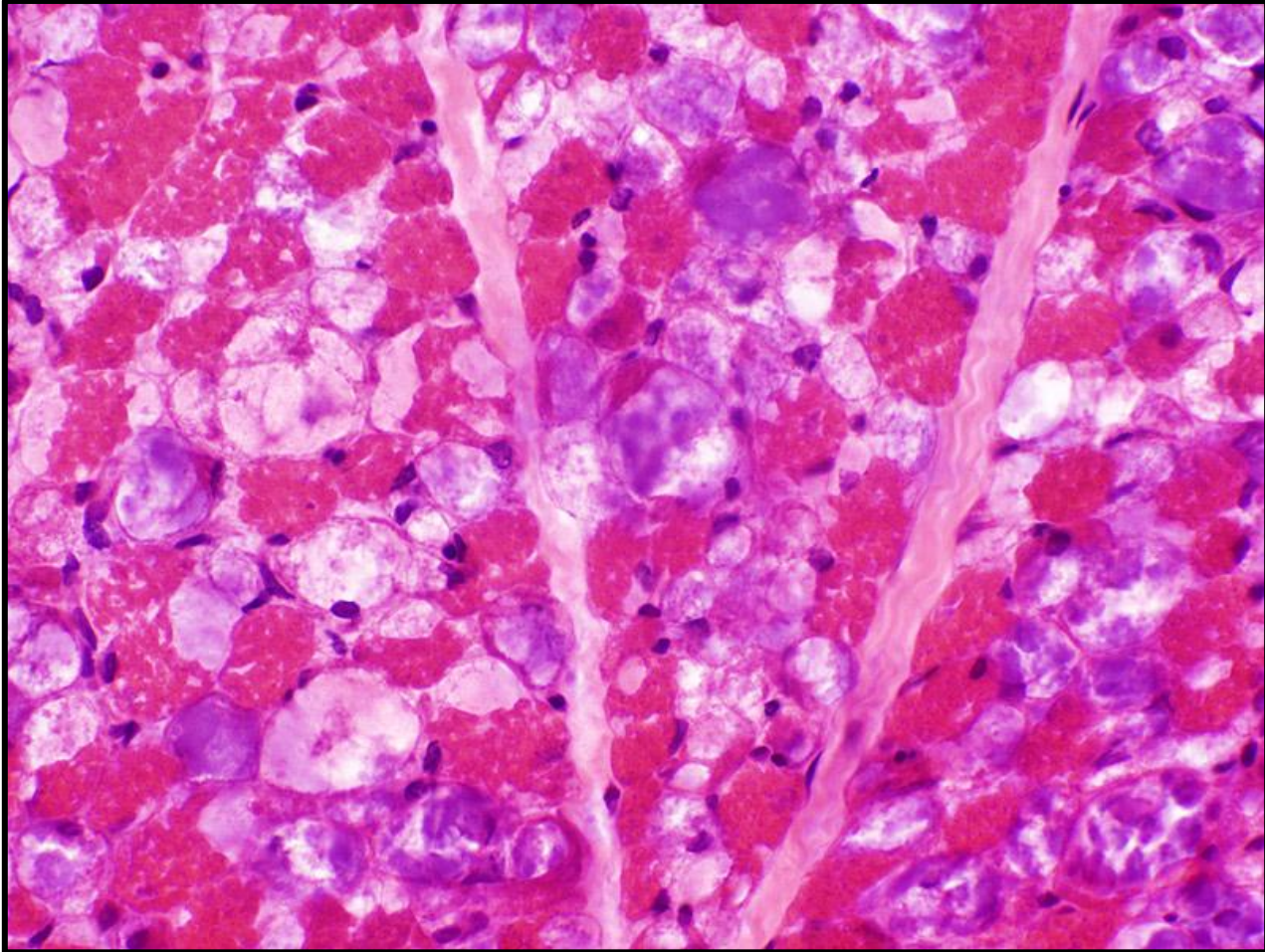
PAS boyası: liflerde difüz boyanma artışı

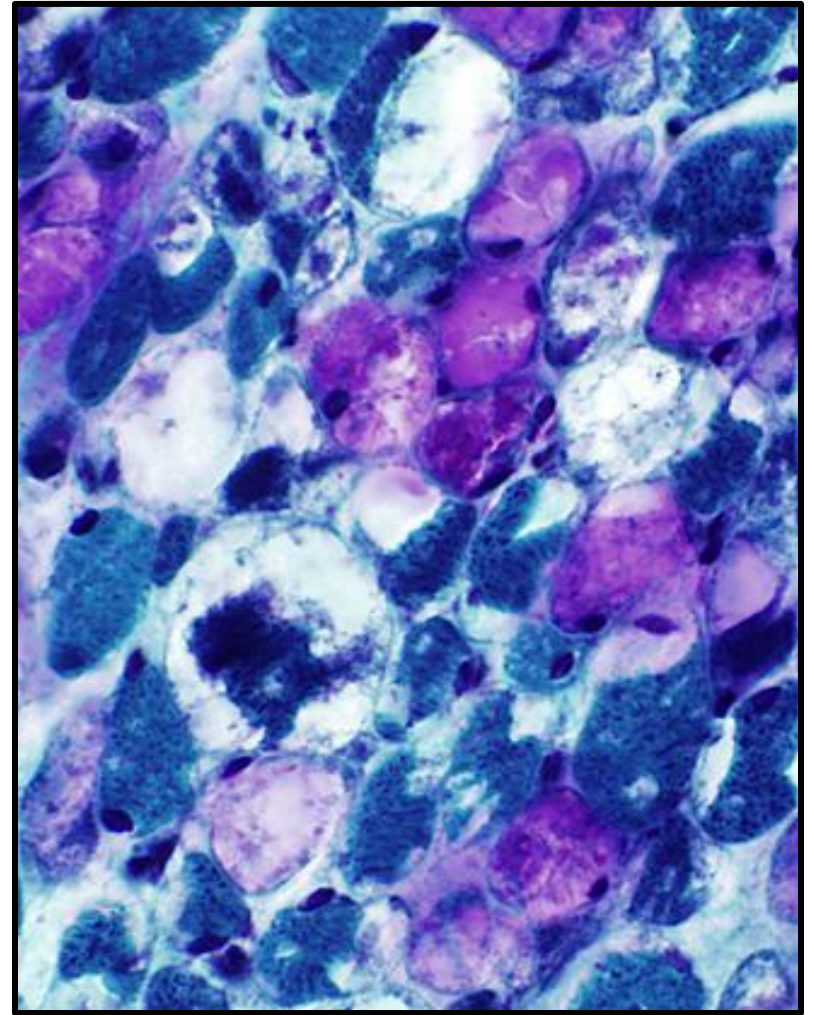
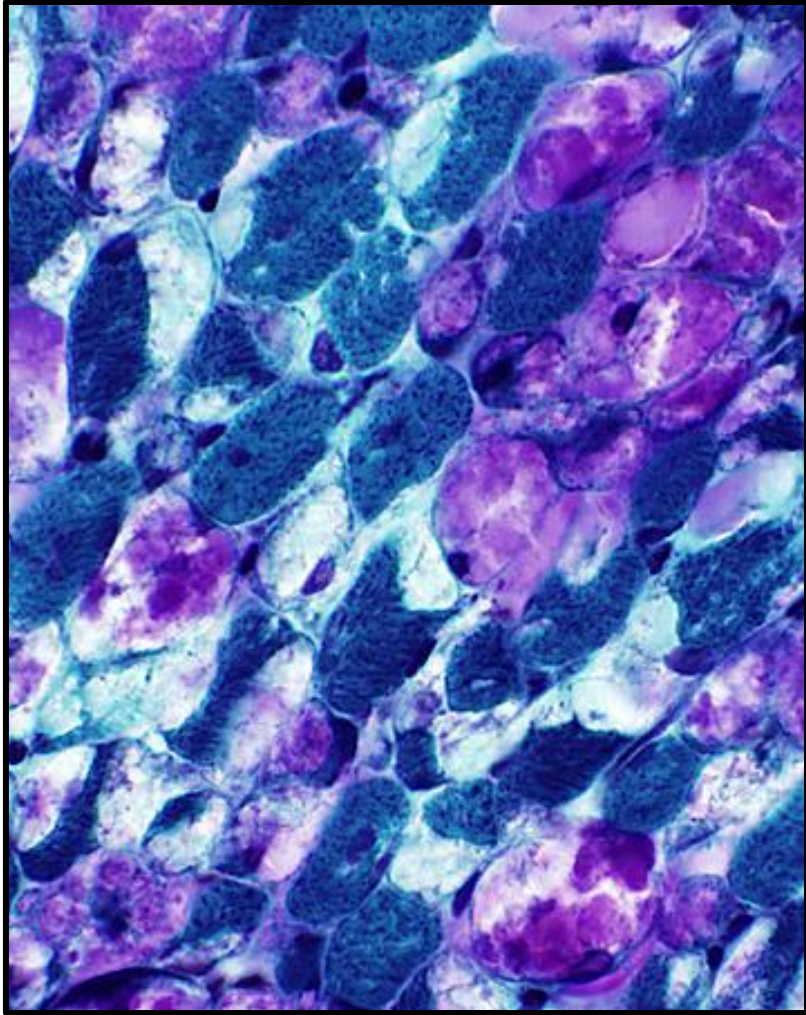
Çok sayıda kas lifinde vakuol

Bazı liflerde genişleme

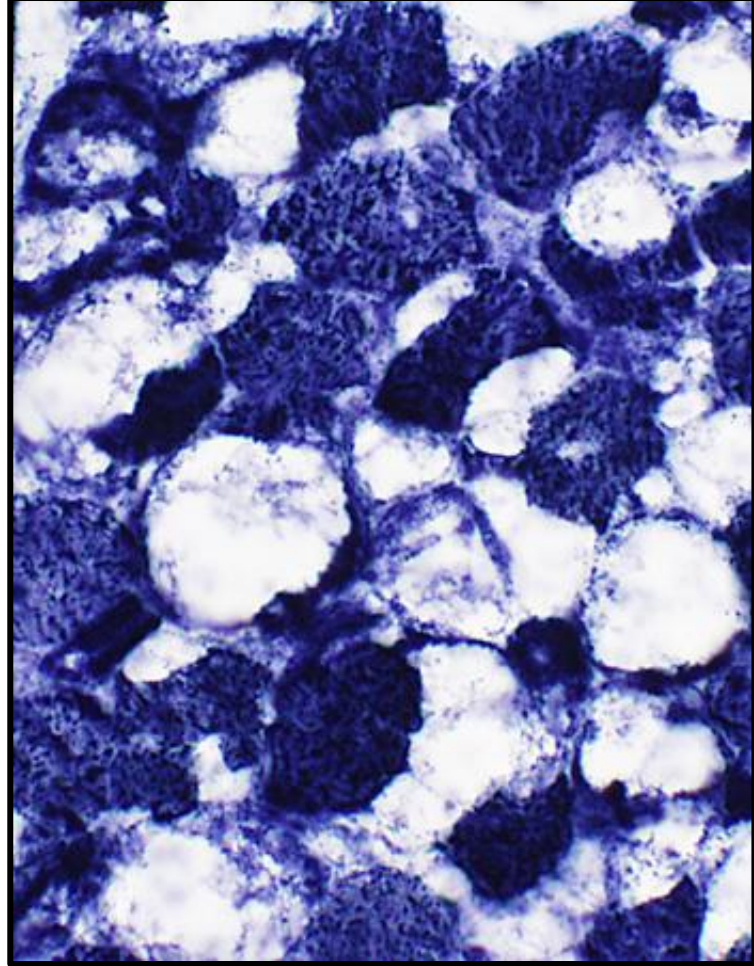
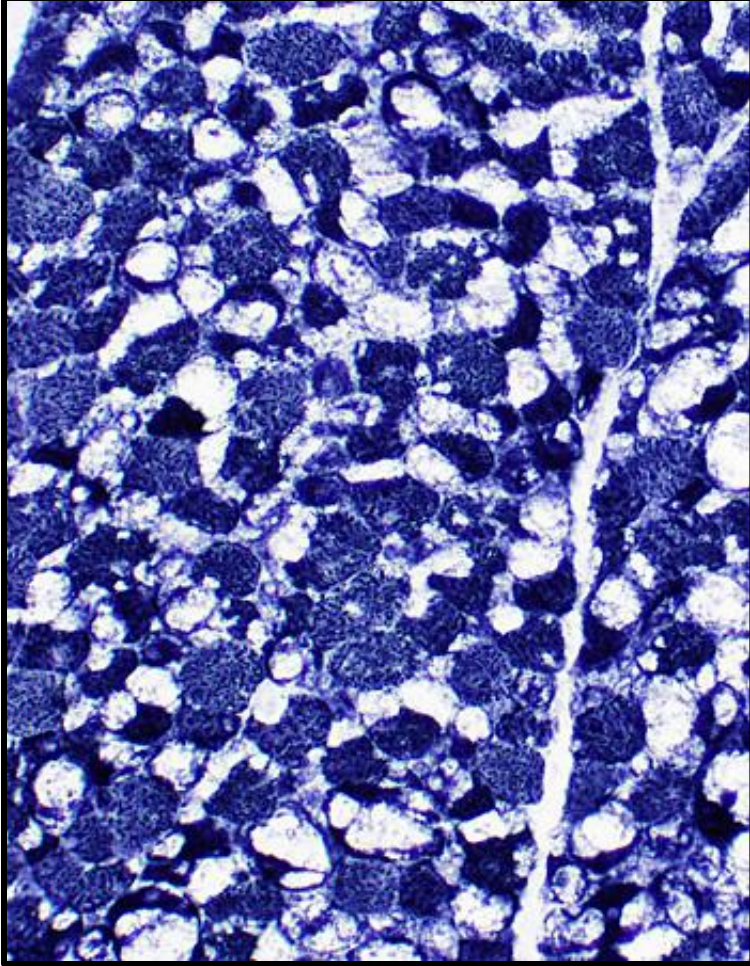
Sarkoplazma şeffaf veya bazofilik depo materyali ile kaplanır

Diğer liflerde orta çaplı şeffaf vakuoller bulunur



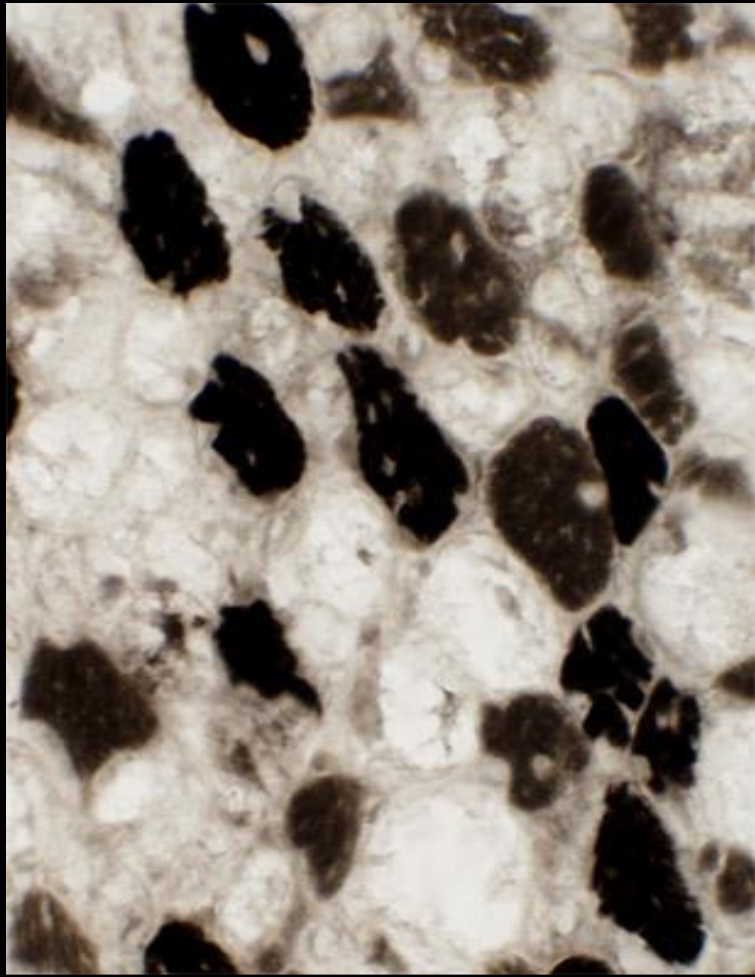


Gomori trikrom boyası



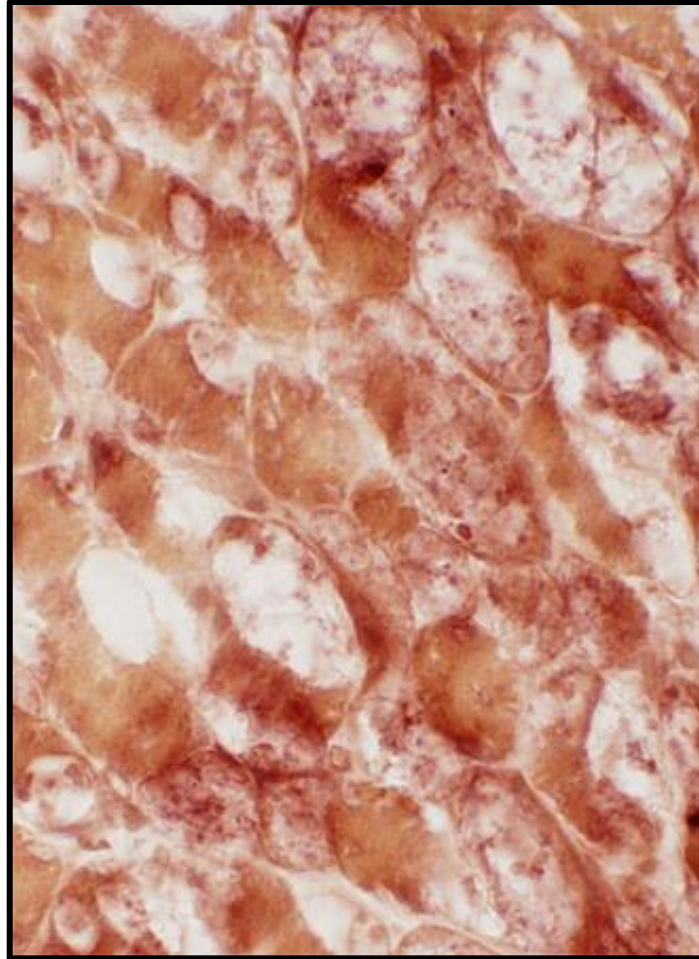
NADH boyası

Glikojenozis tip 2 (Pompe hastalığı) Kas patolojisi



- Tip 1 kas lifleri tip 2'lere oranla daha çok tutulur
- ATPaz pH 9.4: Sağlam liflerin çoğunluğu tip 2

Asit fosfataz boyası: kas liflerinin sitoplazmasında artmış boyanma



Glikojenozis tip 2 (Pompe hastalığı)

- Kas biyokimyası:
 - Glikojen miktarı
 - Çocukluk formunda artmıştır
 - Erişkinde normal olabilir
 - Asit maltaz
 - Aktivitesi: İnfantlarda yoktur, daha geç başlangıçlı hastalıkta rezidüel activity olabilir
 - Mutasyon etkileri: Değişken; enzim stabilitesinde değişme, fosforilasyon veya processing/degradasyon
- Deri fibroblast kültürü:
 - α -glukozidaz (asit maltaz) aktivitesi & lizozomal glikojen içeriği: Başlangıç yaşının belirleyicileri
- Tedavi: Enzim replasmanı

Glikojenozis tip 3 (Debrancher enzim eksikliği)

- Amilo-1,6-glukozidaz (AGL)
- AGL geni: Kromozom 1p21
- Otozomal resesif geçişli
- Klinik bulgular:
 - Erkeklerde daha sık (~3:1)
 - Hastalık tipleri AGL genindeki değişik mutasyonlara bağlı:
 - Tip IIIa (85%): KC & kas tutulumu
 - Tip IIIb (15%)
 - » Sadece KC tutulumu
 - » Sık mutasyon: Trp680Ter

Glikojenozis tip 3 (Debrancher enzim eksikliği)

Klinik bulgular

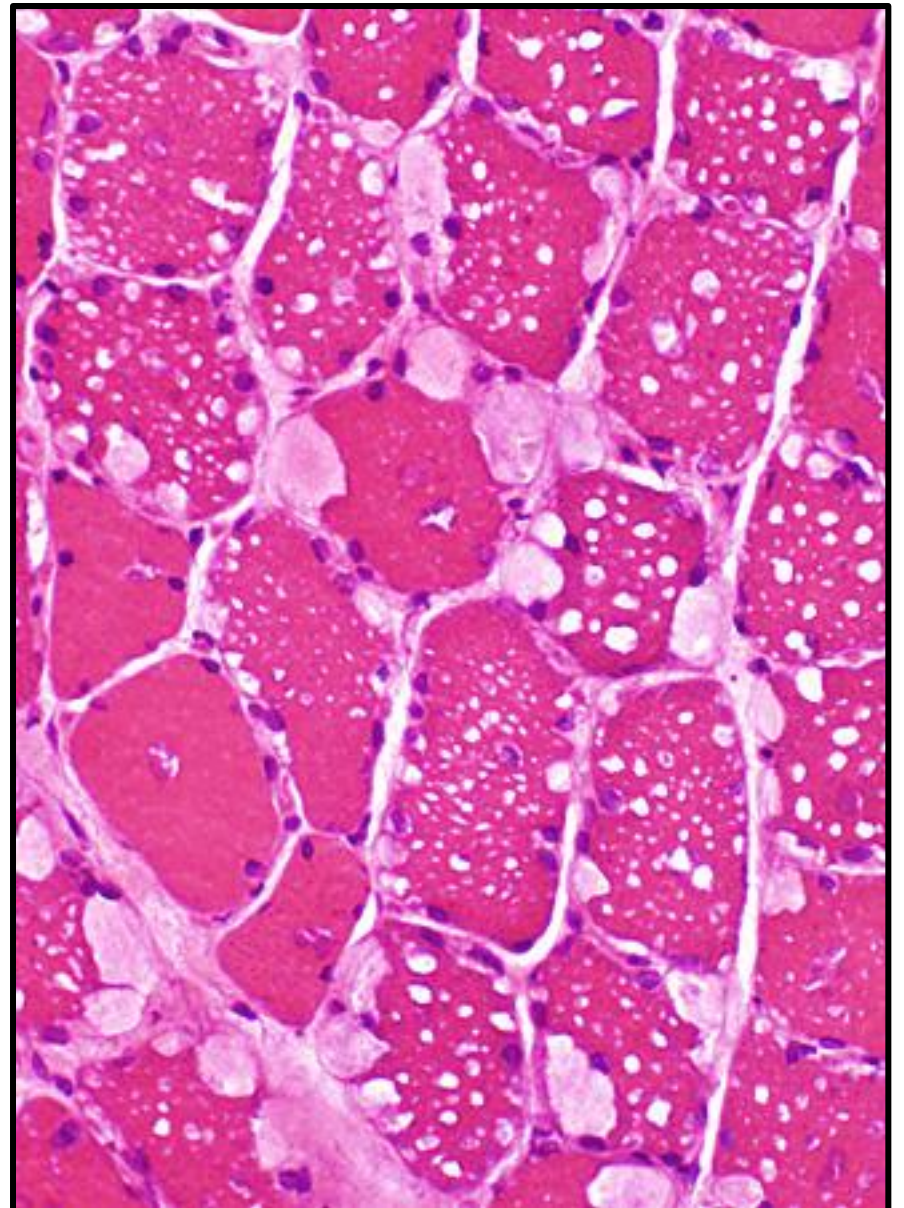
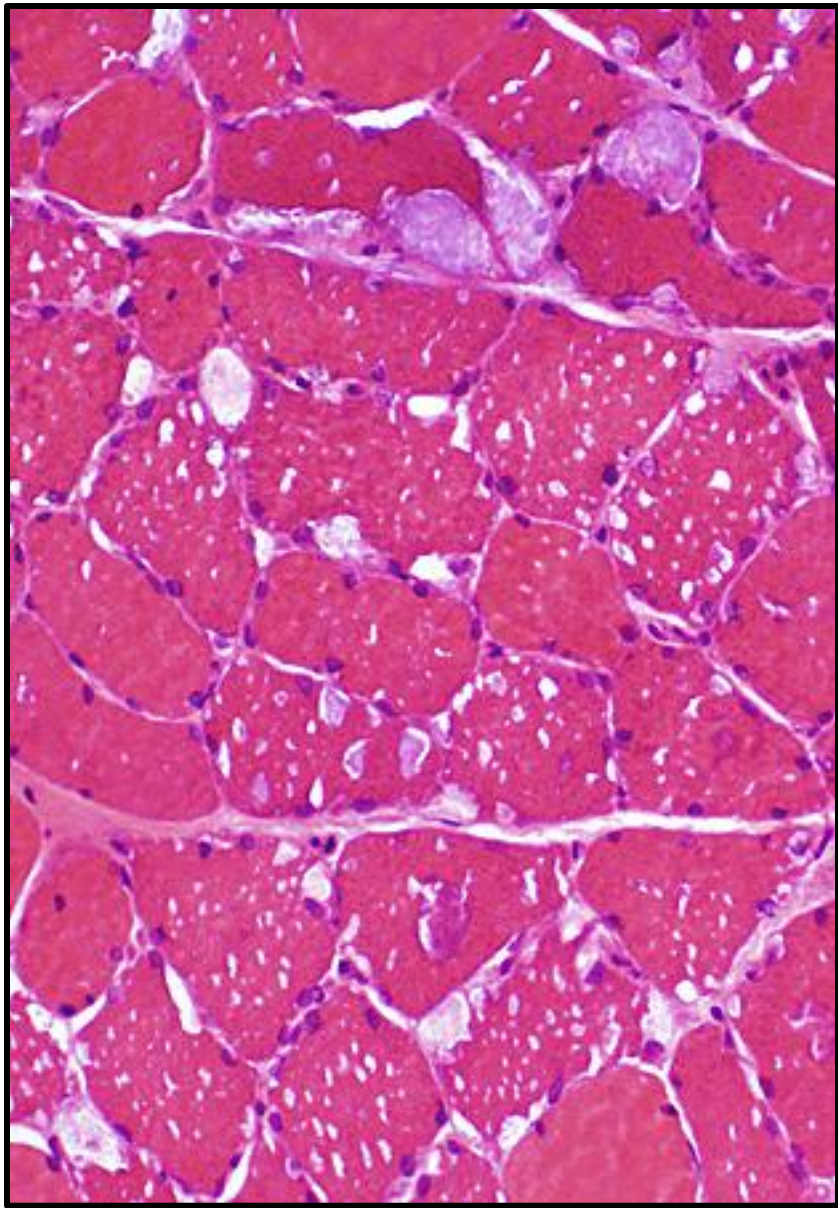
- İnfantil
 - KC & kasta glikojen depolanması
 - Hipoglisemi: sık
 - Epilepsi nöbetleri
 - Şiddetli kardiomegali
 - Hepatomegali
 - 4 yaşında ölüm
- Çocukluk çağı:
 - Kas güçsüzlüğü: Pubertede düzelir
 - KC fonksiyon bozukluğu & hepatomegali(%100)
 - Büyüme geriliği
 - Hipoglisemi ± Nöbetler
- Erişkin:
 - Başlangıç: 3-6. dekat
 - Kas güçsüzlüğü:
 - Distal: Baldır & peroneal kaslar
 - Proksimal
 - Solunum yetmezliği:
 - » Eşlik eden şiddetli kardiomyopati
 - Yavaş progresyon
 - Exgzersiz intoleransı (%50)
 - Halsizlik & Myalji: Nadir
 - Kas hipertrofisi: baldır kasları
 - Rabdomyoliz: Nadir
 - Sistemik bulgular:
 - KC disfonksiyonu (%50)
 - Kardiomyopati: hafif veya yok
 - Serum CK: Normalin 5-45 katı artar

Glikojenezis tip 3

- Laboratuvar

Kardiak:

- EKG değişiklikleri (%90);
- Ventricular hipertrofi (%5 - %20)
- EMG: İritatif myopati; Hafif nöropati (aksonal)-
 - Kas patolojisi:
 - Myopati
 - Glikojen depolanması: sarcolemma altında birikim & intermyofibriler vakuoller



Glikojenozis tip 5 Fosforilaz eksikliği (McArdle hastalığı)

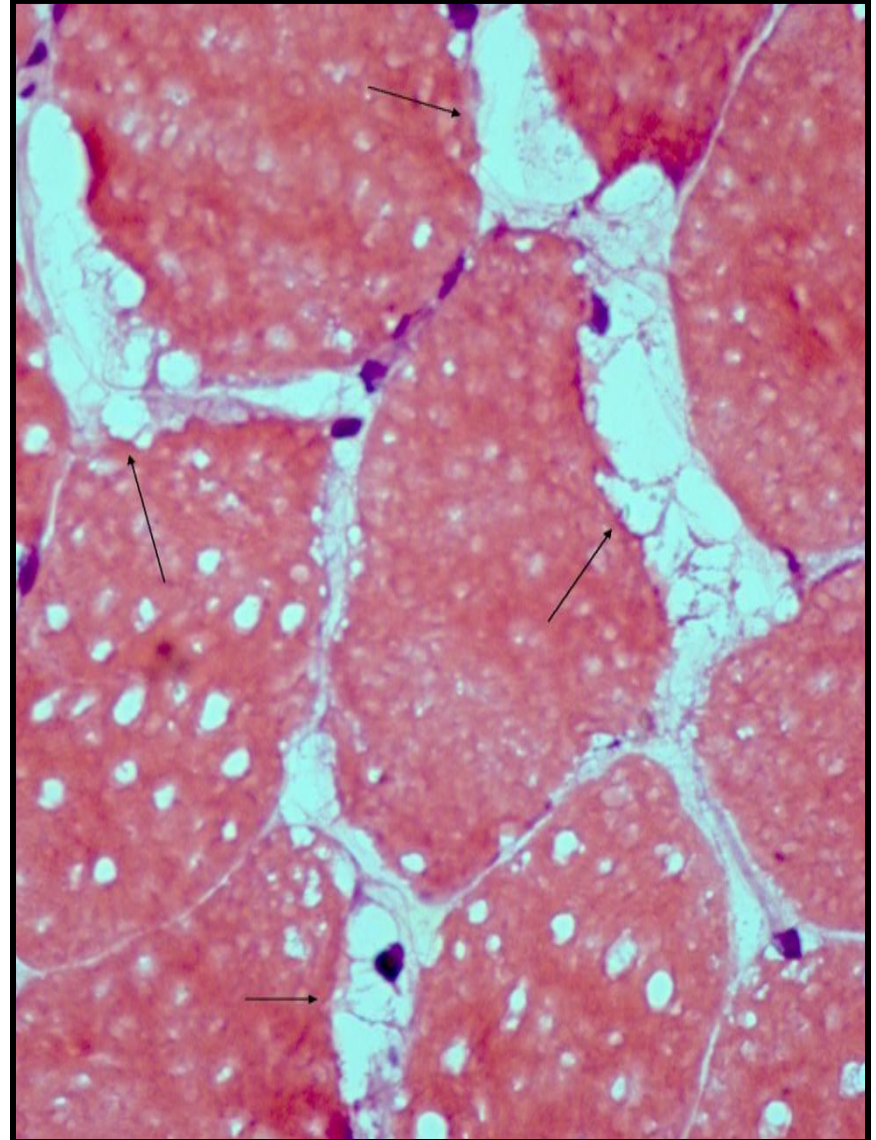
- Kas glikojen fosforilaz (myofosforilaz) eksikliği
- Kromozom 11q13; Otozomal resesif
- Klinik bulgular
 - Başlangıç yaşı:
 - Genellikle: < 15 y; sıklıkla erken çocukluk (< 10 y)
 - > 50 y olabilir
 - Erkeklerde daha sık
 - Egzersiz intoleransı & halsizlik
 - Uzun sürebilen kas krampları ve kas ödemi
 - Myalji sonrası kısa istirahat fiziksel aktiviteye devamı sağlar

Glikojenezis tip 5 Fosforilaz eksikliği (McArdle hastalığı)

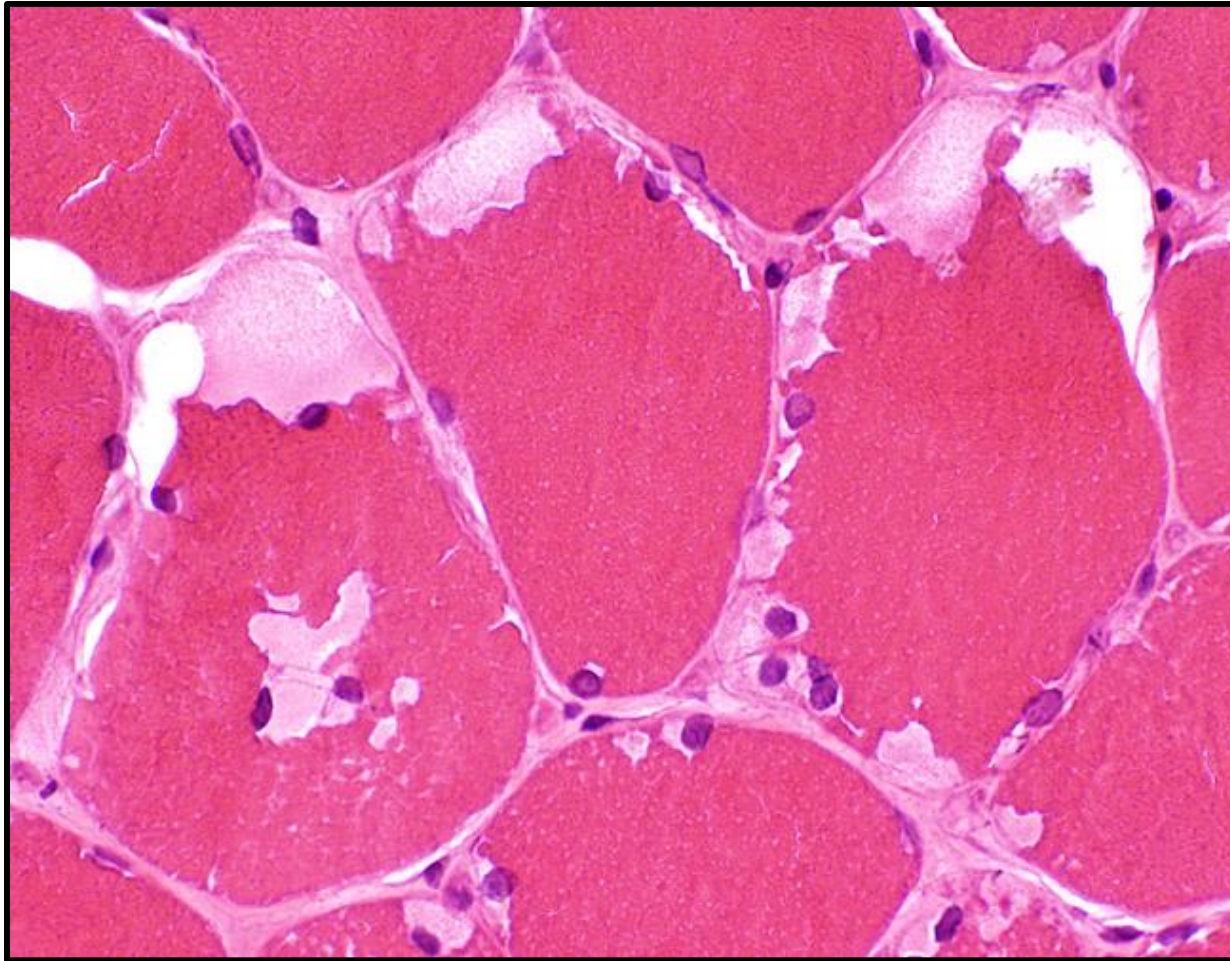
- Laboratuvar:
 - Serum
 - CK dinlenme sırasında bile yüksek (12,000)
 - Hiperürisemi
 - Egzersiz sırasında yüksek K^+
 - EMG: Myopatik

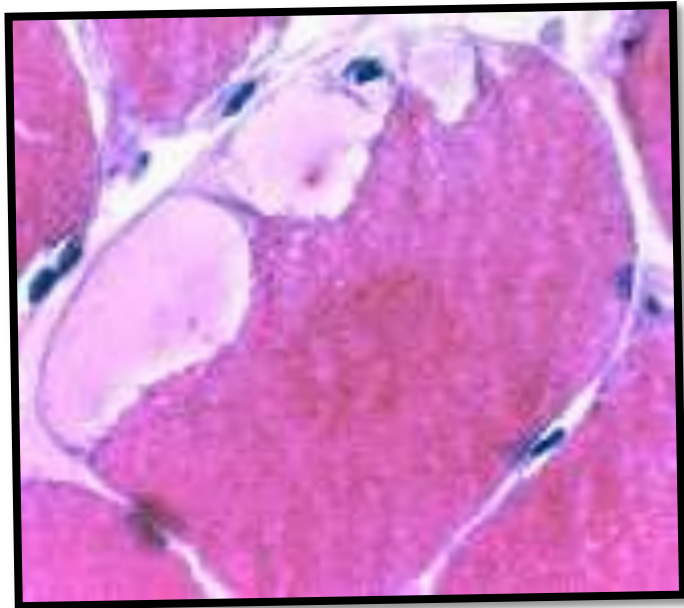
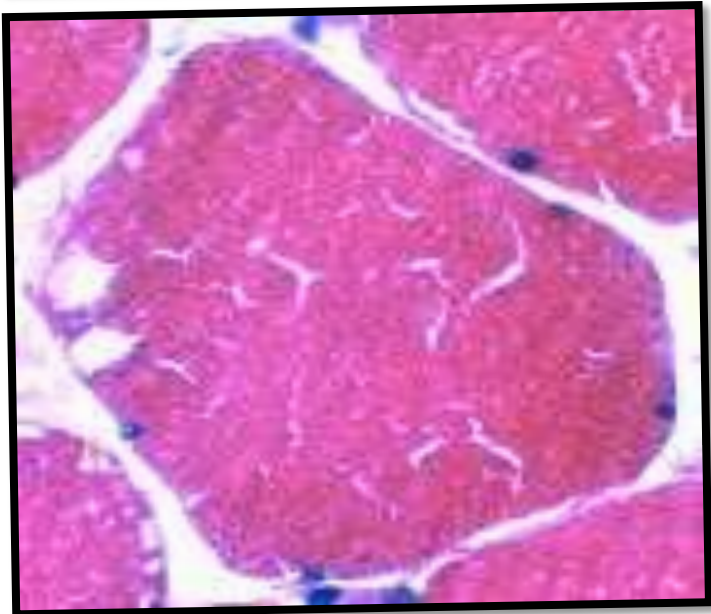
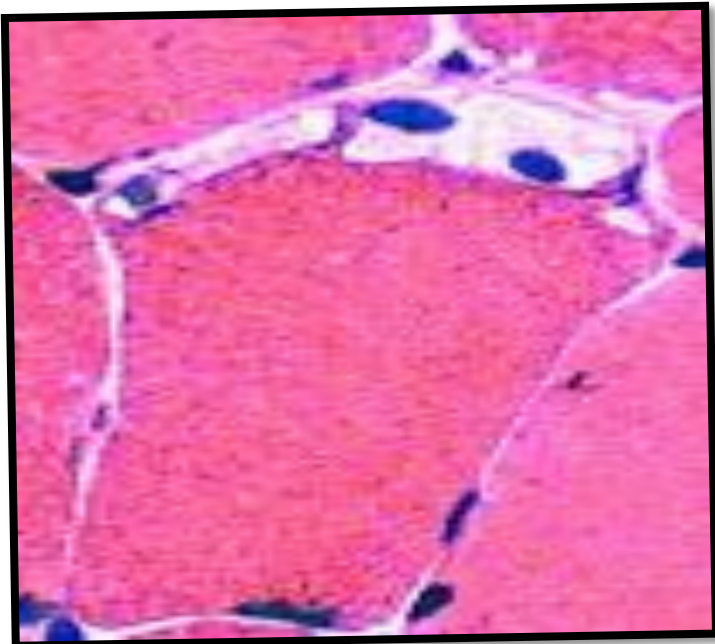
Glikojenezis tip 5 Fosforilaz eksikliği (McArdle hastalığı) Kas patolojisi

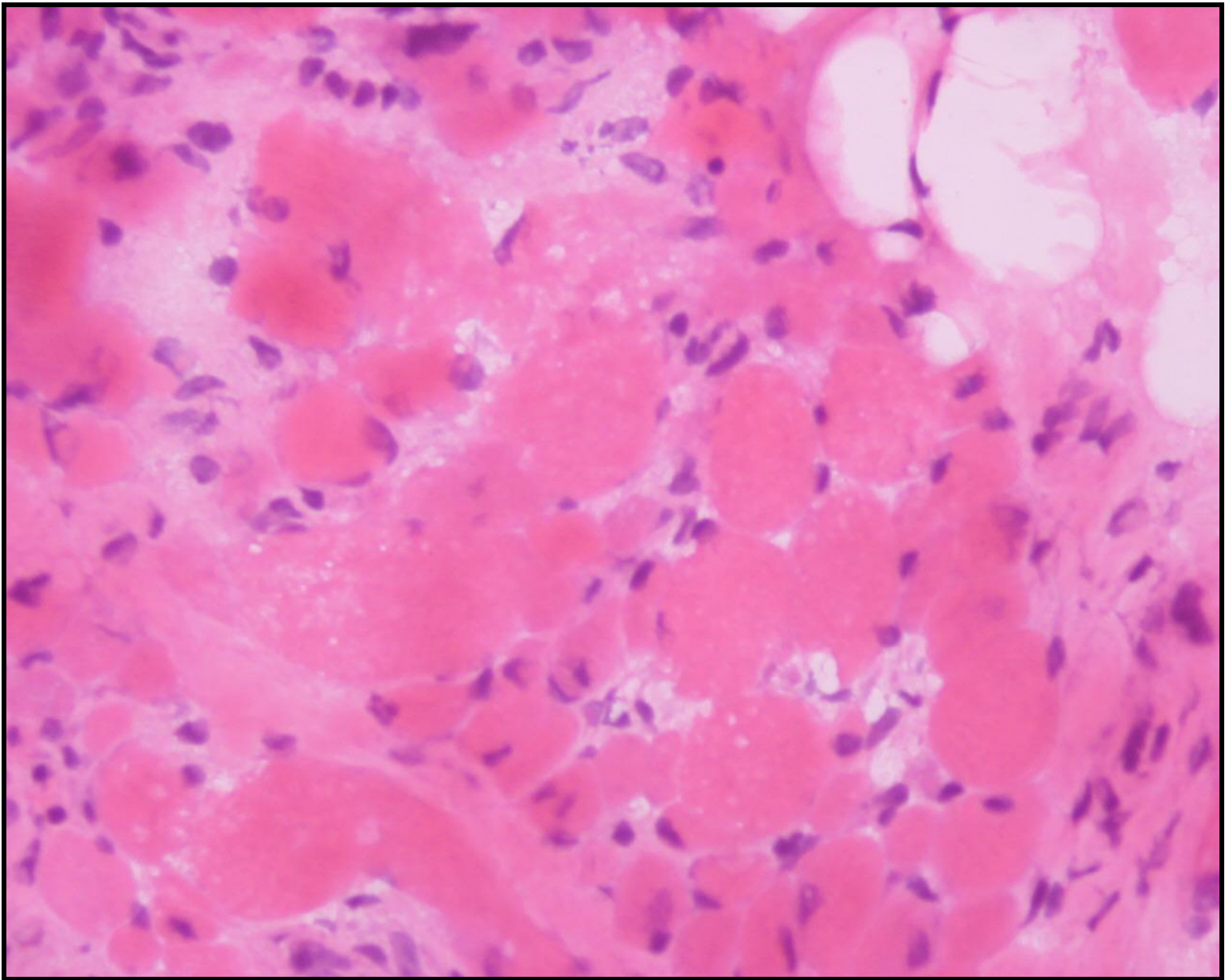
- Subsarkolemmal vakuoller veya kabarcıklar
- Tip 1 liflerde atrofi
- NADH boyasında iç yapıda lineer görünüm
- Nadiren nekrotik & rejenere kas lifleri
- Rejenere kas lifleri fosforilaz eksprese edebilir (homozygous Arg50Stop mutasyonda olmaz)



