

Farklı Başvuru Nedenleri İle Gelen ve Rastlantısal Transaminaz Yüksekliği Saptanan Muskuler Distrofli Olgularımız

The Muscular Dystrophy Cases with Different Clinical Symptoms and Coincidental Elevated Transaminase Levels

Hurşit Apa Ertan Kayserili Murat Hızarcıoğlu Pamir Gülez
Elif Özsu Nedret Uran Ayşe Gülden Diniz

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

ÖZET

Müsküler Distrofiler; herbiri farklı kliniklerle seyreden ve gen defektlerine göre de sınıflanan kalıtsal hastalıklar grubudur. Duchenne muskuler Distrofisi(DMD) tüm ırk ve etnik grupları etkileyen nöromüsküler hastalıklar arasında en yaygın olanı olup, insidansı canlı erkek çocuklar arasında 1/3600 dir. X'e bağlı resesif kalıtılan distrofin genindeki defekt sonucu gelişir. Distrofin geni Xp21 lokalizasyonundadır. Erkek çocuklar nadiren doğumda veya erken süt çocukluğu döneminde semptomatiktir. Hafif hipotoni ve kas zayıflığına bağlı baş kontrolünde güçsüzlük ilk bulgulardır. Yenidoğanda ve asemptomatiklerde bile serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi normalin 15-25 katıdır. Serum transaminaz yüksekliği iskelet kasında içinde olduğu karaciğer dışı dokulardan kaynaklanır. EMG, kas biopsisi ve DNA analizleri ile tanı desteklenmektedir.

Burada farklı kliniklerle başvuran ve rastlantısal transaminaz yüksekliği saptanan, CPK yüksekliği, EMG, kas biyopsisi ve gen analizi sonucuyla muskuler distrofi tanısı alan beş olgu sunulmuştur. Olgularımızın biri hariç dördünde klinik bulgular mevcut olup aileleri tarafından fark edilememiştir. Nedeni bilinmeyen, süregen transaminaz yüksekliği olan hastalar dikkatli değerlendirilmeli ve ayırıcı tanıda nörolojik kas hastalıkları akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Transaminaz yüksekliği, musküler distrofi

SUMMARY

Muscular dystrophies are a group of hereditary diseases, classified by genetic defects and have different clinical course and expression. Duchenne muscular dystrophy is the most common hereditary neuromuscular disease affecting all races and ethnic groups and Its incidence is 1:3600 liveborn infant boys. It is due to a lack of dystrophin gene, inherited as an X-linked recessive trait. The dystrophin gene is on the X chromosome at the Xp21 locus. Infant boys are rarely symptomatic at birth or in early infancy. Mild hypotonia or poor head control due to muscular weakness during infancy may be the first sign. Serum levels of creatinin phosphokinase (CPK) is 15-25 fold of normal levels. Serum levels of other enzymes such as alanine transaminase, aspartic transaminase, lacticdehydrogenase (LDH), phosphoglucomutase, glucosephosphateisomerase are also increased. The diagnosis must be confirmed by electromyography (EMG), muscle biopsy and DNA analyses.

Five patients with different clinical symptoms and coincidental elevated transaminase levels are diagnosed as muscular dystrophy with the help of elevated CPK levels, EMG and muscle biopsy findings and genetic

Apa ve ark.

analyses. Except for one all the patients had clinical signs which were not discerned by their parents previously.

Patients with persistent and unexplained hypertransaminasemia should be evaluated carefully and neurologic muscle disease should be kept in mind in differential diagnosis.

Key Words: Hypertransaminasemia, muscular dystrophy

Başvuru tarihi: 18.07.2006

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(1):45-49

Progressif müsküler distrofiler iskelet kaslarında ilerleyici dejenerasyon ile giden, kaslarda güçsüzlük ve atrofiye neden olan genetik geçişli bir grup hastalığı ifade eder. Bu hastalıkta rejenerasyona rağmen dejenerasyon süreci sonunda kas liflerinin kaybı gerçekleşir ve kaybın yerini yağ-fibröz doku alır. Musküler distrofiler içinde en ağır form Duchenne musküler Distrofisi (DMD)'dir ve X'e bağlı resesif kalıttır. İnsidansı canlı erkek çocuklarda 1/3600'dir. Musküler distrofiler daha çok erkeklerde olsada nadiren kızlarda da görülebilir. Hastaların ancak %10'da aile öyküsü vardır ve geri kalanlar yeni mutasyonlar sonrası oluşur. Distrofin proteini iskelet, kardiyak, vasküler ve visseral düz kaslarda ayrıca beyinde de bulunduğundan dolayı DMD'de iskelet sistemi ile birlikte değişik sistemler de tutulabilmektedir (1,2).

