



NÖROJENİK MYOPATİLER

Doç.Dr. A. Gülden Diniz



Kas hastalıkları;

- primer myopatik hastalıklar
 - nöro-muskuler kavşak hastalıkları ve
 - nörojenik atrofi
- olmak üzere **3 büyük grupta** toplanır.

Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Primer kas hastalıklarında;

- Genellikle myofiber incinme bulguları daha belirgindir.
- Nörojenik hastalıkta son döneme dek kas hücresinin internal arşitektüründe değişiklik olmaz ve enine çizgilenmeler korunur.
- Ancak bazen bulgular o denli benzer olur ki; klinik bilgi, EMG bulguları, enzim düzeyleri benzeri veriler olmadan ayırıcı tanı yapılamaz.



Primer myopatik hastalıkta;

- **Proksimal kasları** etkileyen güçsüzlük yakınması ön plandadır.
- İnflamatuvar ve metabolik myopatilerde ağrı ve klinik bulguların şiddetinde dalgalanma vardır.
- Refleksler göreceli olarak korunmuştur.
- Duyusal bozukluk yoktur.





- Nöromuskuler kavşak hastalıkları tanısı için nadiren kas biyopsisine gerek duyulduğundan; histopatolojik incelemede öncelikle gereken, hastalığın **primer kas hastalığı** ya da **nörojenik atrofi** olduğunu ayırt etmektir.



- Egzersizle artıp, istirahatle düzelen güçsüzlük genellikle **nöromuskuler kavşak hastalıklarında** görülür.
- En sık görülen **myastenia gravistir** ve genellikle biyopsi yapılmaz.
- Kas biyopsisinde sadece tip2 atrofisi gözlenebilir.

Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



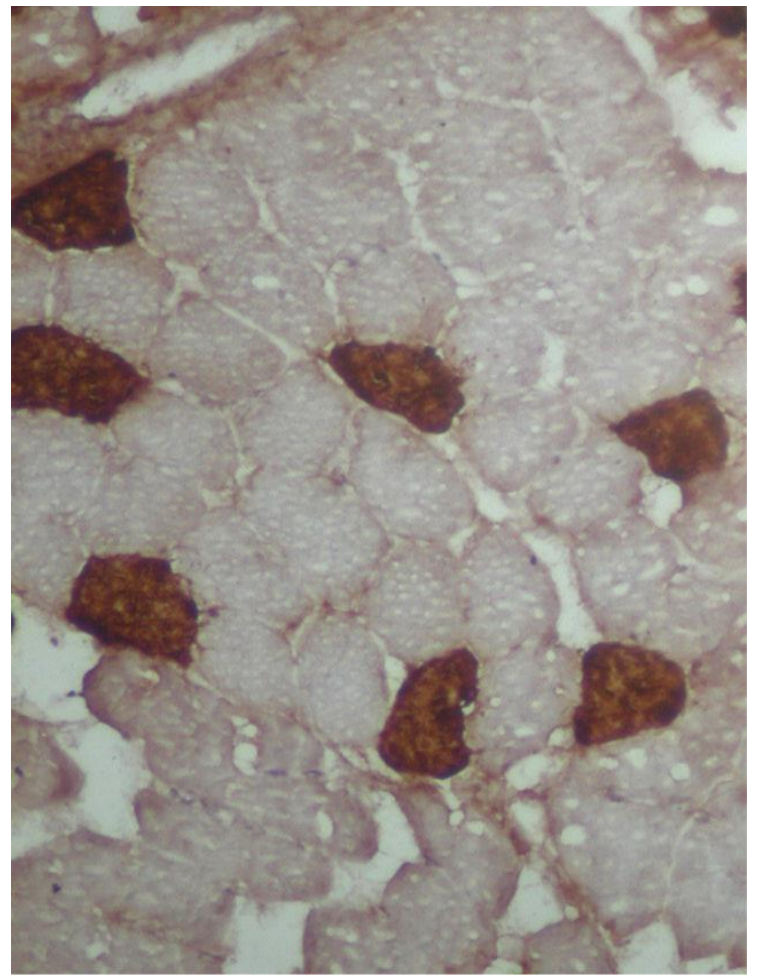
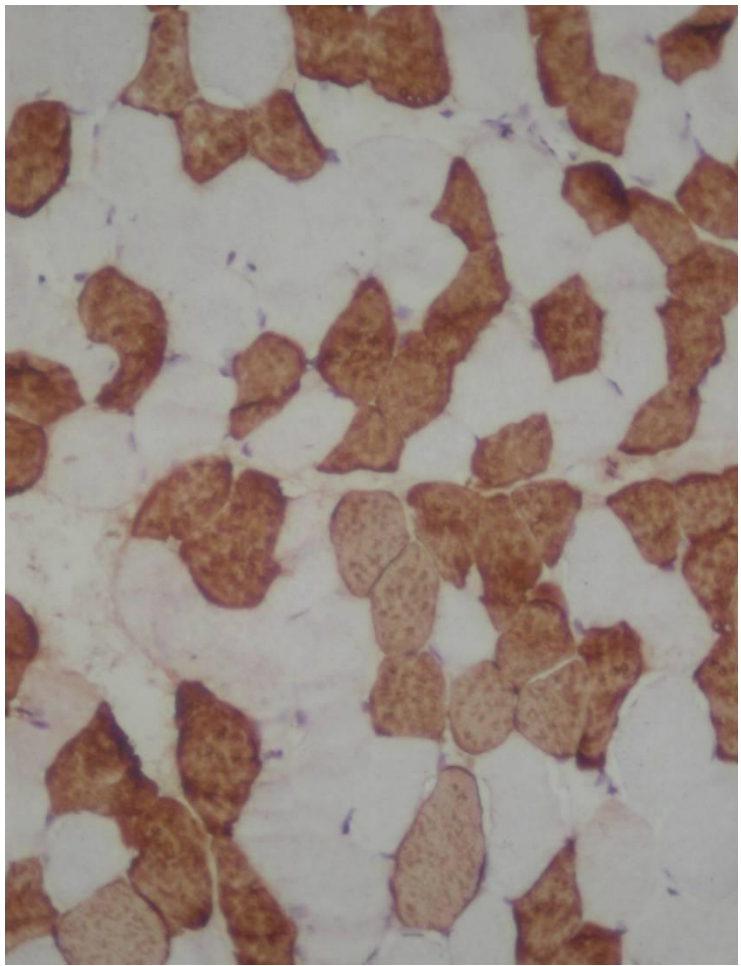
Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



16.11.2011



Periferel nöropatilerin klinik bulguları ;

- Özellikle **distal kasları** tutan güç kaybı
- Demyelinizan nöropatilerde daha sık olmak üzere reflekslerde belirgin azalma
- Motor nöronun anormal uyarılmasına bağlı fasikülasyonlar
- Sensoryal ve somatik bozuklukların varlığıdır.