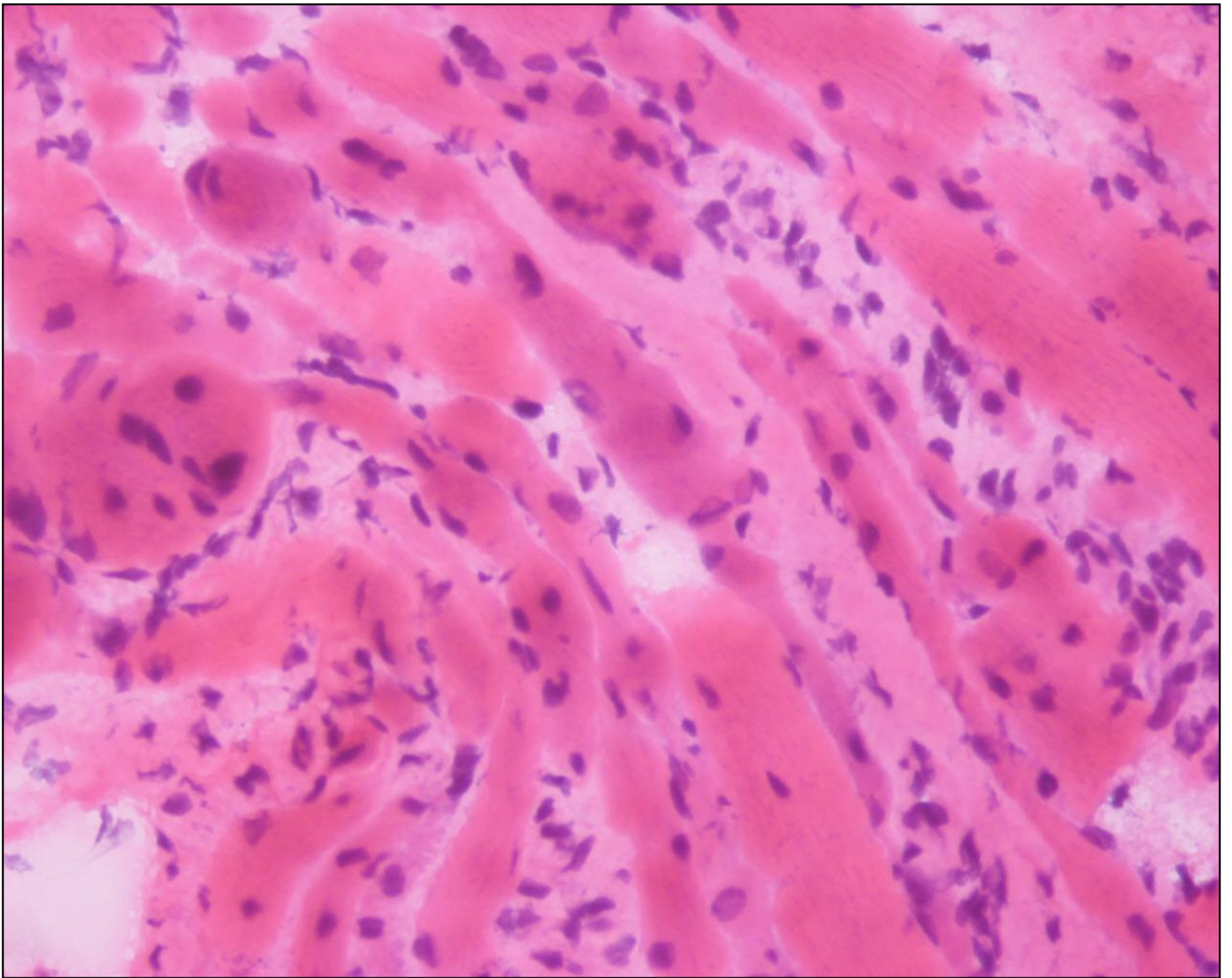
H & E boyası: Subsarkolemmal vakuoller

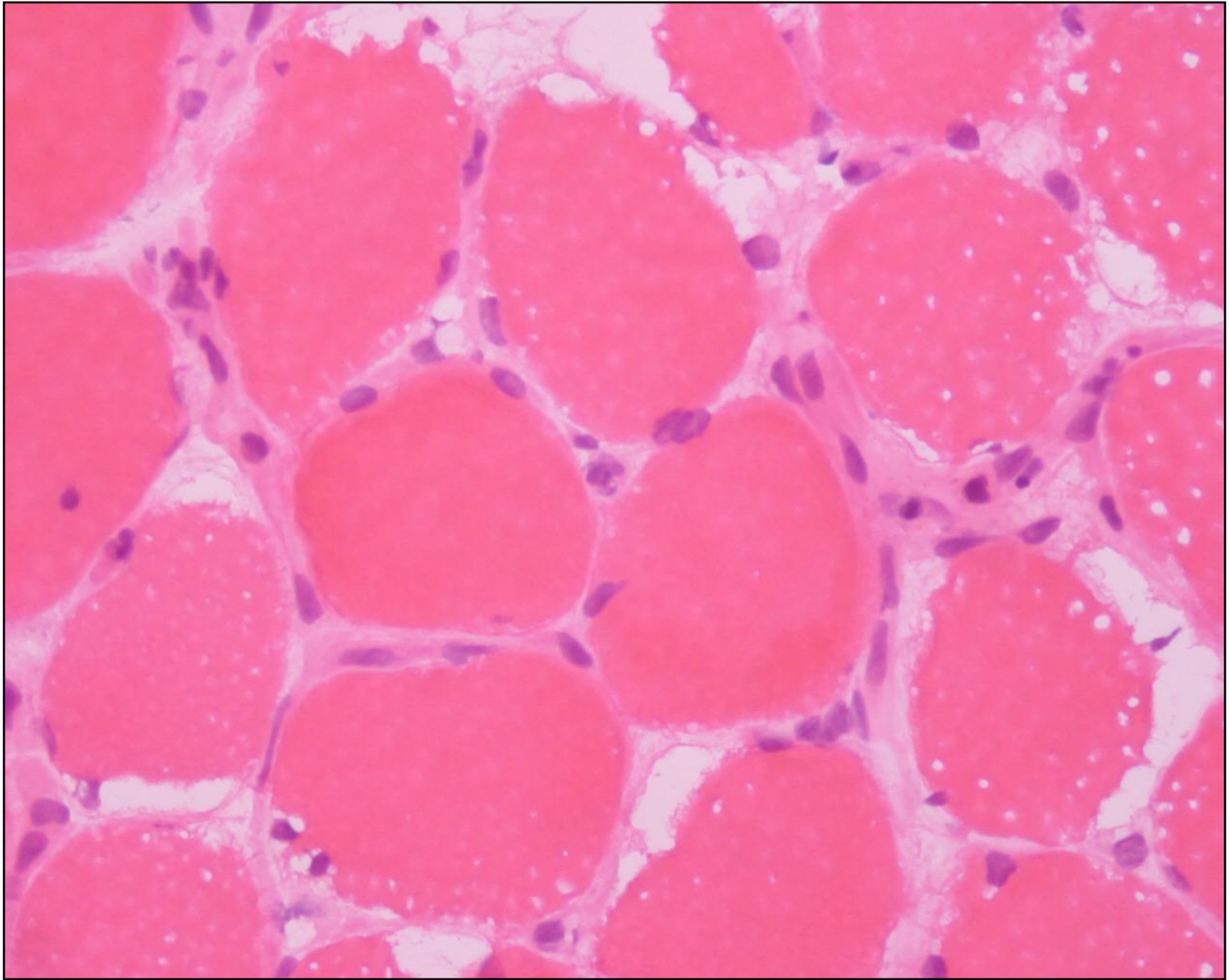




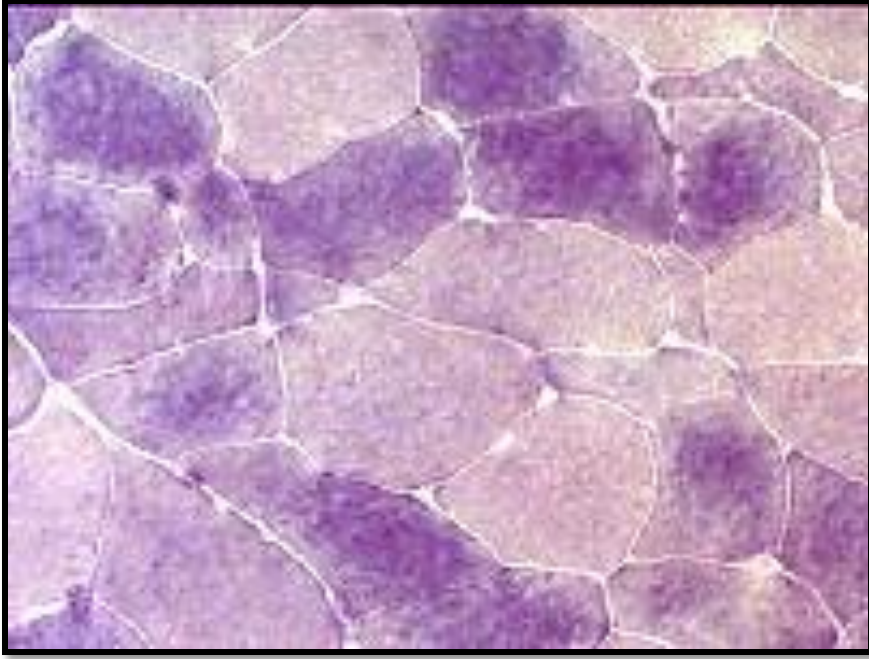


Nekrotik & rejenere kas lifleri





Fosforilaz boyası



Normal kas lifi:
Tip 2 liflerde tip 1'lere göre daha
koyu boyanma



McArdle hastalığı
Myofosforilaz eksikliği
Kas liflerinde sarı renkte
boyanma

Glikojenozis tip 5 (McArdle hastalığı)

Damar duvarlarında ve rejenerere kas liflerinde soluk fosforilaz boyanması

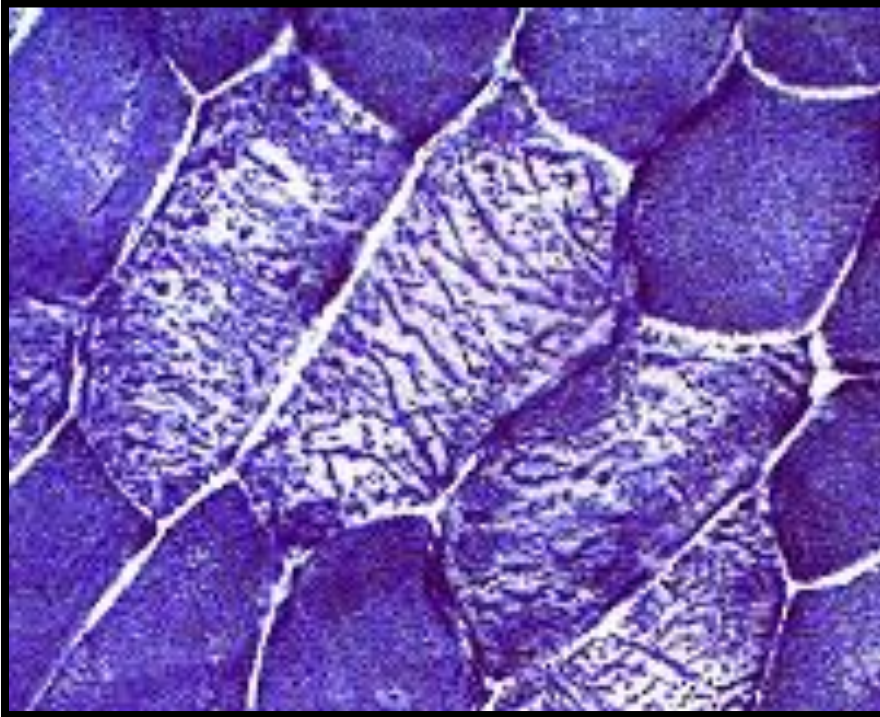


NADH boyası

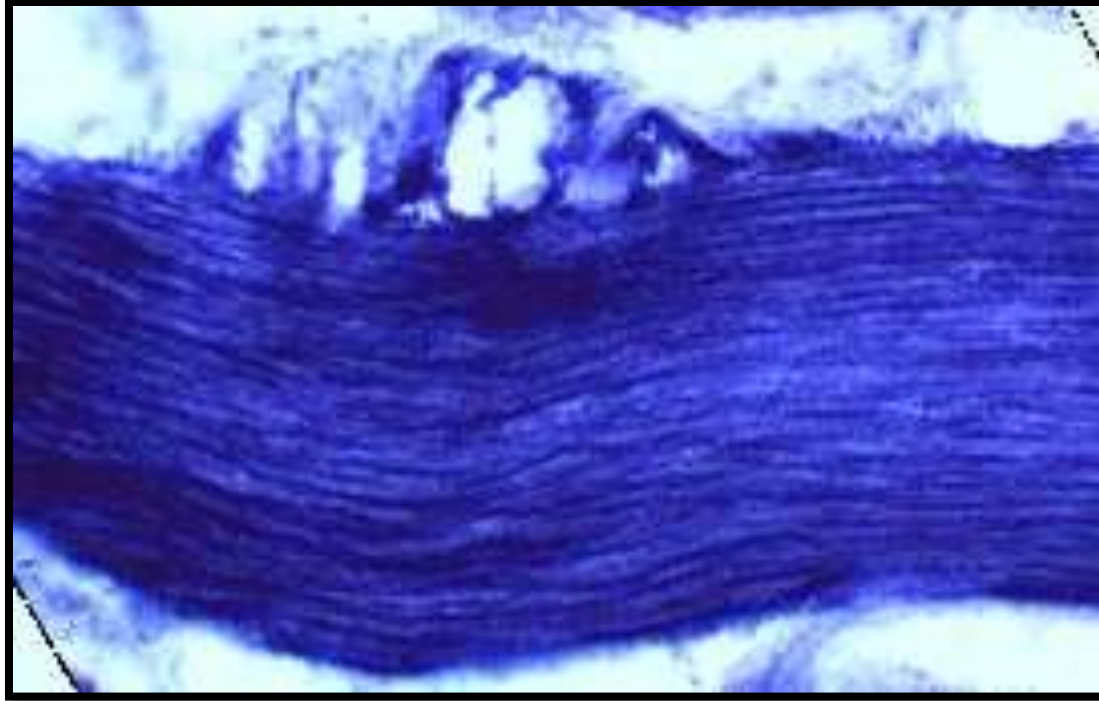
İç yapıda lineer görünüm

Tip 2 (açık) liflerde

Biyopsilerin ~%50'sinde görülür

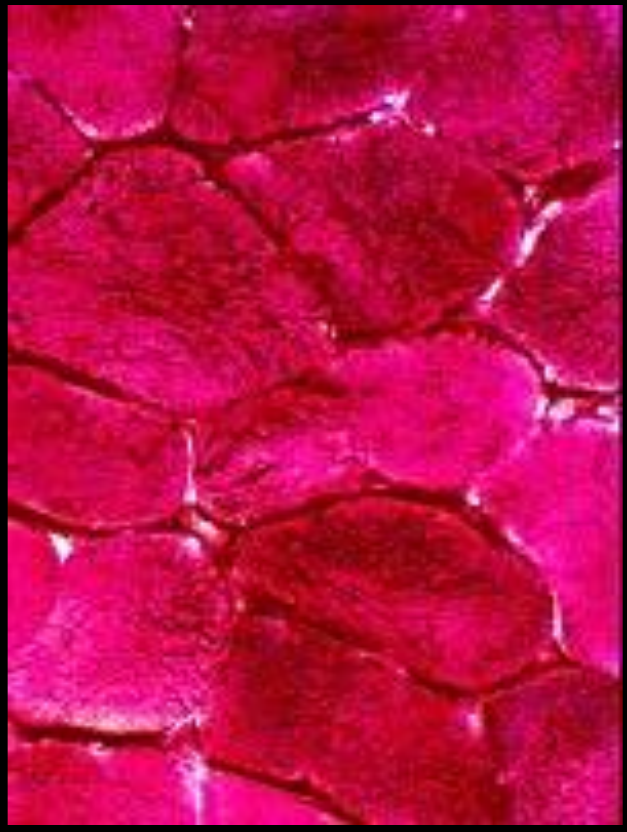


NADH boyası: Boyuna kesitte subsarkolemmal kabarcık

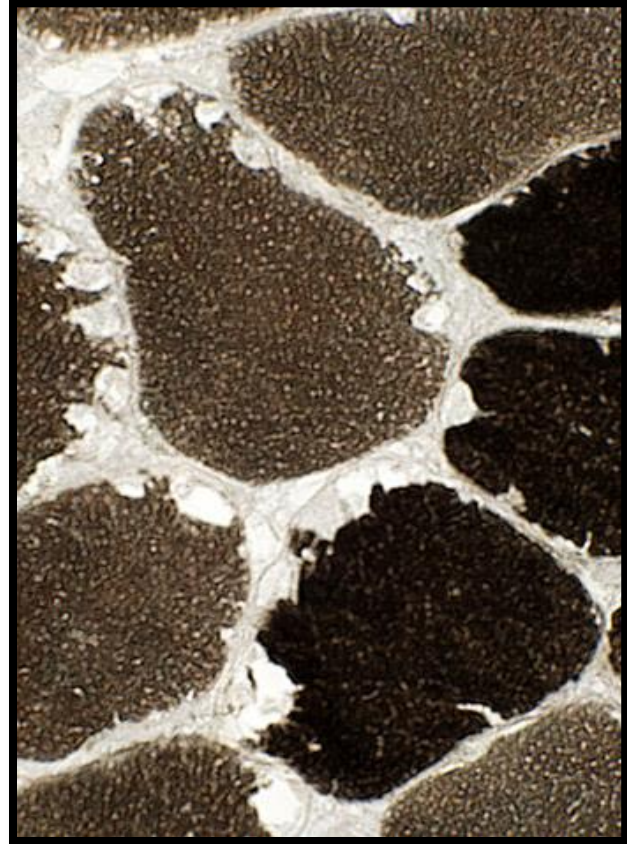


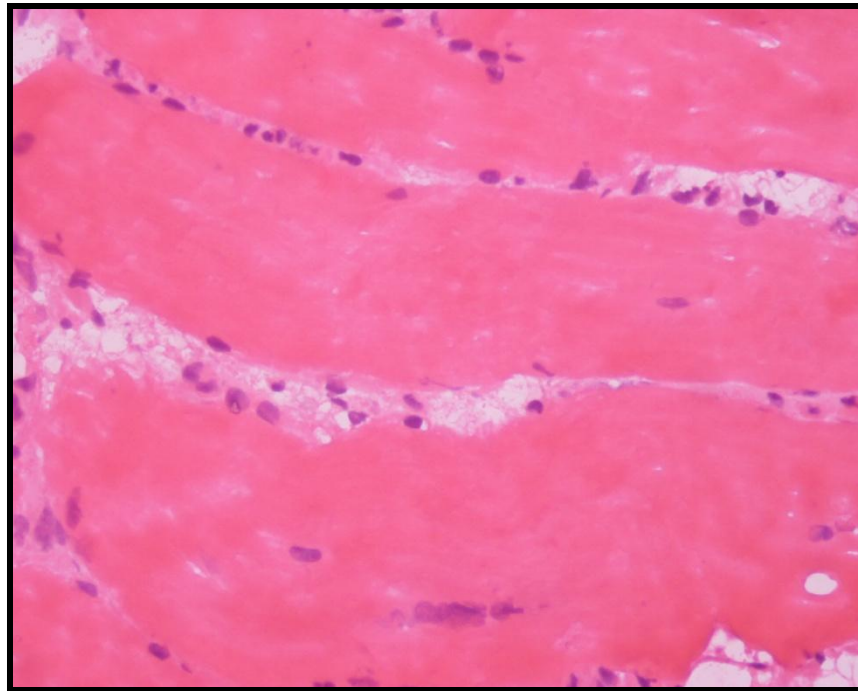
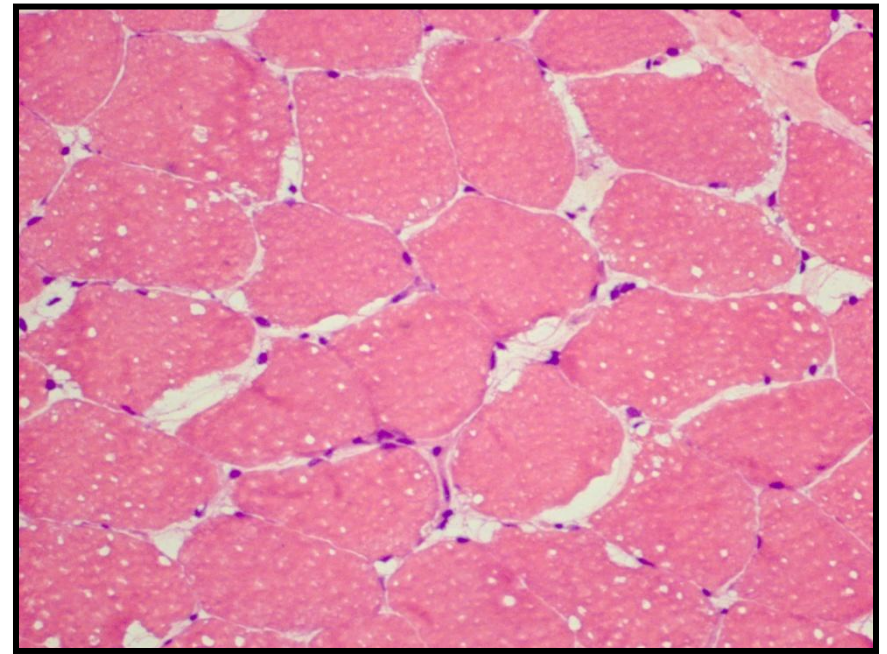
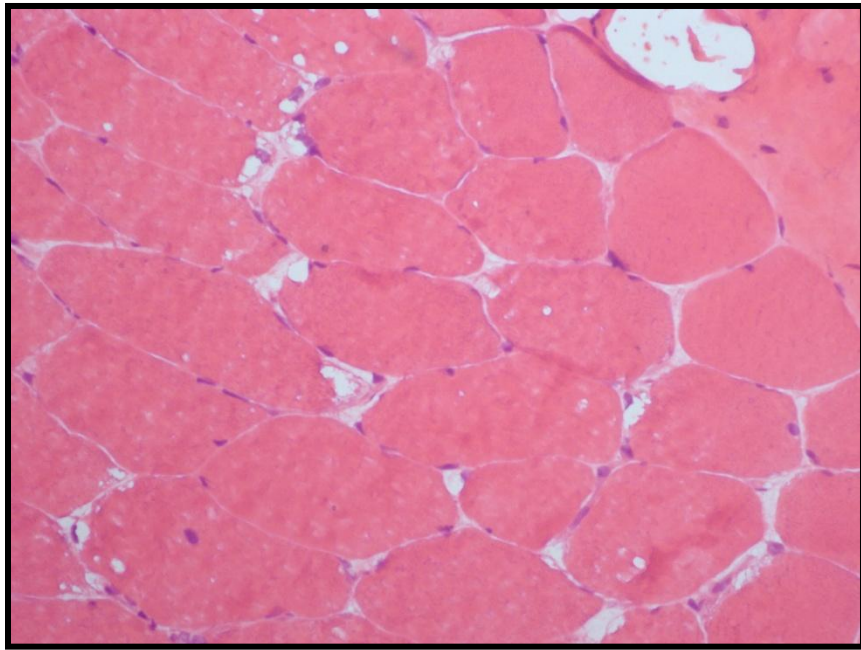
McArdle hastalığı

PAS boyası: Artmış glikojen
Glikojen sitoplazmanın her yerinde artmıştır
Tip 2 lifler tip 1'lerden daha koyu boyanır



ATPaz pH 9.4 boyası
Vakuoller hem tip 1 hem de tip 2 liflerde var



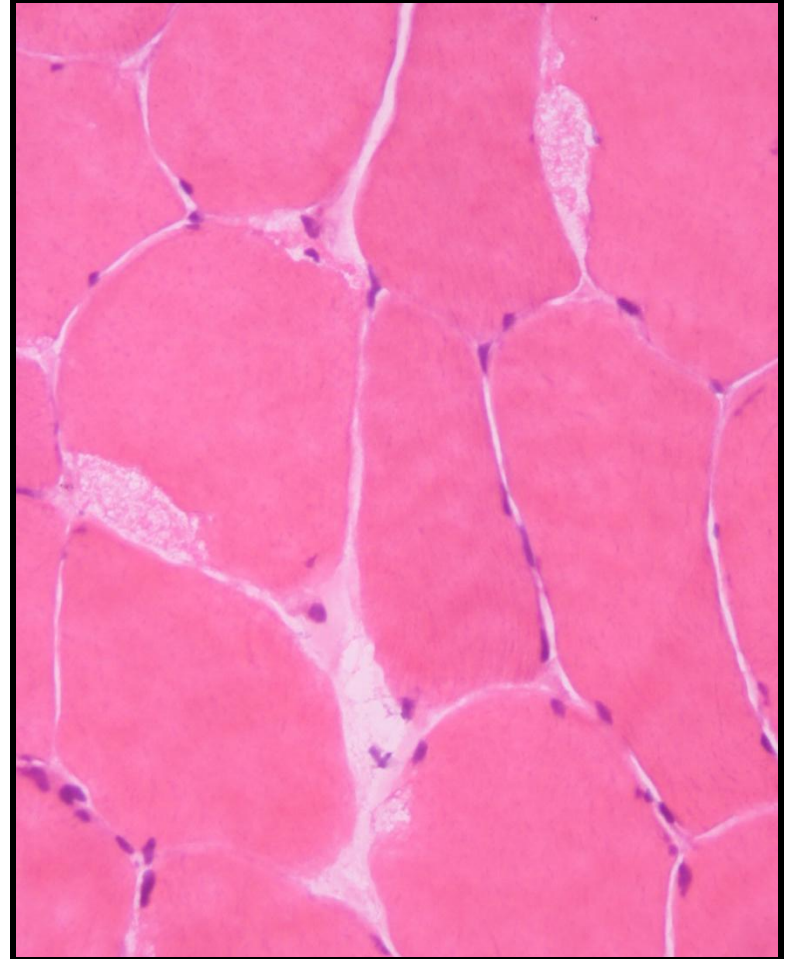


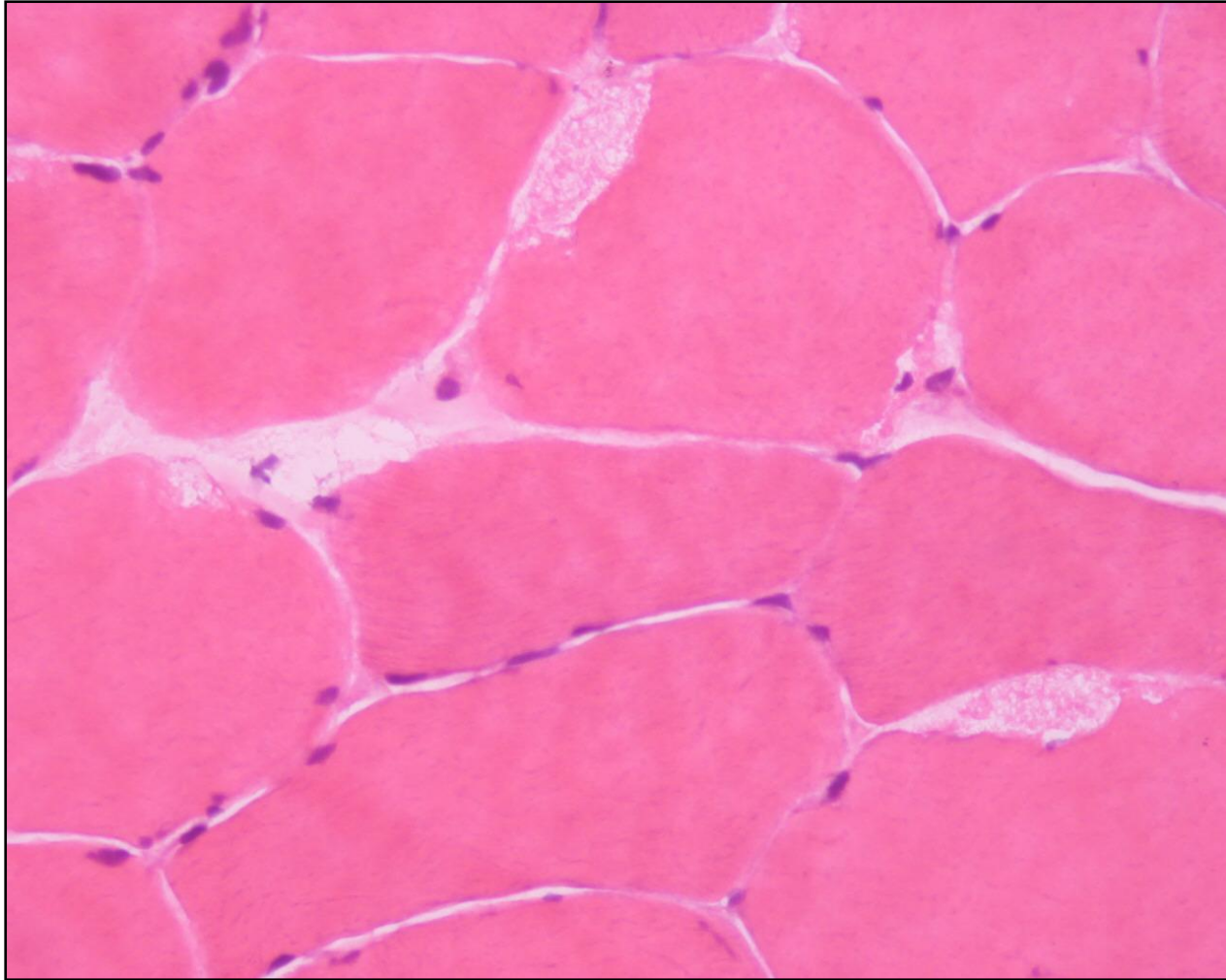
Glikojenezis tip 7 Fosfofruktokinaz eksikliği (Tarui hastalığı)

- 6-fosfofruktokinaz M (muscle) alt ünitesi eksiktir
- kromozom 12q13.3; otozomal resesif
- Klinik bulgular: bazı bulgular McArdle hastalığına benzer
 - Başlangıç: 2-4. dekad
 - Egzersiz intoleransı
 - Kas krampları & kuvvetli egzersiz sonrası myoglobinüri
 - Dinlenme ile hafifleyen kramplar
 - Ağrıya bulantı & kusma eşlik edebilir
 - Myalji sonrası kısa istirahat fiziksel aktiviteye devamı sağlar (McArdle hastalığındaki kadar belirgin değil)
 - Karbohidrattan zengin yemek egzersiz intoleransını artırır
 - Myoglobinüri: McArdle hastalığındakinden daha az sıklıkta
 - Kas güçsüzlüğü: Bazı hastalarda sabit myopati ile birlikte geç başlangıçlı

Glikojenozis tip 7 (Tarui hastalığı) Kas patolojisi

- Subsarkolemmal vakuoller
- Glikojen normal veya yüksek
- Anormal polisakkarid birikebilir
 - PAS ile boyanır ama diastaz ile sindirilemez
 - Poliglukosan: yaşı büyük hastalarda
- Çocuklarda myopatik değişiklikler





METABOLİK MYOPATİLER

Lipid depo hastalıkları

Kas liflerinde lipid varlığı

- Kas liflerinin %0.2'sinde vardır
- Tip 1 liflerde tip 2'lere oranla daha fazla lipid bulunur
- Metabolik yollar:
 - Mitokondri: β -oksidasyon; en çok ATP üretimi
 - Peroksizom: β -oksidasyon
 - Mikrozosom: ω & ω -1 oxidation:

Yağ asitleri

- Enerji kaynağı
 - Kalp, KC: 1°
 - İskelet kası
 - Postprandial dönemde, açlıkta ve egzersizde dolaşımdaki yağ asitlerini kullanır
 - Karnitine gereksinimi vardır
 - Karnitin kaynakları: KC sentezi (ihtiyacın ~% 25'ini karşılar), Gıdalar (et)
 - Karnitin depolanması: %98 iskelet kasında
 - Yenidoğanda karnitin: Düşük seviyede

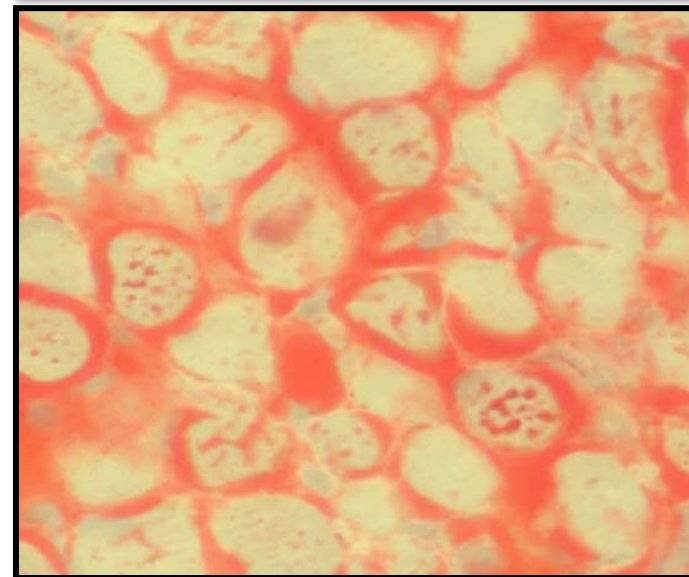
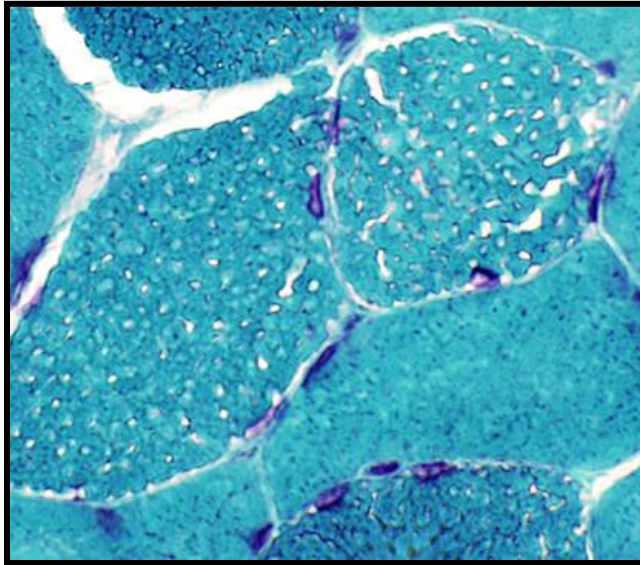
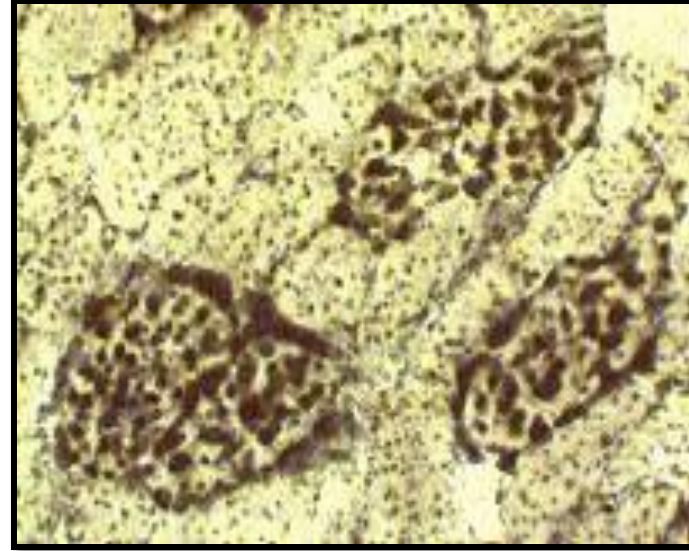
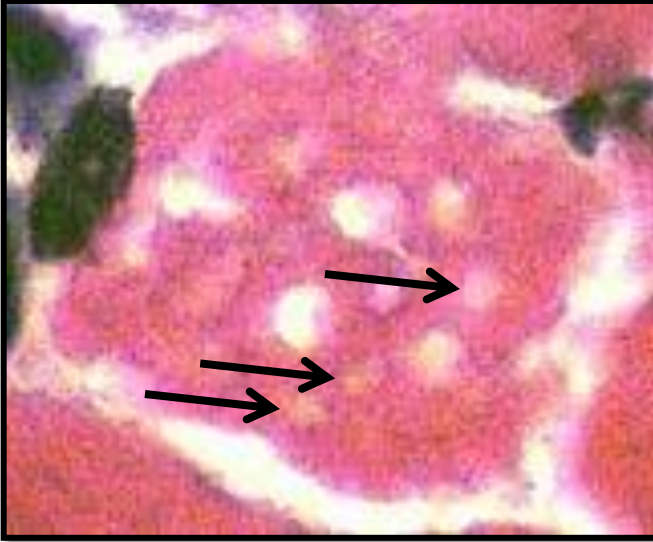
Yağ asidi metabolizmasının basamakları:

- Alınımı & Aktivasyonu: Proteinlerle yapılır
 - » FATP1 (SLC27A1) : Çok uzun zincirli yağ asitleri
 - » FATP4 (SLC27A4)
 - » Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABP, GOT2)
 - » Fatty acid translocase (FAT , CD36)
 - » Cytoplasmic fatty acid-binding protein (FABPs): Skeletal muscle FABP3
- Mitokondriyal membrandan transportu: ([Carnitine shuttle](#))
- β -oksidasyon
 - » 1 mol Palmitate (C16:0) produces: 129 ATP
 - » Yağ asidi substratları:
 - Mitochondrial: < C20
 - Peroxisome: > C20
 - Kas: Doymuş uzun zincirli yağ asitleri

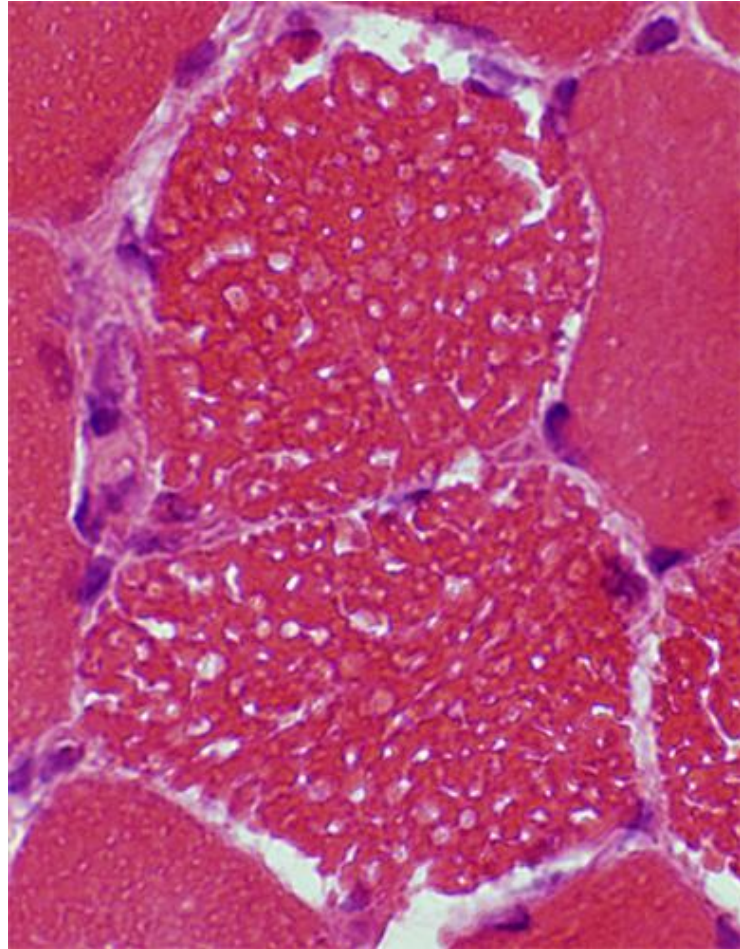
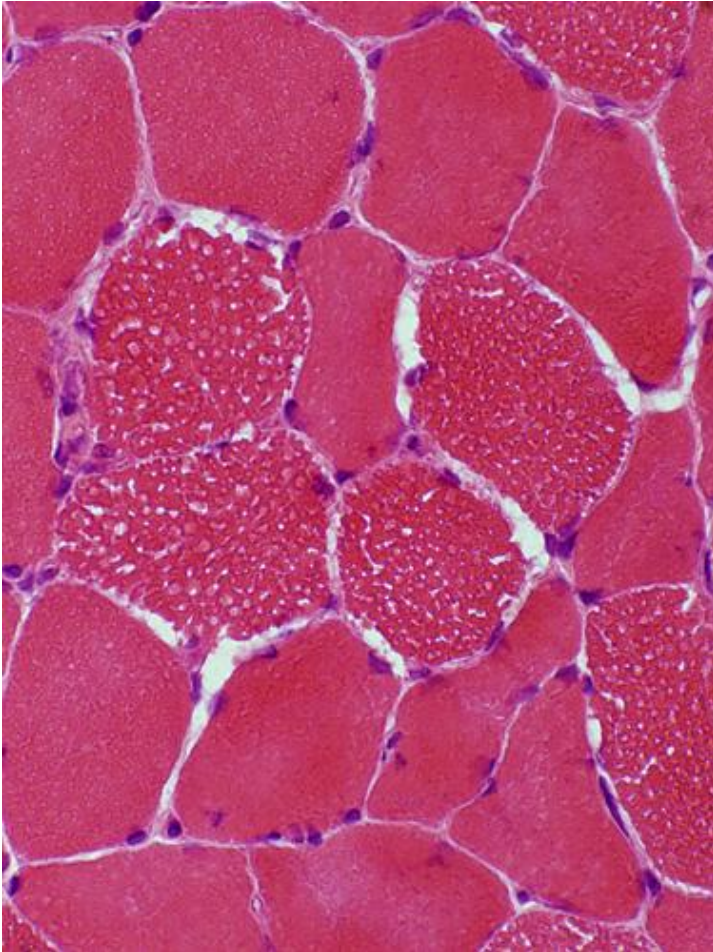
Çocukta kas liflerinde lipid depolanması:

HE ve Gomori trikrom boyamalarında küçük, şeffaf boşluklar veya damlacıklar

Sudan black ve Oil-Red-O boyamalarında tip 1 liflerde iri lipid damlacıkları

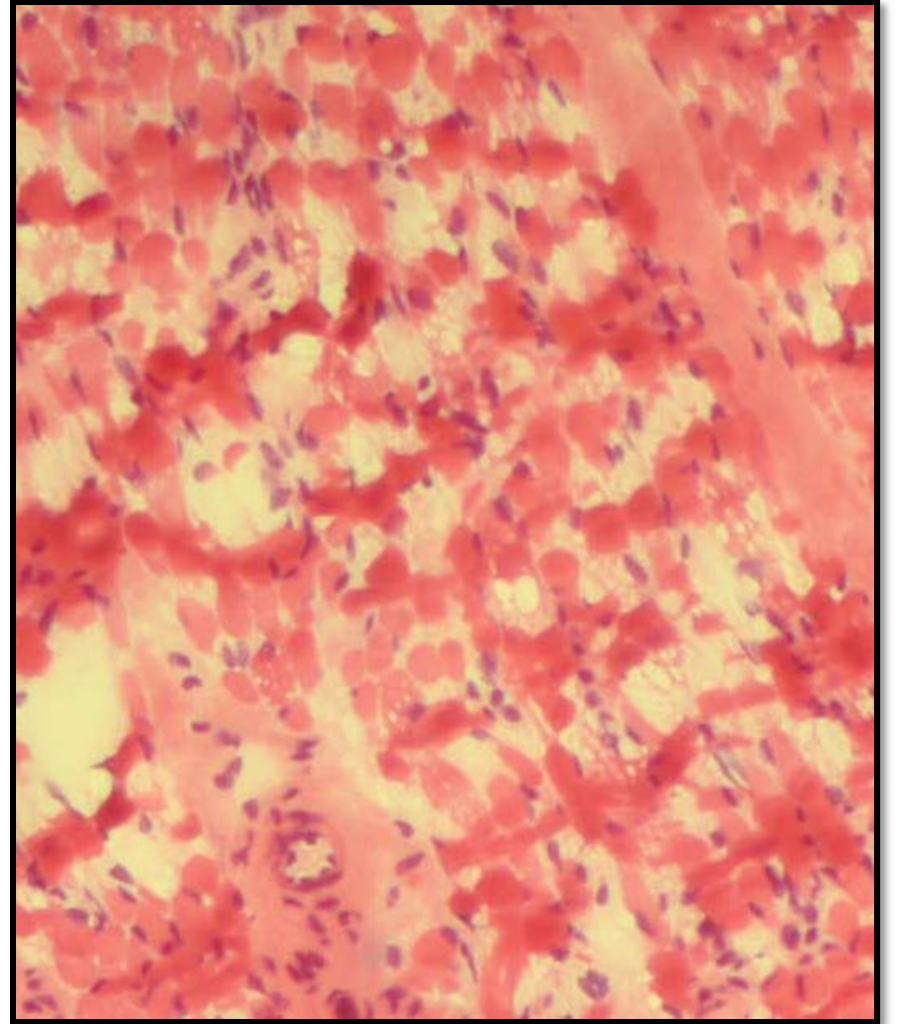


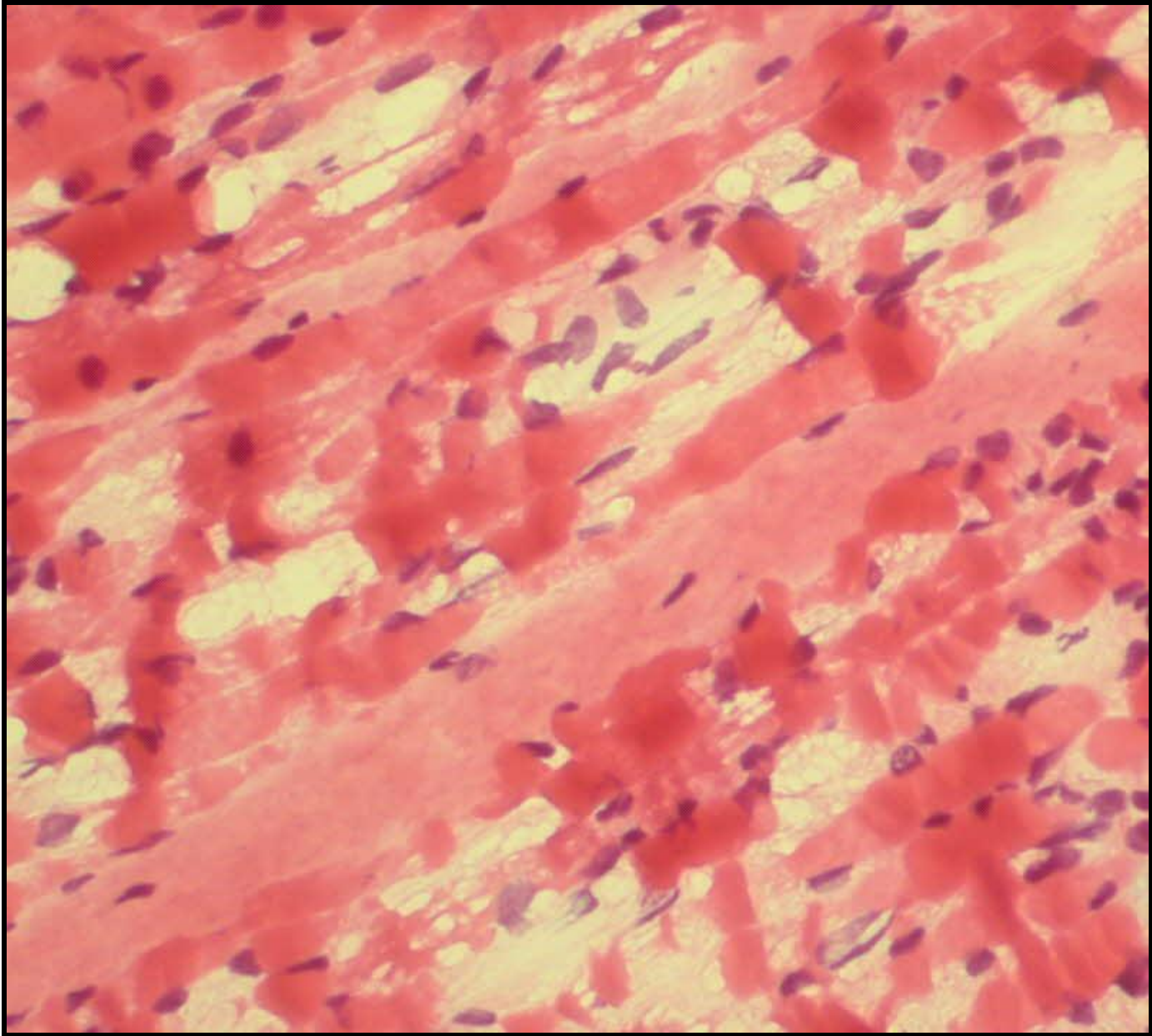
Erişkinde kas liflerinde lipid depolanması
HE, Gomori trikrom ve ATPaz boyamalarında küçük,
şeffaf boşluklar



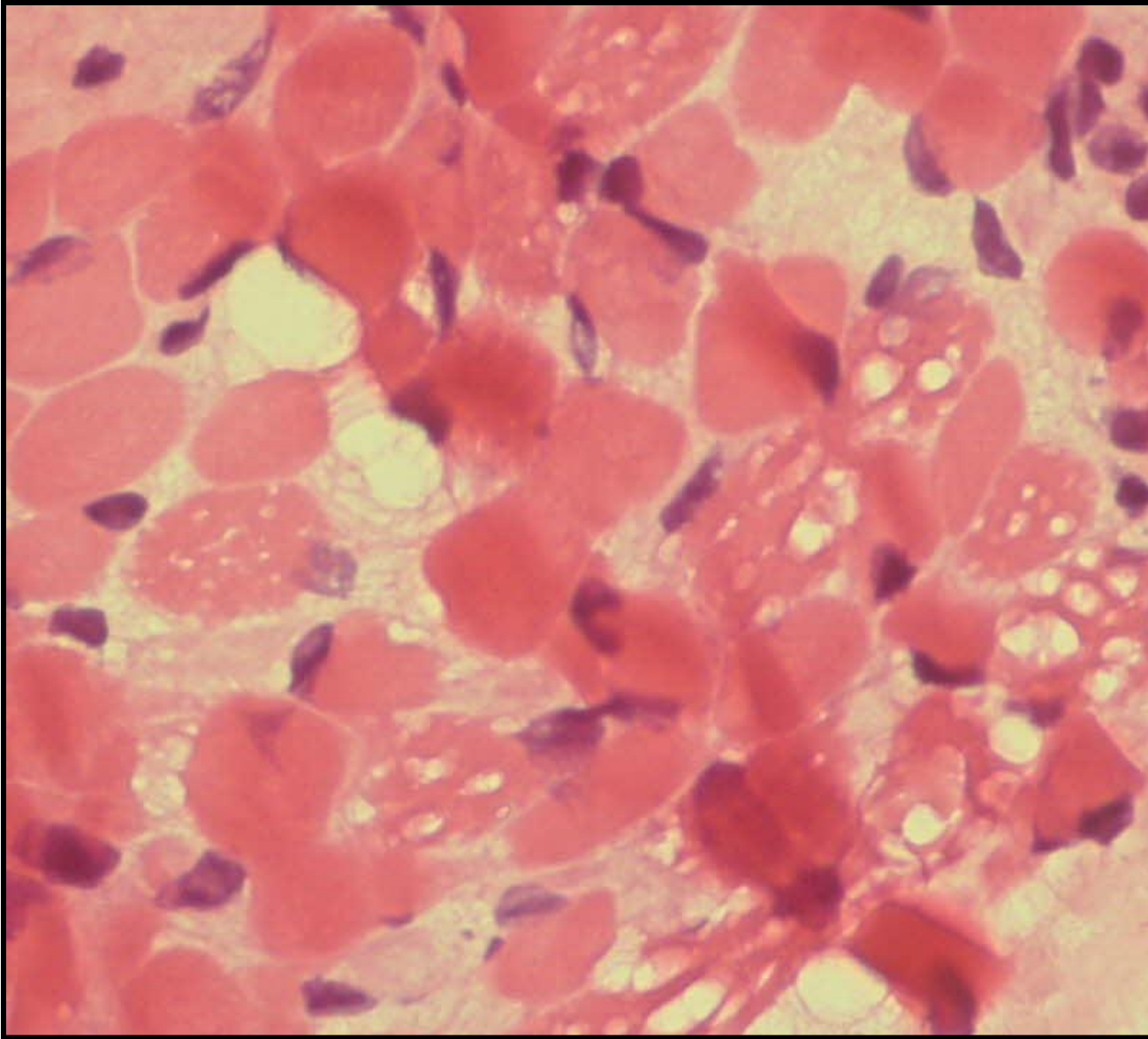
5 aylık kız bebek

- 2.5 aylık olana kadar normal, daha sonra yutma problemi
- Başını dik tutamıyor
- Tonus azalmış
- DTR: normoaktif
- Serum CK: 88
- Ön tanılar:
Mitokondriyal hastalık,
non-progresif myopati

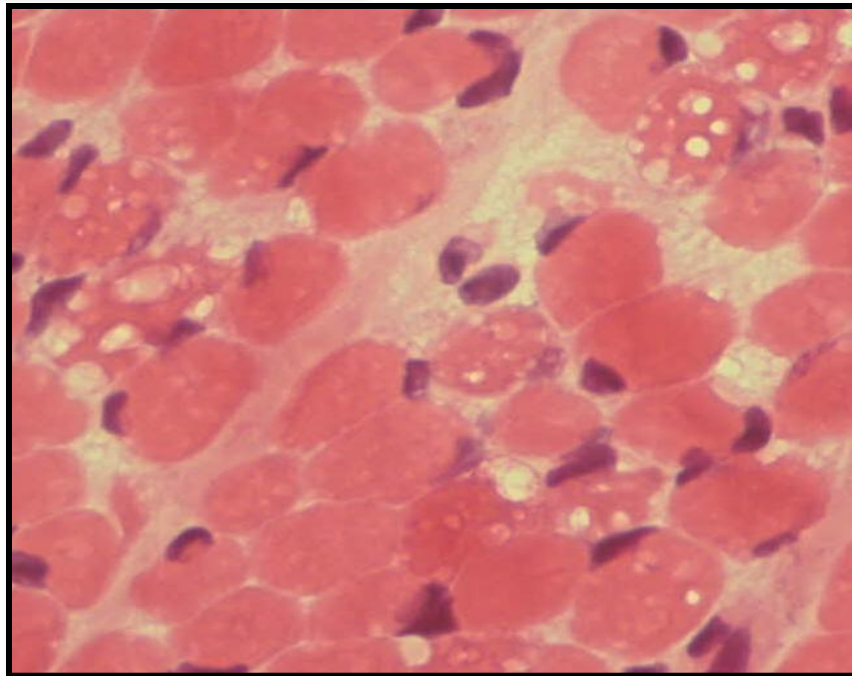
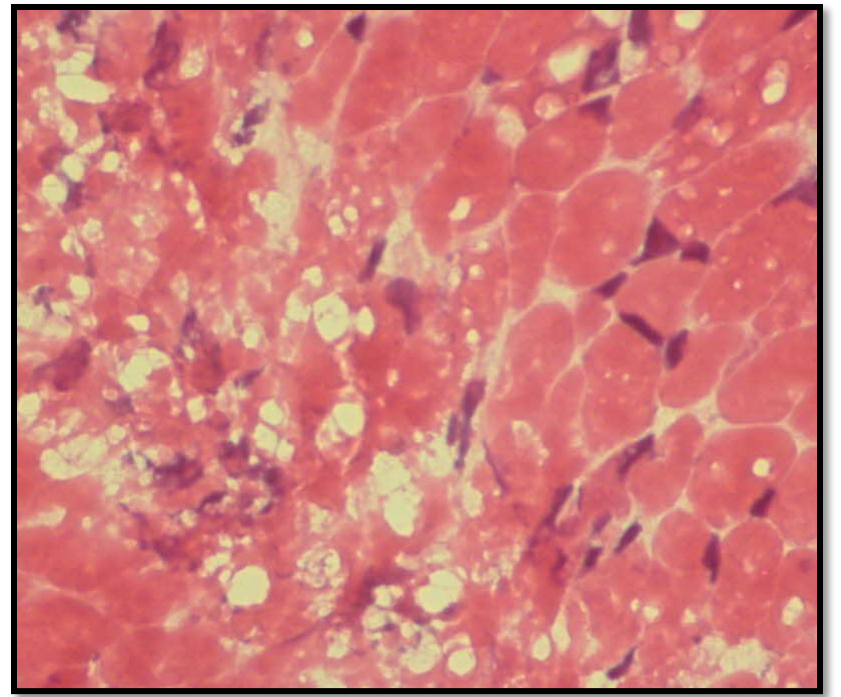
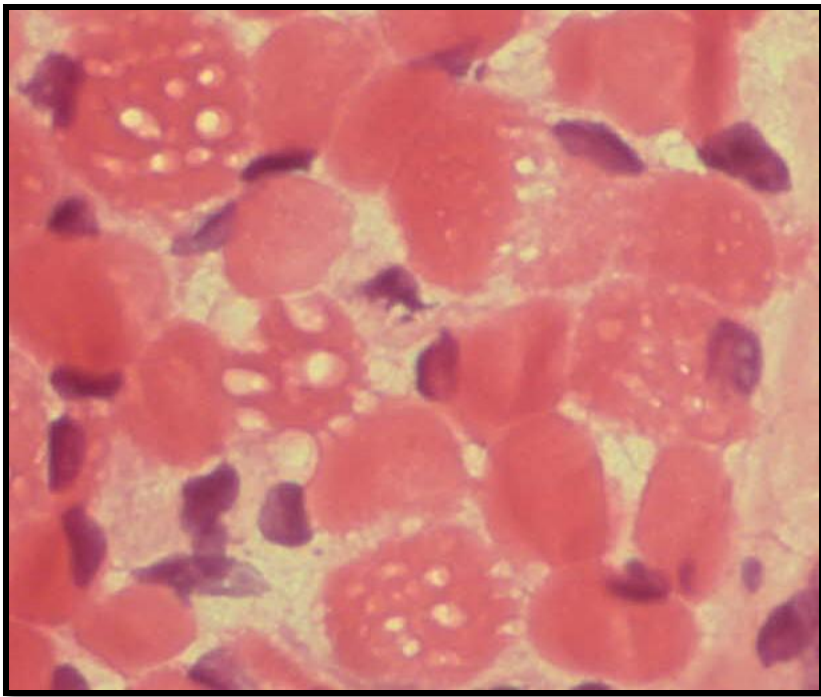


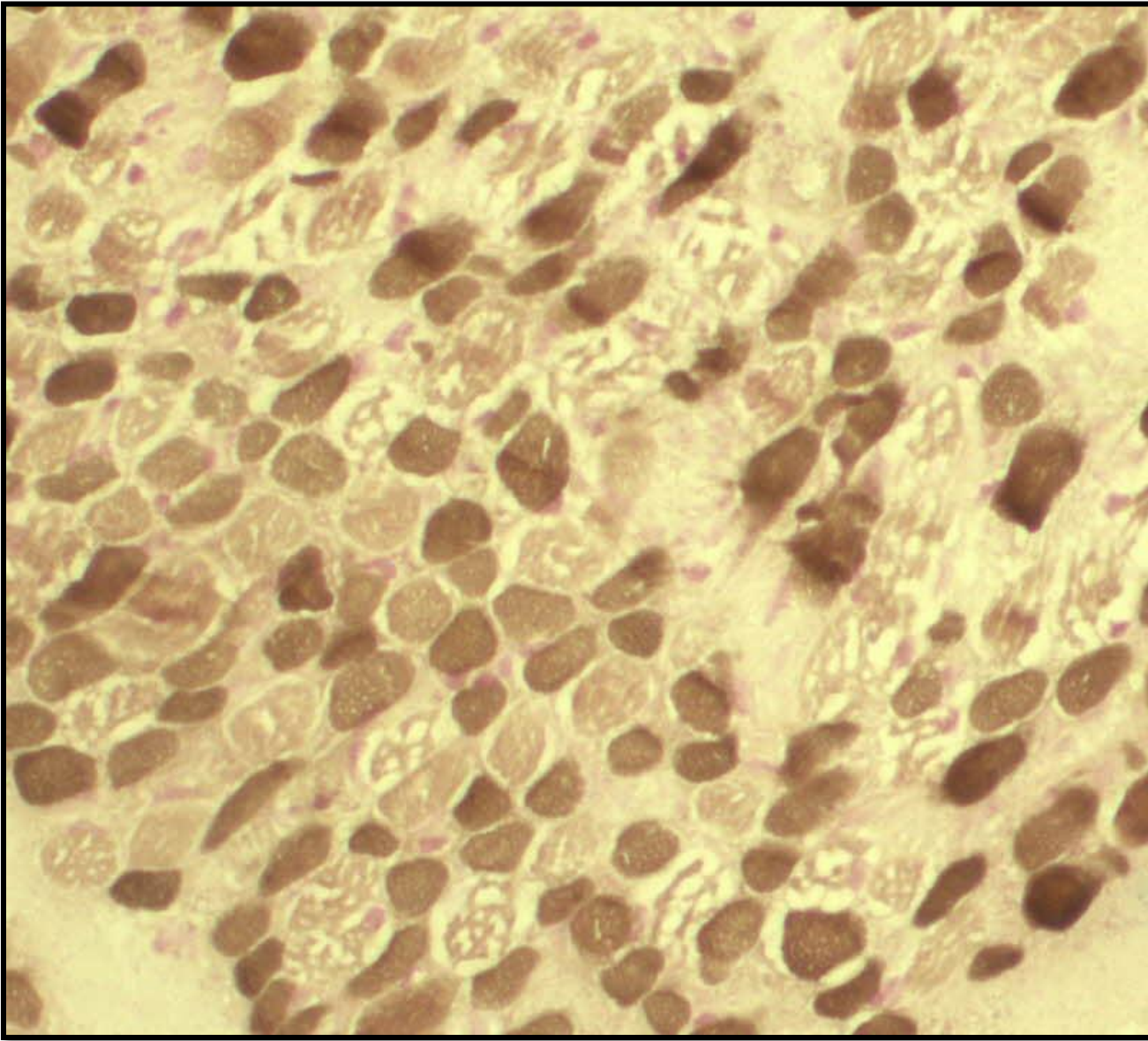


HE boyası-çok sayıda lifte vakuoler görünüm

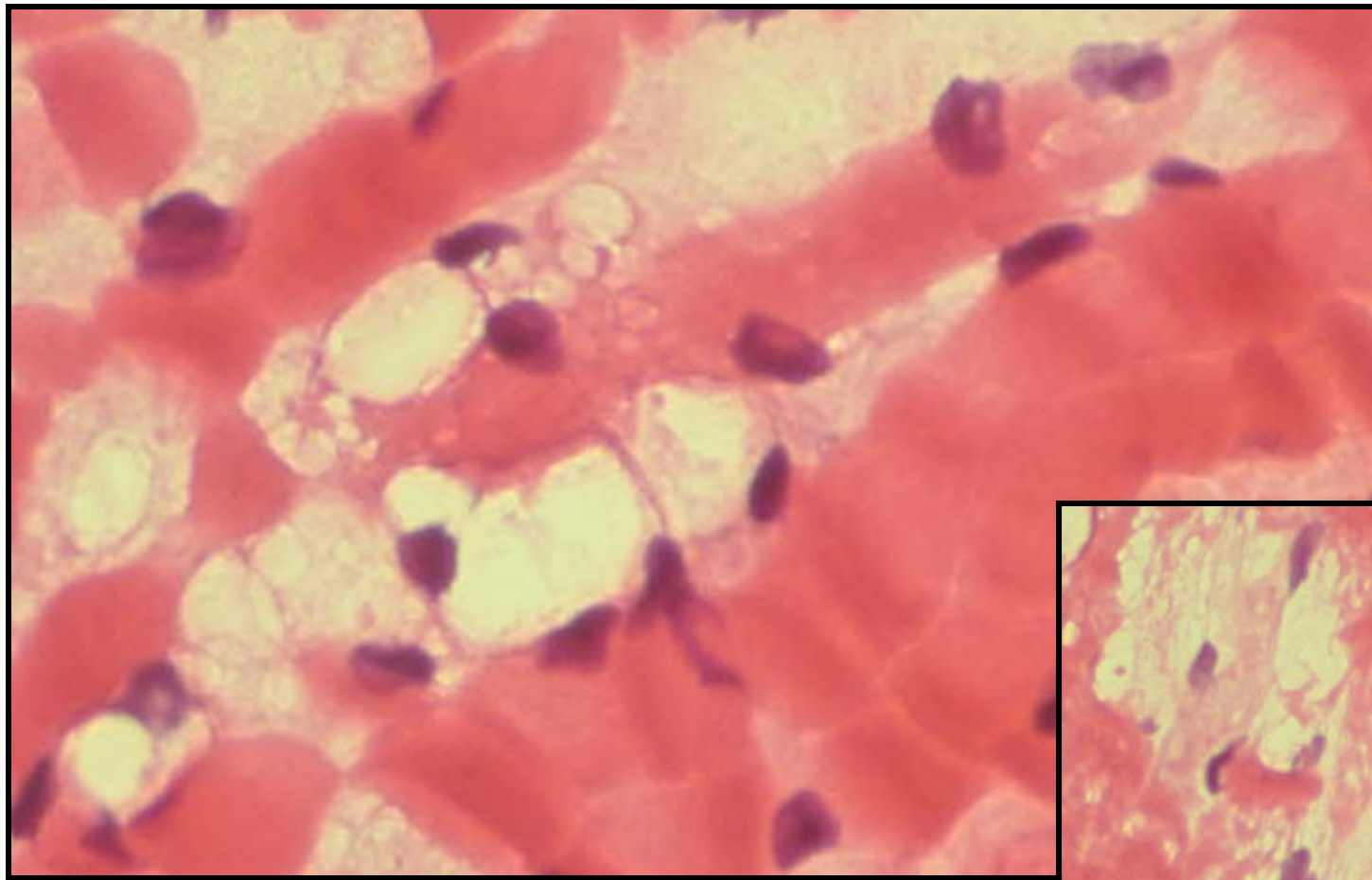


HE boyası-çok sayıda lifte şeffaf vakuol varlığı

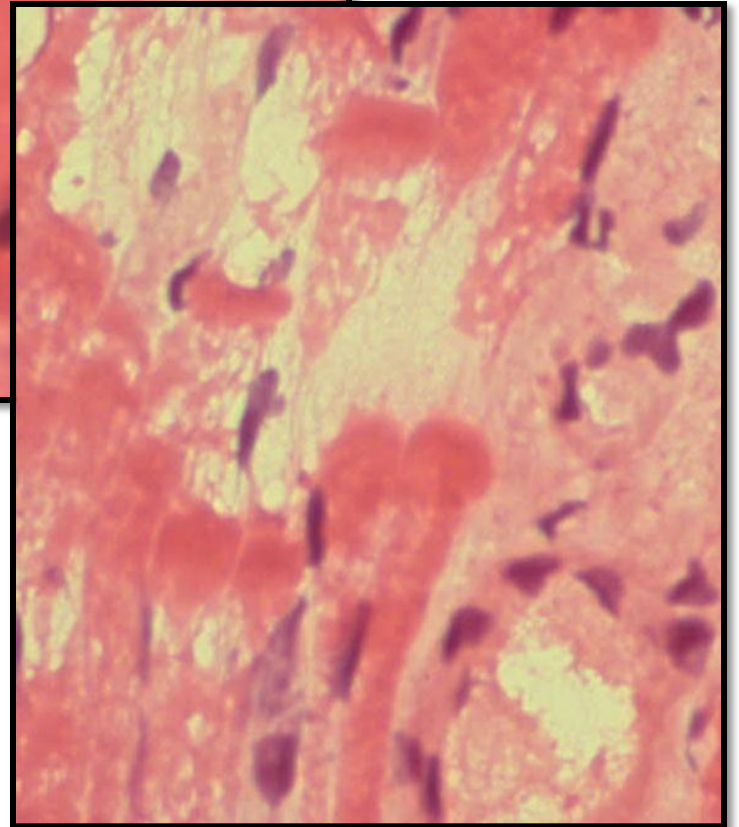




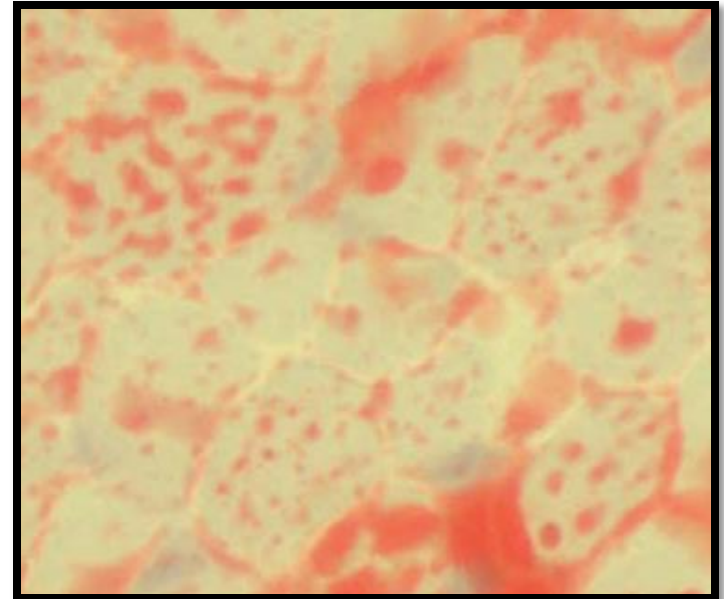
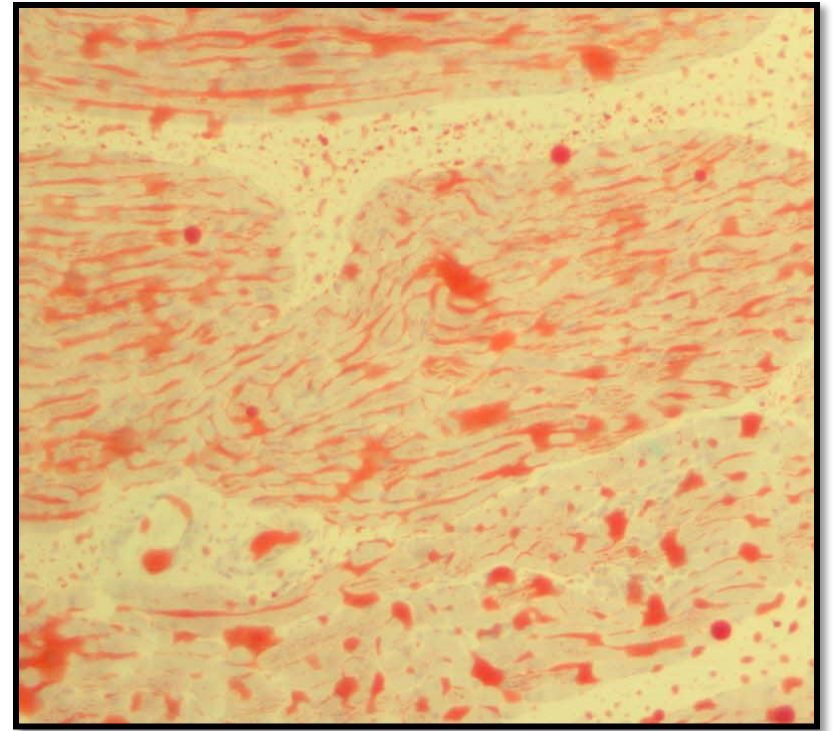
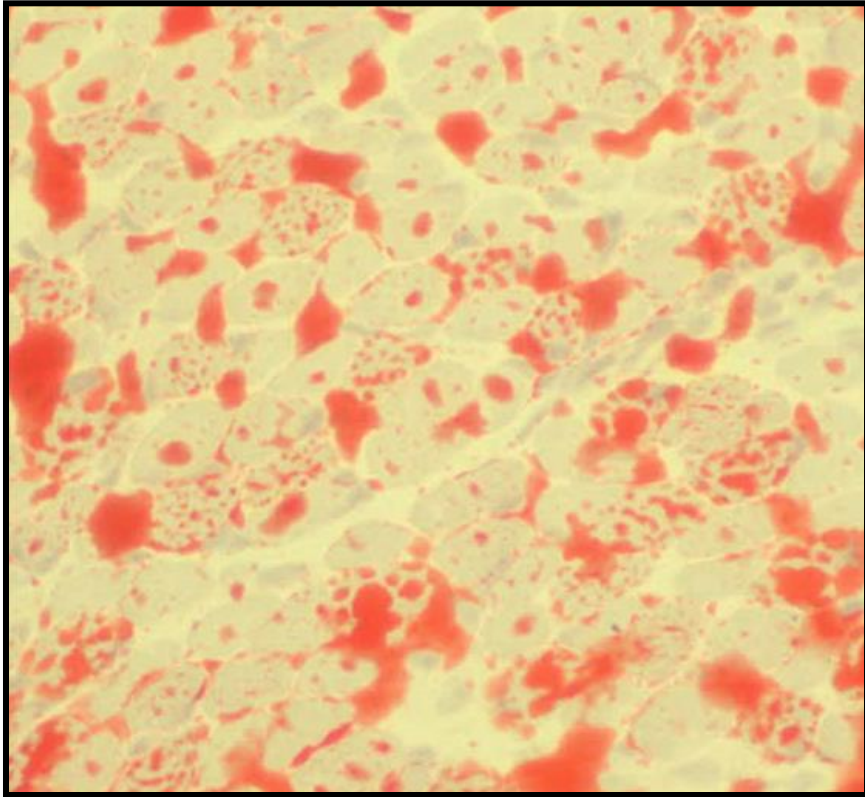
ATPaz boyası: Çok sayıda lifte şeffaf vakuol var, tip 1 ve tip 2 liflerin dağılımı normal



Vakuollerin içinde ne var?
Glikojen? Lipid ?



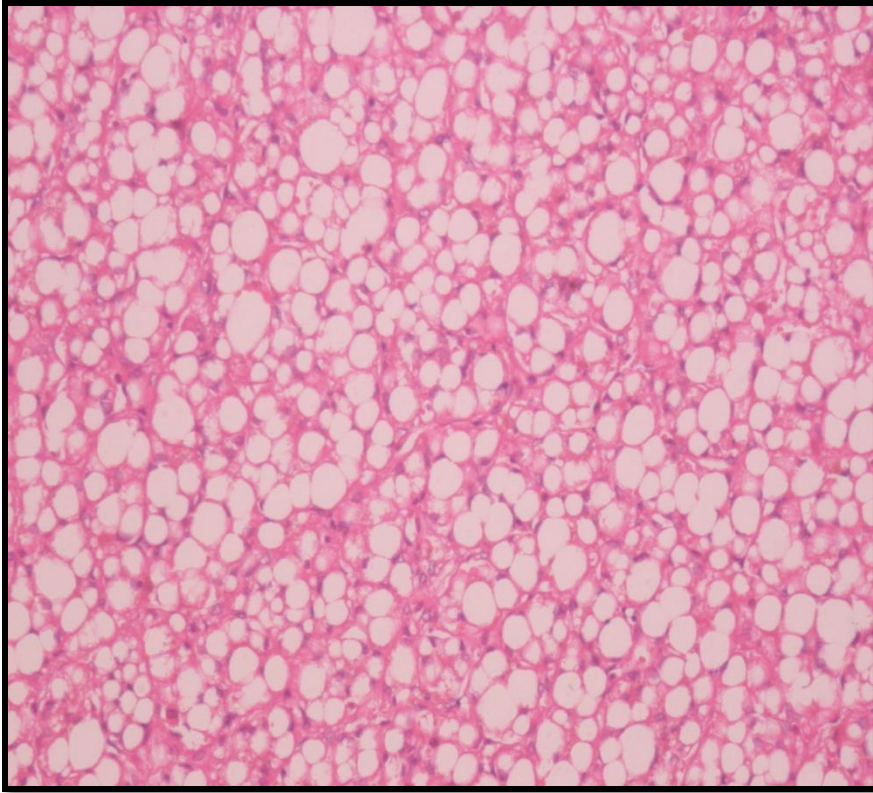
Oil-red-O boyası



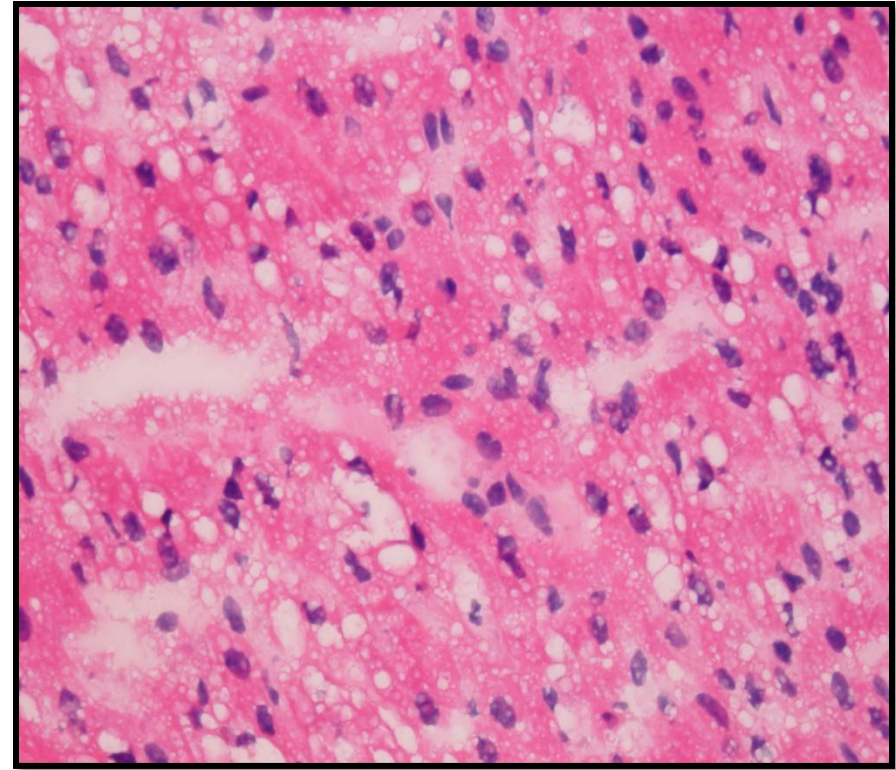
Tanı: Lipid depolanması ile giden myopati

Ayırıcı tanı

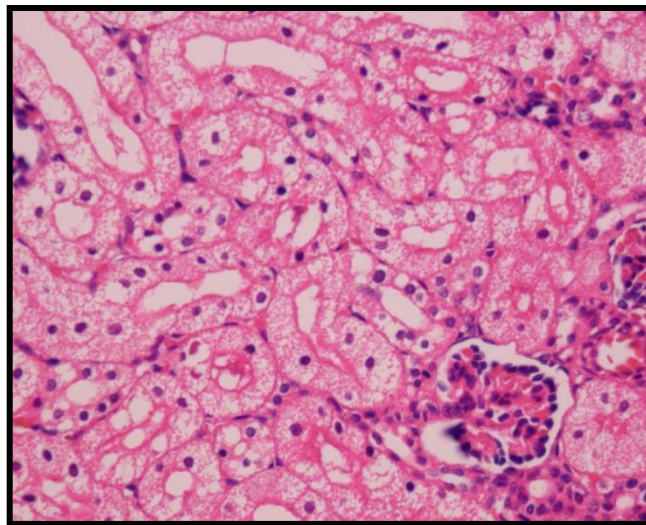
1. Karnitin eksikliği
2. Chanarin Dorfman hastalığı
3. Mitokondriyal hastalık
4. Yağ asidi oksidasyon defekti



Karaciğer



Kalp kası



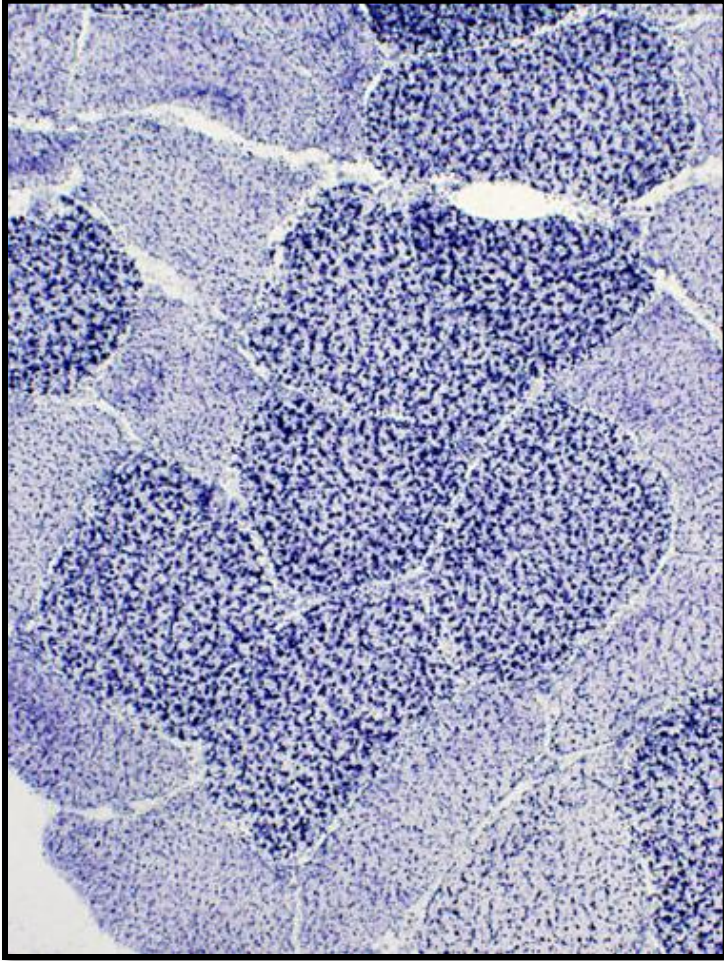
Böbrek

- Primer karnitin eksikliği için OCTN 2 gen dizi analizi (hastanın dondurulmuş çizgili kas dokusu, anne ve baba kanı) sonucunda primer karnitin eksikliği ekarte edildi
- Long chain 3-hidroksiasil CoA dehidrogenaz (LCHAD) eksikliği için moleküler çalışma:

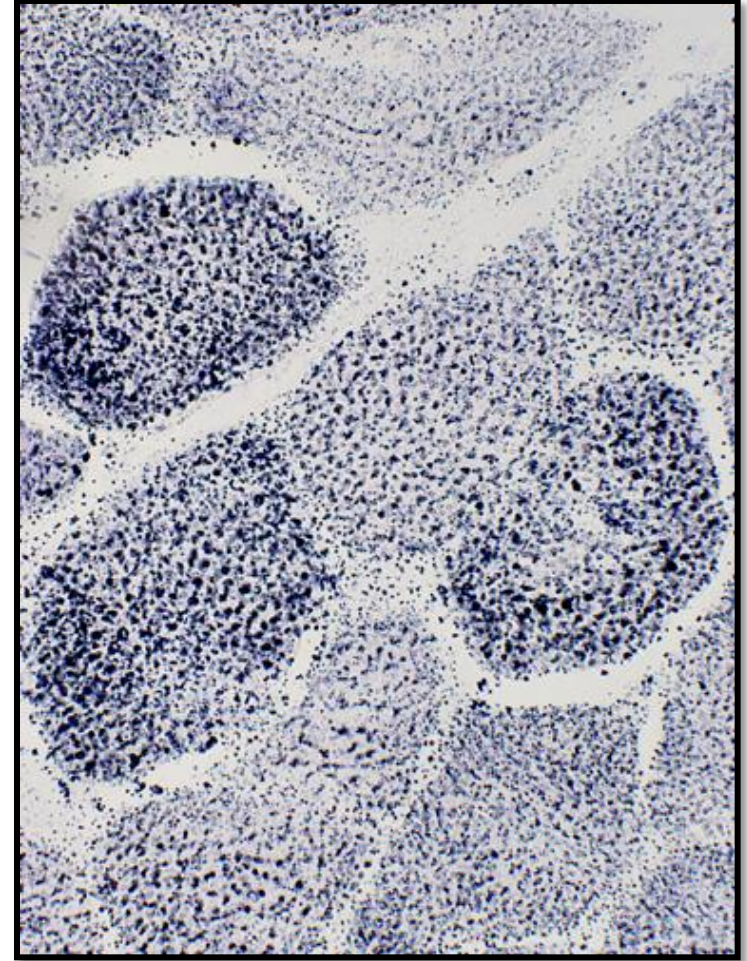
Tanı: Trifunctional Protein Eksikliği

- TFP alfa subunitinde 2 mutasyon:
Exon 15 1528G>C (E474Q)
Exon 9 871C>T (R255W)
- Nadir, uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu
- Gen lokusu 2p3
- Yağ asitlerinin mitokondriyal beta-oksidasyonunda görevli enzim

NADH ve SDH boyamalarında liflerin iç yapısında noktasal paternde anormal görünüm