Belirtileri genellikle erken çocukluk döneminden sonra fark edilir. Yürümede gecikme, nadiren hipotoni ve kas güçsüzlüğüne bağlı baş kontrolünde de gecikme uyarıcı olabilen ilk belirtilerdir. Proksimal kasların tutulumuna bağlı merdiven çıkma ve koşma zorlaşır, ördekvari yürüyüş paterni gelişir. Gowers belirtisi tipik bir bulgudur. Bir kısım hastada ise konuşmada zorluk saptanabilir (3-5).

Transaminaz aktivitesi ölçümleri hepatosellüler hasarı değerlendirmede en yaygın kullanılan serum testleridir. Alanin aminotransferaz (ALT) karaciğer için özgün bir enzim olduğu halde, aspartat aminotransferaz (AST) karaciğer dışında kalp kası, iskelet kası, böbrek, pankreas, akciğer, beyin ile lökosit ve eritrosit gibi kan hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu nedenle transaminaz yüksekliği karaciğer dışı etkenlerden de kaynaklanabilir. Çocukluk çağında devam eden serum transaminaz yüksekliği ilk başta kronik karaciğer hastalığı düşünülür ve bu yönde

araştırmaya gidilir. Oysaki literatürde süregelen, nedeni açıklanamayan transaminaz yükseklikleri incelenirken tesadüfen saptanan kas hastalıklarına ilişkin olgular bildirilmiştir (6,7).

Burada başvuru nedenleri farklı olan ve rastlantısal transaminaz yükseklikleri saptanan beş olguda karaciğer dışı nedenler araştırılırken kreatin fosfokinaz (CPK) aktivitesinin yüksekliği ile yapılan ileri incelemeler sonunda musküler distrofi tanısı konulan olgular sunulmuştur.

OLGU

Olgu 1: 36 aylık erkek olgu, koroziv madde alımı nedeniyle hastanemize başvurdu. Bu esnada yapılan laboratuvar tetkikleri sırasında rastlantısal AST ve ALT yüksekliği saptanarak kronik karaciğer hastalığı açısından araştırılmak üzere yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; alt ekstremitelerde pseudohipertrofi ile gowers belirtisi pozitifdi. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Laboratuvar incelemesinde ALT: 677İU/L, AST: 722İU/L olup, diğer biyokimyasal parametreleri ile viral, bakteriyel, paraziter serolojik testleri ve troid fonksiyon testleri normaldi. Hepatobiliyer ultrasonografisi normal olup kas hastalığına yönelik bakılan CPK düzeyi 14700Ü/L idi. EMG çalışması miyopatik tutulum örneği gösterdi. Kas biyopsisi DMD ile uyumlu bulundu. Genetik analiz çalışması ile Ekokardiografi ve kranial tomografisi normaldi. Denver gelişim testinde kaba motor yaşına göre geri bulundu.

Olgu 2: 42 aylık erkek olgu, çocuk hastalıkları polikliniğine konuşma geriliği ile başvurdu ve yapılan rutin laboratuvar icemelerinde AST ve ALT yüksekliği saptanarak kronik karaciğer hastalığı açısından araştırılmak üzere yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik mua-

yenesinde; alt ekstremitelere pseudohipertrofi ile gowers belirtisi pozitifdi. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Laboratuar incelemesinde ALT: 270İU/L, AST: 459İU/L olup, diğer biyokimyasal parametreleri ile viral, bakteriyal, paraziter serolojik testleri ve troid fonksiyon testleri normaldi. Hepatobilyer ultrasonografisi normal olup kas hastalığına yönelik bakılan CPK düzeyi 18840İU/L idi. EMG çalışması miyopatik tutulum örneği gösterdi. Kas biyopsisi DMD ile uyumlu bulundu. Genetik analiz çalışmasında delesyon tipi mutasyon saptandı. Ekokardiografi ve kranial tomografisi normaldi. Denver gelişim testinde kaba motor yaşına göre geri bulundu.

Olgu 3: 60 aylık erkek olgu, hidrosel nedeniyle operasyona hazırlanırken serum transaminaz yüksekliği saptanarak kronik karaciğer hastalığı açısından araştırılmak üzere yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; alt ekstremitelere pseudohipertrofi ile gowers belirtisi pozitifdi. Lomber lordozu ve

skapula alaatası olan olgunun diğer sistem muayeneleri olağandı.

Laboratuar incelemesinde ALT: 384İU/L, AST: 545İU/L olup, diğer biyokimyasal parametreleri ile viral, bakteriyal, paraziter serolojik testleri ve troid fonksiyon testleri normaldi. Hepatobilyer ultrasonografisi normal olup kas hastalığına yönelik bakılan CPK düzeyi 140000İU/L idi. EMG çalışması normal gelen olgunun kas biyopsisi DMD ile uyumlu bulundu. Genetik analiz çalışması ile Ekokardiografi ve kranial tomografisi normaldi. Denver gelişim testinde kaba motor yaşına göre geri bulundu.