Nörojenik- myojenik hastalık ayırıcı tanısının zor olduğu durumlar;

- Myotonik distrofi, inklüzyon body myoziti ve Welander distal myopatisi beklendiği gibi proksimal kasları değil distal kasları tutar.
- Diabetik amyotrofi ve motor nöron hastalığı proksimal tutulum yapar.
- Bazı hastalarda ise kombine nöropatik-myopatik patoloji saptanabilir. Örneğin diabetik nöropati veya kemoreterapiye sekonder nöropatiye inflamatuvar myopati eşlik edebilir.



İnflamatuvar kas hastalıklarında, nörojenik myopati bulguları saptanma nedenleri

- Hasta kas innervasyonunu yitirebilir,
- inflamatuvar süreç komşu sinirleri etkileyebilir
- Hem sinir hem de kasları tutan inflamatuvar olay söz konusudur.

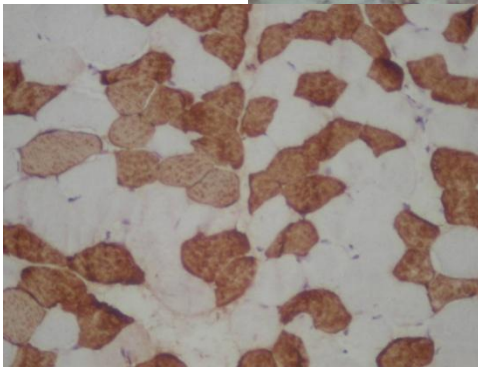
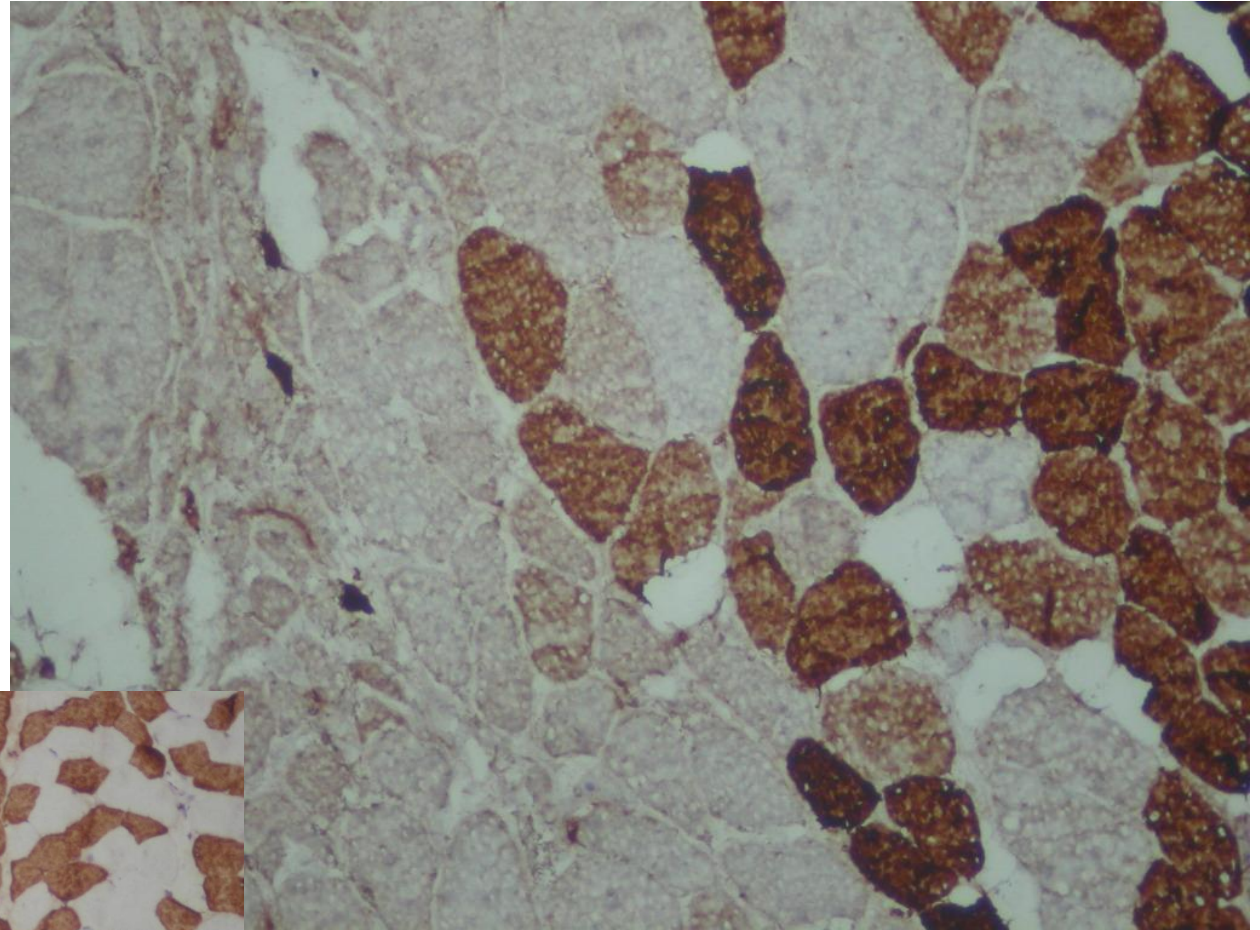


Nörojenik myopatilerde kas biyopsisinde şu bulgular gözlenir:

- **Fiber tip gruplaşması** nörojenik myopatilerin tipik bulgusudur. Denervasyon sonrası normal dama tahtası görünümünü yitiren fiberler yeni bir motor nörondan innerve olduklarında hepsi aynı özelliğe sahip olur. Bu özelliği saptayabilmek için farklı pH'larda ATPaz enzim boyası yapmak ya da İHK'sal olarak fast myozin boyaması yapmak gerekir.