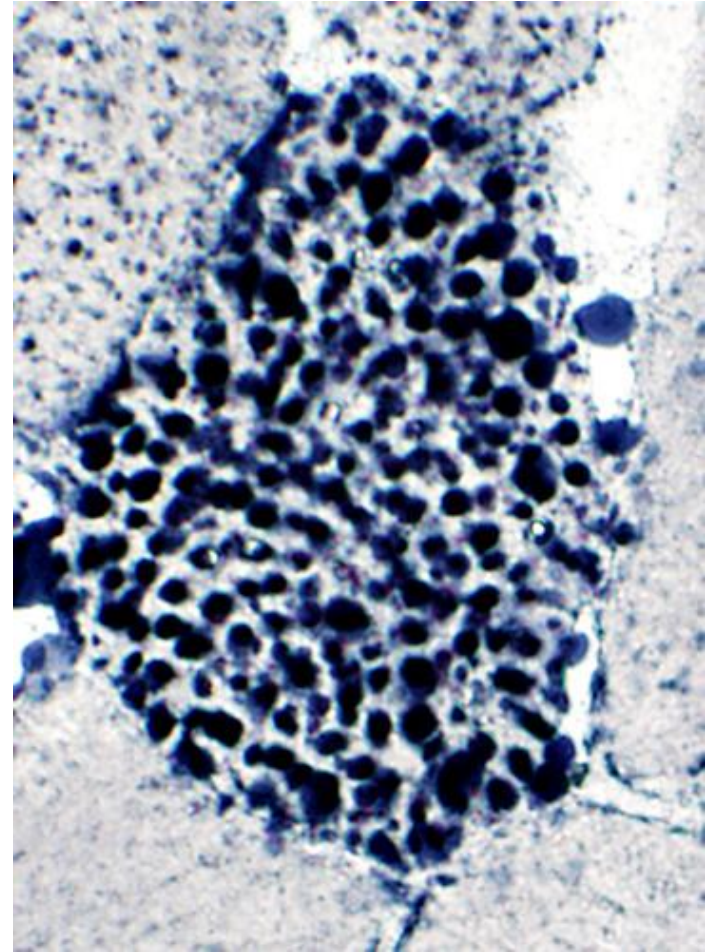
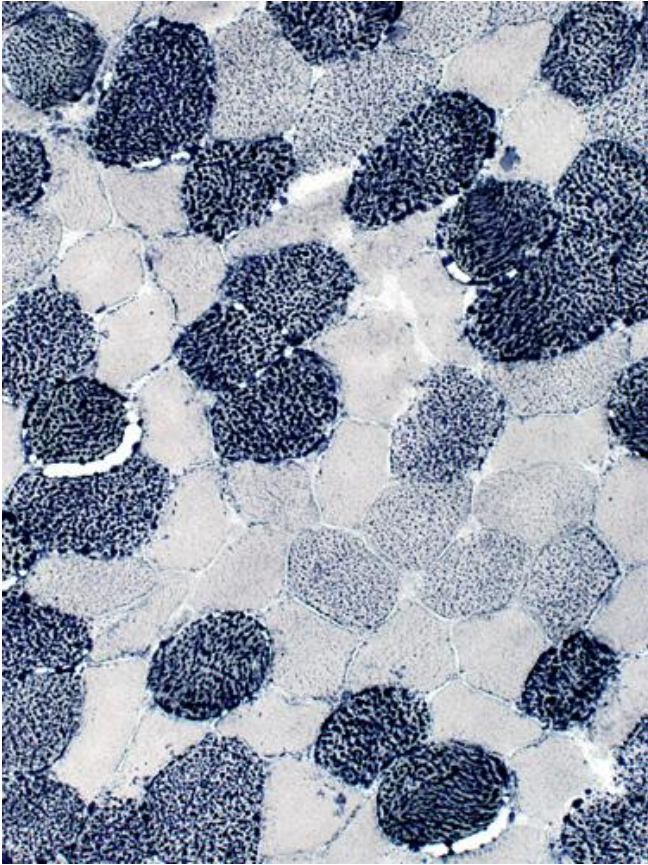


NADH boyası

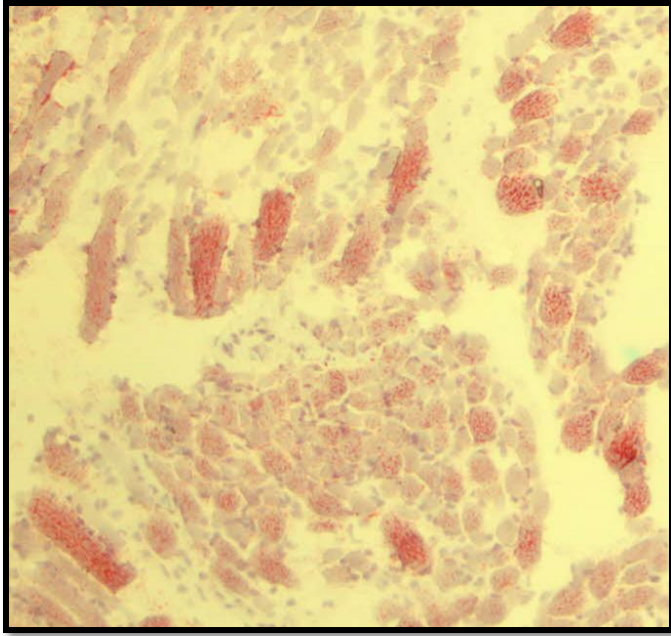


SDH boyası

Sudan black boyası

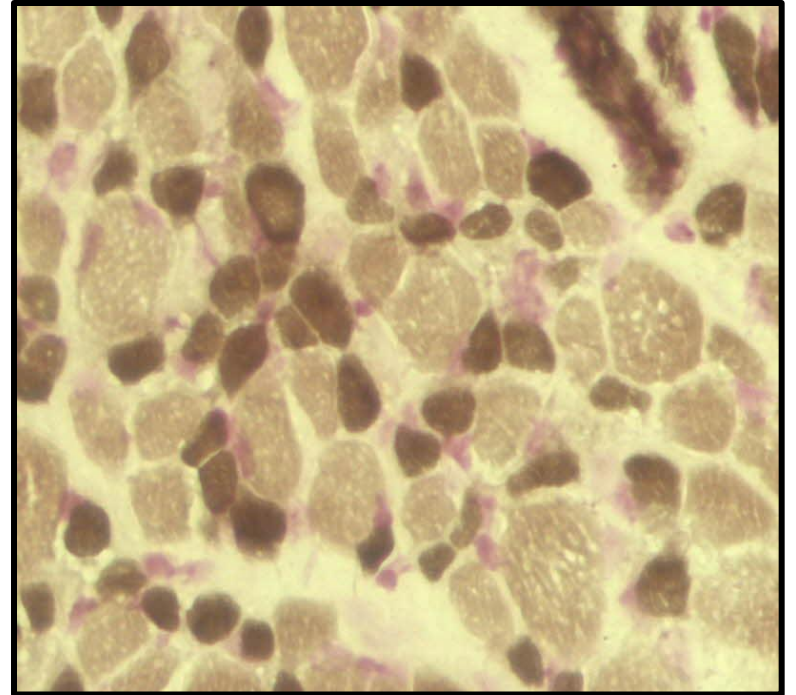
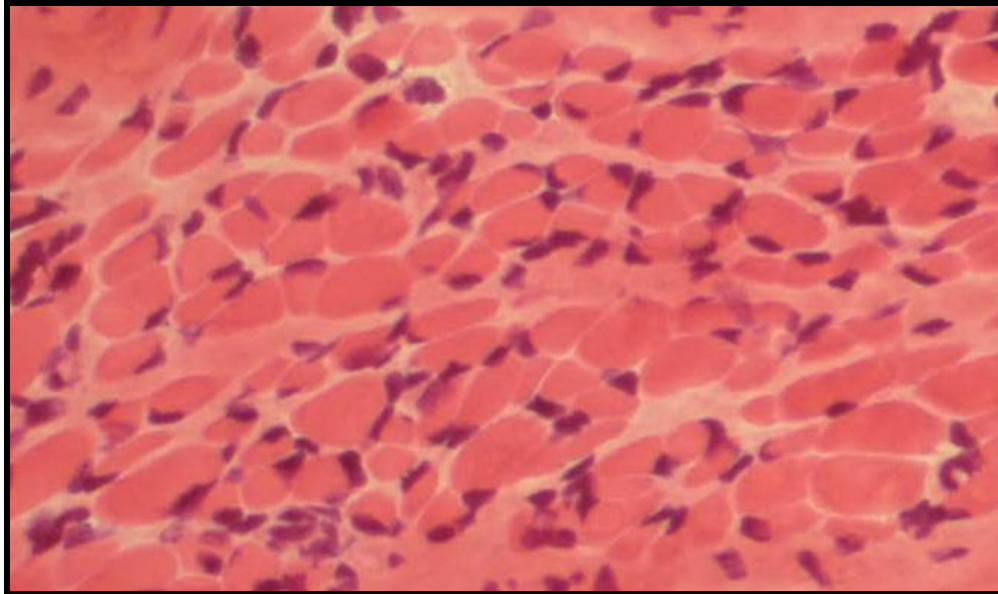


Kullanılmamaya bağlı olarak liflerin lipid içeriğinde artış



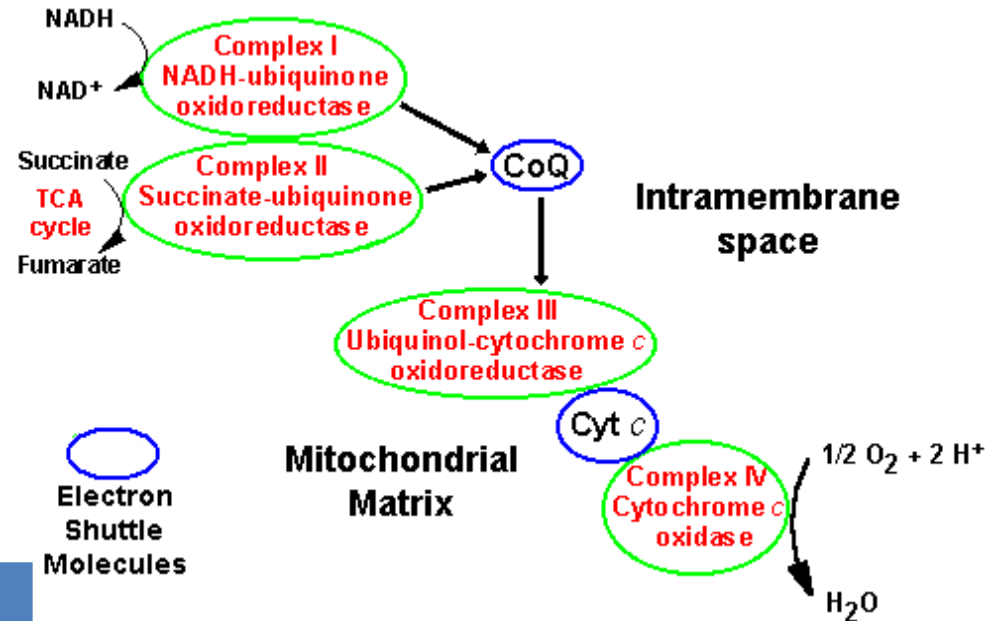
Vakuoler myopati görünümü yok,
HE: lifler arasında çap farkı

ATPaz: atrofik liflerde tip 2
hakimiyeti



METABOLİK MYOPATİLER

Mitokondriyal Hastalıklar



Mitokondriyal respiratuar zincir

Kompleks	Enzim
I	NADH-CoQ
II	Redüktaz Süksinat-CoQ
III	CoQ-Cytochrome C
IV	Sitokrom C Oksidaz (Cox)
V	ATP Sentaz

Oxidative Fosforilasyon

Mitokondriyal Hastalıklar-Klinik bulgular

- Hücrede enerji üretiminin bozuk olduğu çeşitli organ ve sistemlerin değişik kombinasyonlarda birlikte tutulumu ile seyreden bir grup hastalık
- Mitokondriyal hastalığı düşündürecek bulgular:
 1. Nöromusküler ve/veya diğer sistem bulgularının açıklanamayan birlikteliği
 2. Birbiriyle ilişkisiz görünen organ ve dokuların tutulumu
 3. Bulguların ilerleyici seyir göstermesi
 4. Takibinde tutulan organ sayısında artış olması
 5. Progresif eksternal oftalmopleji (PEO) varlığı
 6. Serum laktat yüksekliği ile birlikte myoklonik epilepsi varlığı

Mitokondriyal Hastalıklar

Sınıflama

1. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları
2. Piruvat metabolizma bozuklukları
 - PDH kompleksi, piruvat karboksilaz ve Krebs döngüsü enzimlerinde bozukluk
 - Neonatal laktik asidoz ve erken ölüm
 - Erişkin yaşa kadar ciddi bulgu vermeyebilir
3. Respiratuar zincir bozuklukları
 - Hem mtDNA hem de nDNA mutasyonları
 - Her yaş, her organ ve dokuda
 - Her türlü semptom ve katılım şekli

Mitokondriyal Hastalıklar

Klinik bulgular

- Başlangıç yaşı:
 - Infant: Infantil COX- lifler Encefalopati; Leigh sendromu
 - Çocukluk çağı: MELAS, MERRF; Leigh sendromu; Myopati & kardiomyopati; Kearns-Sayre
 - Erişkin: SSS; PEO
 - %66 vakada Kc, %24 vakada kalp tutulumu
 - Başlangıç yaşı ne kadar erkense seyri o kadar ağır
 - CK yüksekliği sıktır
- SSS
 - Ataksi
 - MELAS, MERRF; NARP; Sağırılık, Lökodistrofi; Leigh sendromu; HAM; Friedreich atxksisi
 - Nöbet: MELAS, MERRF, MILS, Myoklonik epilepsi
 - Hareket bozuklukları
 - Myoklonus: MERRF, HAM
 - Distona: MELAS, Leber's; Sağırılık-Distoni; SUCLG1
- Spinal
 - Nükleer DNA
 - SPG7
 - SPG13
 - SPG20
 - SPG31
 - HHH sendromu
 - MTPAP
 - NBIA: PANK2, MPAN
 - Spastik distoni
 - Leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL)
 - Mitokondriyal DNA
 - MTCO3
 - Mitochondrial tRNA Ile
 - Leber's (MTND4)
 - MTATP6
- Migren: MELAS; Myopati
- Kognitif bozukluklar
- Septo-optik displazi
- Encefalopatiler

Mitokondriyal Hastalıklar

MELAS: Mitokondriyal myopati, ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri atak

MERRF: Myoklonik epilepsi, ragged red fibers

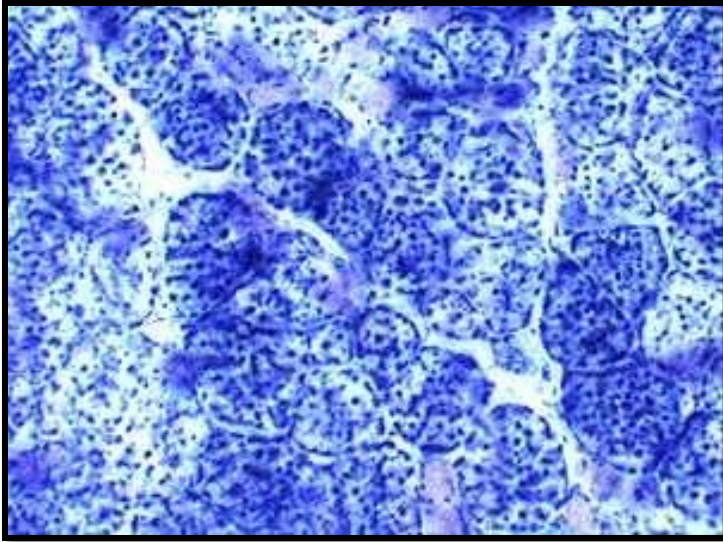
MNGIE: Mitokondriyal gastrointestinal ensefalopati

NARP: Nöropati, ataksi, retinitis pigmentoza

Mitokondriyal Hastalıklar-Kas patolojisi

Süksinatedehidrogenaz (SDH) boyası

- Kas liflerindeki mitokondriyal proliferasyon ve fonksiyon bozukluğu için en sensitif & spesifik boya (Kompleks II'de bozukluk)
- Artmış boyanma gösteren kas lifleri:
 - Mitokondriyal hastalık: mitokondriyal proliferasyon
 - Diğer durumlar: Rejeneratsyon gösteren kas lifleri
- Kuvvetli SDH boyanması gösteren kan damarları: MELAS, MTCYB
- Lipid birikimi belirgin olan SDH pozitif (Ragged red)kas lifleri:Koenzim Q₁₀ eksikliği

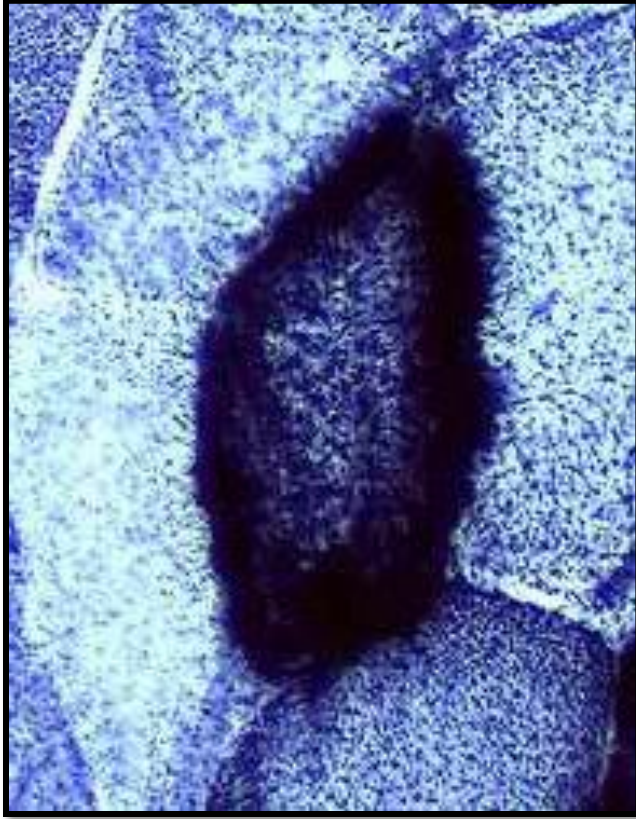


Normal



Mitokondriyal hst: mit. proliferasyon gösteren liflerde artmış boyanma

Mitokondriyal proliferasyon olan liflerde artmış SDH boyanması
Anormal mitokondrilerle koyuboyanan "ragged blue" lifler

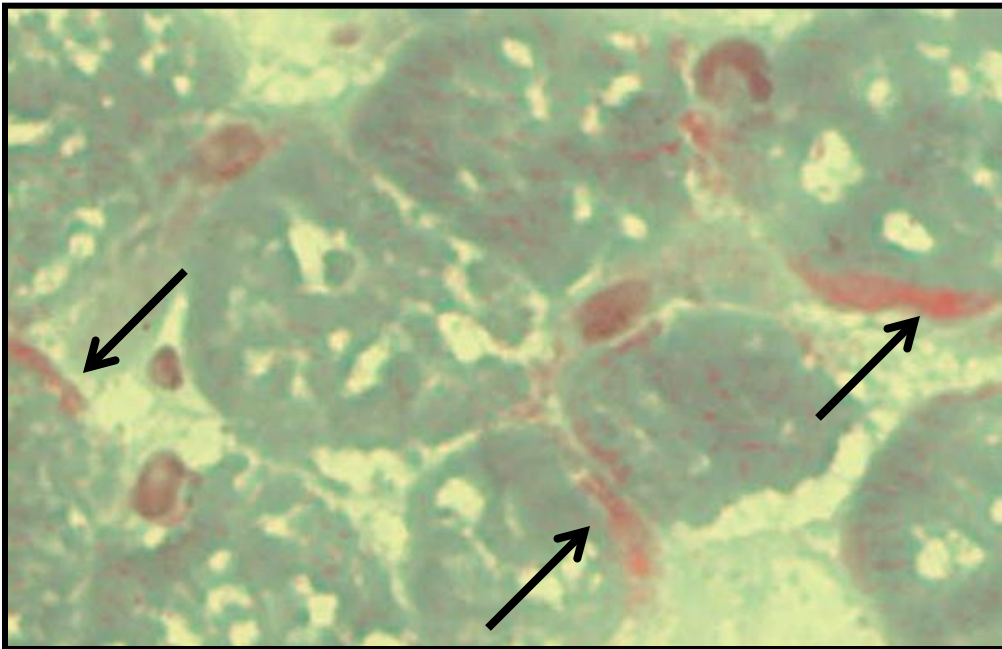


SDH boyası: Ragged Blue Fibers

Mitokondriyal Hastalıklar-Kas patolojisi

Gomori trikrom boyası:

- "Ragged red" lifler (RRF): genişlemiş ve anormal mitokondrilerin sarkolemma altında depolanarak kırmızı renkte boyanması
- RRF'ler genelde kompleks I ve IV birlikte bozulduğunda görülür
- Mitokondriyal proliferasyon ve fonksiyon bozukluğu için SDH kadar sensitif & spesifik değildir

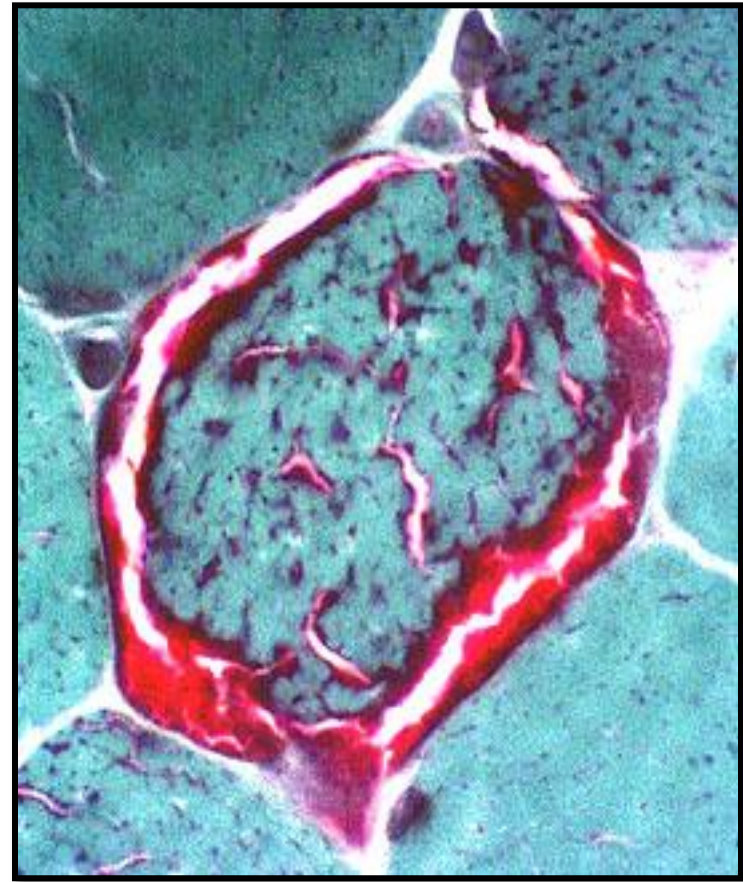
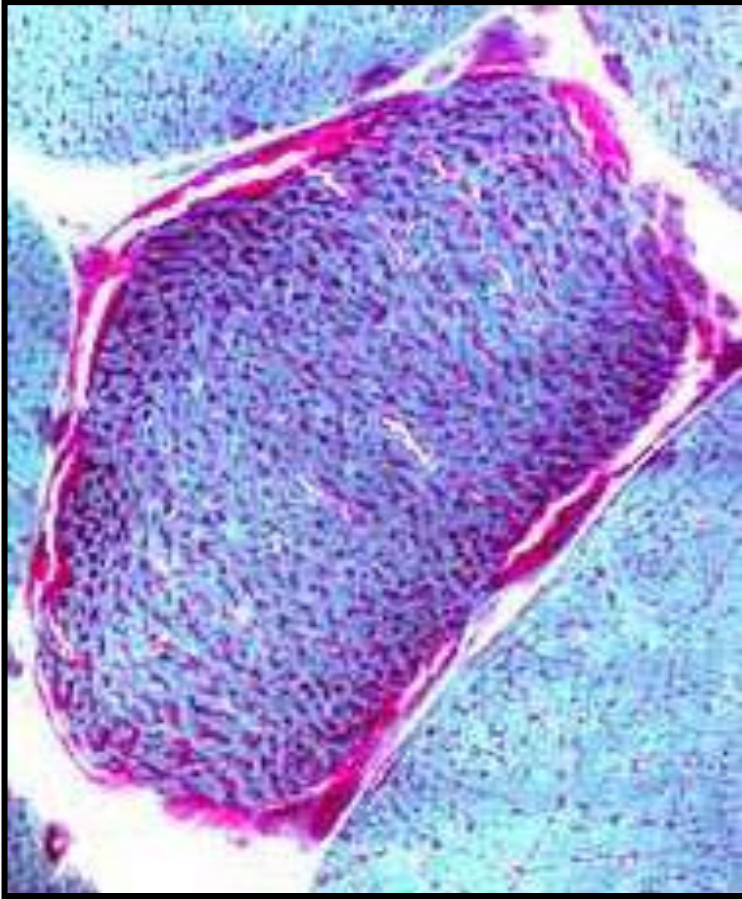


RRF erişkinde daha sık

Gomori trikrom boyası-RAGGED RED LİFLER

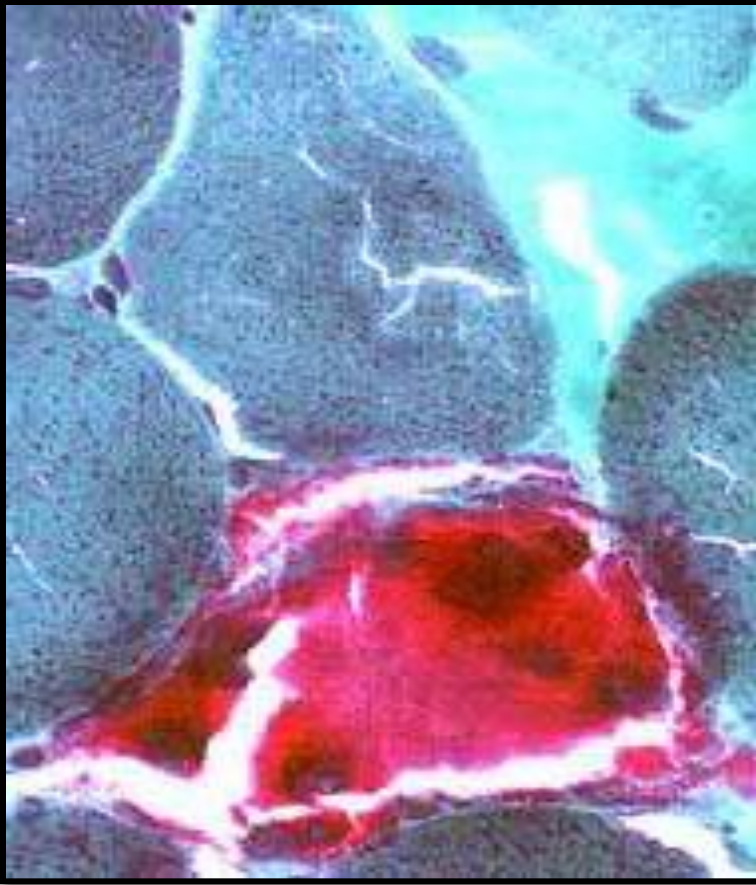
Kas liflerinde hafif-orta derecede mitokondriyal proliferasyon

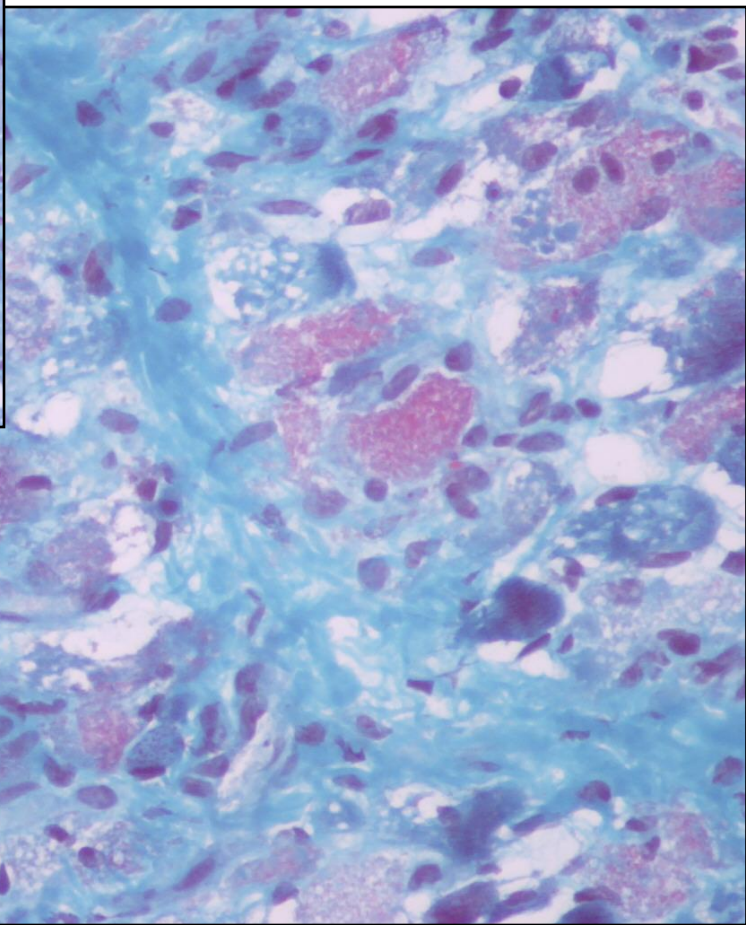
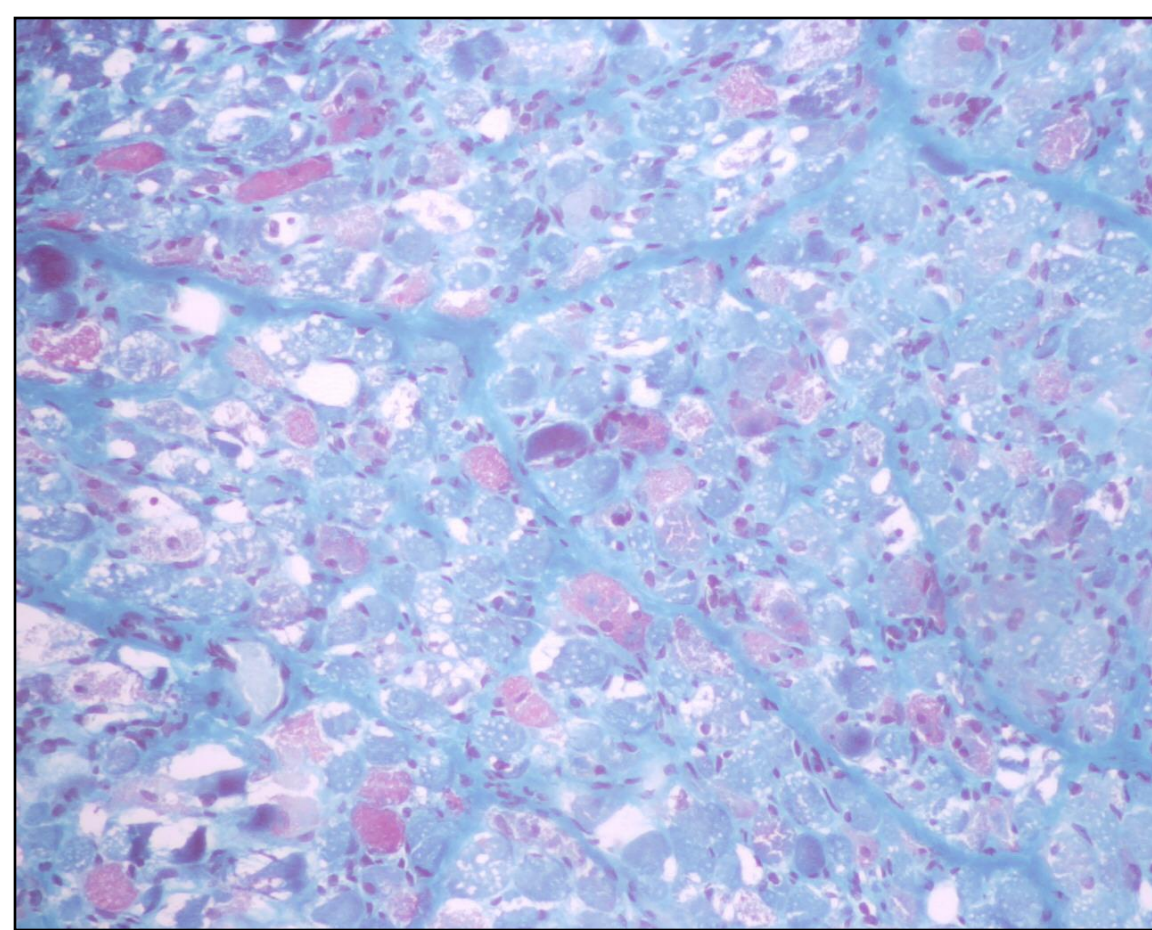
(Subsarkolemmal kırmızı çerçeve & benekli sarkoplazma)



Gomori trikrom boyası:

Belirgin mitokondriyal proliferasyon. Mitokomdriler kas liflerindeki diğer yapıların çoğunluğunun yerini almış





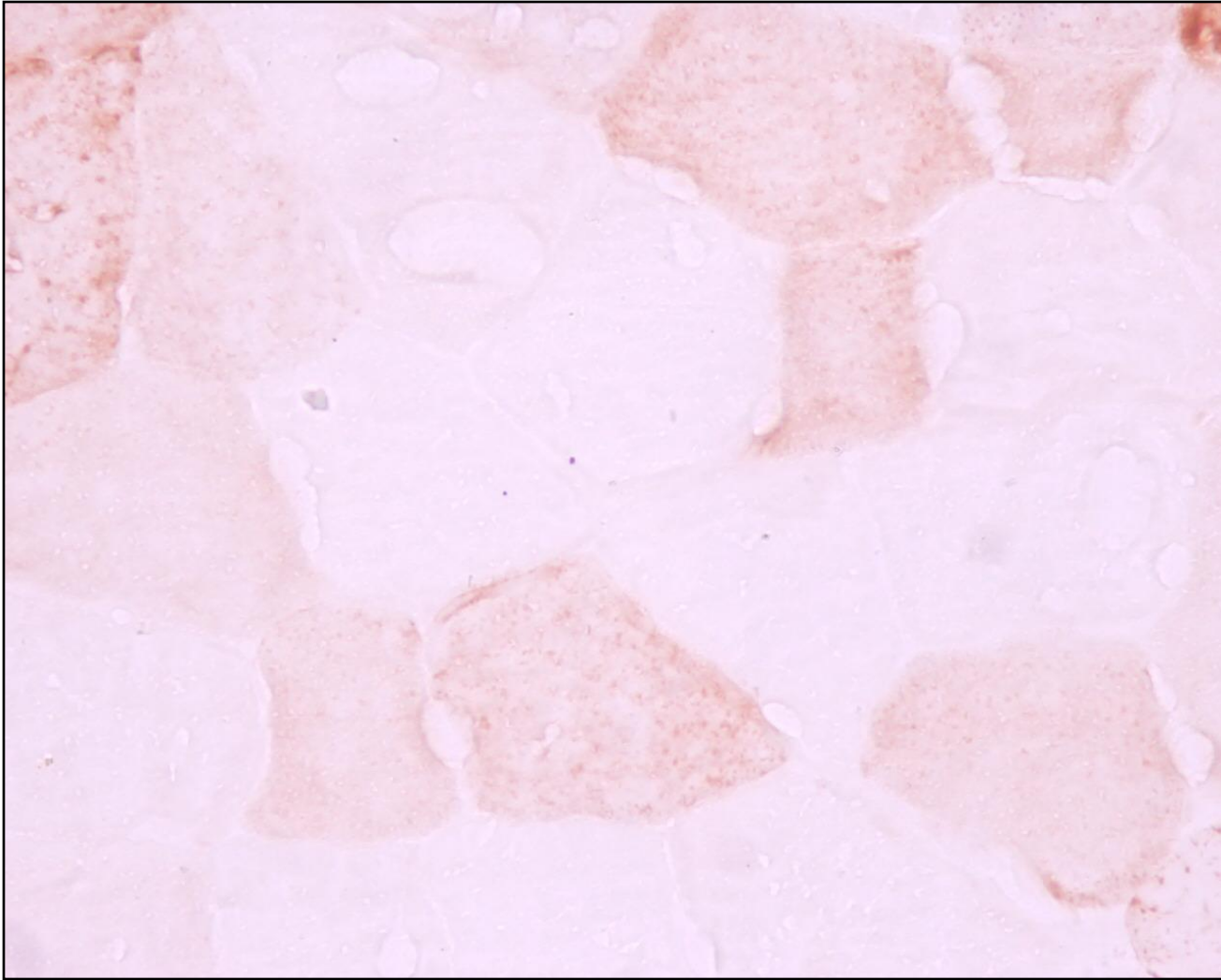
Sitokrom oksidaz (Kompleks IV) boyaları

- COX ile soluk boyanma veya COX negatifliği:
 - Azalmış COX aktivitesinin dağılımı: Yaygın veya dağınık lifler halinde
 - SDH+ liflerde azalmış COX aktivitesinin derecesi: Çok sayıda mtDNA mutasyonuna göre değişken
- COX boyanmasında artış:
 - Mitokondrial proliferasyon
 - Sendroma bağlı olarak değişken
- SDH boyası ile saptanamayan mitokondriyal hastalıklarda tanıya götürebilir
- Dağınık COX- lifler ± Ragged red lifler varsa:
 - Mitokondriyal protein sentezini etkileyen mtDNA mutasyonu olabilir
 - COX I, COX II veya COX III genlerinde mutasyonlar olabilir
 - Heteroplasmik mutasyon olabilir
- COX pozitif & artmış SDH boyanması gösteren lifler varsa bazı spesifik mutasyonlar düşünülmelidir:
 - MELAS: Çok sayıda SDH+ lif COX+ tir
 - mtDNA'da protein kodlayan genlerde mutasyonlar (COX genleri hariç)
 - » Sitokrom b: SDH+ liflerin hepsi COX+ tir
 - » ND genleri

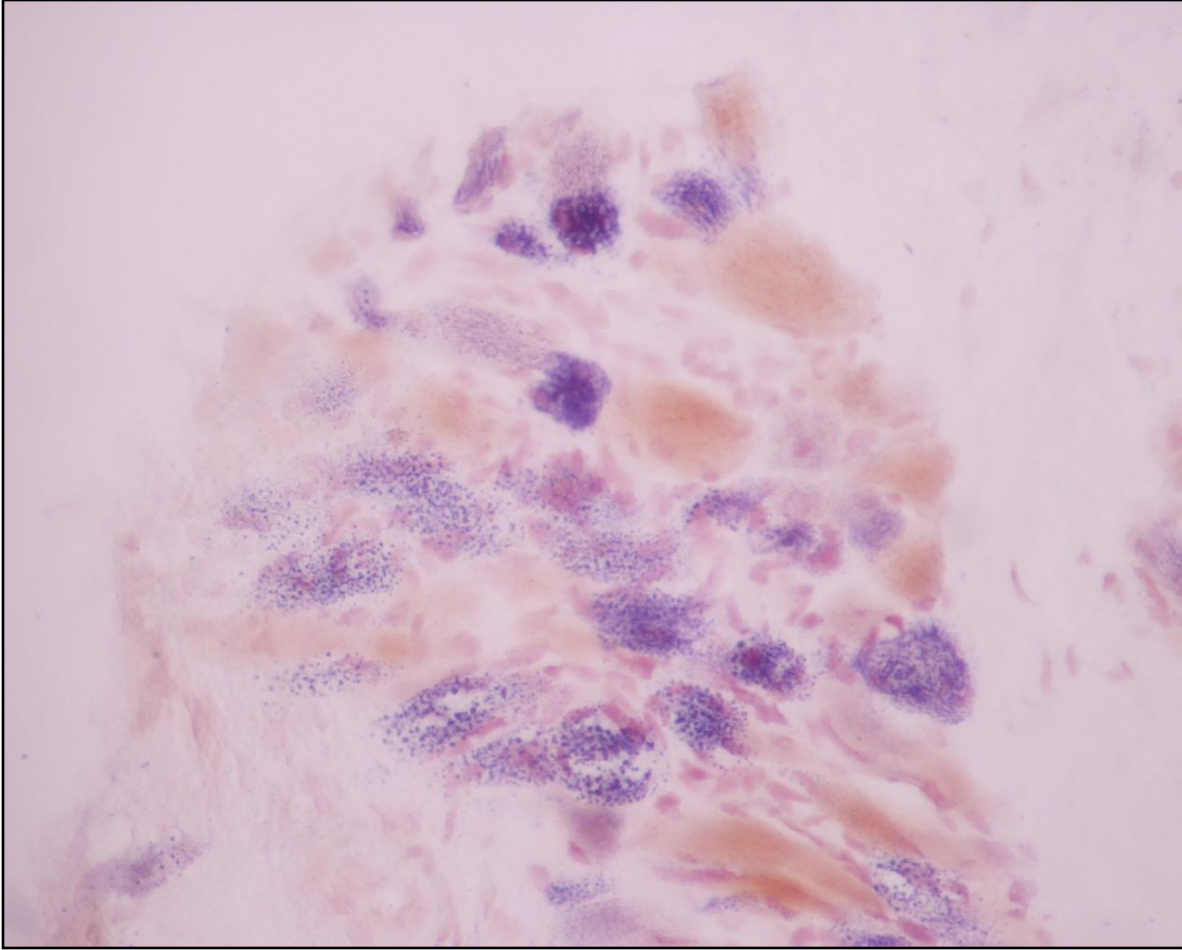
Sitokrom Oksidaz (COX) Dağınık COX- lifler-Erişkin



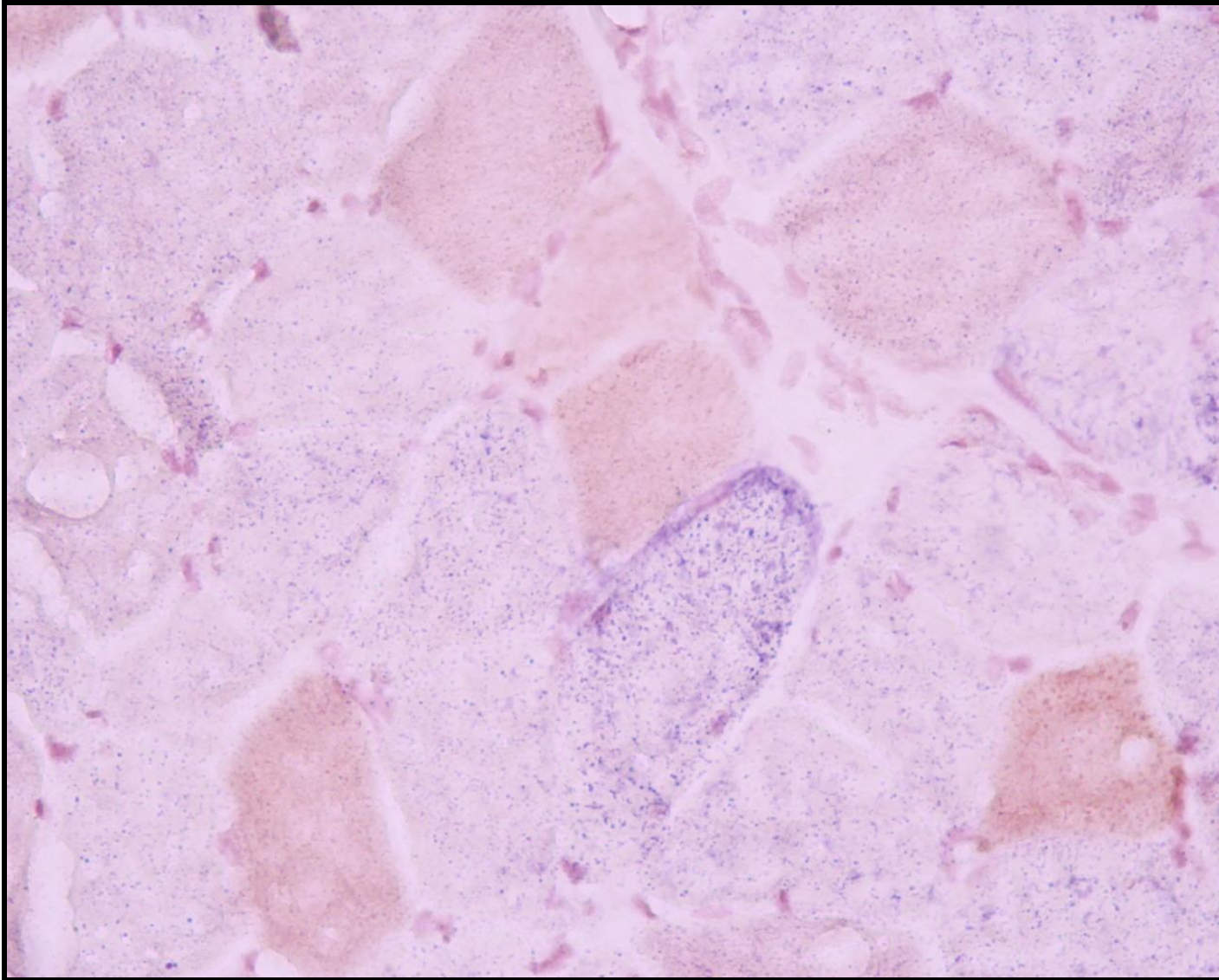
COX boyası ile tip 1 liflerde tip 2'lere göre daha koyu boyanma
Bazı liflerde COX ile hiş boyanma yok
SDH boyamasında, COX- liflerde normal veya artmış boyanma olabilir
Normal biyopside tüm liflerde COX boyanması vardır