Olgu 4: 66 aylık erkek olgu, otizm nedeni ile psikiyatri polikliniğinde izlenirken kontrol amacı ile yapılan tetkiklerinde transaminaz yüksekliği saptanması üzerine kronik karaciğer hastalığı açısından araştırılmak üzere yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde; alt ekstremitelere pseudohipertrofi ile gowers belirtisi pozitifdi. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Tablo 1. Farklı başvuru nedenleri ile gelen ve rastlantsal transaminaz yüksekliği saptanan muskuler distrofili olgularımız.

Olgular	Yaş (ay)	Cins	Başvuru nedenleri	Fizik Muayene	Rutin laboratuvar tetkikleri	EMG	Biyopsi	Gen Analizi	Diğerler
1	36	E	Koroziv madde alımı	GB(+) PsHT(+)	ALT: 677İU/L AST: 722İU/L CPK: 14700 CK-MB: 550	Normal	DMD	Normal	EKO:N CT.N DT(+)
2	42	E	Konuşma geriliği	GB(+) PsHT(+)	ALT: 270İU/L AST: 459İU/L CPK: 18840 CK-MB: 739	Primer kas lifi tutulumu	DMD	Delesyon tipi mutasyon	EKO:N CT: N DT(+)
3	60	E	Hidrosel operasyonu	GB(+) PsHT(+) LL(+) S.Alaata(+)	ALT: 384İU/L AST: 545İU/L CPK: 140000 CK-MB: 437İ	Normal	DMD	Normal	EKO:N CT.N DT(+)
4	66	E	Otizm nedeniyle izlem	GB(+) PsHT(+)	ALT: 295İU/L AST: 410 İU/L CPK: 18584 CK-MB: 501	Normal	DMD	Delesyon tipi mutasyon	EKO:N CT.N DT(+)
5	10	E	Solumun zorluğu	Özellik yok	ALT: 214İU/L AST: 241İU/L CPK: 145000 CK-MB: 768	Normal	DMD	Delesyon tipi mutasyon	EKO:N CT.N DT(+)

GB: Govers belirtisi , LL: Lomber lordoz, EKO: Ekokardiografi, DT: Denver testi , DT(-): Normal, PsHT: Gastrokinemus kasında pseudohipertrofi, N: Normal, CT: Bilgisayarlı Tomografi, DT(+): Kaba motor yaşına göre geri

Laboratuvar incelemesinde ALT: 295İU/L, AST: 410İU/L olup, diğer biyokimyasal parametreleri ile viral, bakteriyal, paraziter serolojik testleri ve troid fonksiyon testleri normaldi. Hepatobilyer ultrasonografisi normal olup kas hastalığına yönelik bakılan CPK düzeyi 18584İU/L idi. EMG çalışması normal olan olgunun kas biyopsisi DMD ile uyumlu bulundu. Genetik analiz çalışmasında delesyon tipi mutasyon saptandı. Ekokardiografi ve kranial tomografisi normaldi. Denver gelişim testinde kaba motor yaşına göre geri bulundu.

Olgu 5: 10 aylık erkek olgu, nefes almada zorluk ve öksürük şikayeti ile başvurdu. Hikayesinde tekrarlayan bronşioşit öyküsü olan ve yenidoğan döneminden itibaren hipotroidi nedeniyle tedavi alan olgunun ileri incelemeler sırasında transaminaz yüksekliği saptanması üzerine metabolik hastalık açısından araştırılmak üzere yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde gelişimi ve tüm sistem incelemeleri doğaldı. Nörolojik incelemesinde hiçbir patolojik bulgusu yoktu.

Laboratuvar incelemesinde ALT: 214İU/L, AST: 241İU/L olup, diğer biyokimyasal parametreleri ile viral, bakteriyal, paraziter serolojik testleri ve troid fonksiyon testleri normaldi. Hepatobilyer ultrasonografisi normal olup kas hastalığına yönelik bakılan CPK düzeyi 145000İU/L idi. EMG çalışması normal olan olgunun kas biyopsisi DMD ile uyumlu bulundu. Genetik analiz çalışmasında delesyon tipi mutasyon saptandı. Ekokardiografi ve kranial tomografisi normaldi. Denver gelişim testinde kaba motor yaşına göre geri bulundu.

Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de belirtilmektedir.

TARTIŞMA

Serum aminotransferazları değişik nedenlerle rutin laboratuvar incelemeleri içinde çalışılan enzimlerdir. Bu incelemeler sırasında beklenmeyen rastlantısal yükseklikler saptanabilmektedir. Nedeni açıklanamayan ve süregelen serum transaminaz yüksekliği ile karşılaşıldığı zaman bu enzim yüksekliklerinin hem karaciğer, hemde

karaciğer dışı nedenlerden kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Karaciğer dışı nedenlerden kaynaklanan transaminaz yüksekliklerinde kas hastalıkları önemli bir yer tutar (6,7).