Fiber tip gruplaşması (myozin heavy chain fast boyama)



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi

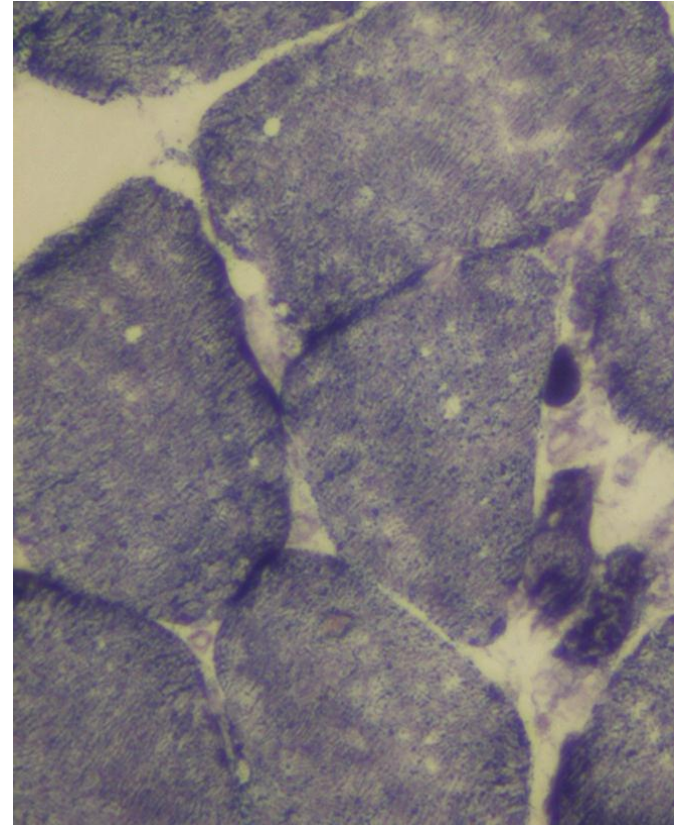
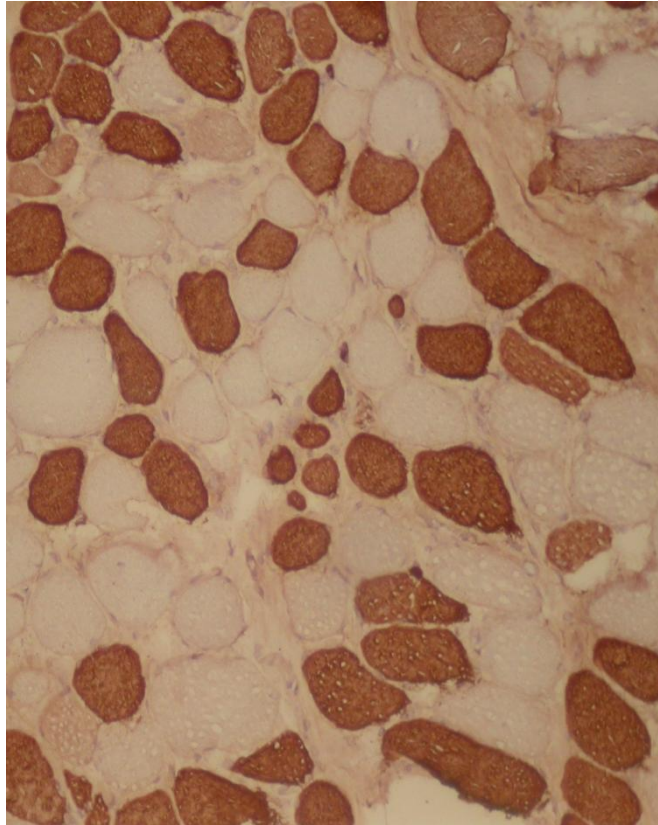


Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



16.11.2011

- **Grup atrofisi**, denervasyona bağlı atrofiye uğramış kas liflerinin gruplaşması şeklinde kendini gösterir. HE boyamada da rahatlıkla seçilir.



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi



Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi

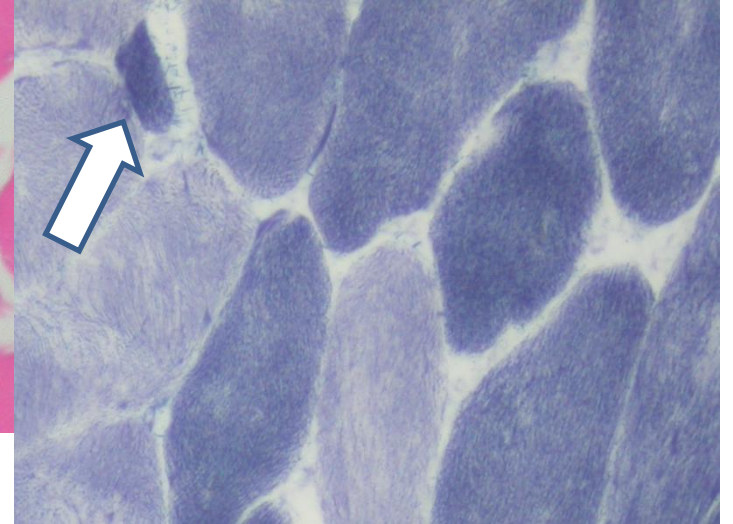
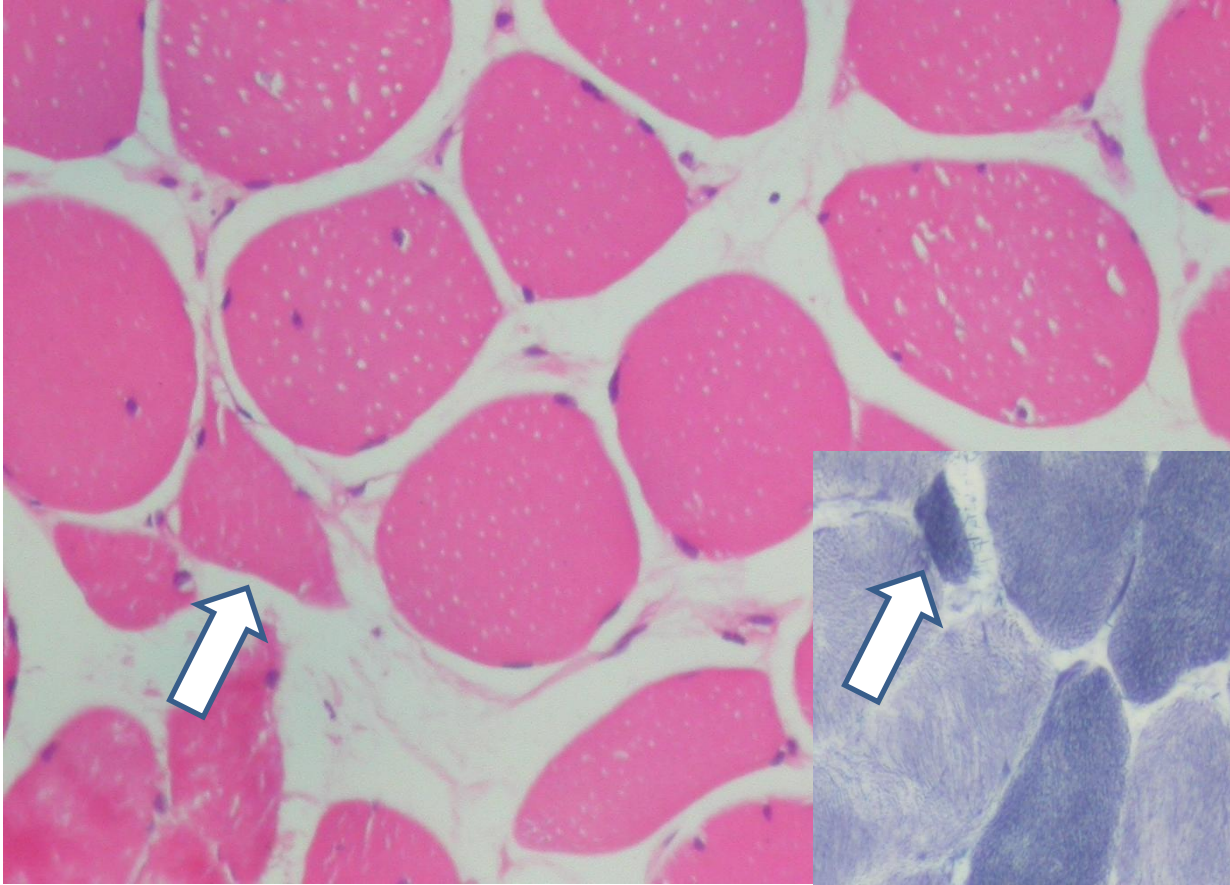


Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi

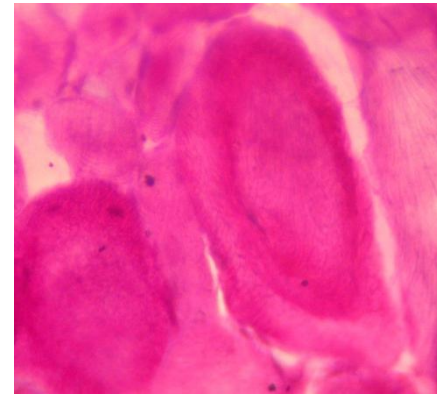
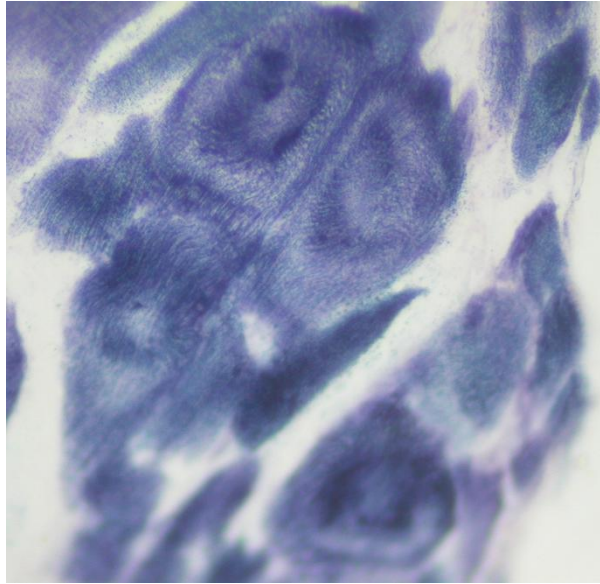


- Atrofik myofiberlerin yanı sıra iri kas liflerinin varlığı, dikkat çekici myofiber boyut ve şekil farklılaşması ile küçük ve büyük hücre gruplarından oluşan atrofik kümelerin varlığı nörojenik myopati için patognomoniktir.
- Nedeni tüm motor nöronların eş zamanlı olarak tutulmamasıdır. Tutulmayan sinir tarafından innerve edilen kas lifleri normal boyutunu korumakta, hatta kompensatuvar hipertrofi göstermektedir.

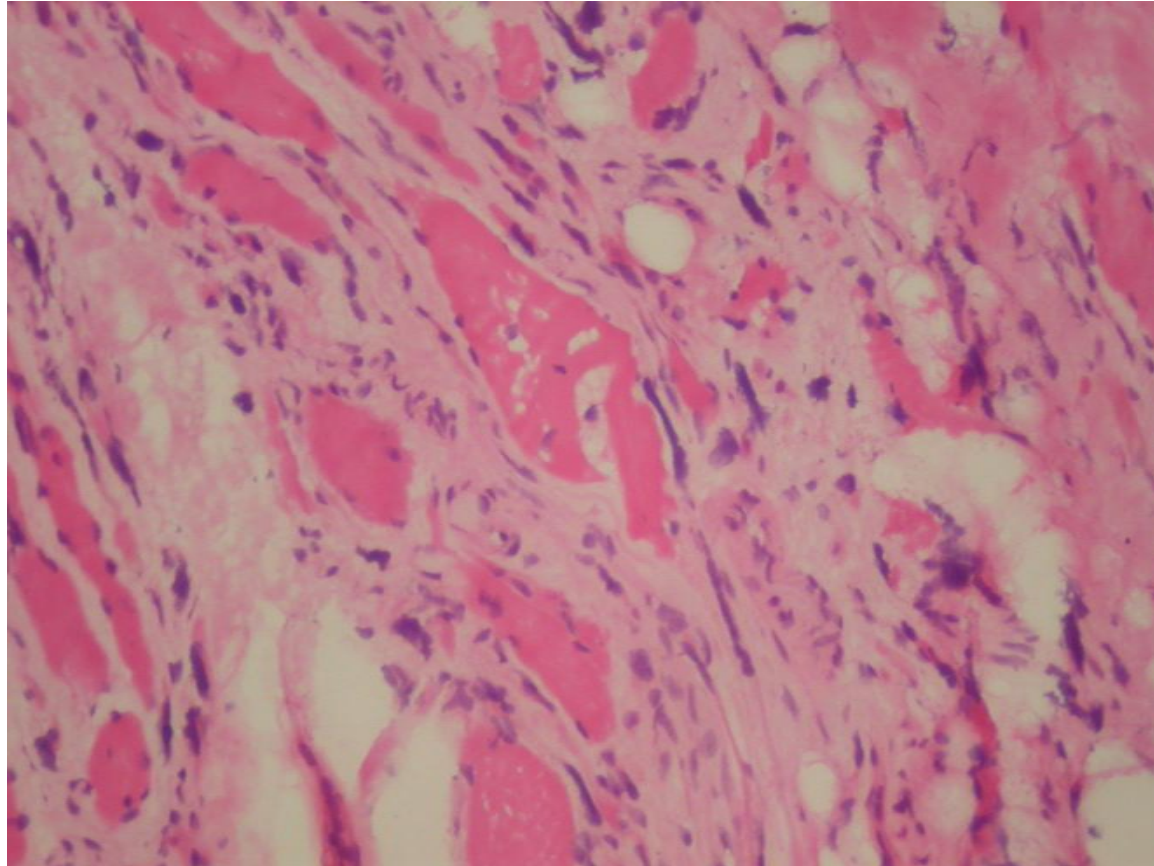
- **Angüle atrofik myofiberler**, NADH-TR gibi oksidatif enzim boyamalarında tip1 fiber özelliğinde (koyu renkli) boyanırlar. Ancak ATPaz veya fast myozin boyamada bunların gerçek tipi elirlenebilir.