COX/SDH boyamasında, COX- liflerde SDH ile negatif boyanma

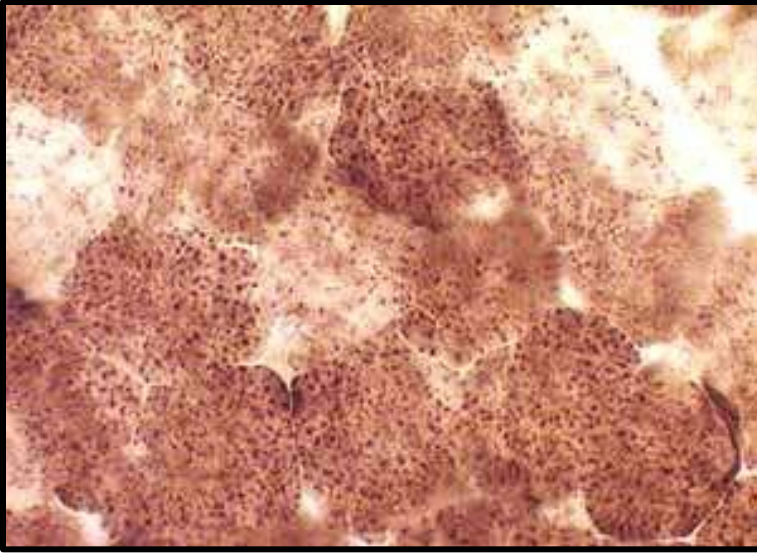


COX/SDH boyamasında, COX- liflerde artmış SDH boyanması



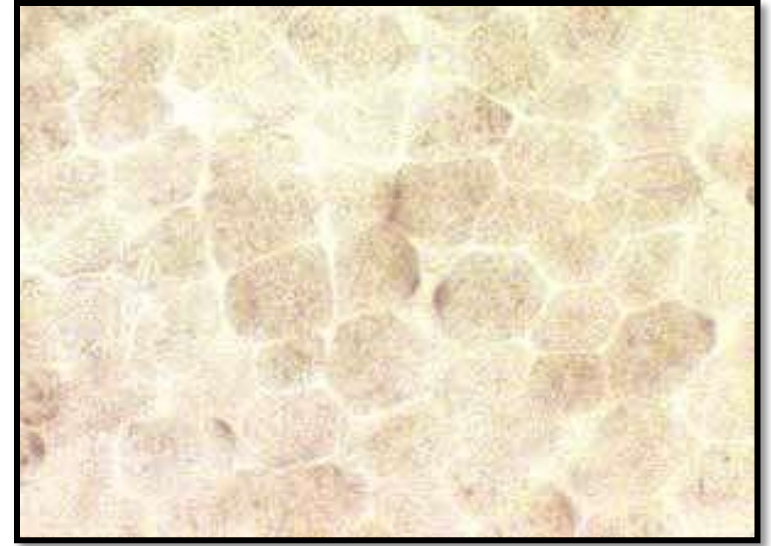
COX/SDH boyamasında, COX- liflerde SDH+ liği

COX eksikliği



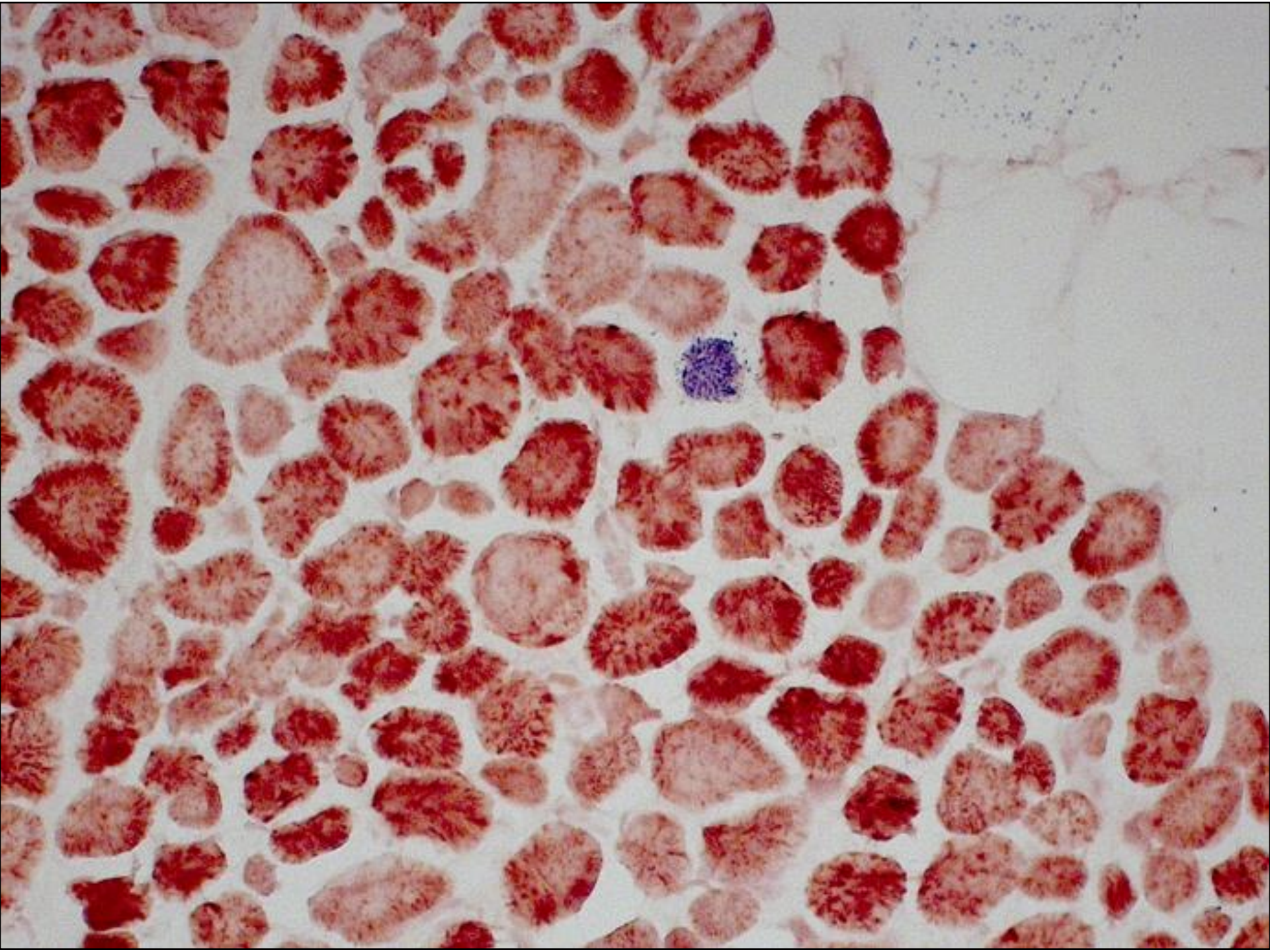
Normal

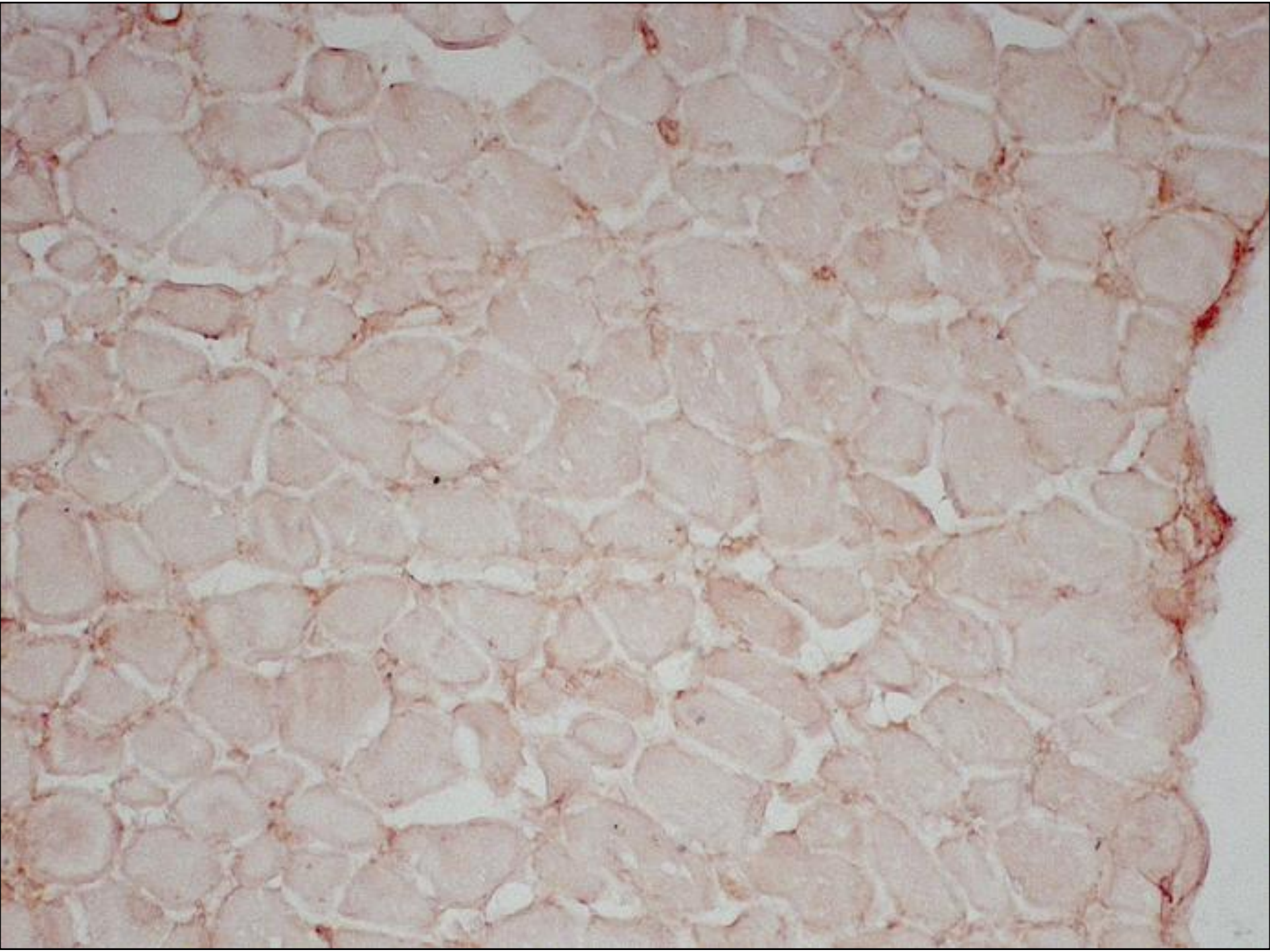
COX boyası: Tüm liflerde boyanma var
Tip 1 liflerde boyanma daha koyu



Mitokondriyal hastalık

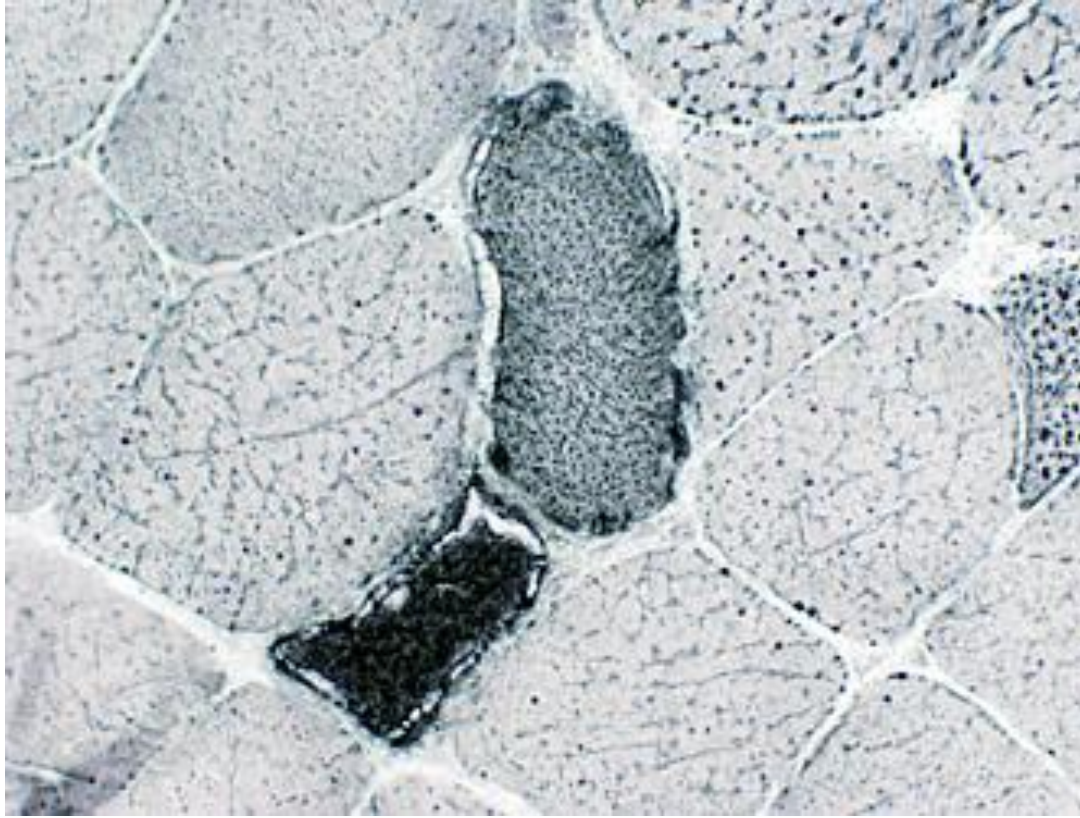
COX boyası: Tüm liflerde soluk
boyanma var



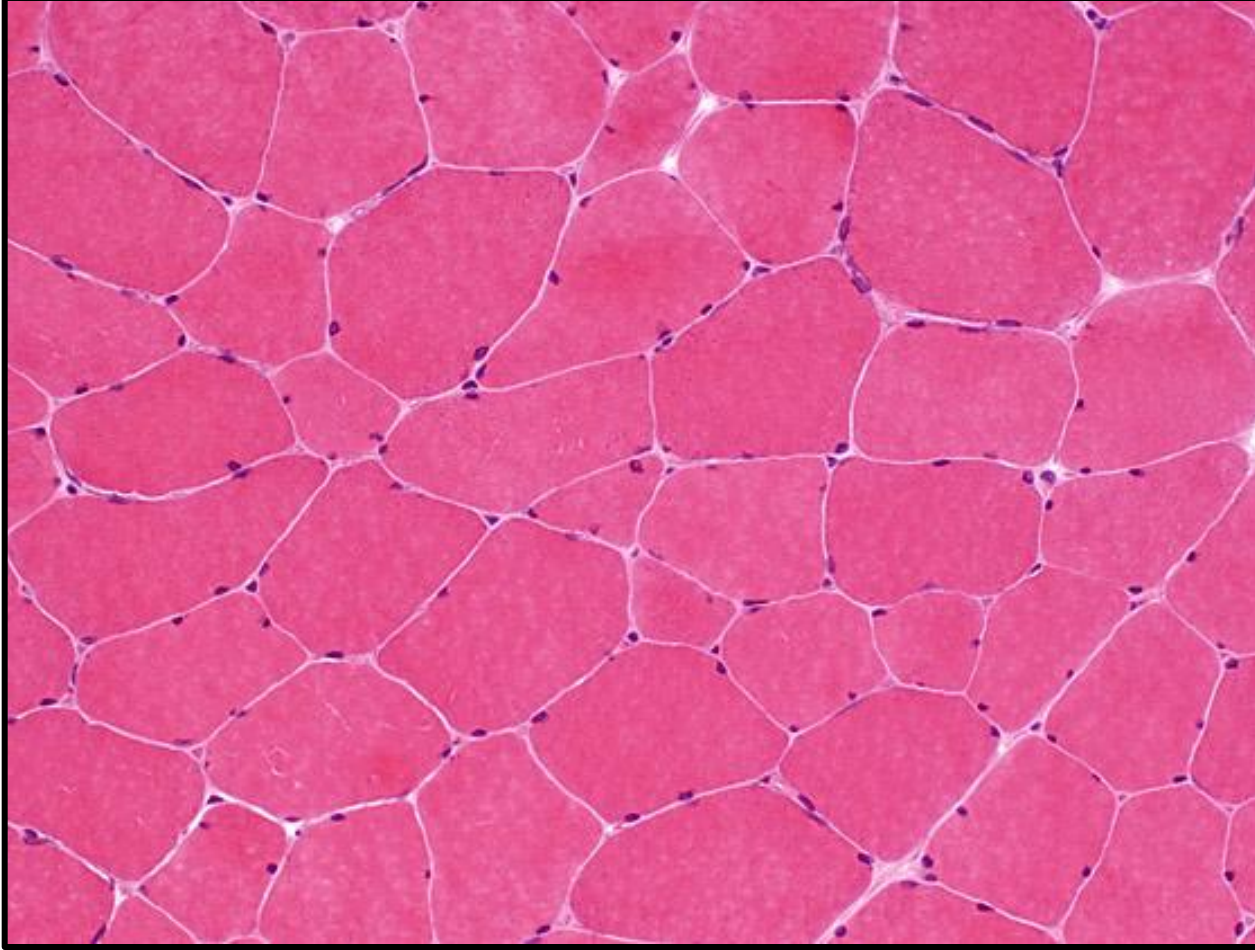


- Sudan black veya Oil-red-O: Kas liflerinin lipid içeriğinde artış
 - Lipid paterni: Büyümüş yağ damlacıkları
 - Lipid artışı:
 - Seyrek lifte mitokondriyal proliferasyon (SDH+) ile birlikte
 - Selektif olarak tip 1 kas liflerinde
 - Tüm kas liflerinde
- Kas lifi nekrozu & rejenerasyon: nadir
- İnflamasyon: nadir
- Perimisyal damarlarda:
 - SDH+ & COX+: MELAS, MTCYB
 - SDH+ & COX-: MERRF
- Mitochondrial enzim immünohistokimyası
 - mtDNA ile kodlanan respiratuar zincir alt üniteleri
 - COX II (Kompleks IV'ün II. Altünitesi)
 - ND1 (Kompleks I'in I. Altünitesi)
 - nDNA- ile kodlanan respiratuar zincir alt üniteleri
 - COX IV (Kompleks IV'ün IV. Altünitesi)
 - FeS (Kompleks III'ün demir kükürt altünitesi)
 - Anti-DNA antikorları

Sudan black boyası
Ragged red liflerde genelde lipid artışı vardır

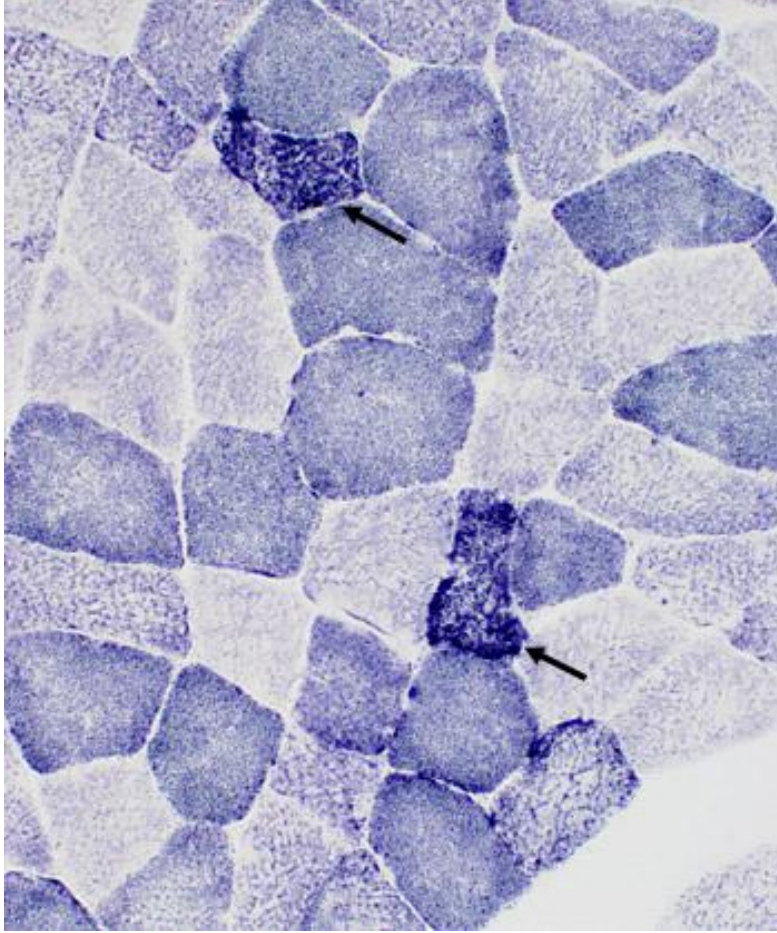


Progresif External Ophthalmopleji (PEO) Tek büyük mitokondriyal DNA delesyonu

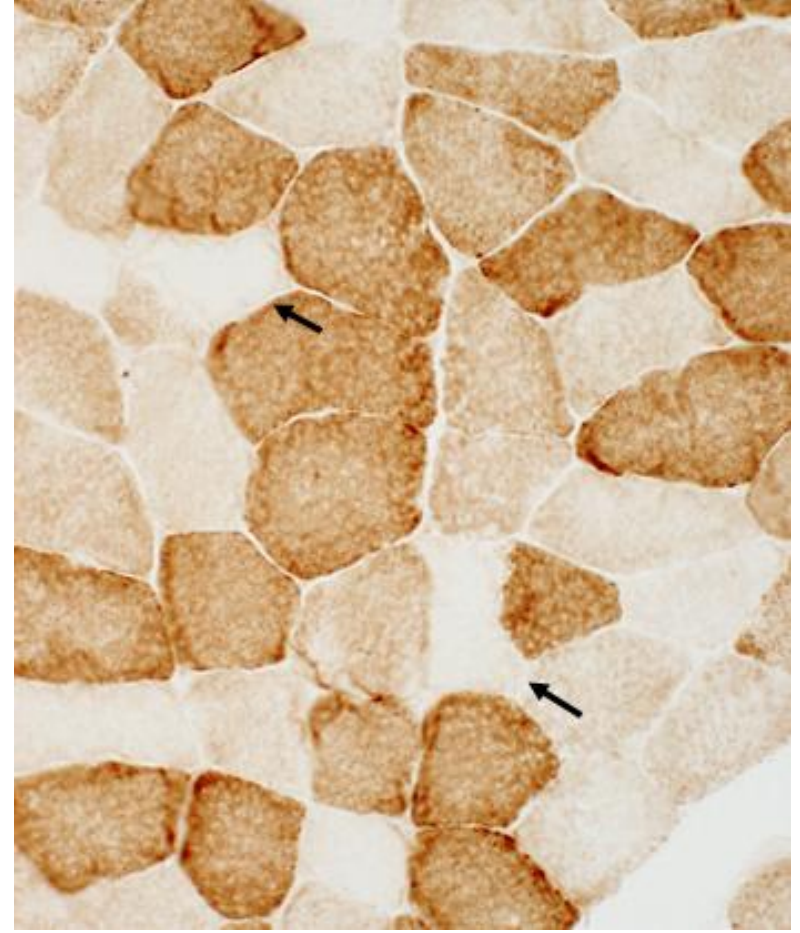


Kas lifleri arasında çap farkı, dağınık orta aplı poligonal kas lifleri

Progresif Eksternal Oftalmopleji (PEO)

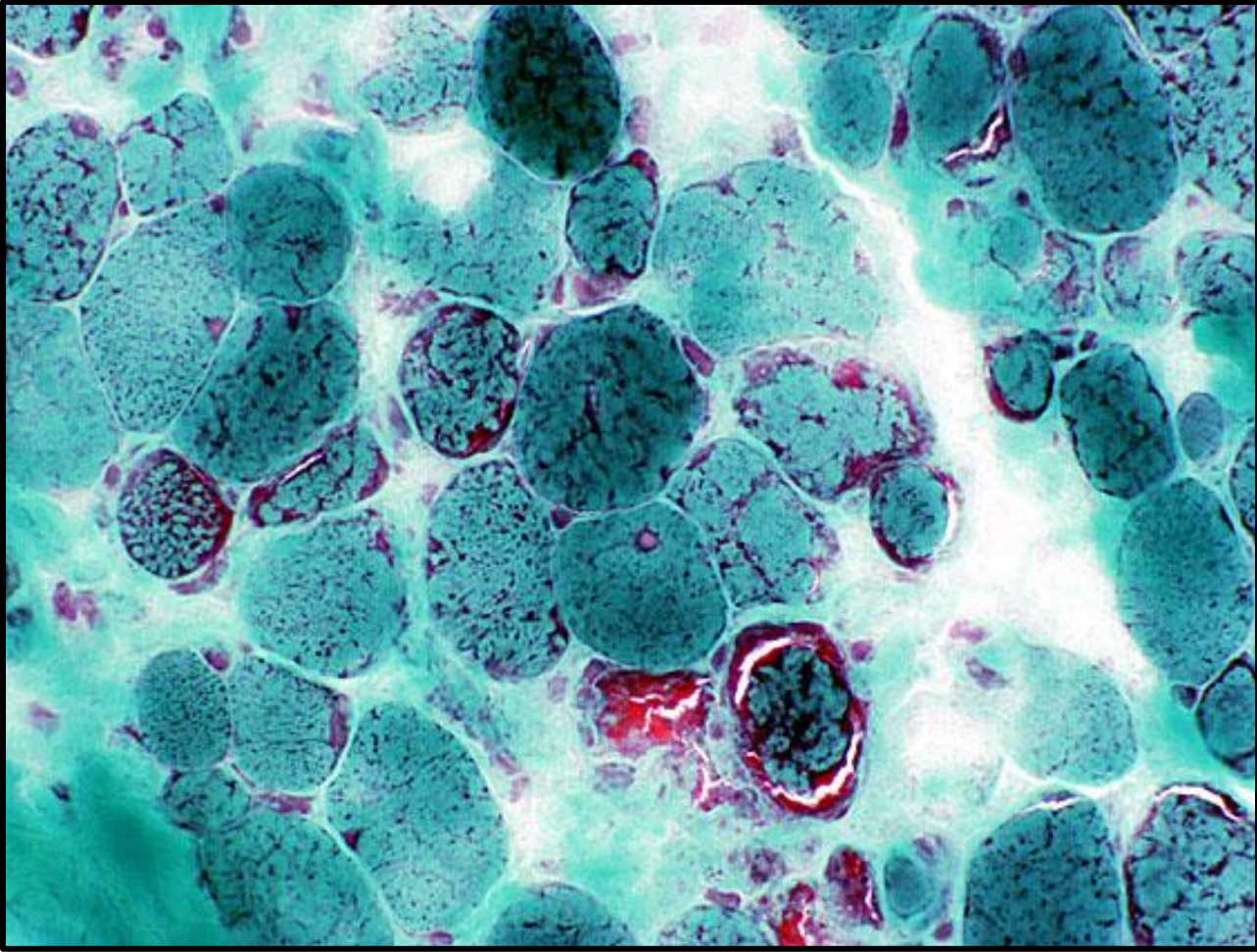


SDH boyası: RBF



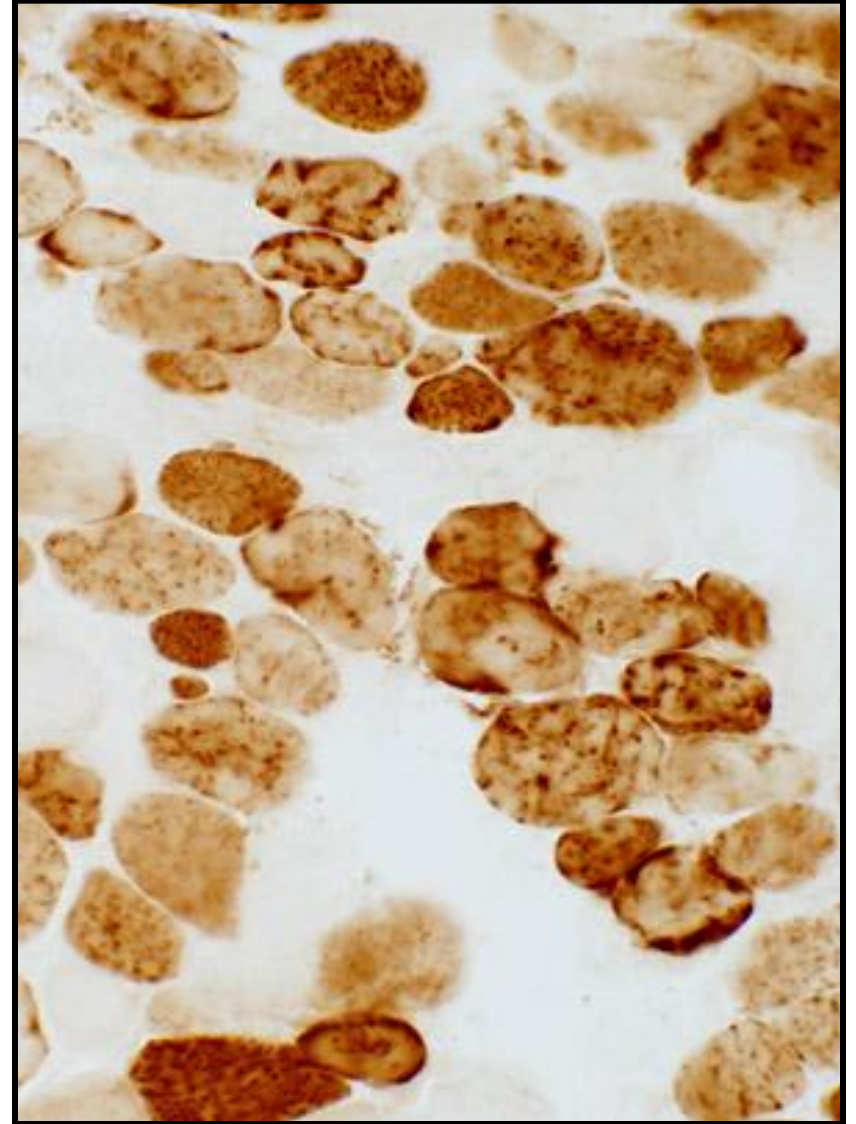
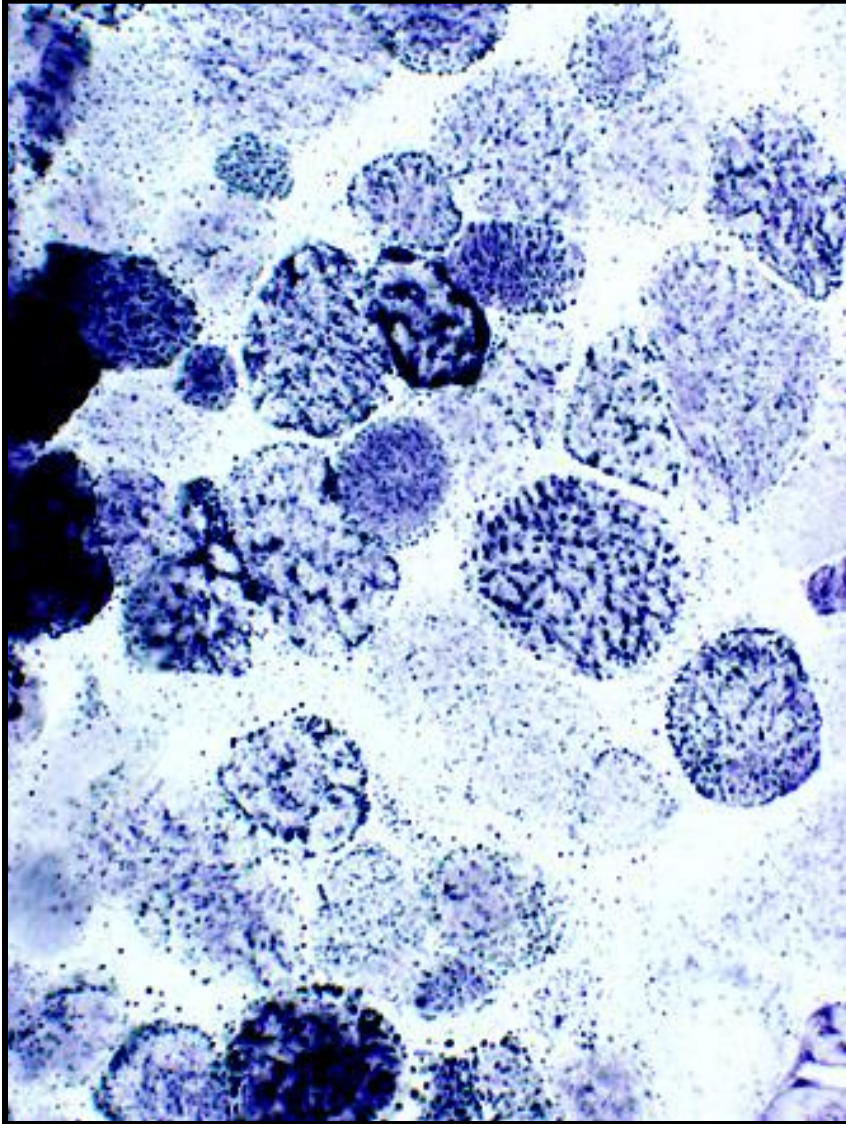
COX boyası: RBF'larda COX negatifliği

Otozomal dominant PEO



Gomori Trikróm boyası:
Artmış endomisyal bağ dokusu
Lifler arasında çap farkı
RRF'lar

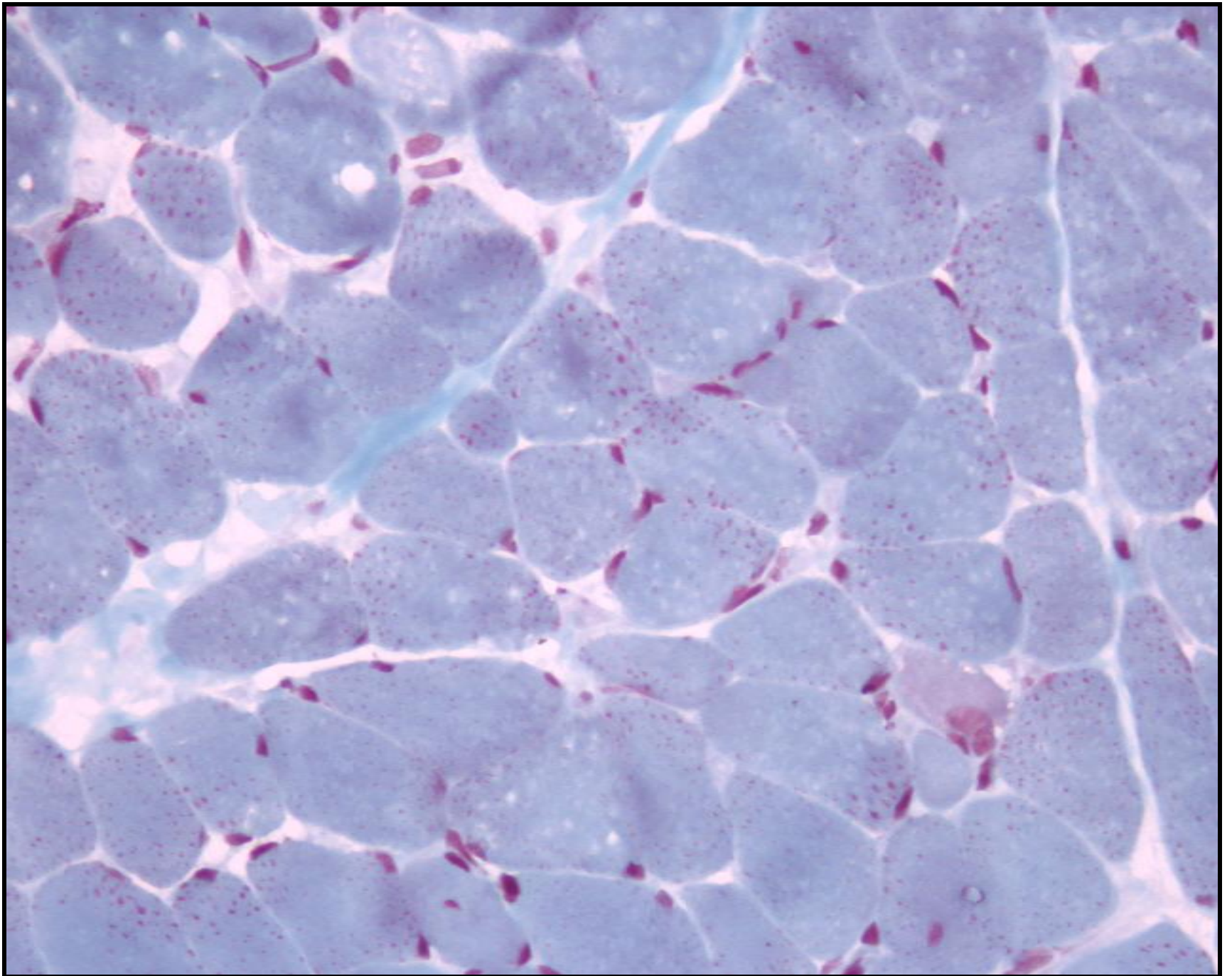
SDH boyasında RBF var, COX boyası: tüm liflerde pozitif

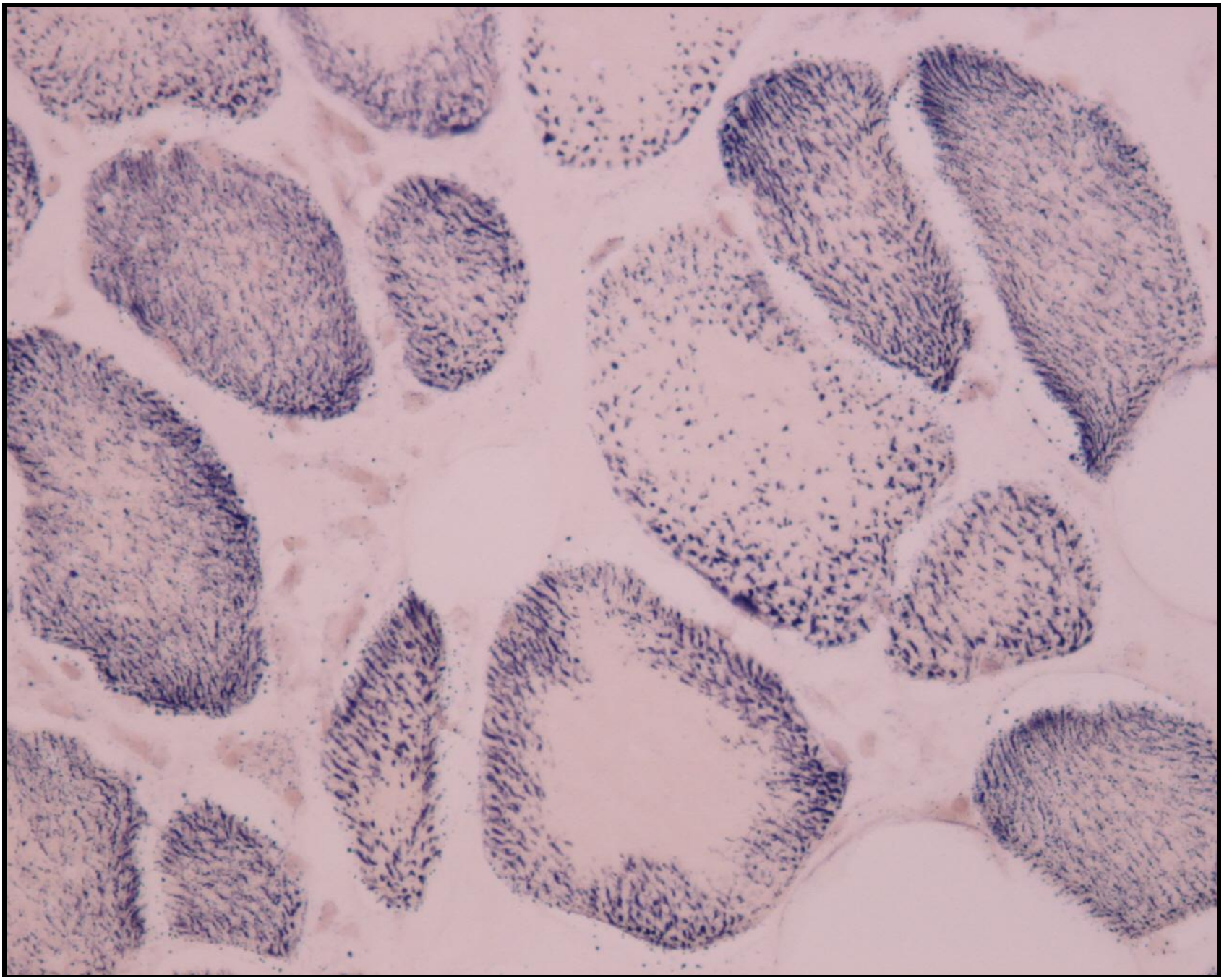


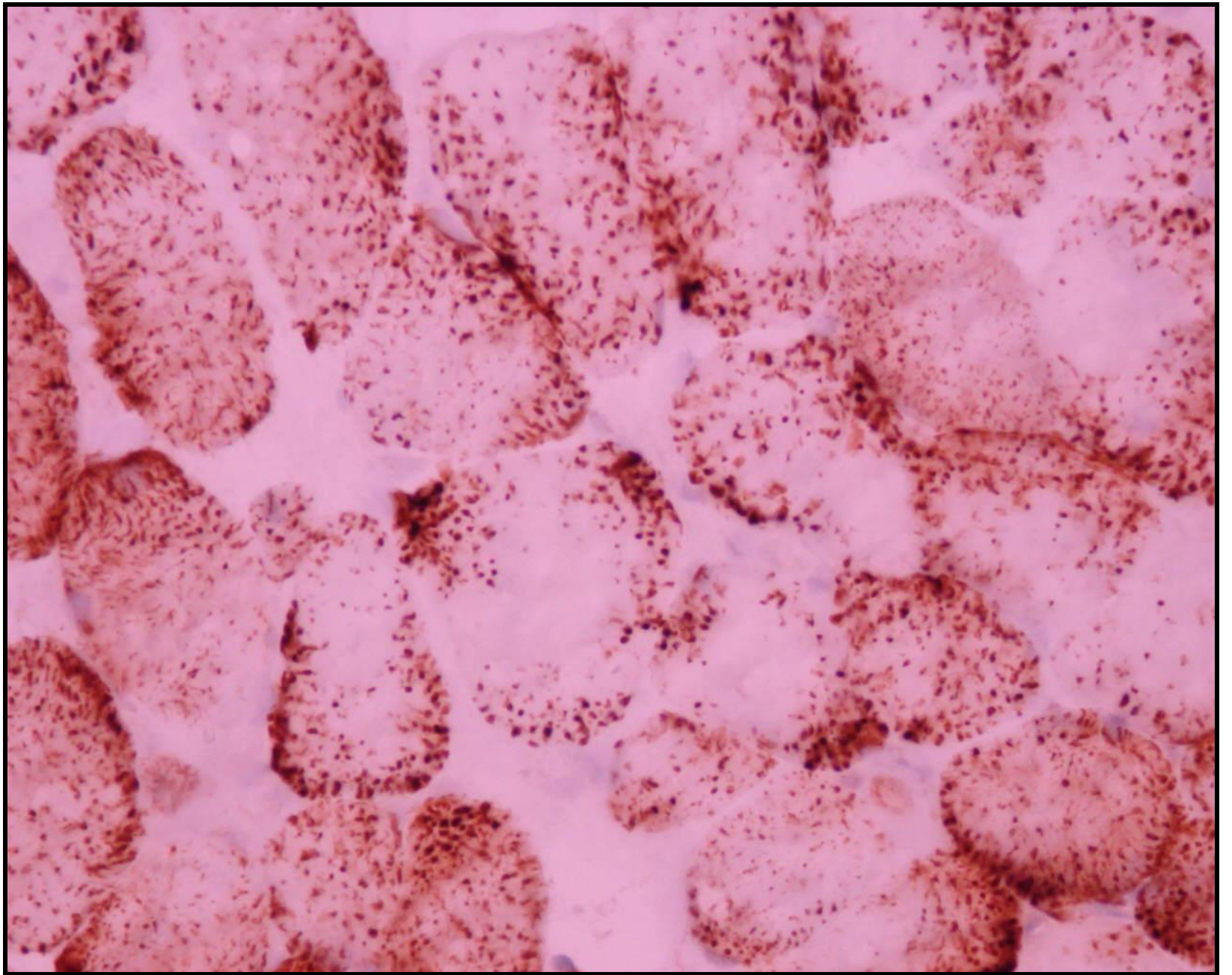
COX ve/veya SDH ile anormal boyanma paterni

