

Kocher-Debre-Semelaigne sendromu: Bir olgu sunumu

Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: A case report

Sultan AYDIN¹, Aycan ÜNALP², Gülден DİNİZ³, Ceyhun DİZDARER⁴, Nurettin ÜNAL⁵

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, İzmir

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir

³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

⁴Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Bölümü, İzmir

⁵Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET

Konjenital veya kazanılmış hipotiroidi ile birlikte olan miyopati ve kas psödohipertrofisi Kocher-Debre-Semelaigne sendromu olarak adlandırılmaktadır. Kocher-Debre-Semelaigne sendromu ender olarak görülmektedir. Simetrik proksimal kas güçsüzlüğünün eşlik ettiği polimiyozit, psödohipertrofi, kas rijitesi, kas kasılması, egzersiz intoleransı, miksödem, kısa boy, kretinizm gibi farklı nöromusküler bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Hipotiroidi tanısı geç konan ve tedavisini düzenli kullanmayan, izlemede merdiven çıkmada, yürümede güçlük yakınmaları olan 5 yaşındaki kız olgunun alt ekstremitelerde bilateral gastrocnemius ve kuadriseps kaslarında hipertrofi olması, CK yüksekliği ve derin tendon reflekslerinin hipoaktif olması şeklinde miyopati bulgularının olması nedeniyle Kocher-Debre-Semelaigne sendromu düşünülmüştür. Hipotiroidiye bağlı kas psödohipertrofisinin olduğu olgularda bu sendromun gözden kaçırılmaması gerektiği vurgulanmak istendi.

Anahtar kelimeler: Çocuk, miyopati, hipotiroidi, psödohipertrofi

ABSTRACT

Myopathy and pseudohypertrophy of muscles accompanied by acquired or congenital hypothyroidism is called Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome is a rare disorder which is often presented by symmetrical proximal muscle weakness, accompanied by polymyositis, pseudohypertrophy in muscles, muscle rigidity, involuntary muscle contractions, exercise intolerance, myxedema, failure to thrive and neuromuscular findings like cretinism. In this case report, we present a 5-year-old girl with delayed diagnosis of hypothyroidism and poor compliance to treatment. We suspected Kocher-Debre-Semelaigne syndrome when she developed difficulty in climbing stairs and walking. She had bilateral pseudohypertrophy of gastrocnemius and quadriceps muscles of the lower extremities, elevation in serum creatine kinase levels and physical examination findings relevant with myopathy as hypoactive deep tendon reflexes. It was emphasized that this syndrome should not be overlooked in cases with pseudohypertrophy due to hypothyroidism.

Key words: Child, myopathy, hypothyroidism, pseudohypertrophy

Alındığı tarih: 01.07.2012

Kabul tarihi: 28.08.2012

Yazışma adresi: Ass. Dr. Sultan Aydın, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 35320-İzmir
e-mail: sultanaydin@hotmail.com

GİRİŞ

Konjenital veya kazanılmış hipotiroidizm proksimal kaslarda güçsüzlük ve hipotoni oluşturmaktadır

(¹). Kas-iskelet sistem bulguları hipotiroidili olguların

ilk başvuru yakınmalarından olabilir. Hipotiroidiye bağlı miyopati, proksimal kas güçsüzlüğü, hipotoni, halsizlik, hareketlerde yavaşlama, derin tendon reflekslerinde azalma, hafif egzersizle başlayan kas ağrıları, miksödem ve kas krampları ile karakterize-

dir ⁽¹⁻³⁾. En karakteristik durum kas erimesi ise ender olarak generalize kas psödohipertrofi ile karşılanmaktadır. Bu tablo Kocher-Debre-Semelaigne (KDS) sendromu olarak adlandırılmaktadır. Kas psödohipertrofisi çocukta “herkül” görünümü olarak karşımıza çıkmaktadır ⁽⁴⁾. Kas hipertrofisinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, hipotiroidizmin şiddeti, süresi ve hipotiroidi tedavisinin düzensiz kullanılması ile ilişkilendirilmektedir ^(5,6). Hipotiroidi miyopatisinde serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyi yüksektir ve tiroid replasman tedavisi sonrasında normale dönmektedir. Kas biyopsisi materyalinde kas lifi nekrozu ve miyopatik değişiklikler görülmektedir ⁽⁷⁾. Yürümeye geç başlayan, konuşması olmayan nöromotor gelişim geriliği nedeniyle bakılan tiroid fonksiyon testlerinde hipotiroidi tanısı geç konulan, izlemde yürümede ve merdiven çıkarken zorlanması olan 5 yaşındaki kız olgunun yapılan fizik muayenesinde herkül görünümü ve alt ekstremitelerinde psödohipertrofisi olması, CK değerlerinin yüksek olması nedenleriyle KDS sendromu tanısı konulmuştur. Bu olgudan yola çıkarak ender olarak görülmekle birlikte hipotiroidi, myopati, kas hipertrofisi ve serum CK düzeyi yüksekliği olan olgularda KDS sendromunun düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