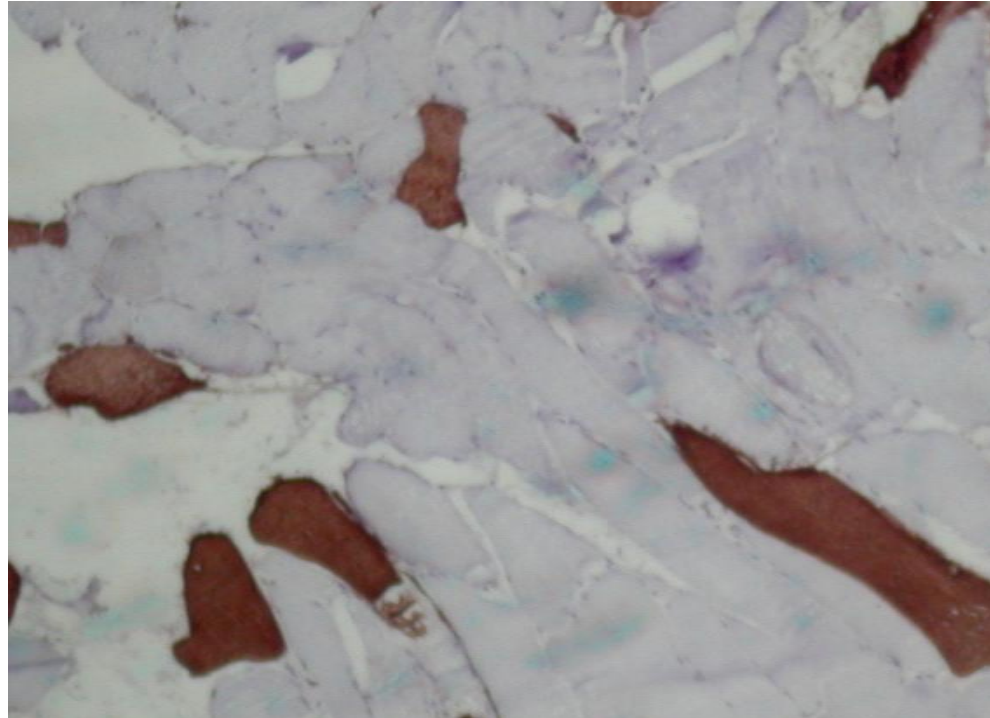
- **Target (hedef) fiberler**, NADH-TR enzim boyamayla saptanır ve hayvan deneyleri bu görünümün denervasyondan çok re-innervasyon sırasında oluştuğunu ortaya koymuştur.



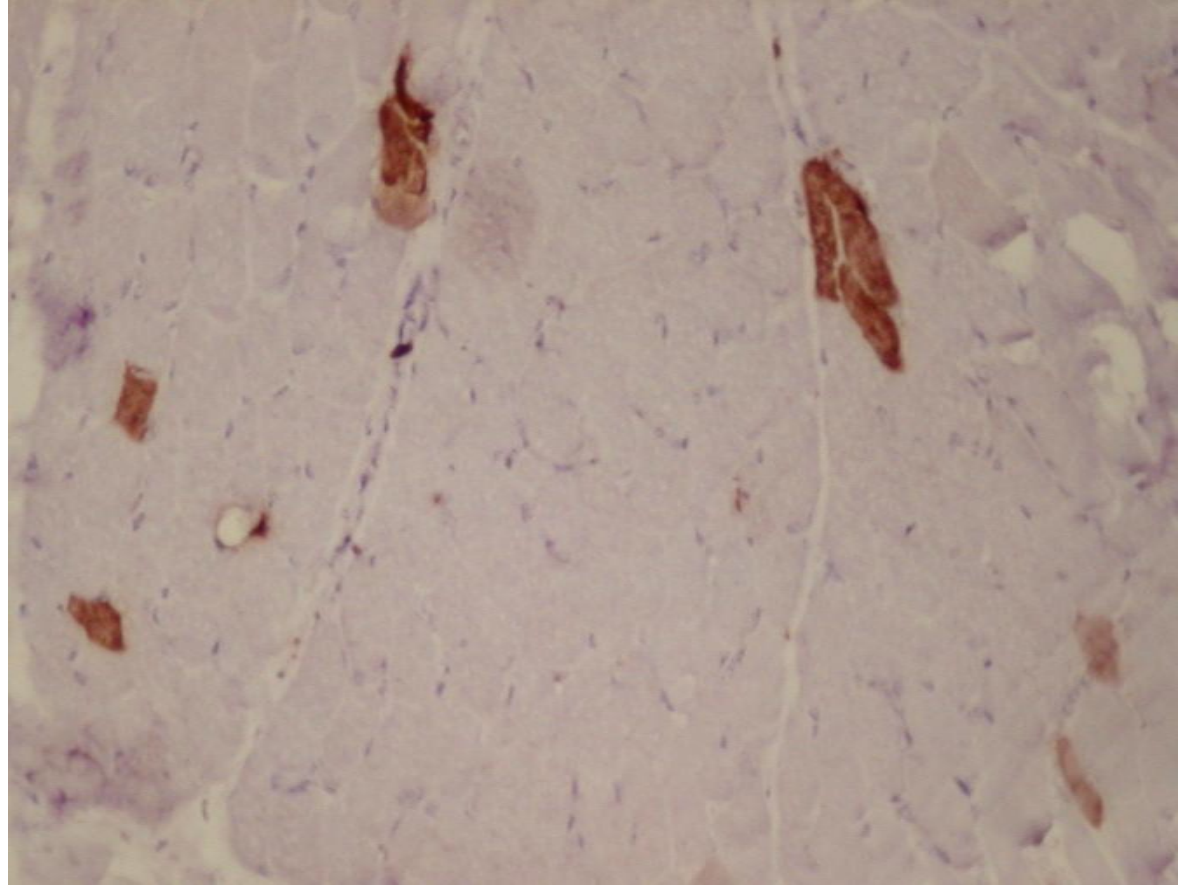
- Parafin bloklardan yapılan kesitlerin HE boyalı incelemesinde iri hematoksifilik cisimcikler halinde atrofik fiberlerden kaynaklanan nükleer kümelenmeler izlenir.