Gomori trikrom ve oksidatif enzim boyalarında (SDH, COX):

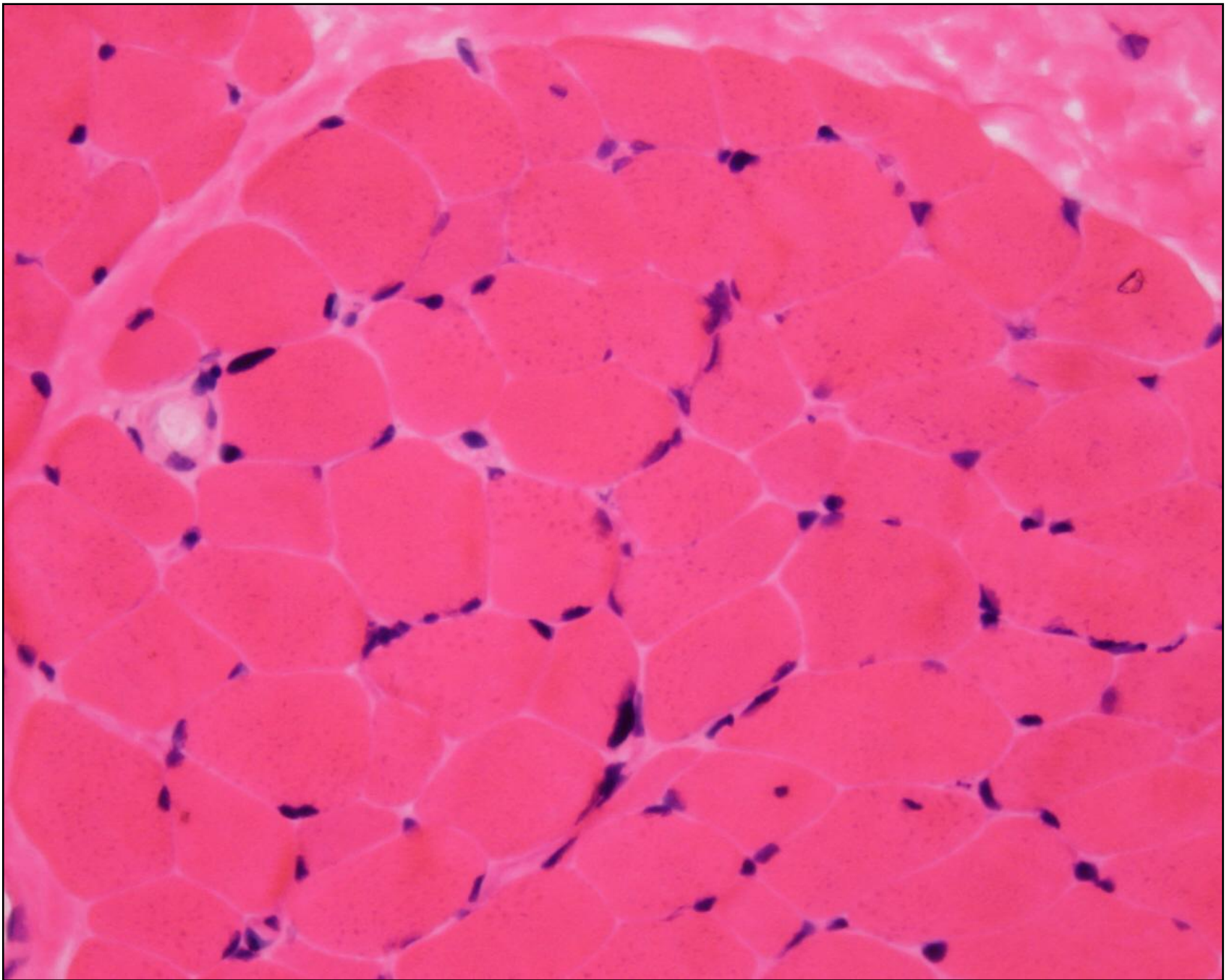
- Mitokondriler birçok lifte normalden iri
- Kas lifinin merkezinde mitokondriyal boyanma yok, mitokondriler lifin periferinde, sarkolemma altında birikmiş
- Birkaç lifte COX negatif
- Bu hastalarda kardiomyopati gelişimi saptanmış

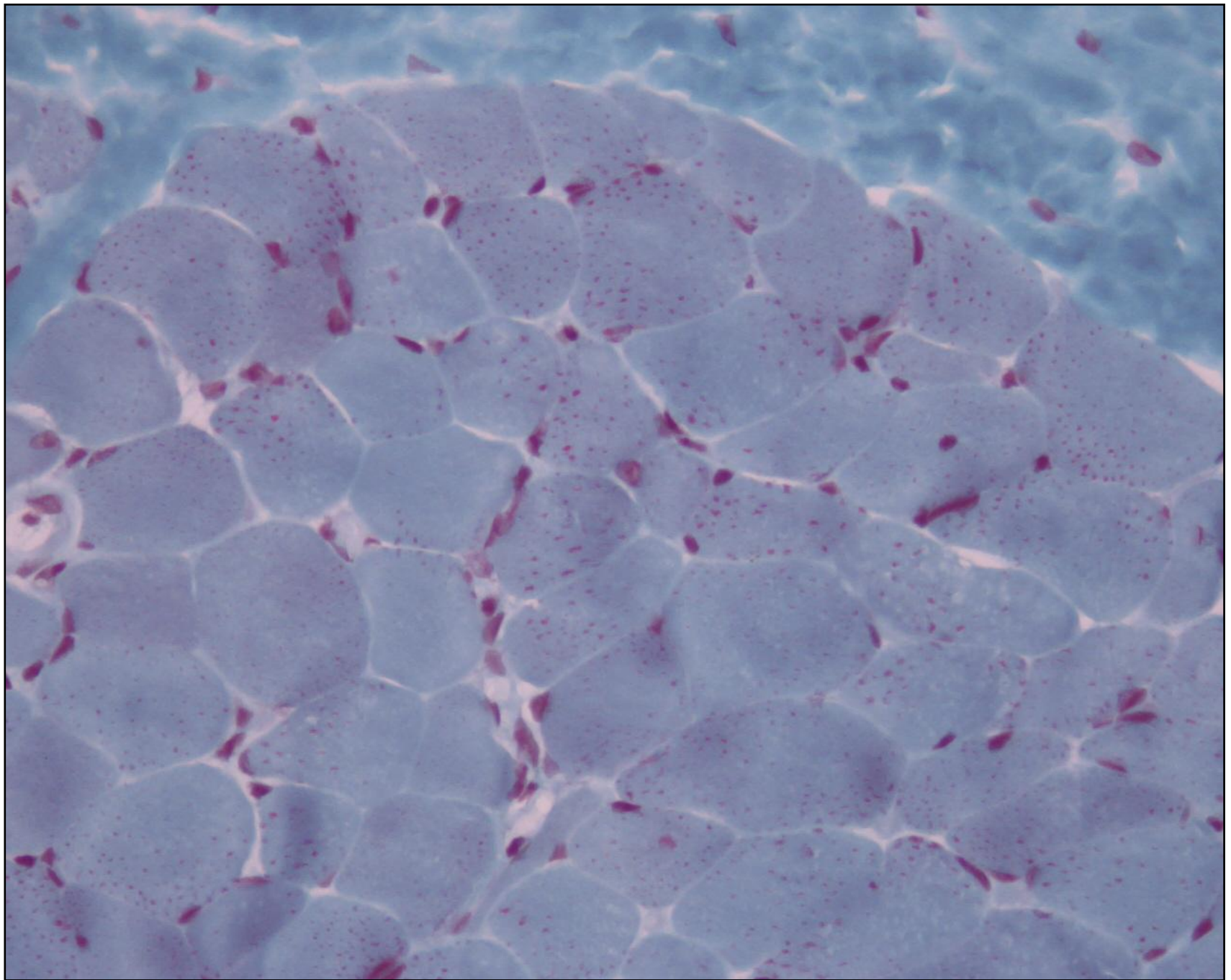


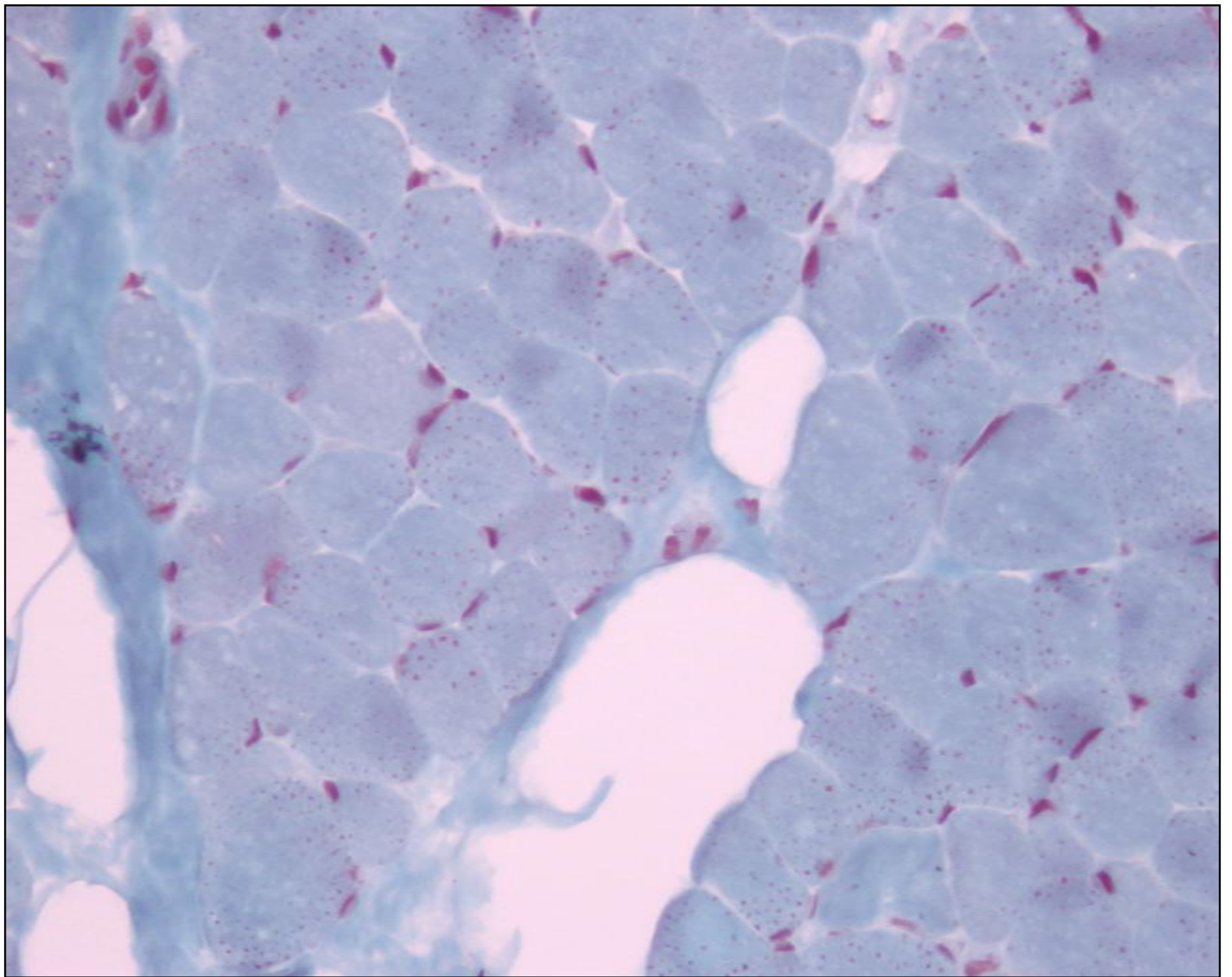


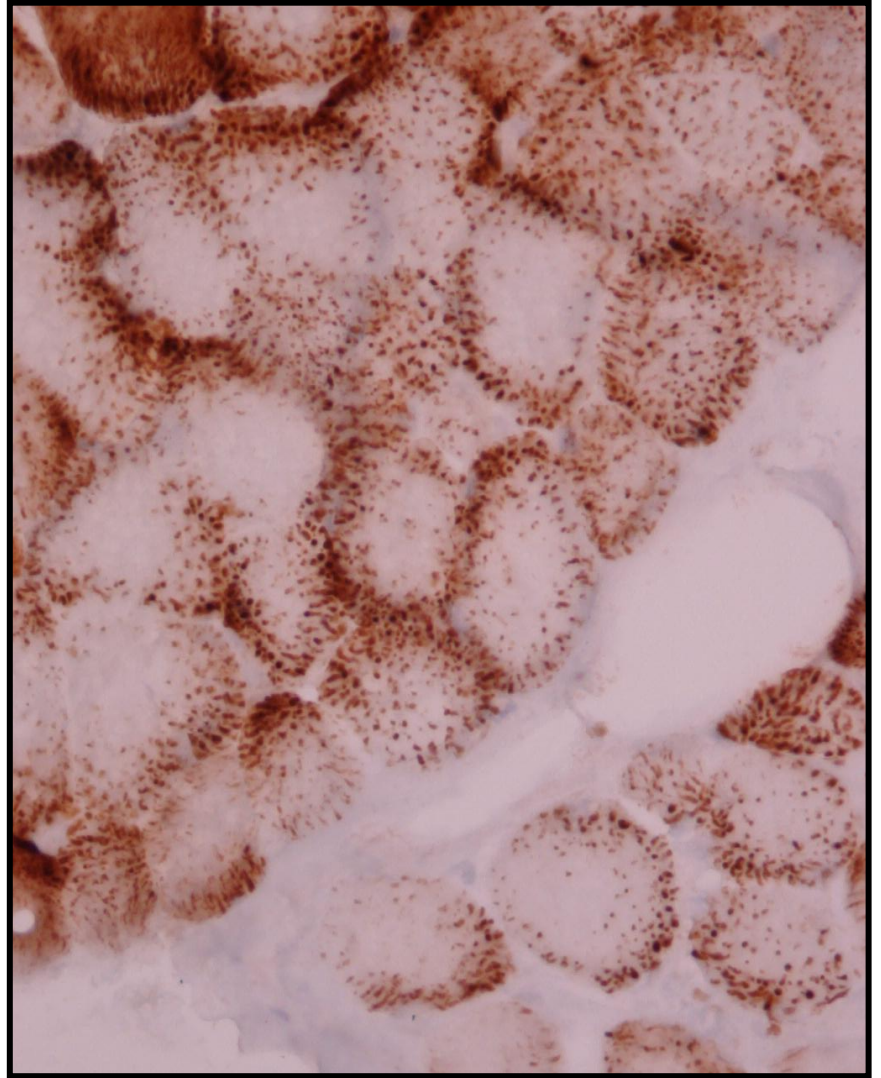
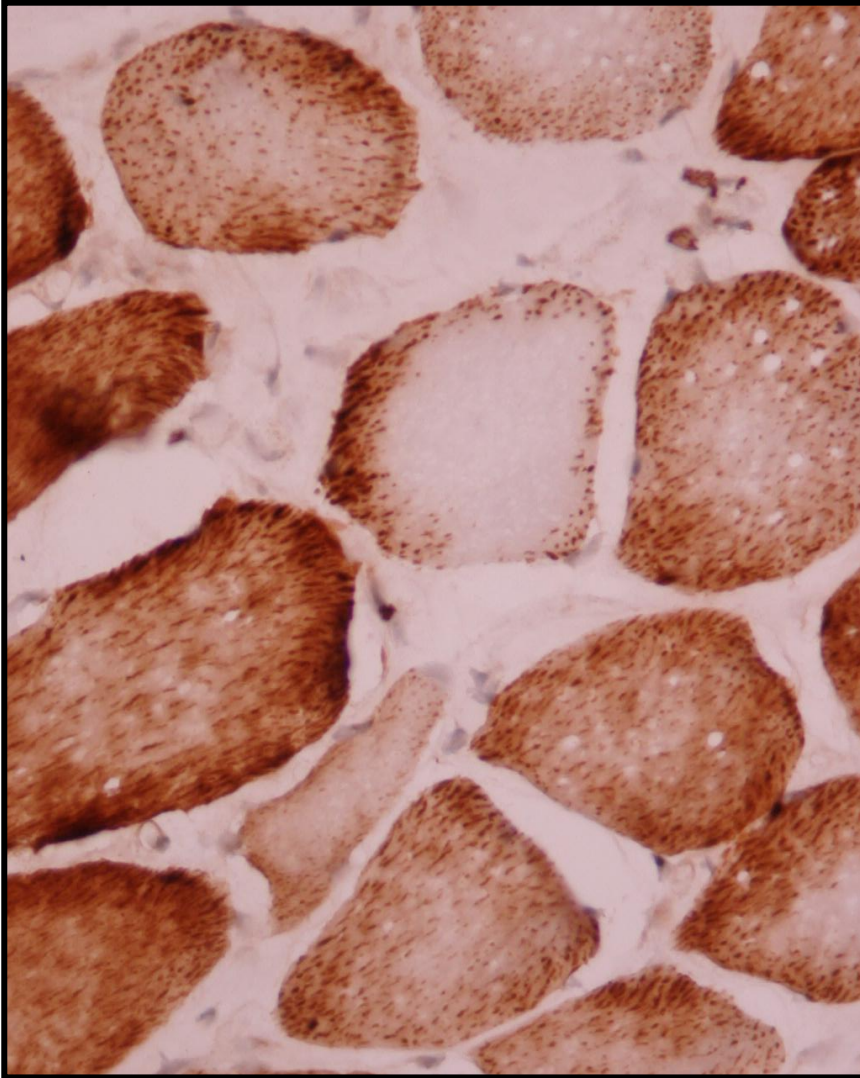


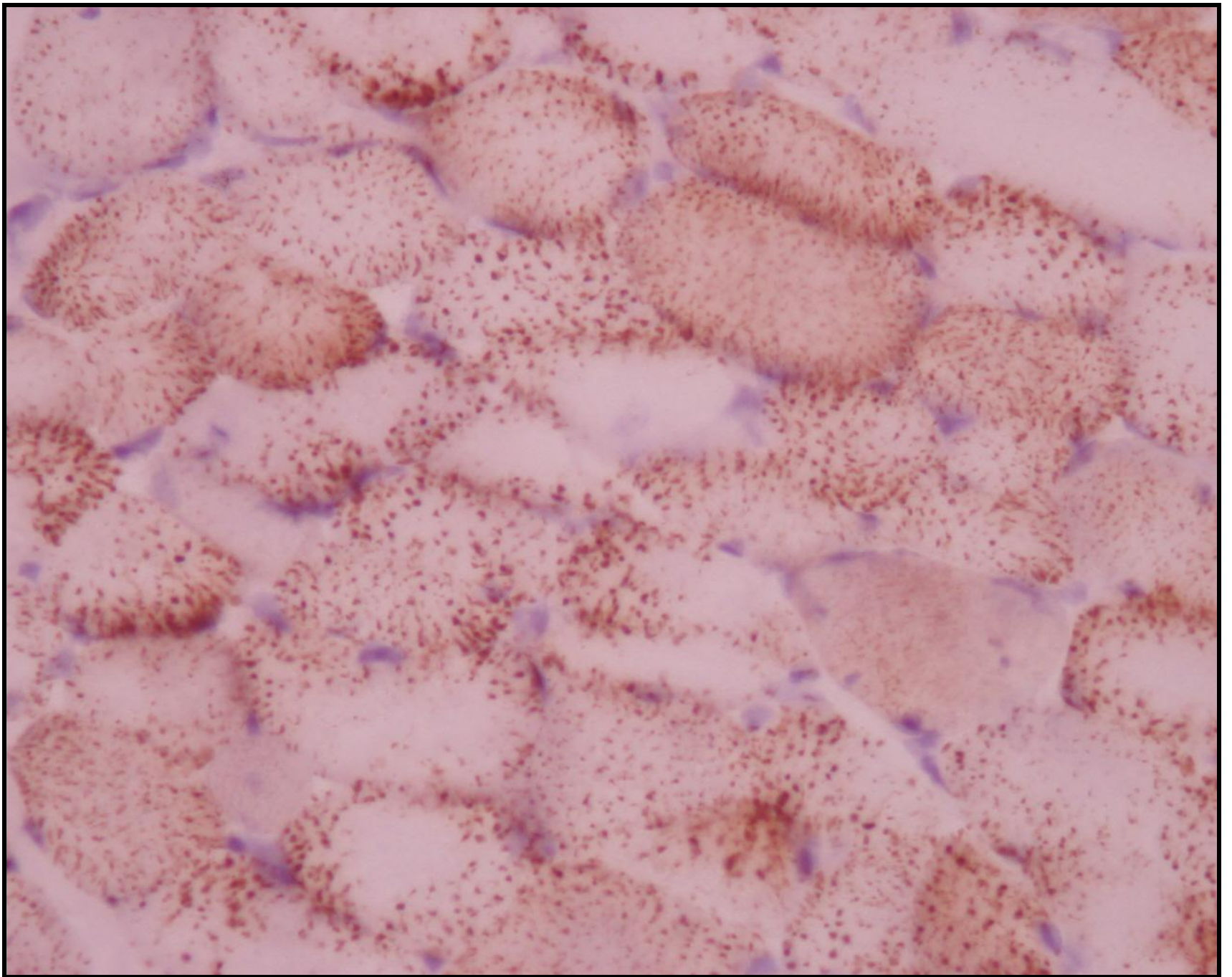
- 4 y kız çocuk
- Anne baba arasında akrabalık var
- Motor gelişme geriliği, hareket azlığı
- Kas güçsüzlüğü, mental gerilik
- CK: 1814
- 7 yaşında kardiomyopati nedeniyle excitus

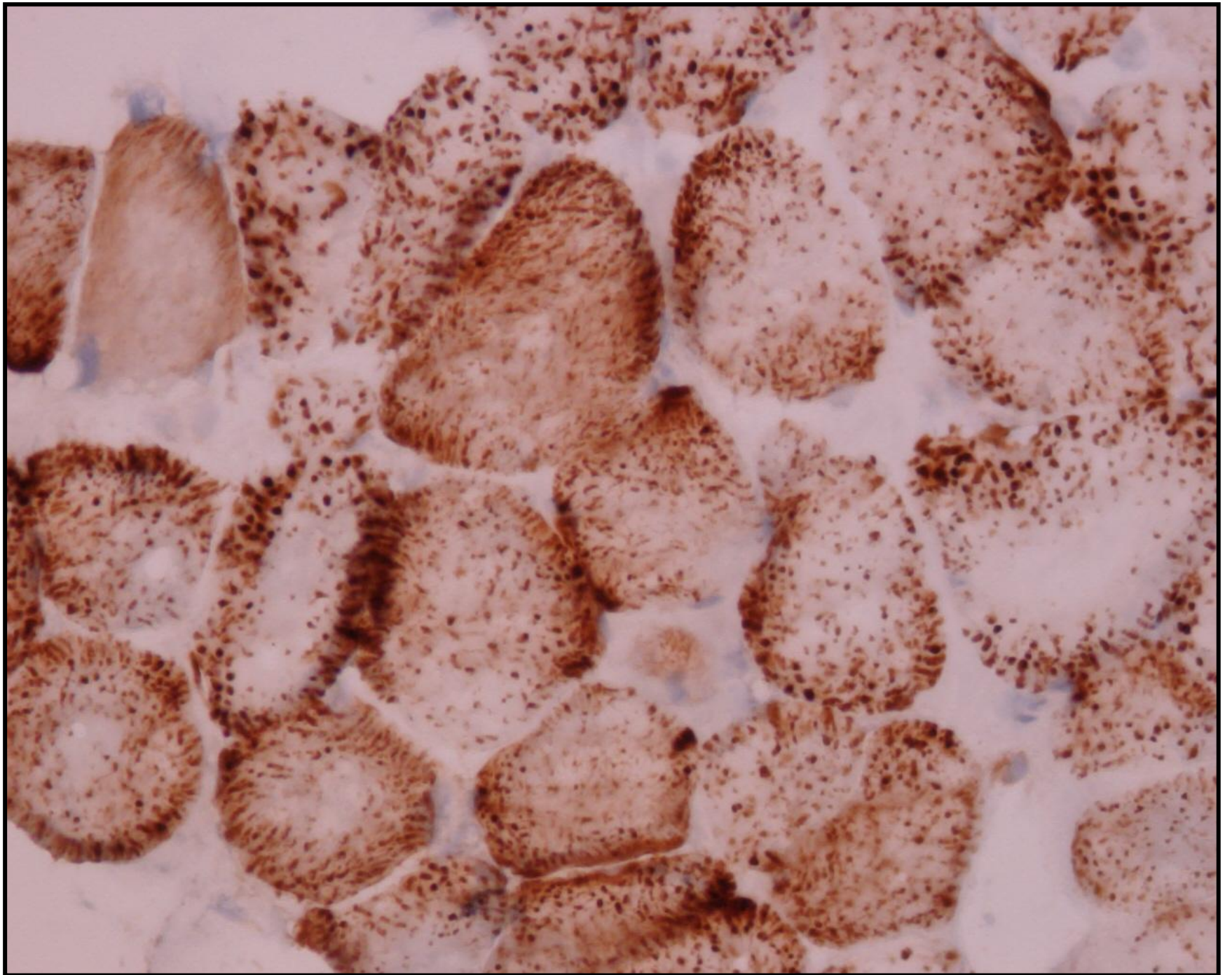


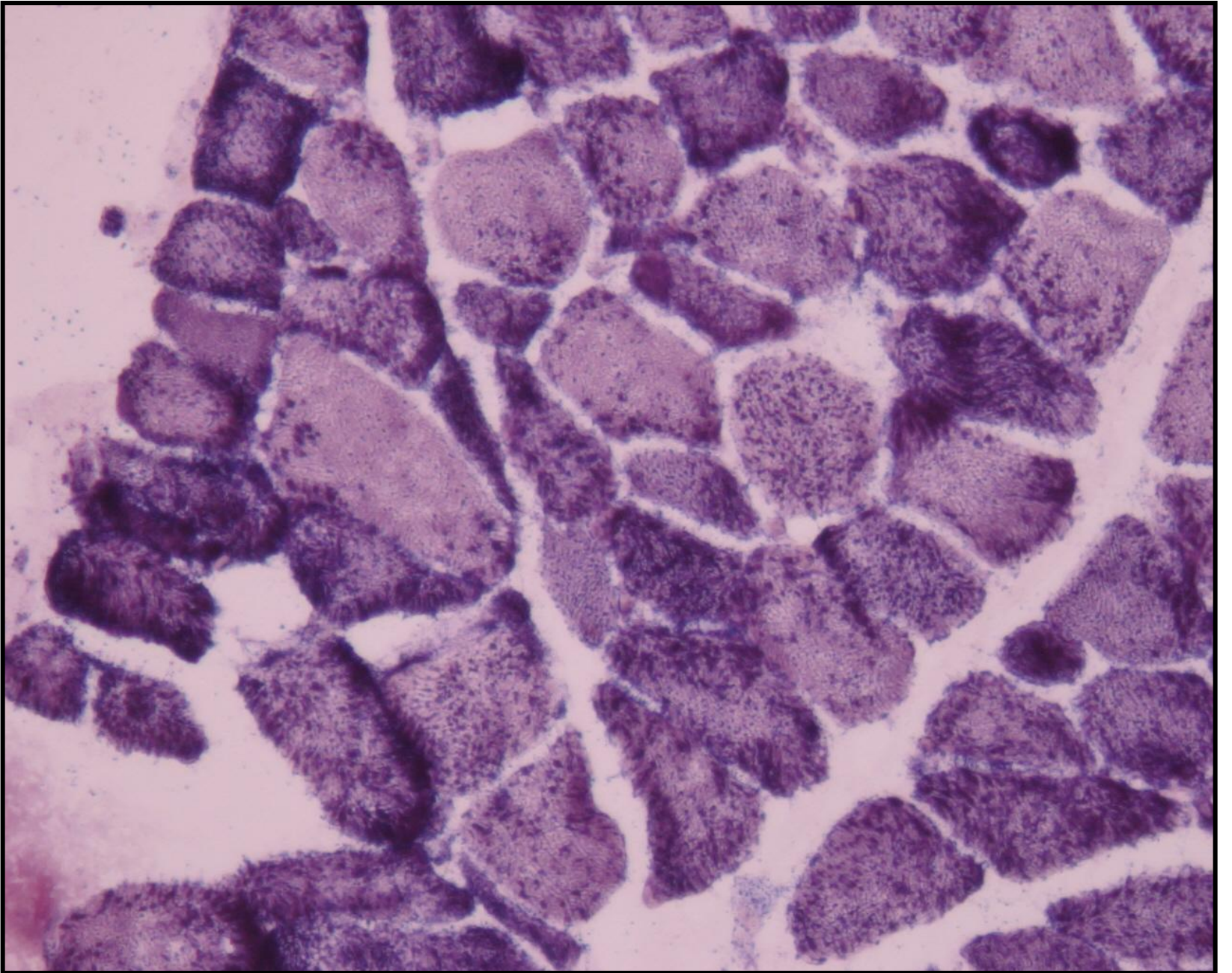




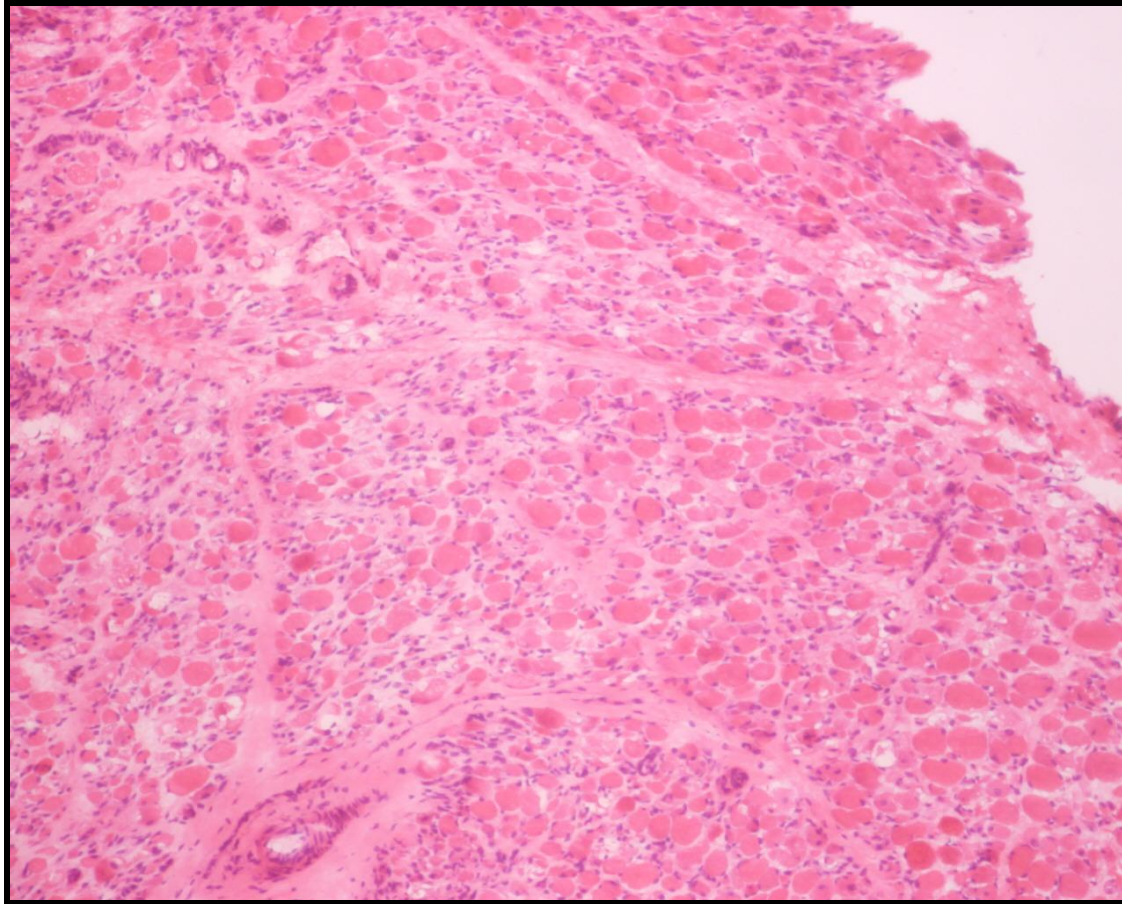


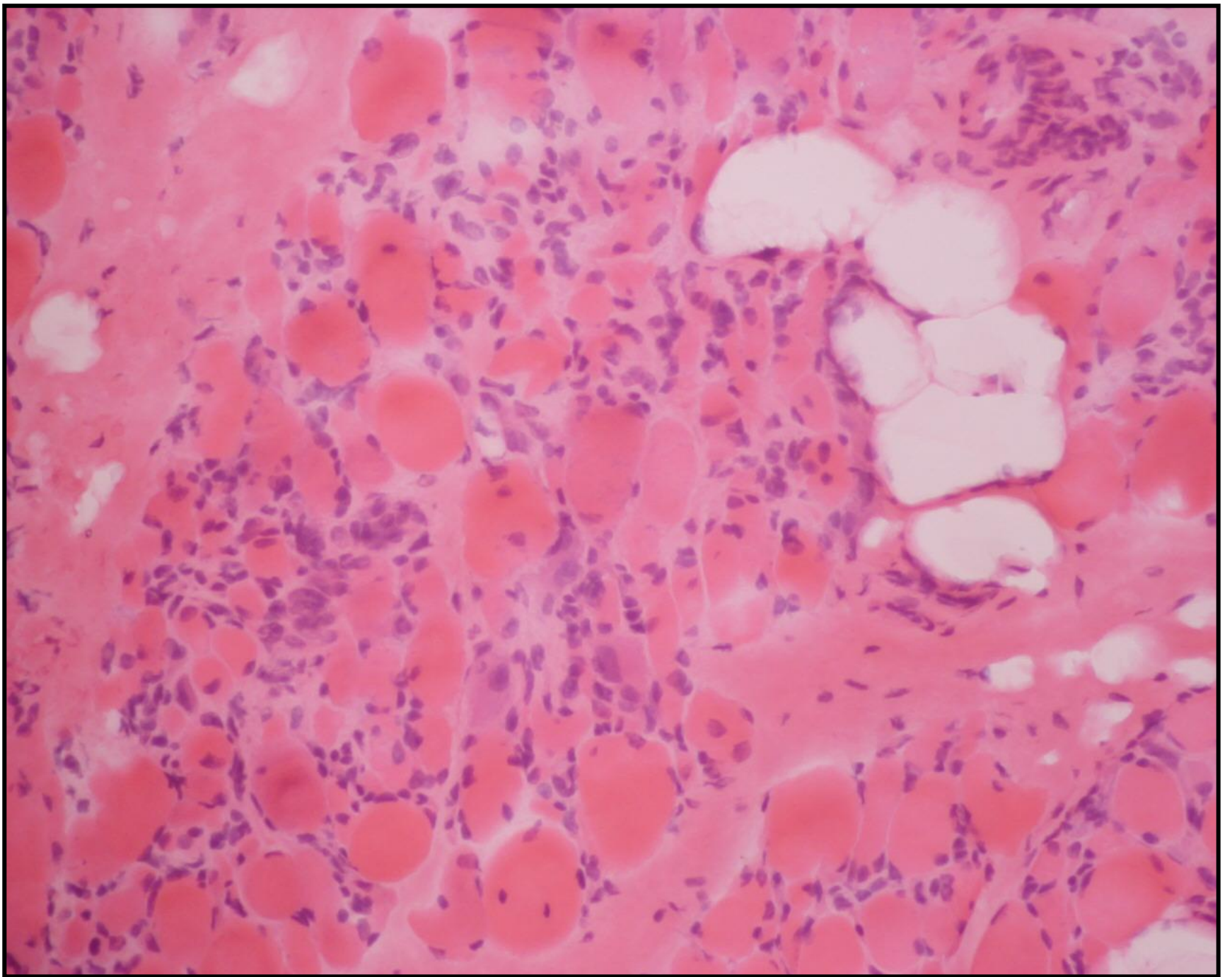


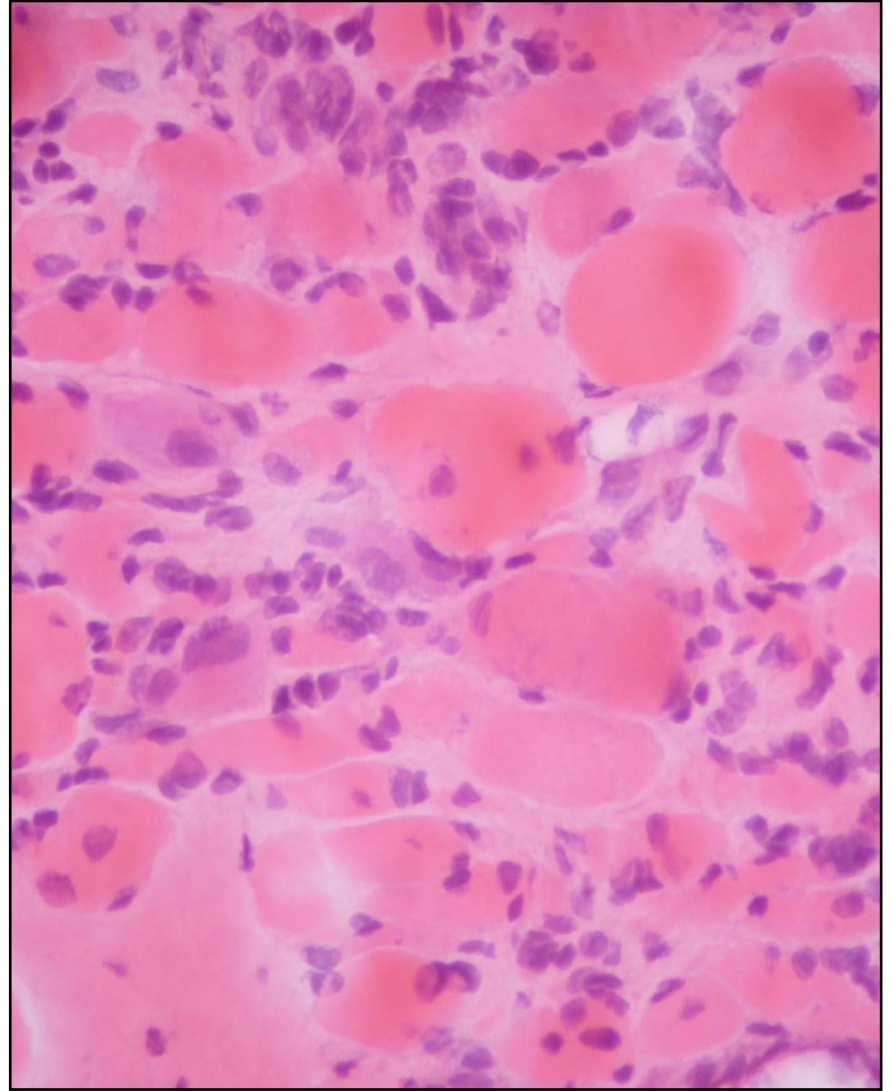
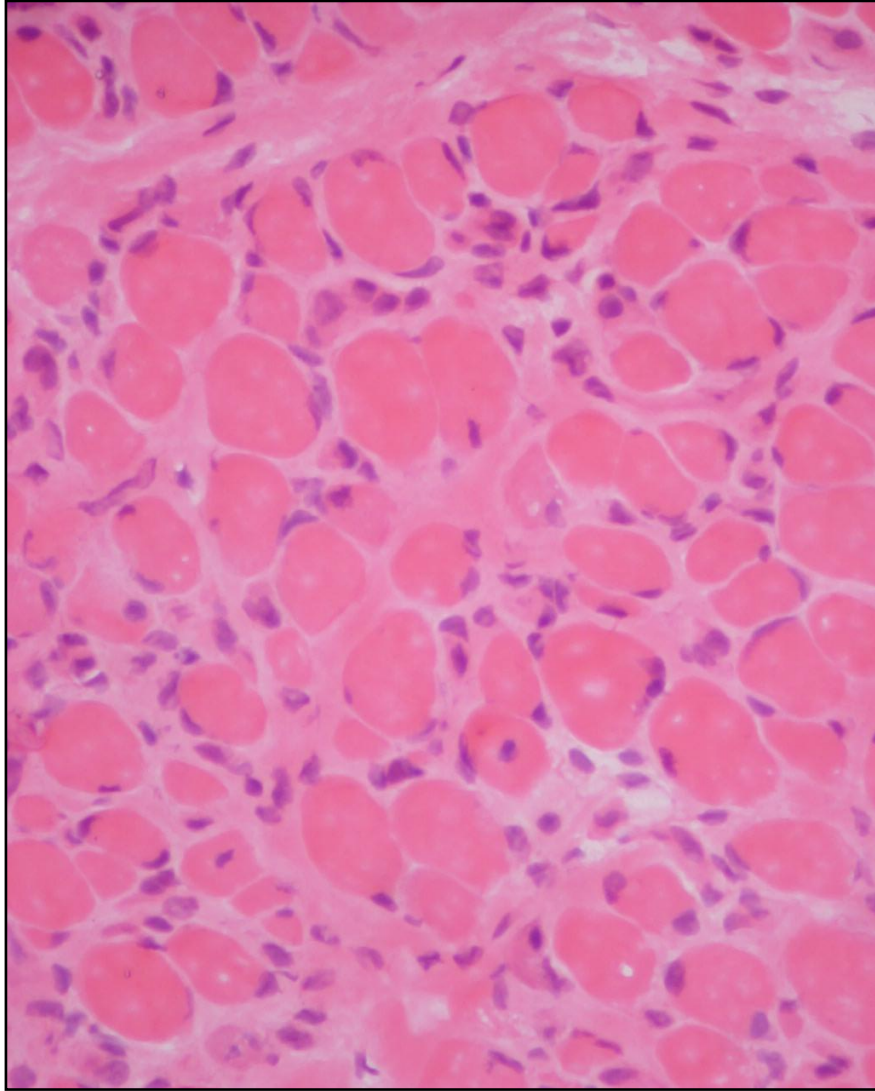