OLGU

Beş yaşında kız hasta, polikliniğimize yürümede isteksizlik, merdiven çıkmada zorluk yakınmaları ile başvurdu. Poliklinikte bakılan kas enzimlerinin yüksek olması nedeniyle miyopatisini araştırmak için servise yatırılarak tetkikleri incelendi. Olgunun daha önce yürümesinin geç olması ve konuşmasının başlamaması nedenleriyle götürüldüğü başka bir hastanede bakılan tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olması nedeniyle hipotiroidi tanısının konulduğu, L-tiroksin tedavisinin başlandığı öğrenildi. Özgeçmişinden 36 haftalıkken normal spontan vajinal yolla 2.600 g doğduğu, hipoksik doğum öyküsü olmadığı, yenidoğan sarılığı nedeniyle 1 hafta hastanede yatarak fototerapi tedavisi aldığı, anne-baba

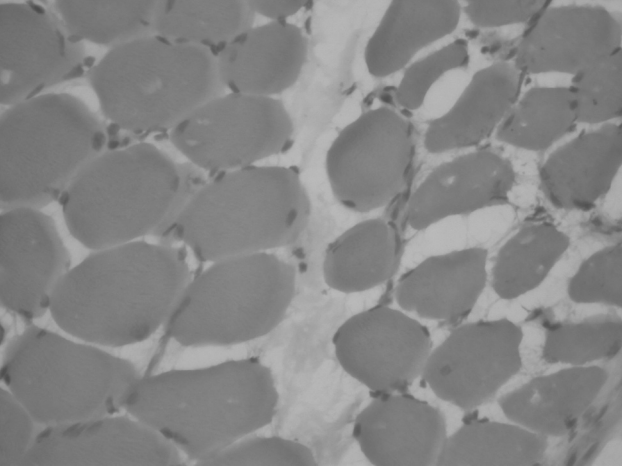
arasında akraba evliliği olmadığı, ailede tiroid hastalığı ve diğer kronik bir hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi. Gelişim basamaklarının yaştlarının gerisinde olduğu, 11. ayda destekli oturmaya, iki yaşında yürümeye başladığı, hâlâ konuşmasının olmadığı



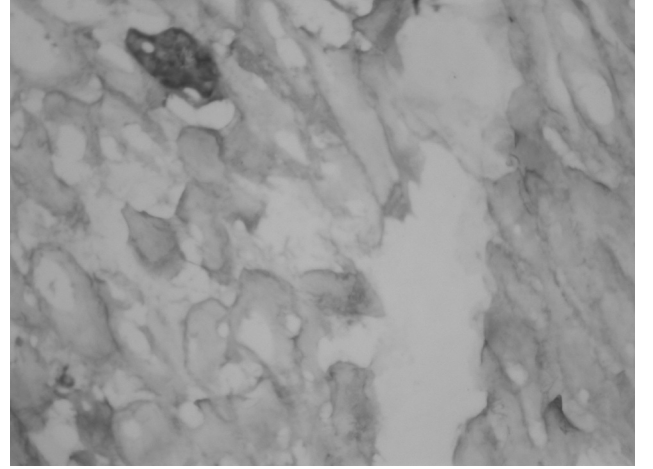
Resim 1. Olgunun genel görünümü ve belirgin kuadriseps hipertrofisi.



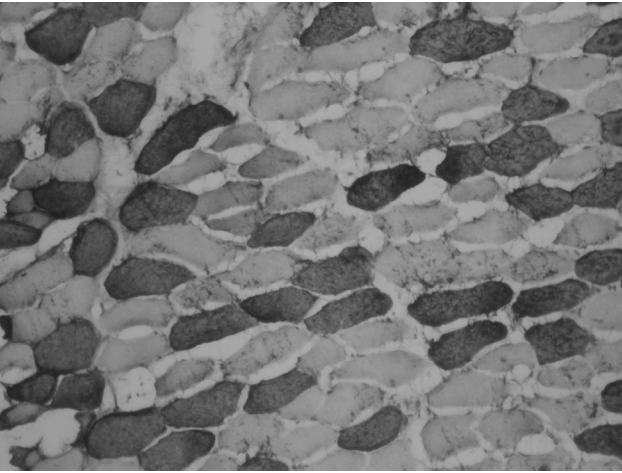
Resim 2. Gastroknemius kaslarında belirgin hipertrofi.