- Denervasyon halinde Tip2 myofiberlerin daha çabuk etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenle erken dönemde tıpkı nöro-muskuler kavĐak hastalıkları gibi tip 2 atrofisi tek bulgu olabilir.



- Atrofik angule fiberler, immatür patolojik fiber belirleyicisi neonatal myozinle (MHC-neonatal) pozitif boyanırlar.





- **Nöronal nitrik oksit sentazın (nNOS)** normalde sarkolemmada bulunduğu, **nöral hücre adhezyon molekülünün (N-CAM)** ise normalde sadece nöromuskuler kavşak bölgesindeki kas liflerinde gözleendiği saptanmıştır.
- Denervasyonda nNOS'ın ekspresyon kaybı, N-CAM'nün ise rejenerere immatür myofiberlerde sarkolemmal olarak gözlenmeye başlamasının nörojenik myopatilerin ayırıcı tanısında yararlı olduğu bildirilmektedir.



- Travmatik, inflamatuvar veya myelin kaybına bağlı nörojenik kökenli hastalıklarda; klinik ve elektrofizyolojik çalışmalarla tanı konduğu için genellikle kas biyopsisi gönderilmez. Ayırıcı tanıda sinir biyopsisi önceliklidir.
- Biyopsi genellikle sural sinirden alınır.
- Genellikle nöral biyopsiyle eş zamanlı olarak kas biyopsisi de yapılması uygundur.
- Nöral biyopsilerde öncelikle **yangının olup olmadığı** ve **myelinizasyonun durumu** incelenir. Ayrıca **amiloid varlığı**, **DİF ile birikim** ya da **aksonal değişiklikler** benzeri patolojiler saptanır.



- Kas biyopsisinin tercih edildiği en kalabalık hastalık grubu **spinal muskuler atrofilerdir (SMA)**.
- Klinik bulgular da temelde benzer olup; daha çok alt ekstremitayı ve proksimal kasları simetrik olarak etkileyen güçsüzlük temel bulgudur. En şiddetli formu **hipotonik infant** olarak karşımıza gelebilir.
- Tüm formlarında EMG nöropatiktir, CPK normal veya hafif yükselmiş bulunur.



- SMA yalnızca motor nöronları etkiler. Bu nedenle SMA terimi spinal korddaki motor nöron kaybına bağlı kas atrofisini anlatır.
- Öte yandan; motor denervasyon yanı sıra duysal sinir denervasyonunun da eşlik ettiği **Charcot-Marie-Tooth** or **herediter motor ve sensoryal nöropati (HMSN)** önemli 2 farklı nöropatik hastalıktır.
- Bunlarda kas biyopsisinde erişkin denervasyon bulguları gözlenir.

Spinal Muskular Distrofi;

- 10 bin doğumda 1 ortaya çıkar.
- Spinal kord ve kranial sinir nükleuslarının ön boynuz hücrelerindeki dejenerasyona bağlı gelişen, ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterize bir hastalıktır.
- Otozomal resesif kalıtımlıdır.





- SMN genleri 5. kromozomun uzun kolunda (5q13) lokalizedir. Hastaların %95-98'inde SMN1 geninin 7 ve 8. ekzonunda homozigot delesyonlar gözlenir. Daha küçük bir kısmında (%2-5) ise heterozigot delesyon veya nokta mutasyonlar saptanır. Sentromerik SMN2 geni ise fenotip ile ilişkili olup 3 veya daha fazla SMN2 kopyasının varlığı daha ılımlı fenotip ile ilişkilidir.
- Güncel terapötik çalışmalar sentromerik SMN2'yi hedeflemektedir.

SMA'nin 3 tipi vardır

- **Tip1 SMA (Werdnig- Hoffmann Hastalığı);** erken (in-utero veya infantil dönemde) başlayan ve en ağır seyirli formudur.
- Hipotonik infant tablosu oluşturur. Diyafram korunmuştur.
- İnterkostal kasların tutulumu nedeniyle solunum güçlüğü vardır ve hastalar genellikle 1 yaşından önce ölürlür.