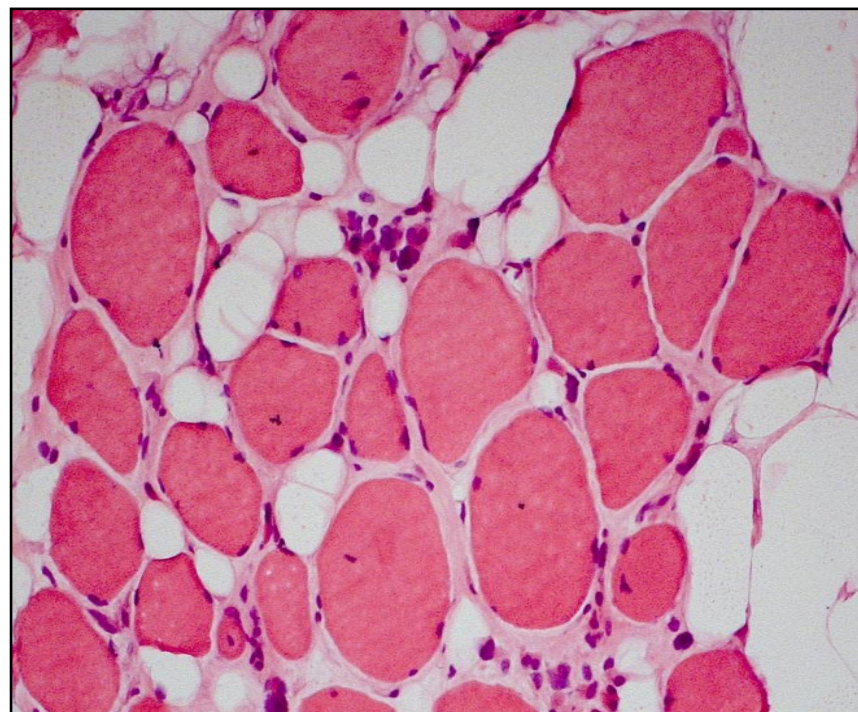
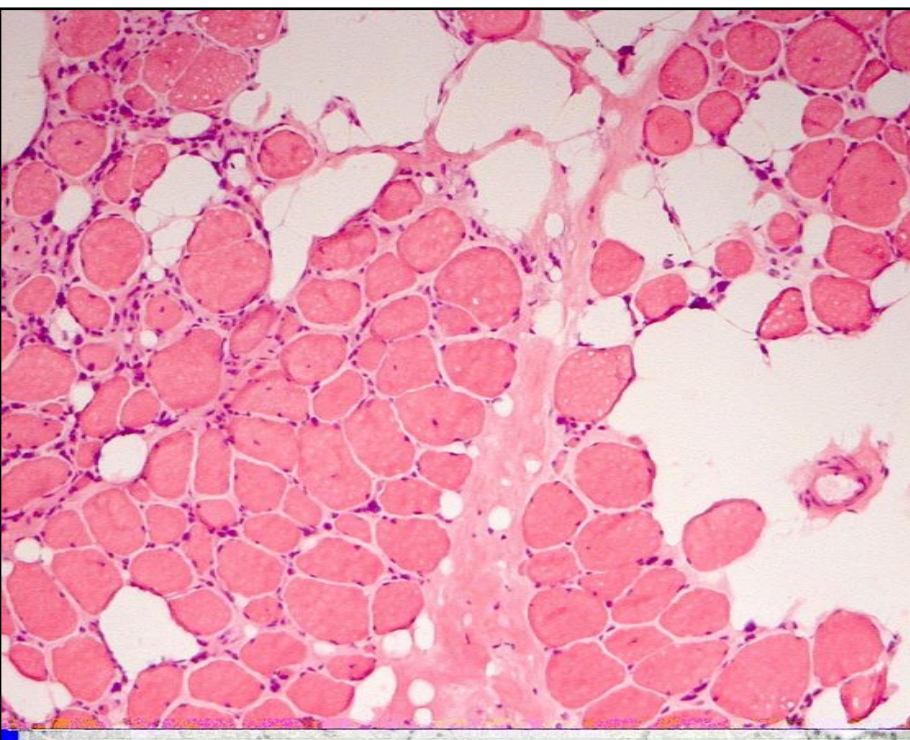
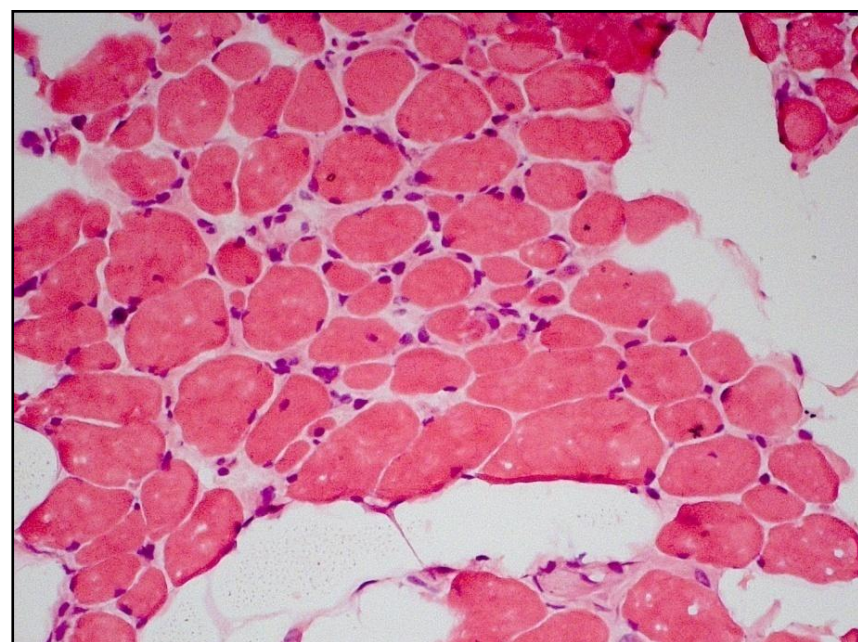
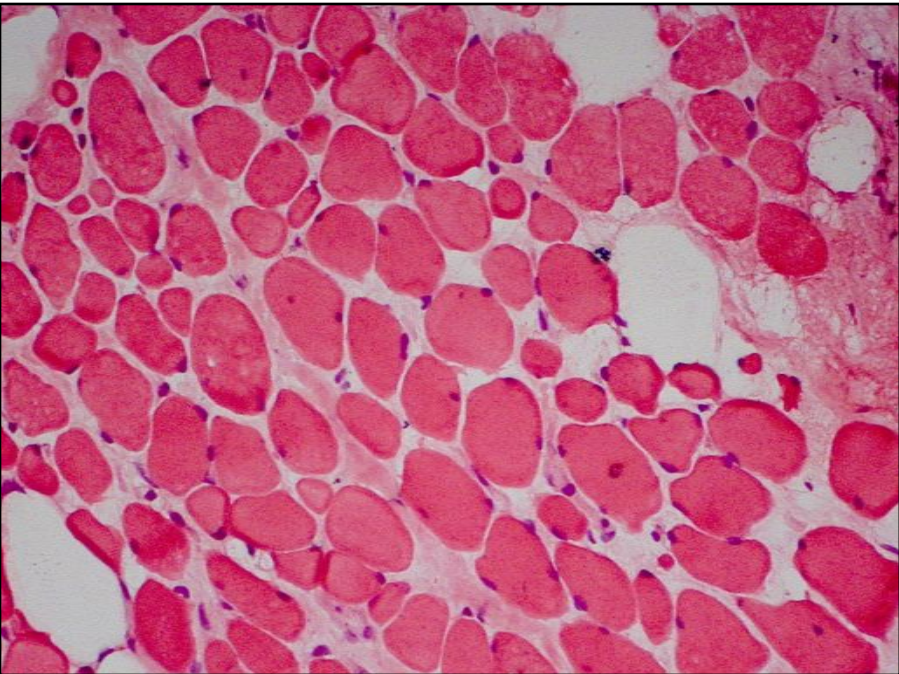


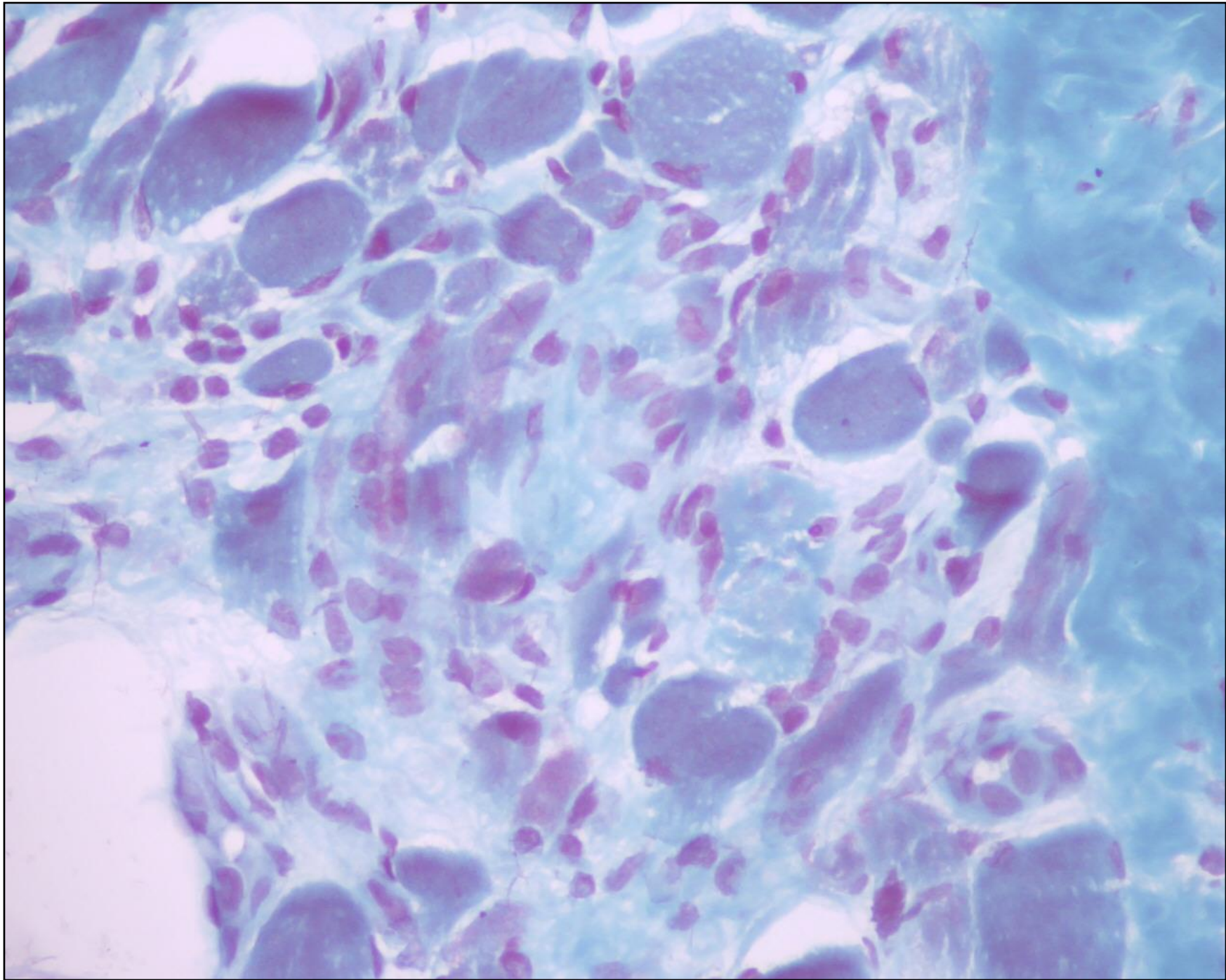
Mitokondriyal deplezyon (TK2 mutasyonu) saptanan hastada muskuler distrofi bulgulari

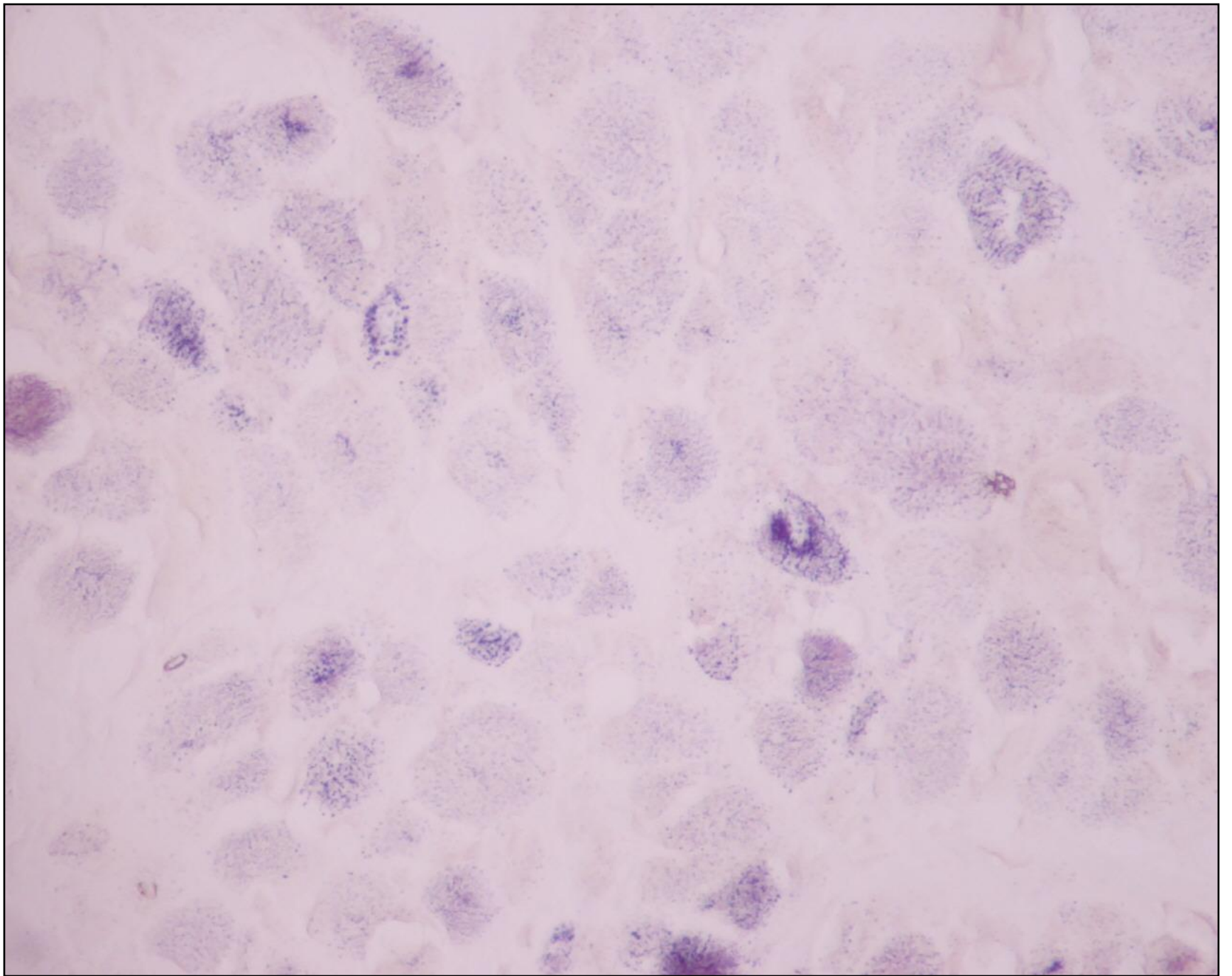


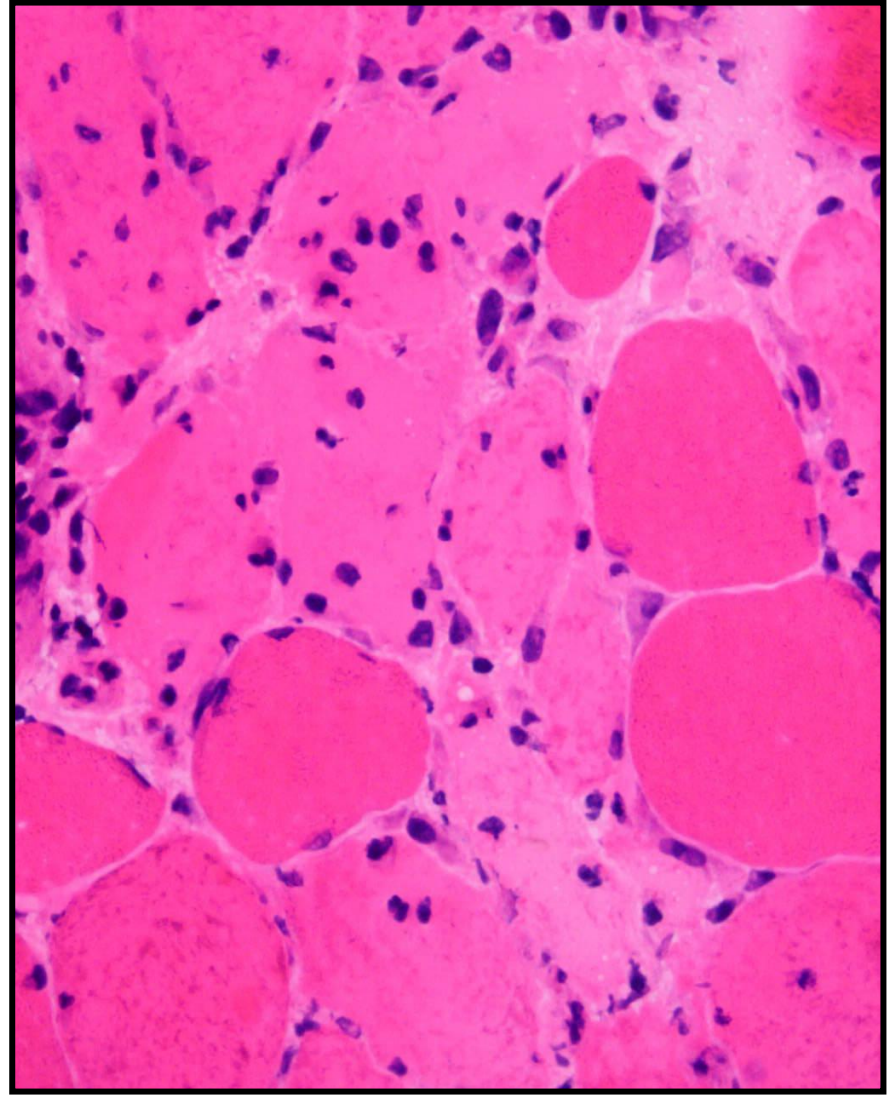
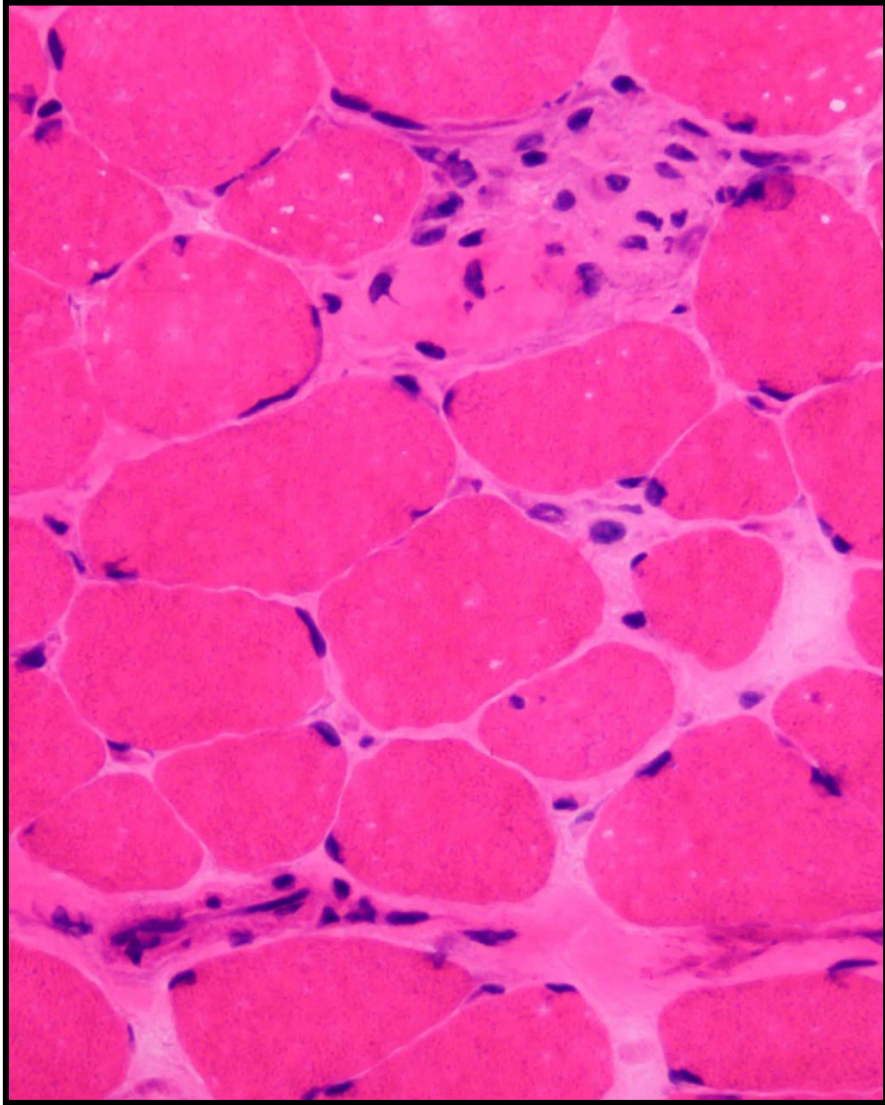


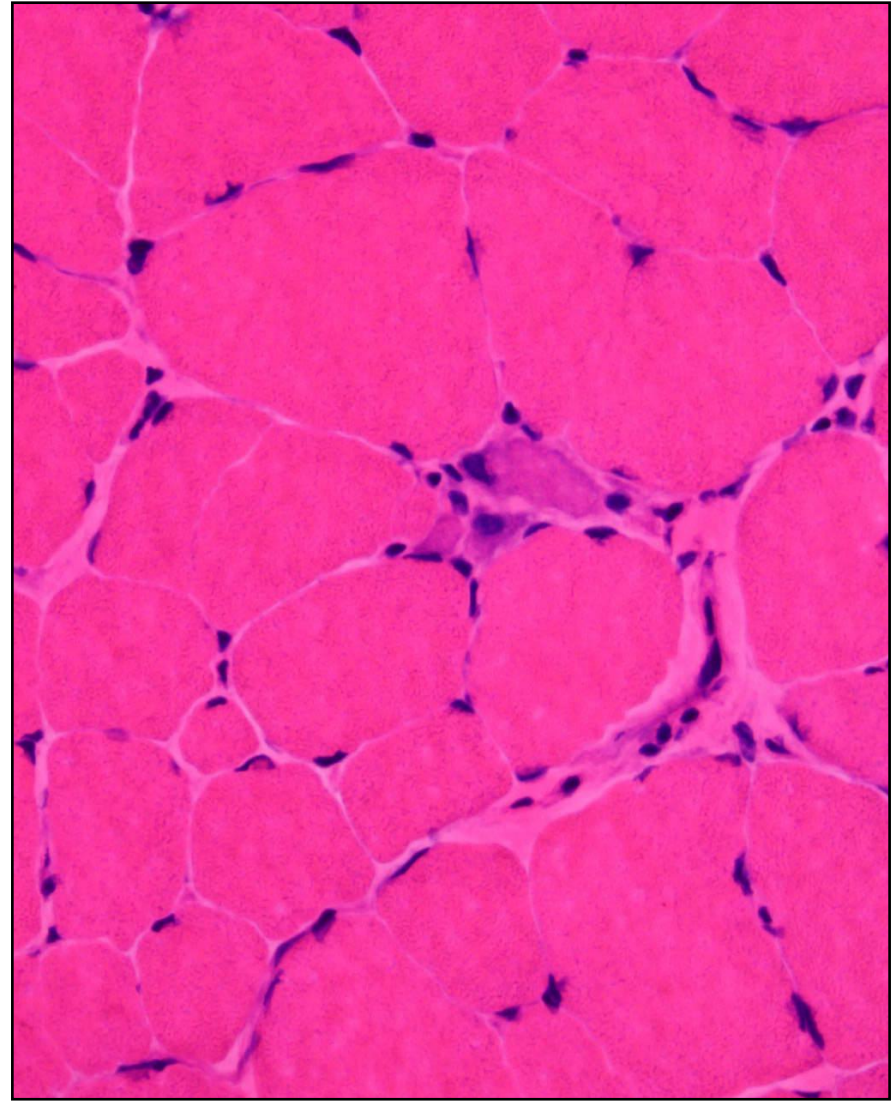
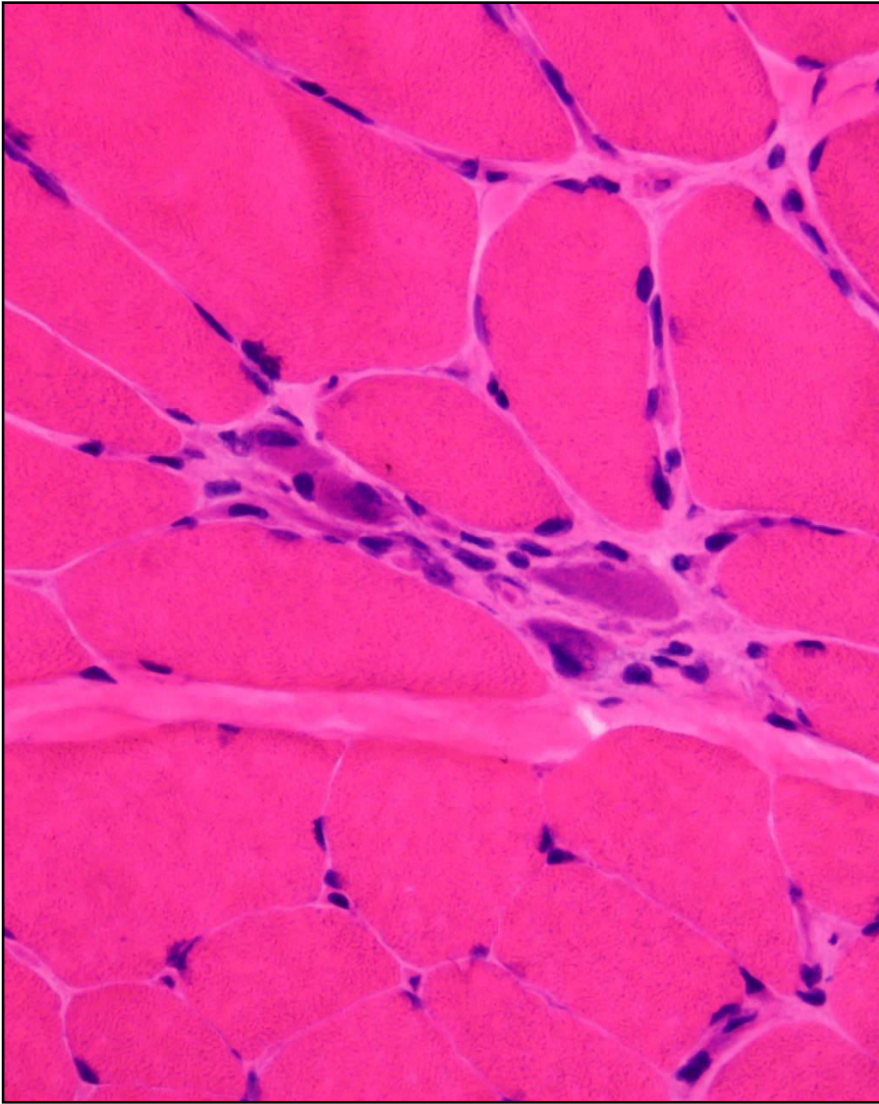


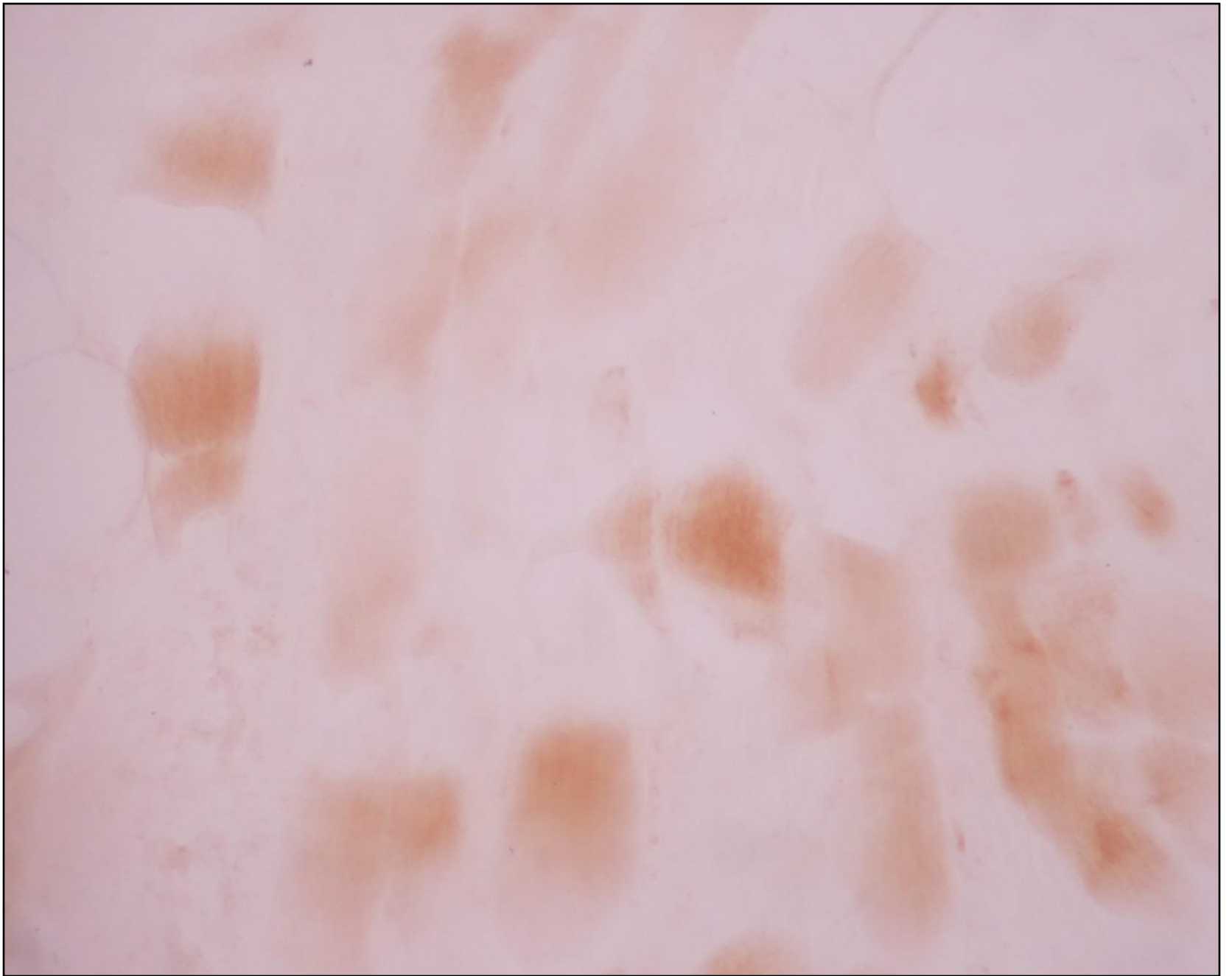


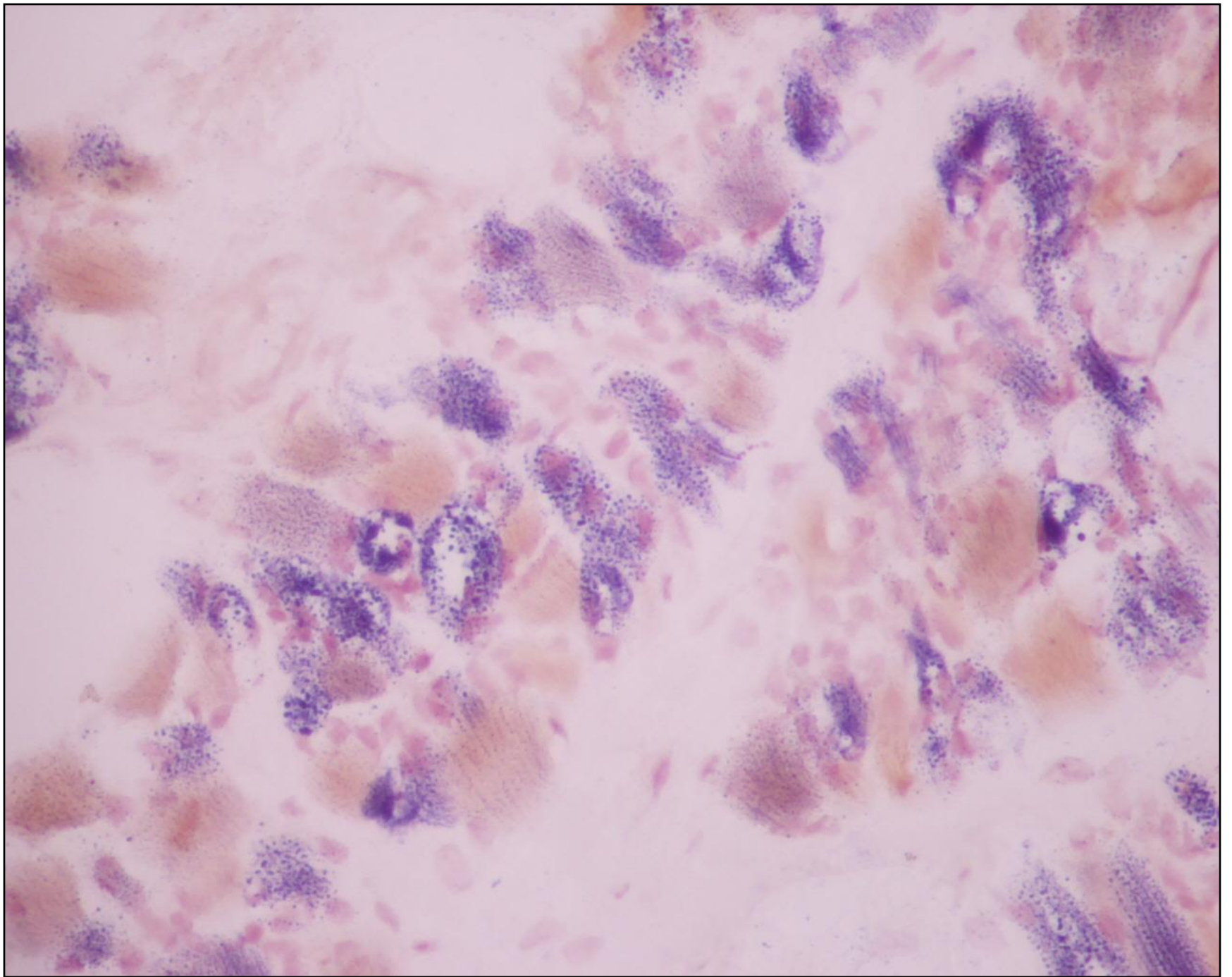


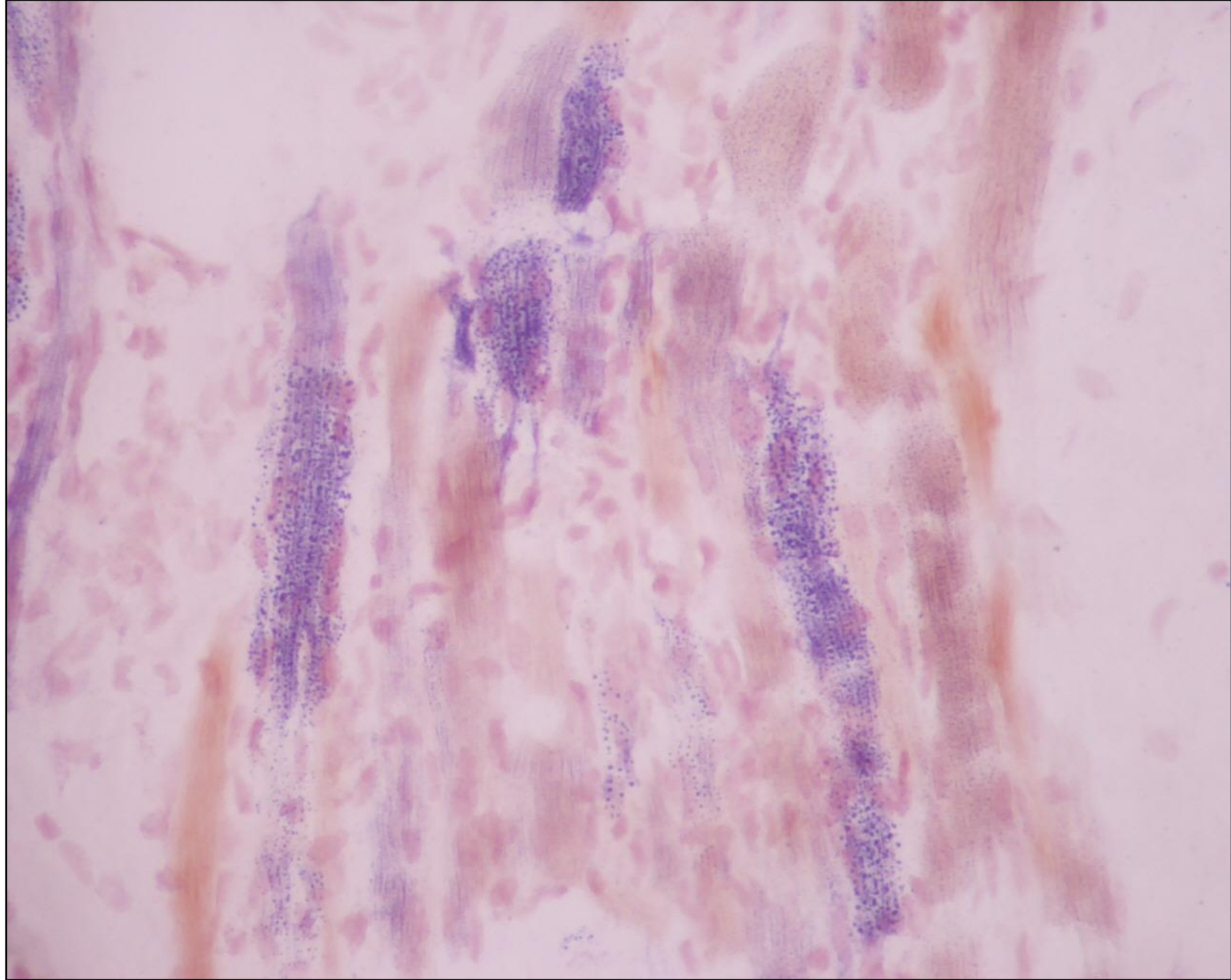


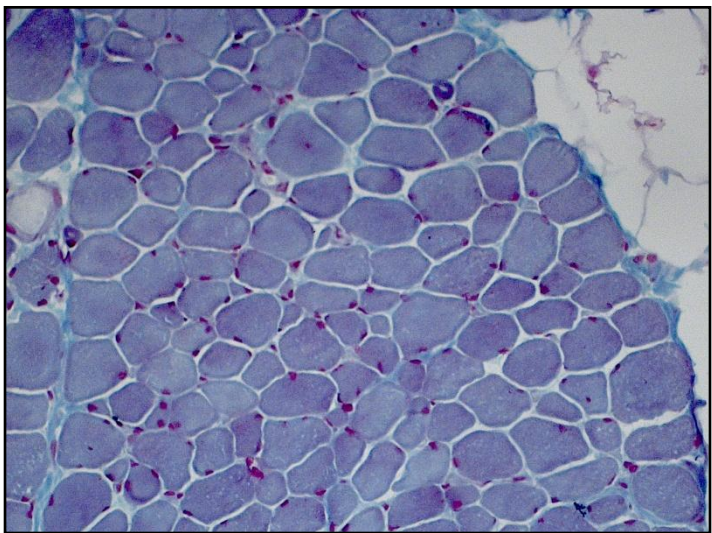
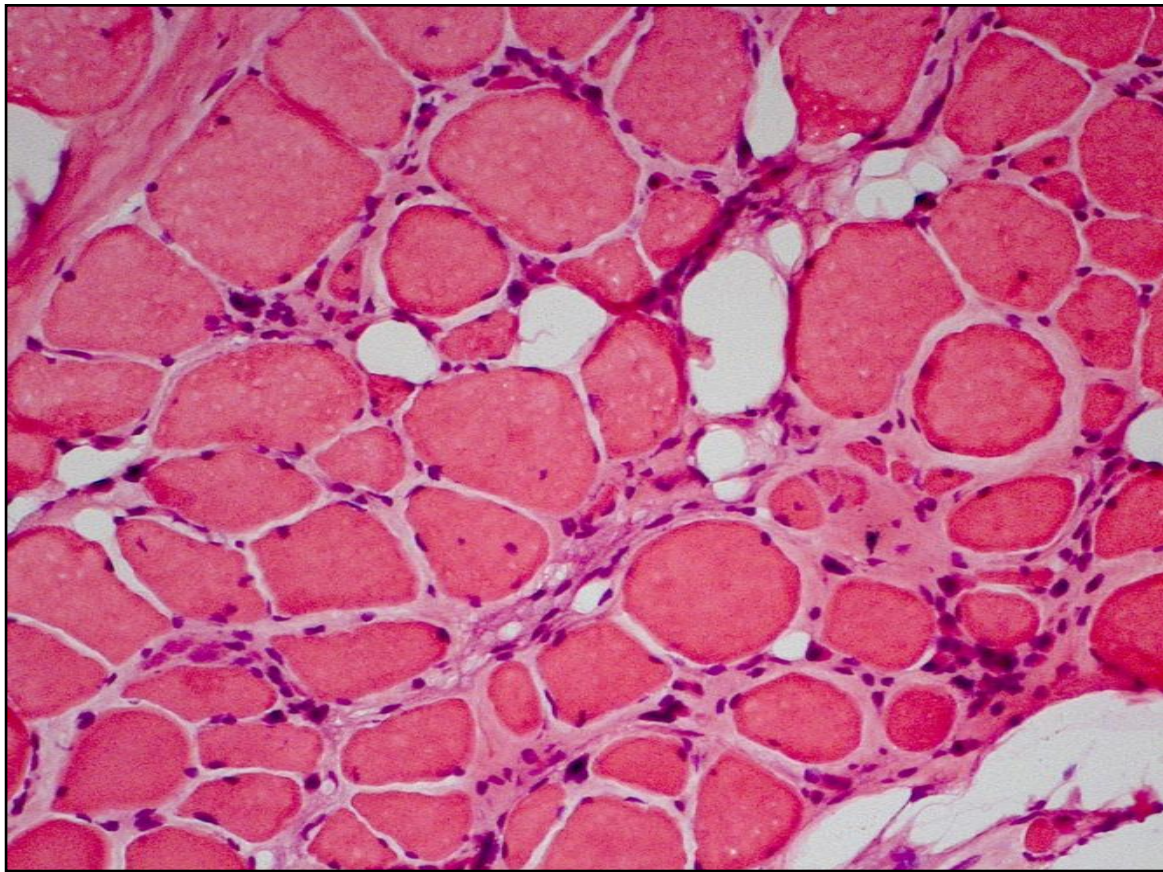