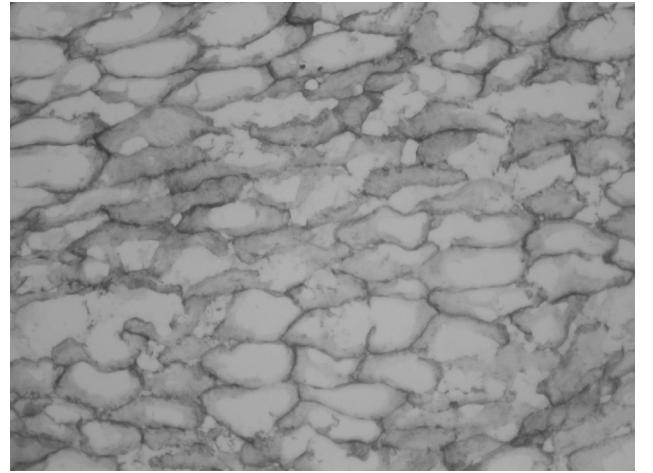
Resim 3. Hafif myofiber boyut ve şekil farkı (HEEx400).



Resim 4. Neonatal myozinle az sayıda immatür fiber varlığı (DABx200).



Resim 5. Fast myozin ile tip 2 myofiber oranında azalma (DABx100).



Resim 6. Sarkolemmal distrofin varlığı (DABx100).

öğrenildi. Yapılan fizik muayenede vücut ağırlığı 19,5 kg (50-75 P), boy 114 cm (50-75 P), TA 100/70 mmHg, nabız 112/dk., solunum sayısı 21/dk. idi. Olguda ilk olarak alt ekstremitelerde bilateral gastroknemius ve kuadriseps kaslarında hipertrofinin olduğu dikkati çekti (Resim 1-2). Özellikle dorsal omuz ve sırt kaslarının kız çocuklarında alışılmadık şekilde hipertrofik ve herkül görünümünde idi. Yürümede güçlük, isteksizlik tarifleyen olgunun alt ekstremitte kas gücü 3/5 olarak saptandı. Derin tendon reflekslerinde azalma gözlemlendi. Nöromotor gelişme geriliği olduğu saptandı. Büyüme geriliği saptanmadı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde uygun

dozda L-tiroksin kullanırken bakılan tiroid hormonları TSH:5,53 (0,50-6,50) mU/ml, serbest T4:1,49 (N:0,85-1,75) ng/l serbest T3:4,56 (N:2,41-550) pg/ml saptandı. Biyokimyasal analizlerinde CPK: 6013 IU/L (N:22-200), CK-MB: 158 IU/L (N:0-24) olarak kas enzimleri özellikle serum CK belirgin artmış bulundu. LDH: 518 IU/L (N:100-250) AST:116 IU/L (N:15-50) ALT:120 IU/L (N:10-60) gibi diğer kas enzimlerinin de hafif artmış olduğu gözlemlendi. Tam kan sayımında Hb: 12,4 g/dl (N:11-16), lökosit sayısı: 9670/mm³ (N:4500-10500), Hct: %37,1 (N:35-48), trombosit: 390.000/mm³ saptandı. Çekilen EMG'de üstte ve altta incelenen kas ve sinirlerde

miyojen EMG bulguları saptandı. Olguya kas biyopsisi yapıldı. Kas biyopsinde; trikromda interstisyel dokuda hafif artış, fast myozinle tip 2 myofiber oranı hafif azalmış, neonatal myozinle postnatal 6. haftada kaybolan patolojik immatür fiberler eser sayıda saptanmıştır. PAS, d-PAS, Oil red O ve Kristal viyole ile materyal birikimi ve amiloidoz saptanmamıştır. Modifiye trikrom, NADH-TR, SDH VE COX ile myofibriler ve mitokondial patoloji saptanmamıştır. IHK'sal olarak sarkolemmal distrofin, spektrin, merozin ve sarkoglikanlar (alfa, beta, delta, gama) pozitifdir (Resim 3-6). Kas biyopsisinde sonuç olarak nonspesifik myopati bulguları ve hafif tip 2 myofiber atrofisi saptandı. Kas biopsisi yorumunda hipotiroidi durumlarında CPK artışı bildirilmektedir, hipotiroidiye bağlı kas hastalığı olarak değerlendirildi. Olgunun poliklinik kontrollerinde düzenli L-tiroksin tedavisi kullandıktan sonra CPK VE CK-MB değerlerinde anlamlı düşme saptandı.