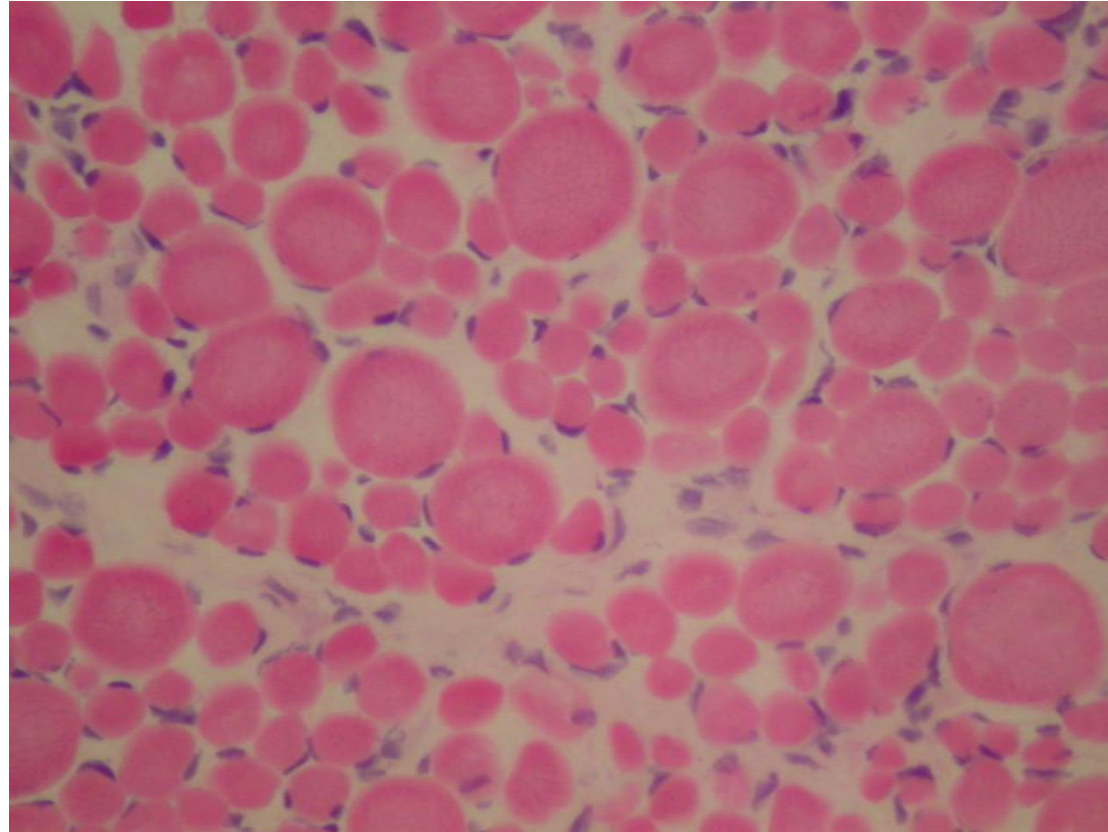




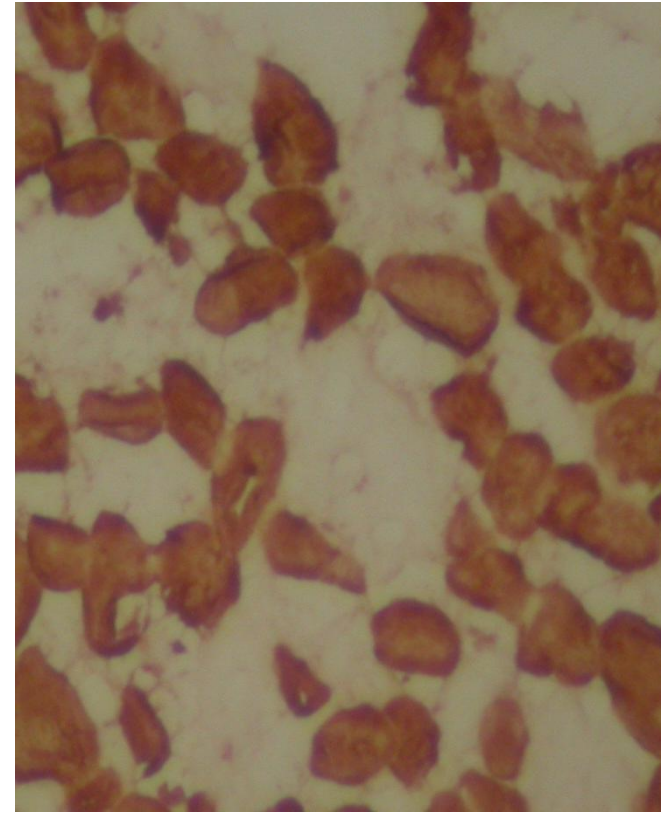
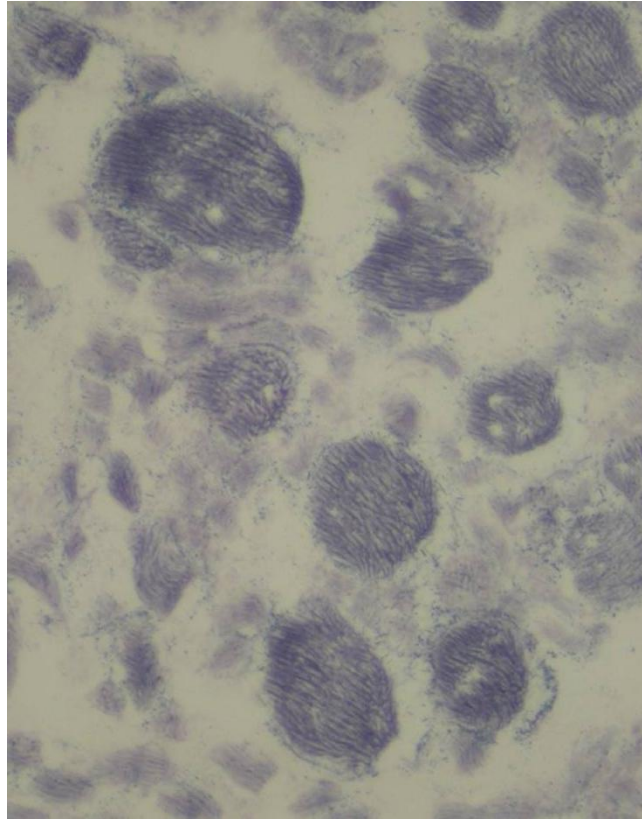
- **Tip2 SMA (intermediyer tip);** ara formudur. Genellikle 1 yaş civarında bulgu verir. Skolyoz ve respiratuvar problemler eşlik eder. Hastalar oturabilir ancak yürüyemezler. Prognoz değişkendir.
- **Tip 3 SMA (Kugelberg Welander Hastalığı)** en hafif formu olup, 2 yaşından önce bulgu yoktur. Çocukluk çağı, adolesans hatta erişkin çağda başlayan proksimal güçsüzlük tipiktir. Klinik bulgular LGMD'ler ile karışabilir.