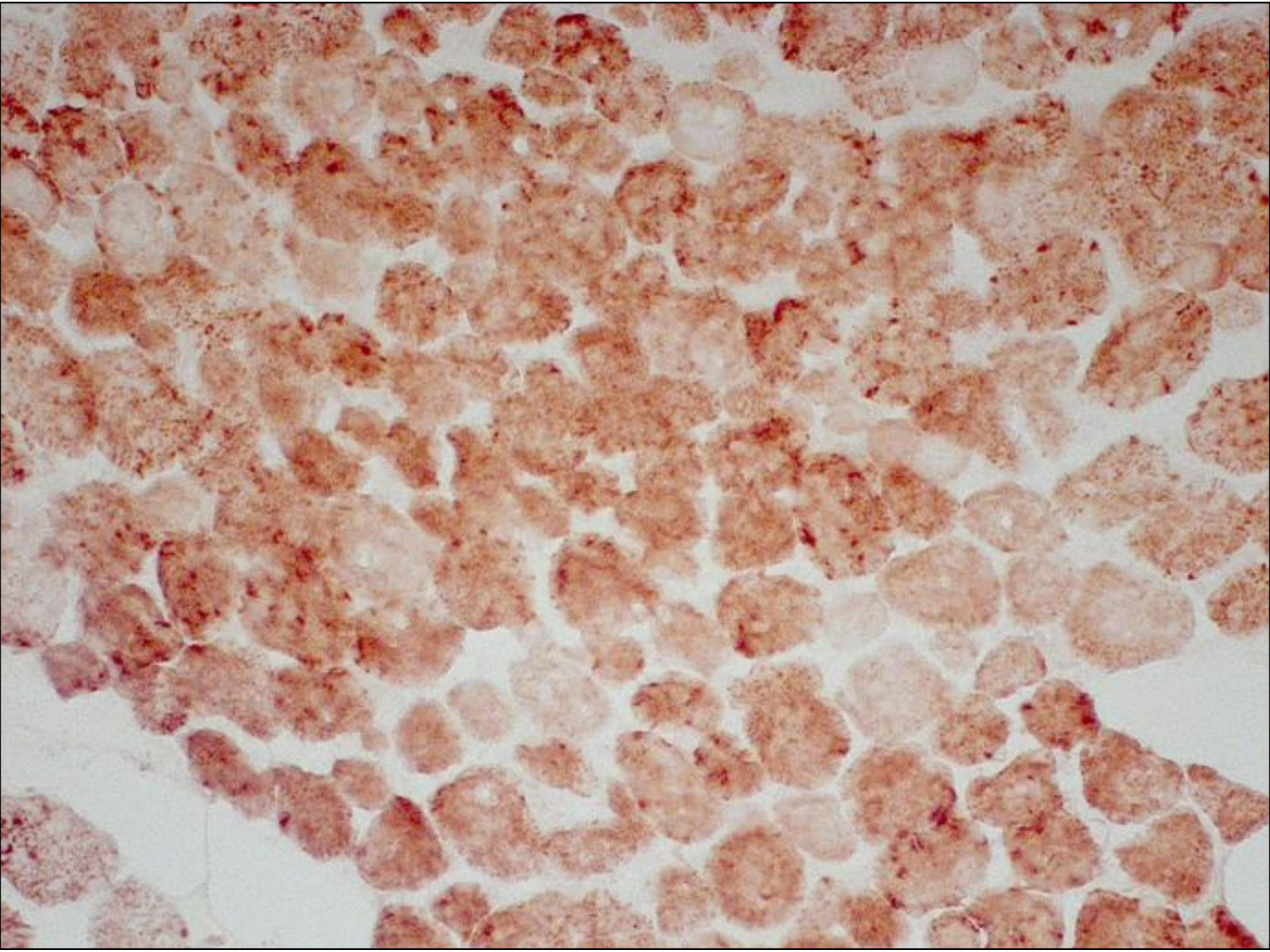




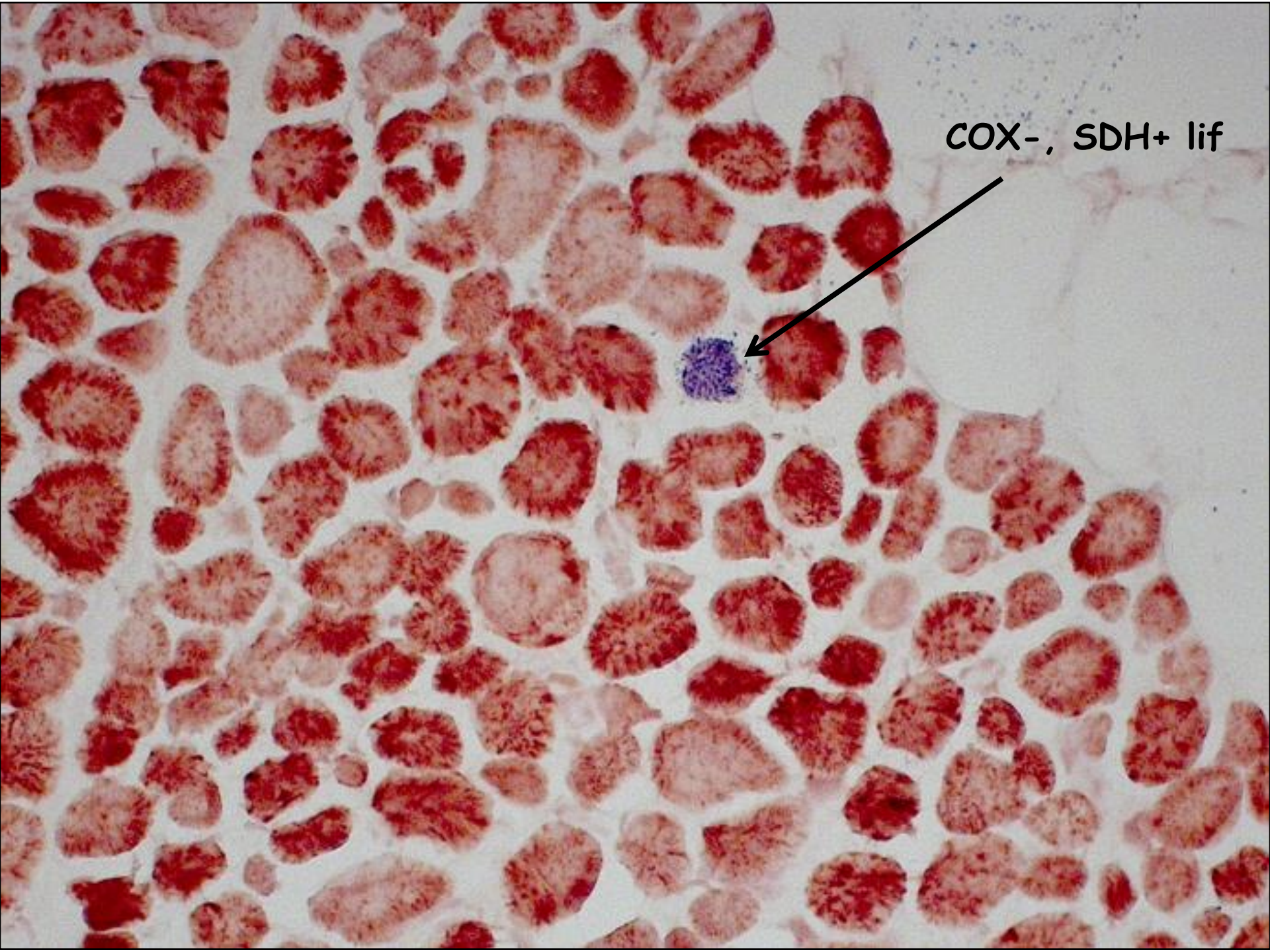
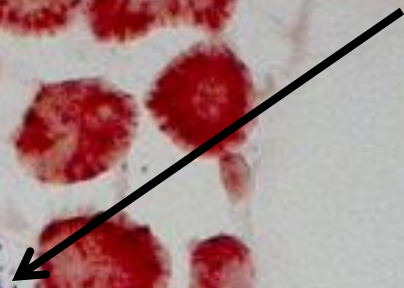


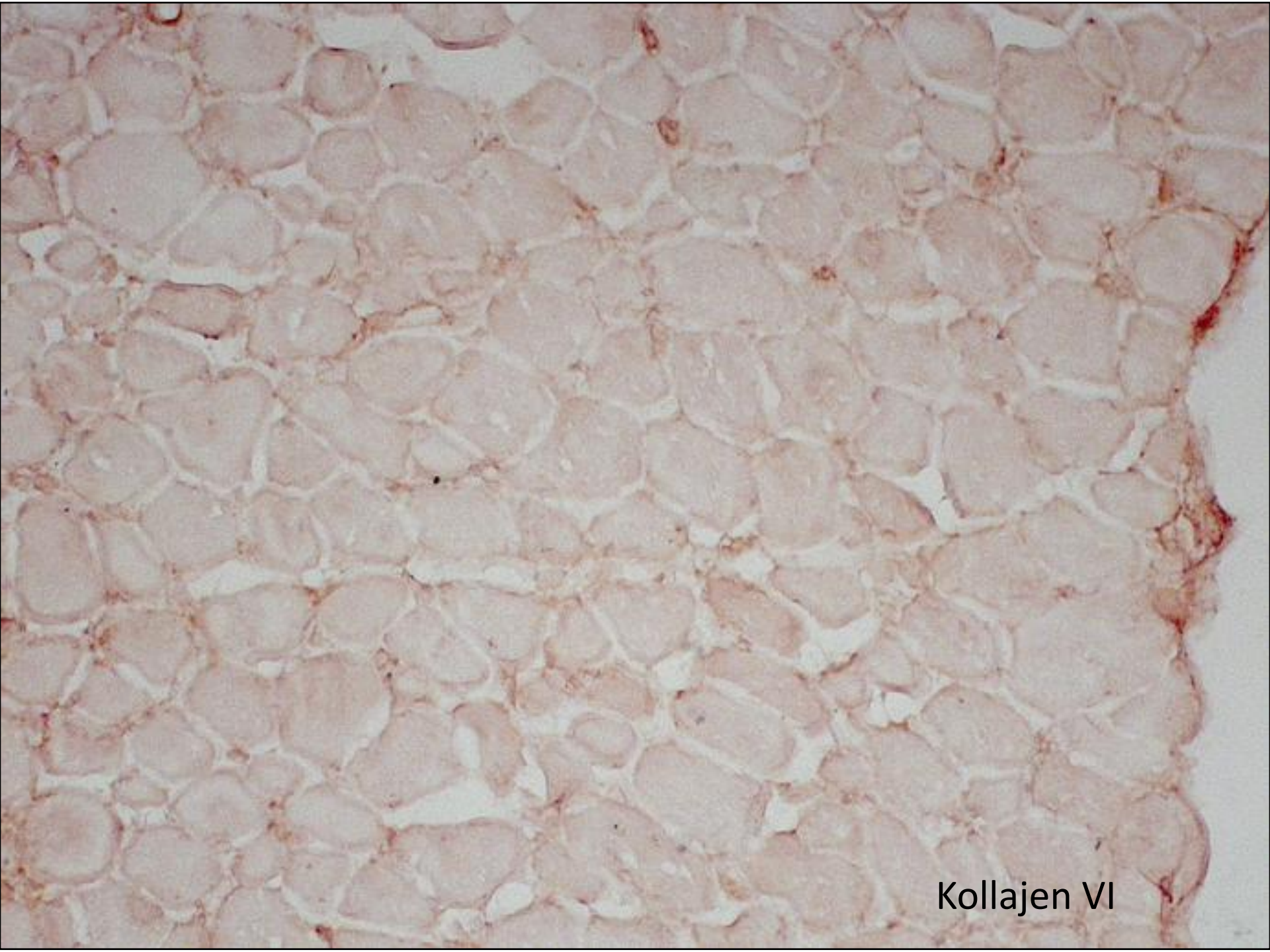






COX-, SDH+ lif





Kollajen VI

Tanı:
Ullrich muskuler distrofi

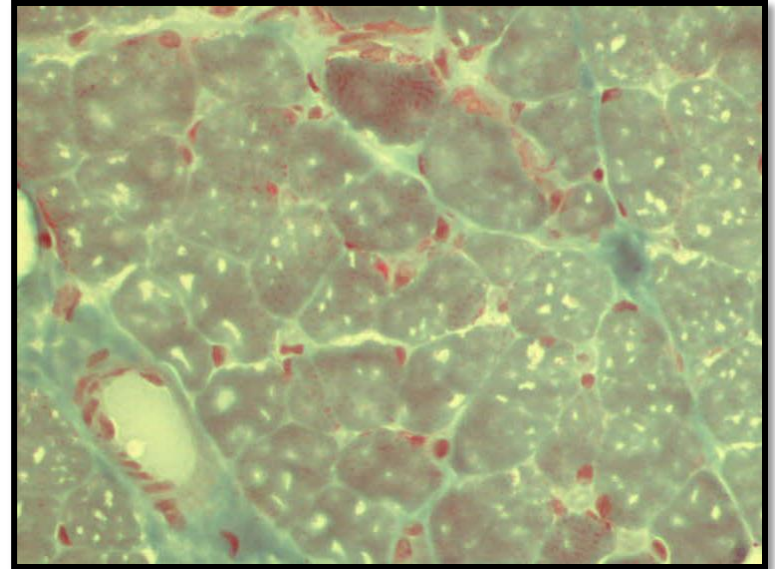
Cox negatif lifler ikincil

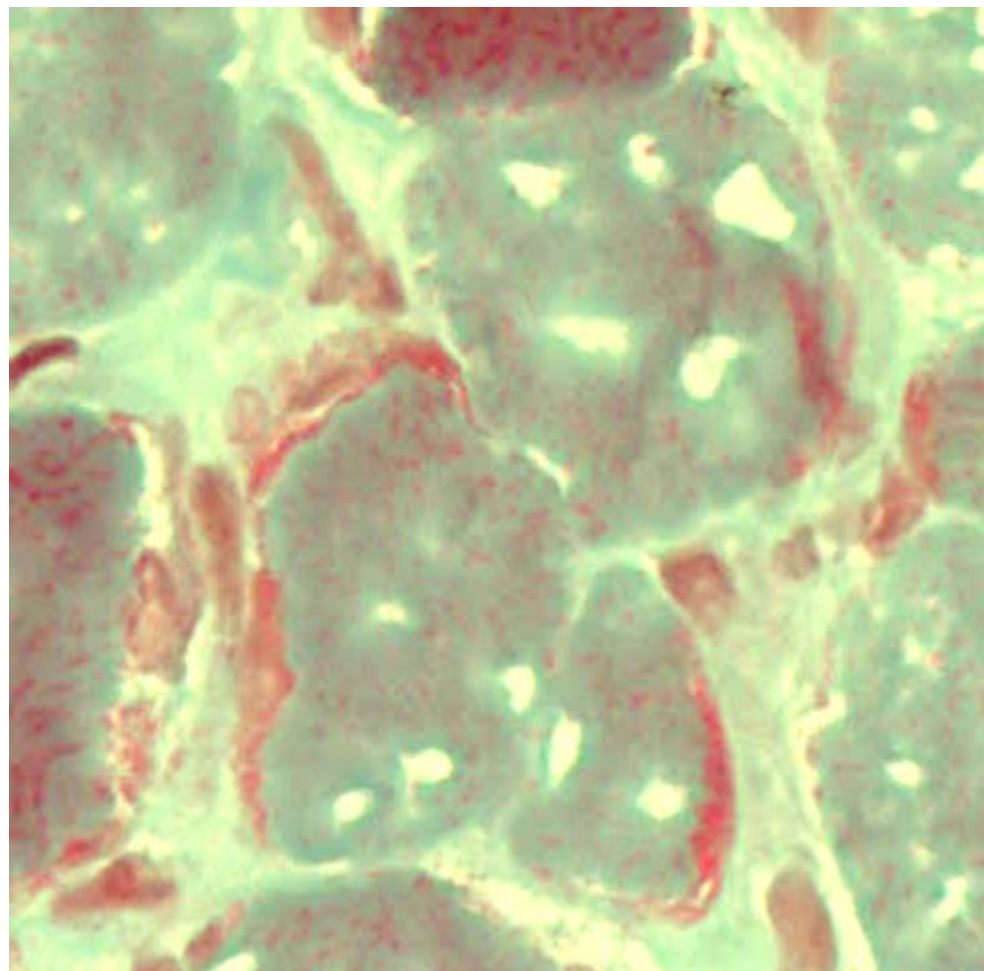
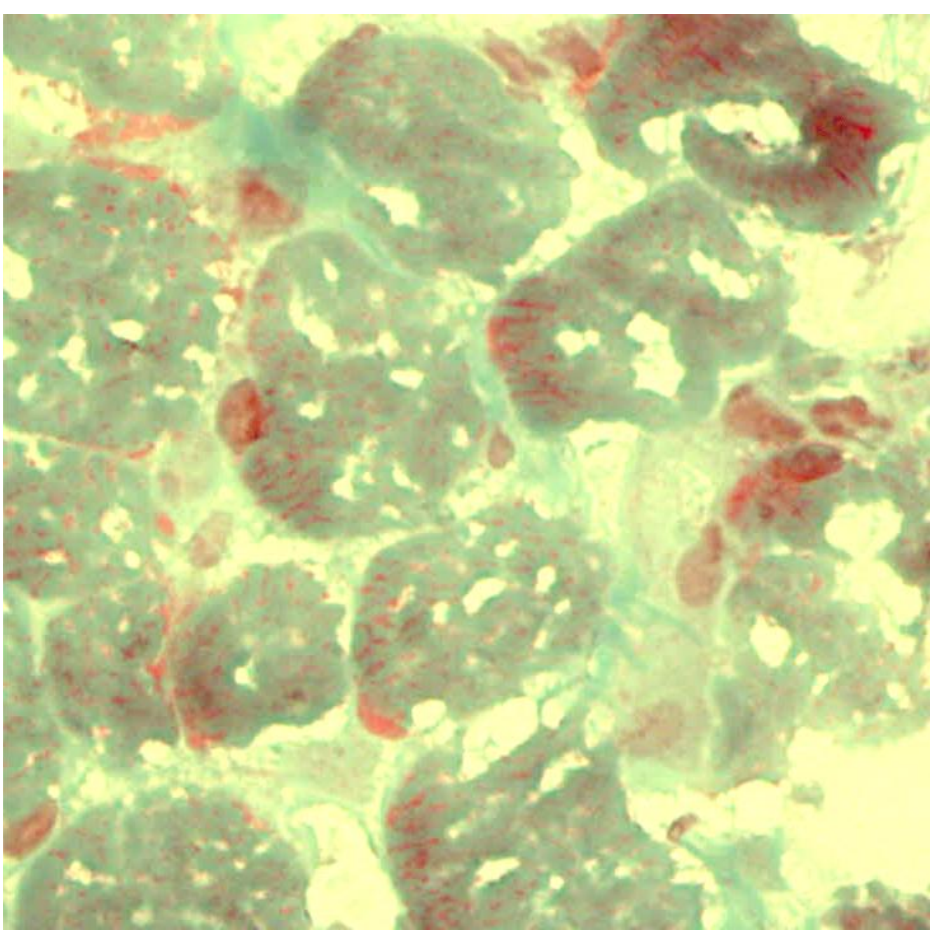
Kollajen 6 negatif

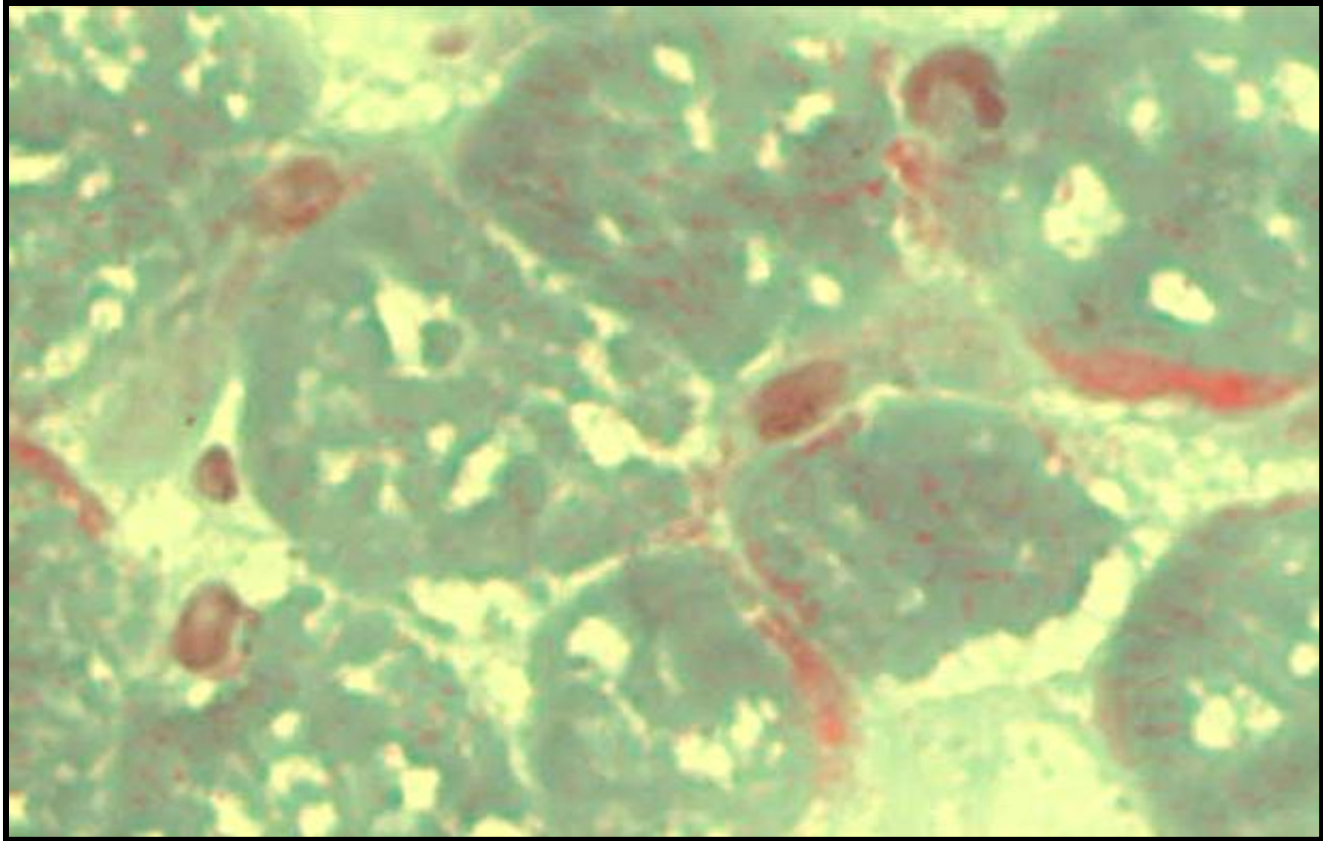
RRF yok

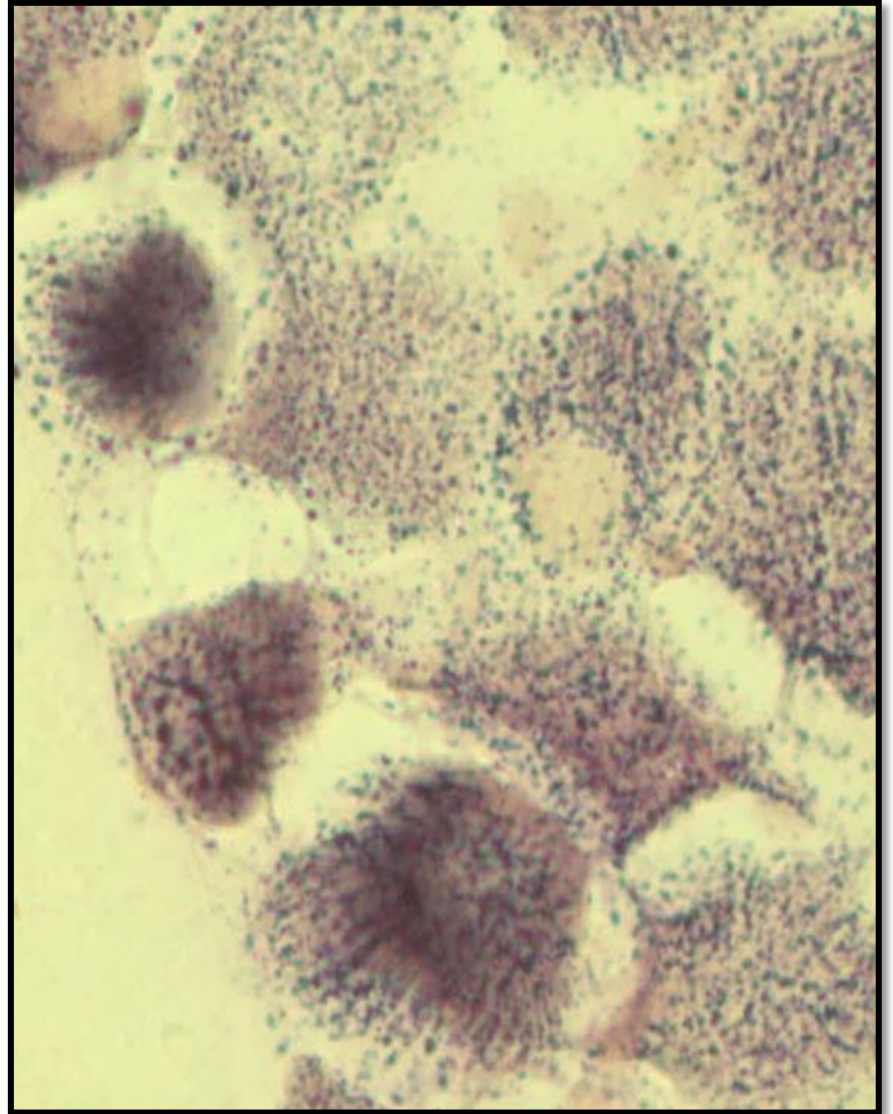
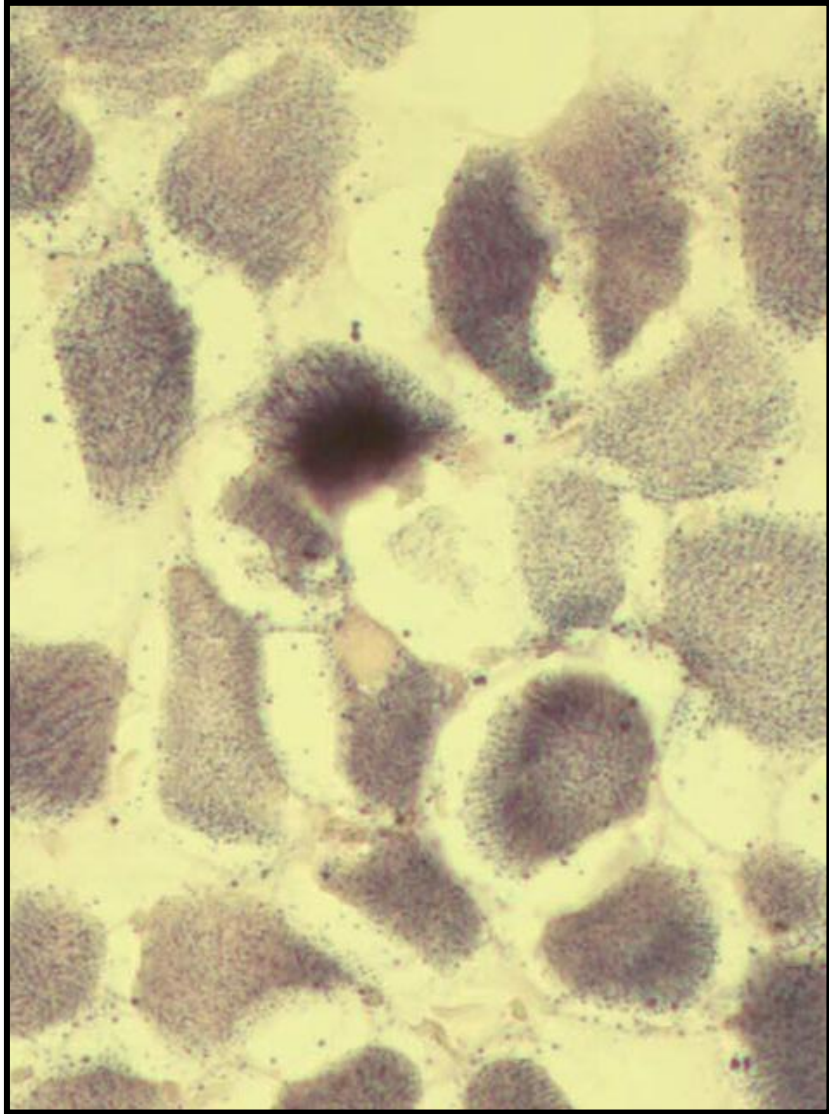


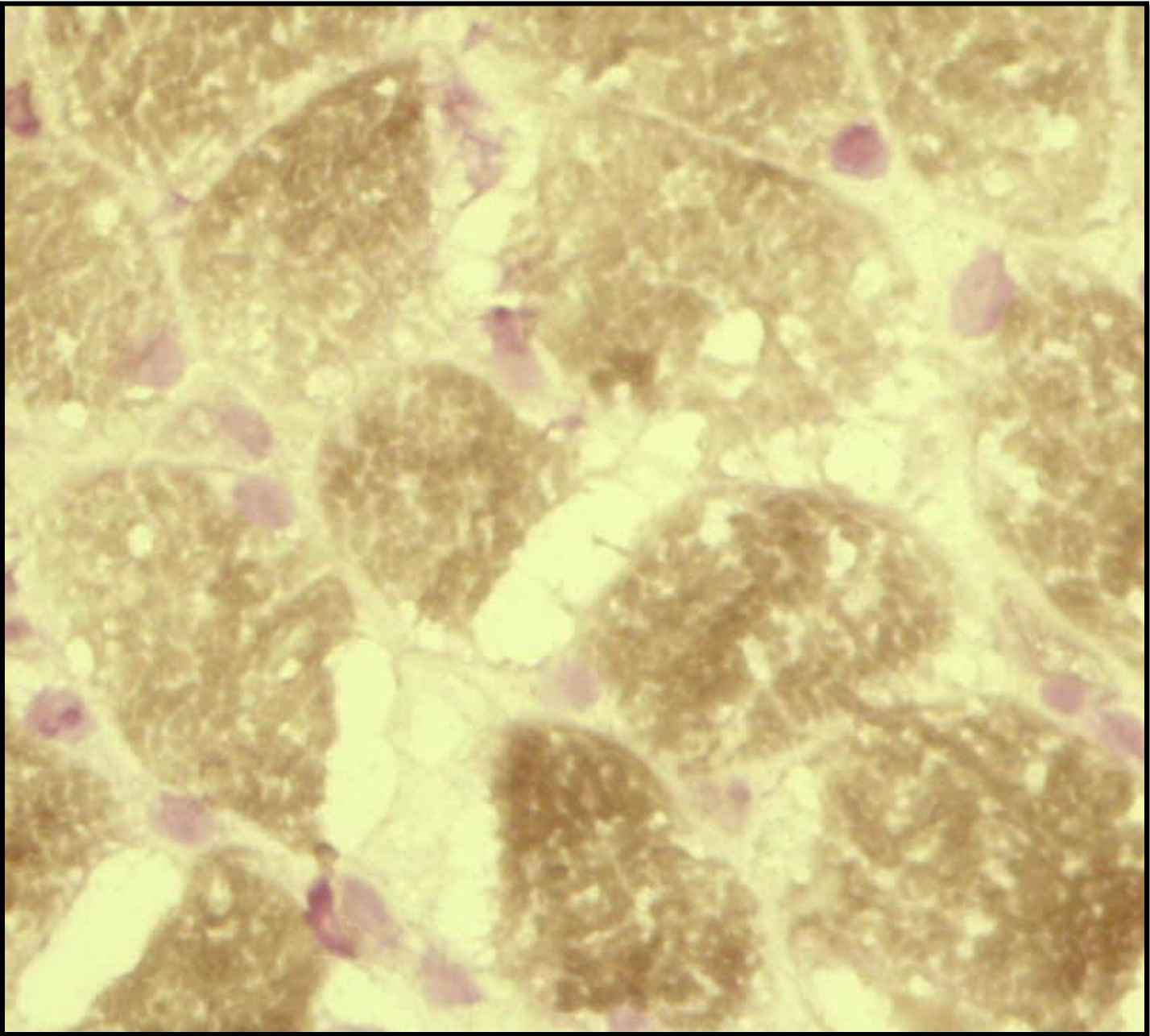
- 10 aylık kız bebek
- C/S ile 34 haftalık 2610 g doğmuş
- 1-2 ay önce yere basmadığı farkedilmiş
- EMG:normal
- Nöbet yok
- Prenatal-natal özgeçmişte özellik yok
- Postnatal: DKÇ (+)
- 11 yaşındaki kız kardeşte skolyoz var, merdiven çıkarken zorlanıyor
- CK: 93

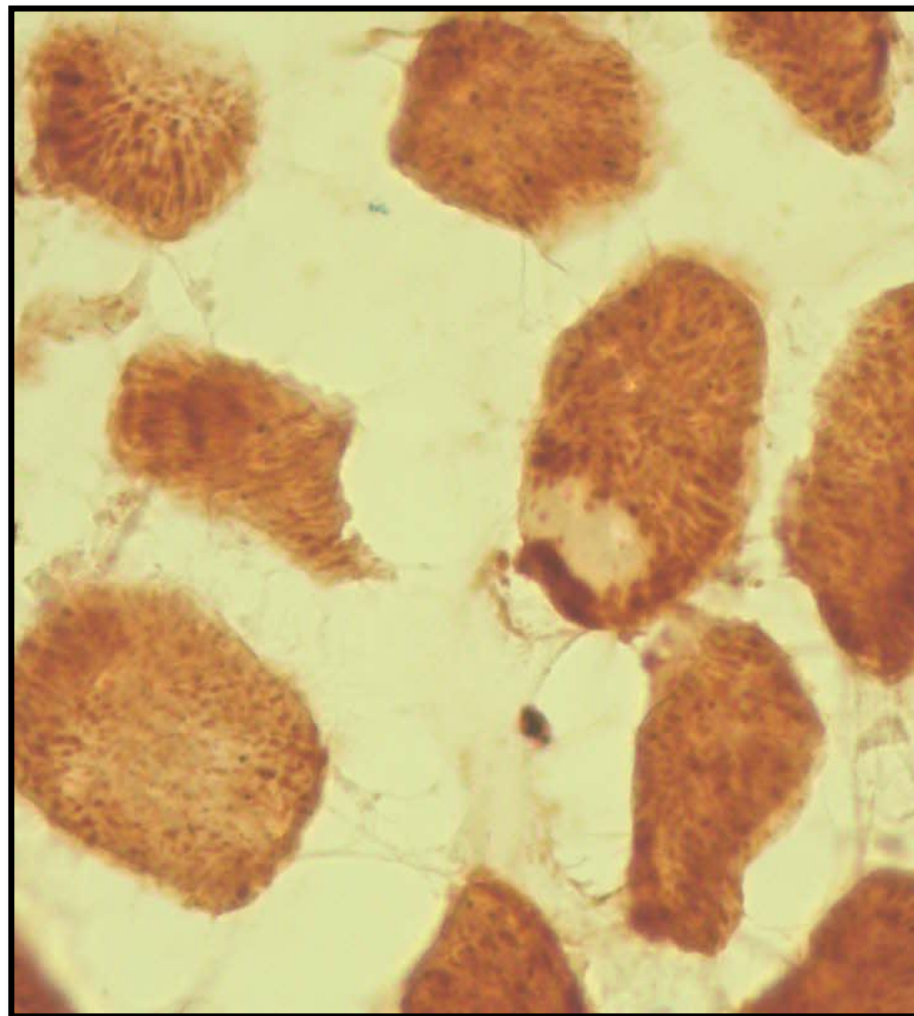
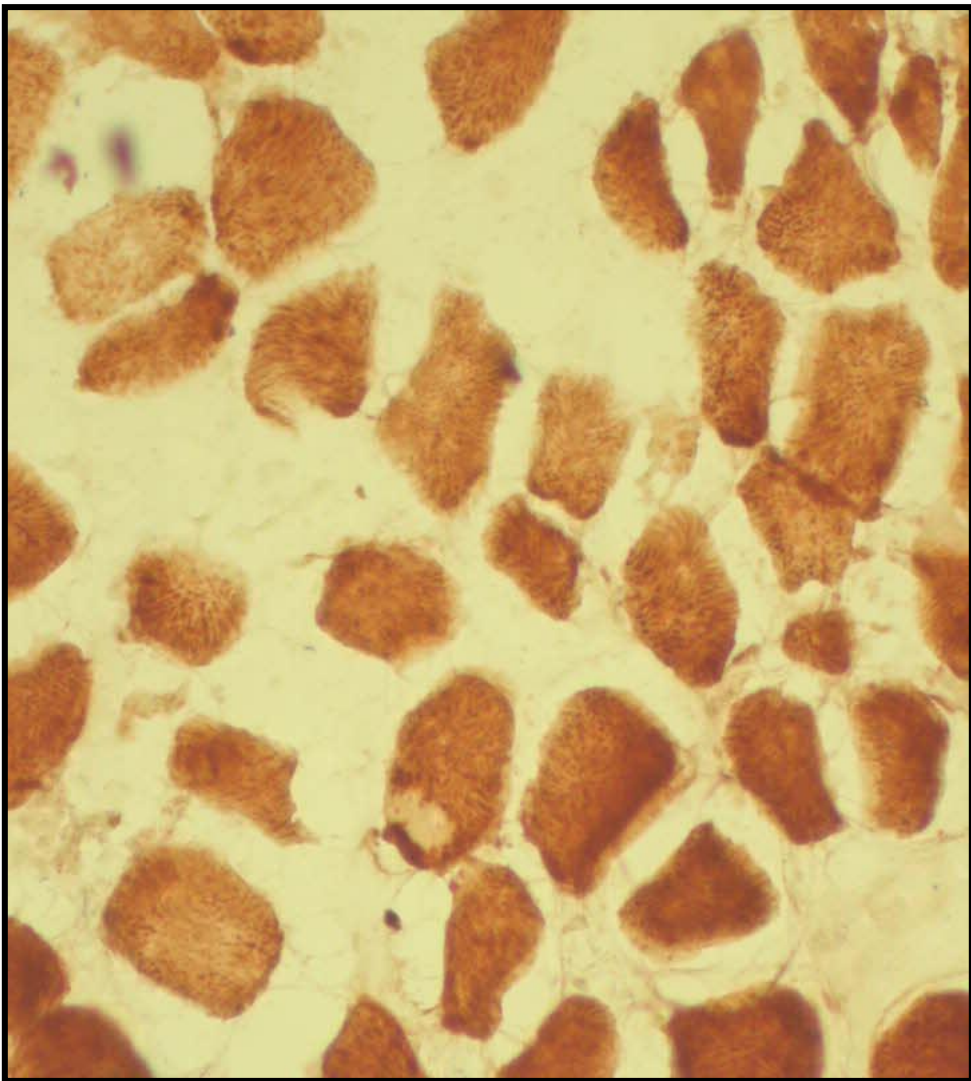


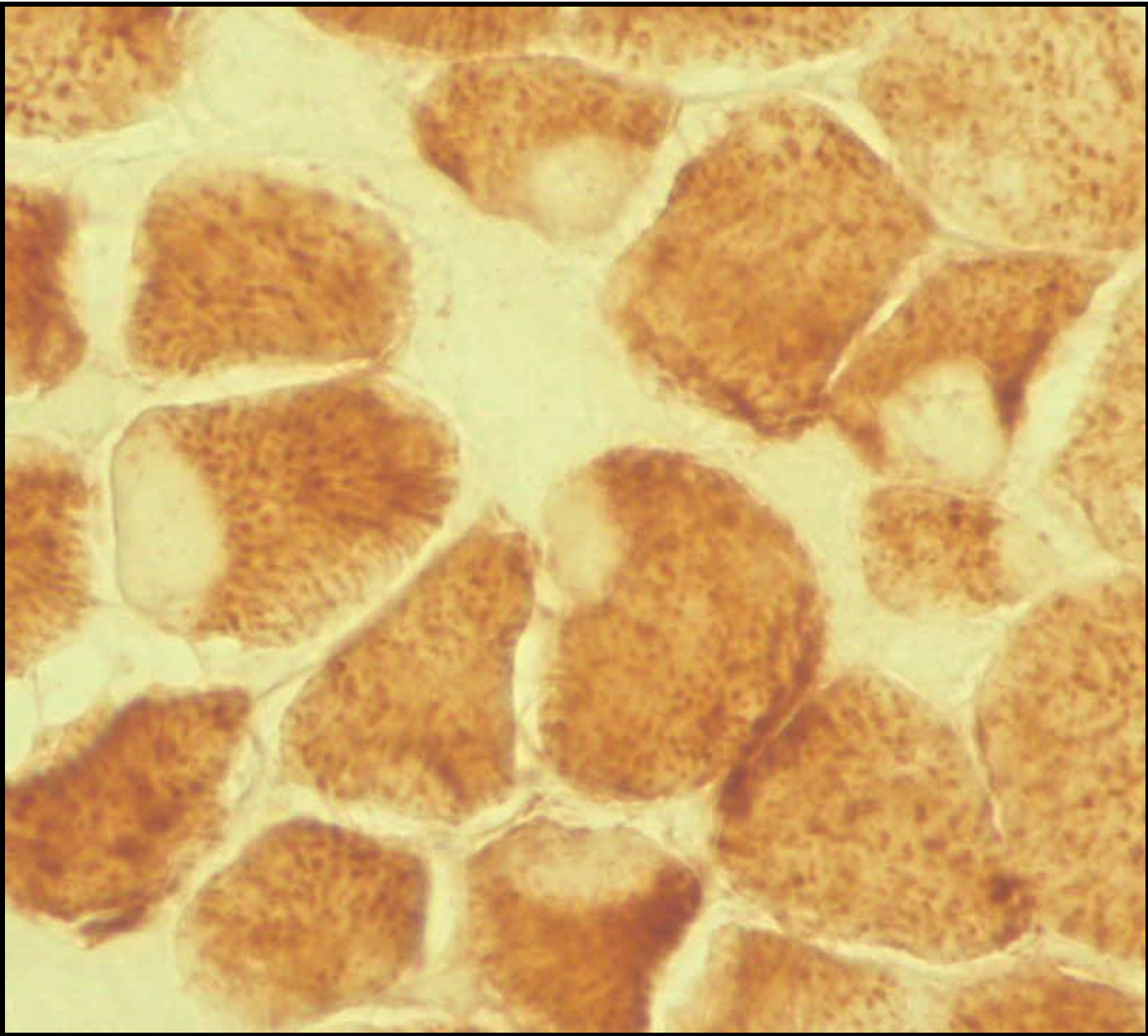












Tanı: Myopatik değişiklikler gösteren kas bx; konjenital myopati (core myopatisi) ile uyumlu

- Gomori trikromda RRF sebebi: kas dokusunun serum fizyolojik dolu kavanoz içinde gönderilmesine bağlı artefakt