TARTIŞMA

Kazanılmış miyopatilerin %5'i tiroid hormon eksikliğine bağlı olarak gelişmektedir (8). Uzun süreli tedavisiz kalan hipotiroidili olgularda değişik derecelerde miyopati geliştiği bilinmektedir. KDS sendromu uzun süre tedavi edilmeyen hipotiroidizme bağlı kasların hipertrofisi ile seyreden ender görülen bir hastalıktır (4). Tiroid hormon eksikliğine bağlı miyopatilerin görülme yaşı sıklıkla 18 ay-10 yaş arasında olmakla beraber, daha erken yaşlarda hatta neonatal dönemde de görülen olgular bildirilmiştir (4). Hipotiroidiye bağlı miyopatilerin çok seyrek olmadığının bilinmesi, tanısı geç kalmış, tedavisiz kalmış olgularda kas tutulumunun gözden kaçırılmaması gerektiğini hatırlatmaktadır. Psödohipertrofi patogenezi hâlâ tam anlamıyla anlaşılmamıştır. Tiroid hormonlarının oksidatif metabolizma üzerinde etkili olduğu, buna kanıt olarak iskelet kasında mitokondriyal membran üzerinde T3 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir (9). Kaslarda enerji üretimi için gerekli olan enzimlerin aktivitelerinin azalması ve anormal

miktarda glikojen birikiminin miyopatinin patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. Hipotiroidizmde görülen lipoprotein lipaz aktivitesinde ve ilişkili olarak trigliserit dönüşümündeki değişiklik, kas hücre zarı Na, K, Ca taşınmasındaki değişiklik miyopati gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir (10,11). Kaslarda görülen psödohipertrofinin kaslarda biriken mukopolisakaritlere, artan bağ dokusu kitlesine ve ödeme bağlı olduğu düşünülmektedir (12). Psödohipertrofinin ekstremitelerde, gövde, el ve ayak kaslarını tutmakla birlikte çoğunlukla kol ve bacak kaslarını tuttuğu bildirilmiştir. Psödohipertrofinin en çok gözlendiği kas gastroknemiustur (13). Olgumuzda her iki alt ekstremitelerde, bilateral gastroknemius ve kuadriseps kaslarında hipertrofi olduğu dikkat çekmekteydi. Özellikle dorsal omuz ve sırt kaslarının görünümü kız çocuklar için alışılmadık şekilde genişlemiş ve benzer tablolar için tanımlanmış olan, "herkül" görünümündeydi. Alt ekstremitelerde saptanan psödohipertrofinin yanı sıra kas güçsüzlüğünün (3/5) olması ve derin tendon reflekslerinin azalması hipotiroidiye bağlı miyopatinin fizik muayene bulguları olarak değerlendirildi. Olgumuzda tespit ettiğimiz kas enzimlerinin (CPK, LDH ve AST) yüksek olması hipotiroidili olgular için eskiden beri bilinmektedir. Tedavi verilmesiyle miyopatinin gerilemesi kas enzimlerinin de normale dönmesiyle birlikte (14,15). Bazı olgularda çok yüksek CPK düzeylerine rastlanıldığı bildirilmiştir (16,17). Hastamızın mental ve motor geriliğinin olması hipotiroidi tanısının geç (iki yaşında konulması) ve tedavinin düzensiz kullanılmasına bağlandı. Uzun süren hipotiroidinin daha ağır bulgulara neden olduğu düşünüldü (1). KDS sendromu hipotiroidiye bağlı miyopatiler içinde seyrek görülen bir tablodur, uzun süre tedavisiz kalmış hipotiroidili olgularda gözden kaçırılmamalıdır (18). Tanı klinik bulguların ve miyopatik değişikliklerin varlığı ile konulur. CPK, LDH ve AST enzim düzeyleri yükselmesine rağmen, kas biopsisinde karakteristik bir histopatolojik değişikliğin olmaması tanıyı koydurmaktadır (17). Tiroid hormon replasman tedavisiyle klinik semptomlar ve psödohipertrofi geri dönü-

şümlüdür ⁽¹⁸⁾. Bu olgularda ailenin sosyokültürel yönden yetersiz olması ve sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi durumlar hipotiroidizm tanısında gecikmelere neden olmaktadır. Guimarães ve ark. dissemine intravasküler koagülasyon ve hemofagositik sendrom kliniğiyle hızlı progresyon gösteren ve otopside KDS sendromu tanısı konulan 18 yaşında bir olgu bildirmiştir ⁽¹⁹⁾. Uzun ve ark. 11 ve 7 yaşlarında KDS sendromlu iki erkek kardeş olguyu sunarak hipotiroidinin kas dokusu üzerindeki etkilerini vurgulamıştır ⁽²⁰⁾.