SMA'de biyopsi bulguları

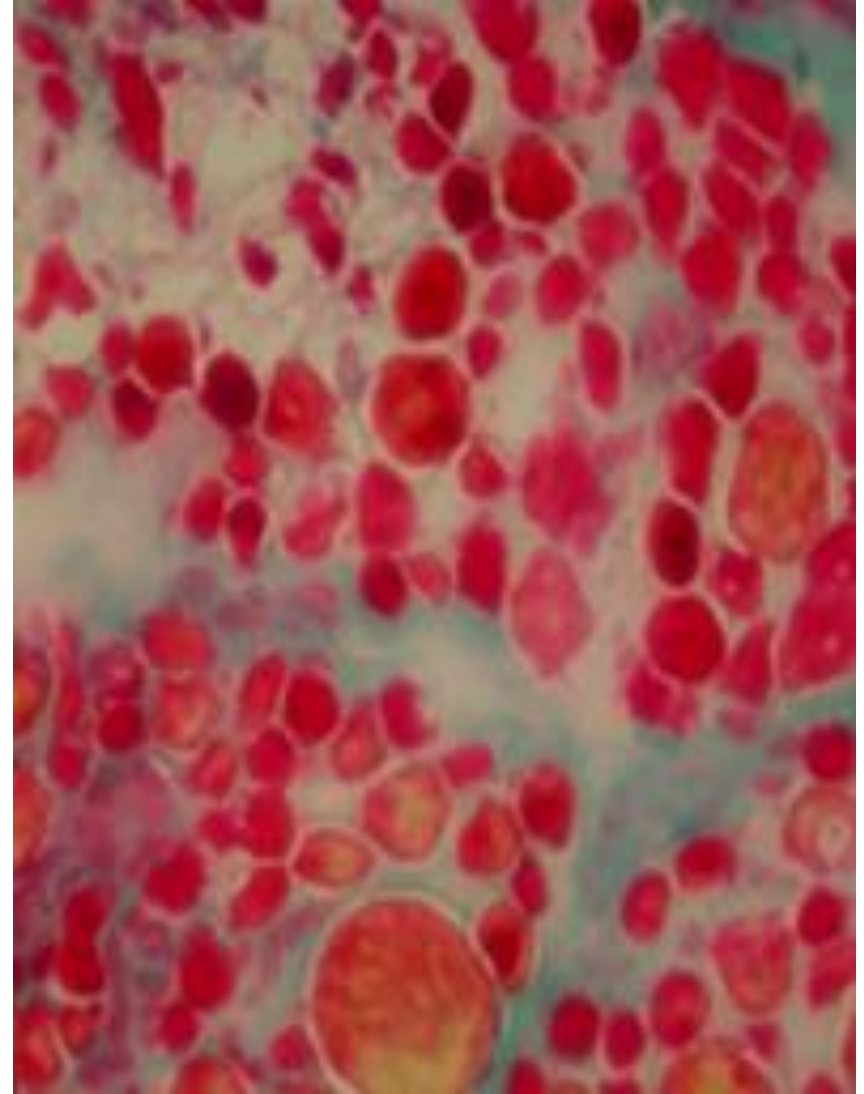
- Kas biyopsisinde atrofik myofiber grupları tipik olarak izlenir. Fakat ALS benzeri diğer nörojenik atrofi formlarından en önemli farkı atrofik fiberlerin angüle değil yuvarlak oluşudur.



- ATPaz veya fast myozin boyamada bu atrofik fiberlerin tip1 ya da tip2 özelliğinde olabildiği, oysa arada bulunan çok iri fiberlerin şaşmaz şekilde tip1 myofiber özelliği gösterdiği saptanır.



- Fasiküller arası polimorfizm SMA'nın bir özelliğidir. Bazı fasiküller tümüyle atrofik, bazıları tümüyle normal, bazıları ise karma olabilir. Grup atrofisi denebilecek bu görünüm Tip1 SMA'de çok belirgin olmayabilir.
- Erişkin tipe doğru kaydıkça histopatoloji kronik denervasyona daha çok benzer.

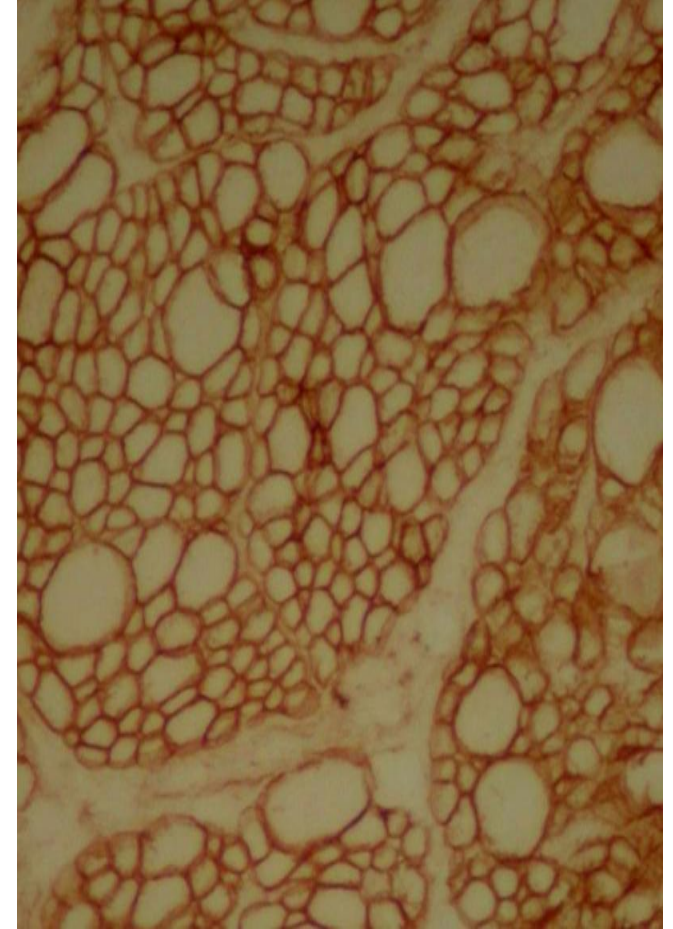




- Yine Tip1 olanında uzun süreli denervasyon bulguları olan target fiber, grup atrofi, angulasyon benzeri bulgular hemen hiç gözlenmez. Oysa tip3 SMA'da bulunabilir.
- Diğer nörojenik myopatilerde olduğu gibi; myopatik değişiklikler gözlenmez.

Atozomal resesif distal SMA veya respiratuvar distres'in eşlik ettiği SMA (SMARD)

- SMA'nin bir formu olarak kabul edilir.
- İU gelişme geriliği, prematüre doğum, ayak deformitesi, diafragmanın zayıflığından kaynaklanan **paradoksik nefes alma paterni** ile karakterizedir.
- **11q13.3 lokusundaki IGHMBP2 gen defektine** bağlı gelişir.
- Kas biyopsi bulguları Tip I SMA benzeridir.



Ben de biliyorum
yanlış yerde
durduğunu
ama sıkıyorsa
sen söyle !

TEŞEKKÜR

İLGİNİZ

İÇİN

EDERİM