Karaciğer dışı nedenler araştırıldığında serum CPK aktivitesinin yüksek bulunması durumunda kas tutulumu ile giden nörolojik hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Bunlar içinde Becher ve Duchenne tipi müsküler distrofiler en hızlı ilerleyen ve çok yüksek serum enzim düzeyleri ile seyreden kas hastalıklarıdır. Bu hastalıkların presemptomatik dönemlerinde ve diğer tip müsküler distrofilerde klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce belirgin serum CPK yükseklikleri saptanabilmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde serum CPK düzeylerinde düşme olabilir hatta normal bulunabilir. Klinik belirtisi ortaya çıkmamış müsküler distrofilerde rastlantısal saptanan serum transaminaz yüksekliği ve beraberinde CPK yüksekliği bu olasılığa karşı uyarıcı olmalıdır (6-8).

Müsküler distrofi olgularında serum aminotransferaz aktivitelerinin artışı hasara uğramış kas membranından geçişine bağlıdır. Müsküler distrofilerin ileri evresinde kas kitlesinin azalmasına bağlı serum transaminaz ve CPK aktivitesinde düşme gözlenir (6-9).

Burada sunulan beş olgu, farklı kliniklerle başvuran ve rastlantısal olarak yüksek serum transaminaz yüksekliği saptanan, bu nedenle kronik karaciğer hastalığı ve metabolik hastalık ön tanısı ile hastanemize araştırılmak üzere yatırıldı. Dört olgunun fizik muayenesinde; alt extremitelerde pseudohipertrofi ile gowers belirtisi pozitifdi. Bir olguda lomber lordos ve skapula alaata mevcuttu. Ayrıca bir diğer olguda ise lomber lordos ve strabismus vardı. Ayrıntılı öykü alındığında olgularımızın hepsinde yürümede ve ayağa kalkmada zorlanma şikayeti yoktu. Beşinci olgunun ise fizik muayene bulguları tamamen normaldi.

Tüm hastalara yapılan EMG çalışmalarında sadece bir hastada primer kas tutulumu saptanırken diğer dört olgunun sonuçları normaldi. Yapılan gen analizleri sonucunda 3 olguda delesyon tipi mutasyon saptandı. Tüm olgulara kas biyop-

sisi yapıldı ve hepsi DMD ile uyumlu bulundu. Olguların ekokardiyografileri ve kranial tomografileri normal saptanırken nöromotor gelişim açısından yapılan Denver testinde olguların hepsinde gerilik saptandı.

Makale, infant döneminde ve erken çocuklukta müsküler distrofilerin silik veya hiçbir klinik bulgu vermeden sadece kas enzimleri yüksekliği ile gidebileceği, transaminaz yüksekliklerinin özellikle de karaciğer patolojisi olmayan olgularda DMD için uyarıcı olabileceği ve ileri tetkikler yapılırken kas patolojilerinin de araştırılması gerekliliğinin tekrar vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. London: Mac Keith Press, 1998:750-8.
2. Sarnat HB. Neuromuscular Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 2004:2060-2069.
3. Ulgenalp A, Giray O, Bora E ve ark. Deletion analysis and clinical correlations in patients with Xp21 linked muscular dystrophy. *Turk J Pediatr* 2004;46(4):333-8.
4. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausen AC et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005;134(3):295-8.
5. Meola G. Advanced microscopic and histochemical techniques: diagnostic tools in the molecular era of myology. *Eur J Histochem* 2005;49(1):93-6.
6. Fulya G. Demirçeken, Emel Dereli, Zariye Kuloğlu, Aydan Kansu, Güldis Deda, Nurten Girgin. Serum aminotransferaz aktivite yüksekliğinin asemptomatik müsküler distrofi tanısındaki önemi. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:160-2.
7. Altuntaş B, Kansu A, Girgin N ve ark. Serum aminotransferaz aktivitelerinin yüksekliği ile tanı alan iki müsküler distrofi olgusu. *MIN Klinik Bilimler* 1996; 2: 145-6.
8. Kurul S, Ulgenalp A, Dirik E, Ercal D. Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy with high level of transaminases. *Indian Pediatr* 2002;39(2):210-1.
9. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29(6):719-22.

Yazışma adresi:

Dr. Hurşit APA
Mustafa Kemal Cad. No: 141 A1 Blok Kat:1 D:5
Bornova / İZMİR
Tel : 0 232 373 62 61
GSM : 0 542 322 60 12
Faks : 0 232 489 23 15
e-posta: Hur.apa@hotmail.com