Sonuç olarak, mental ve motor gelişim geriliği ile birlikte myopati ve hipotiroidinin klinik ve laboratuvar bulgularının olduğu olgularda tedavi edilebilir bir sekonder myopati nedeni olan KDS sendromu düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Klein I, Levey G. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984;144:123-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1984.00350130143025> PMID:6229226
2. Golding DN. Hypothyroidism presenting with musculoskeletal symptoms. *Ann Rheum Dis* 1970;29:10-4. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.29.1.10> PMID:5309049 PMID:1031216
3. Neeck G, Riedel W, Schmidt KL. Neuropathy, myopathy and destructive arthropathy in primary hypothyroidism. *J Rheumatol* 1990;17:1697-700. PMID:2084250
4. Tullu MS, Udgirkar VS, Muranjan MN, Sathe SA, Kamat JR. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: hypothyroidism with muscle pseudohypertrophy. *Indian J Pediatr* 2003;70:671-3. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02724260>
5. Lochmuller H, Reimers CD, Fischer P. Exercise induced myalgia in hypothyroidism. *Clin Invest* 1993;71:999-1001. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00180031>
6. Kung AWC, Ma JTC, Yu YL. Myopathy in acute hypothyroidism. *Post Med J* 1987;63:661-3. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.63.742.661> PMID:3422868 PMID:2428412
7. Driscoll C, Schenken JR. Hypothyroid myopathy: an unusual elevation of creatine kinase. *J Iowa Med Soc* 1979;69:240-5. PMID:448208
8. Virmani A, Gambhir A, Iyer PU. Kocher Debre Semelaigne syndrome mimicking primary muscle disease. *Indian Pediatr* 1990;27:88-9. PMID:2361750
9. Siciliano G, Monzani F, Manca ML, Tessa A, Caraccio N, Tozzi G, Piemonte F, Mancuso M, Santorelli FM, Ferrannini E, Murri L. Human mitochondrial transcription factor A reduction and mitochondrial dysfunction in Hashimoto's hypothyroid myopathy. *Mol Med* 2002;8:326-33. PMID:12428064 PMID:2039994
10. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3315-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.82.10.3315>
11. Ghilardi G, Gonvers JJ, So A: Hypothyroid myopathy as a complication of interferon alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1998;37:1349-51. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.12.1349>
12. Afifi AK, Najjar SS, Mire-Salman J, Bergman RA. The myopathology of Kocher Debre Semelaigne syndrome: Electromyography, Light- and Electron-Microscopic study. *J Neurol Sci* 1974;22:445-70. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(74\)90081-1](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(74)90081-1)
13. Najjar SS. Muscular hypertrophy in hypothyroid children: The Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome. *J Ped* 1974;85:236-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(74\)80403-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(74)80403-8)
14. Graig FA, Smith JC. Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states. *J Clin Endocrinol* 1965;25:723-31. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-25-6-723>
15. Khaleeli AA, Gohil K, McPhail G, Round JM, Edwards RH. Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: Effects of treatment. *J Clin Pathol* 1983;36:519-26. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.36.5.519> PMID:6841646 PMID:498278
16. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve* 2002;26:141-4. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.10128>
17. Finsterer J, Stollberger C, Grossegger C, Kroiss A. Hypothyroid myopathy with unusually high serum creatine kinase values. *Hormone Res* 1999;52:205-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000023462> PMID:10725787
18. Luiz N. Kocher Debre Semelaigne syndrome. *Indian Pediatr* 1998;35:1115-6. PMID:10216548
19. Guimarães ND, Espindula AP, Rocha LP, Olegário JG, Abate DT, e Silva RC, et al. Kocher-Debré-Sémelaigne syndrome diagnosed by autopsy associated with disseminated intravascular coagulation. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:54-8. Epub 2011 Feb 12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.11.004> PMID:21316996
20. Hakan Uzun, Şeref Targan, Özlem Çorumlu, Alev Aktaş, Füsün Atlıhan. Report of Two Cases of Kocher-Debre Semelaigne Syndrome. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;3:25-27.