

BÖLÜM 7

HİPOTONİK İNFANT

Mahmut ASLAN¹

Kasların gerilmeye karşı gösterdiği dirence tonus, değişik nedenlere bağlı gelişen tonus azalmasına ise hipotoni denir. Süt çocukluğu döneminde hipotonik bebeklere hipotonik infant terimi kullanılır. Hipotoni: santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, spinal kord ve kas hastalıklarına bağlı gelişebilir. Etiyolojiye göre hipotoni santral ve periferik olmak üzere iki sınıfa ayrılır (1).

Bebeklerin yaşamın ilk yılında önemli gelişim basamaklarına (örn. baş tutma, emekleme, oturma ve ayakta durma) ulaşması için normal kas tonusu gereklidir. Tonus, bebeğin yatarken, ventral – dikey askıda ve traksiyonda duruşuna bakılarak incelenir. Hipotoni ise eklemlerin hareket aralığının artmasıyla birlikte postüral kontrolün sağlanmasında bozulmaya neden olur (2).

Hipotonik bebekler sırtüstü yattıklarında, kollarının gevşek şekilde uzaması, bacaklarının dış rotasyonu ve tam abdüksiyonunu içeren karakteristik bir “kurbağa bacağı” duruşu sergilerler (Resim 1). Gevşek bir bebekte, oturmak için çekme manevrasında aşırı başın geriye düşmesi, vertikal askıda “ellerinde kayma” hissi ve ventral süspansiyonda ters “U” konumunun ortaya çıkması söz konusudur (2).

HİPOTONİK BEBEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öykü

Değerlendirmenin ilk adımıdır. Dikkatli bir hamilelik ve doğum öyküsünün sorgulamasının yanı sıra ilaç alım öyküsü ve üç kuşak aile öyküsünün alınmasıyla başlar. Hikayede zor doğum öyküsü, prematürite öyküsü, uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalma gibi durumlar MSS' ye bağlı durumları düşündürürken; normal bir doğum öyküsü ve yenidoğan yoğun bakımda yatış öyküsü olmayan hastalarda mutlaka periferik sinir sistemini ilgilendiren durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Anne ve baba arasında akrabalık bağı sorgulanmalı, yaşa göre bilişsel ve motor değerlendirme ölçekleriyle (Denver testi vs.) mutlaka hasta değerlendirilmelidir. Ailede benzer şikayetleri olan bireylerin ve varsa tanı almış bireylerin dosyaları da incelenmelidir (1,2).

¹ Uzm. Dr., VM Medical Park Mersin Hastanesi, dr_mahmut_21@hotmail.com

Fizik Muayene

Hipotonisi olan bebeği incelerken dikkat edilecek ilk konu, azalmış kas tonusunun merkezi sinir sisteminden mi (MSS), periferik sinir sisteminden mi veya her ikisinin birlikteliğinin (kombine santral ve periferik hipotoni) bir sonucu olarak mı ortaya çıktığını belirlemek olmalıdır. Ciddi kas güçsüzlüğü bulunan bir bebekte (yer çekimine karşı hareketi oldukça zayıf olan/bulunmayan) alt motor ünitenin ve bu ünitenin etkilediği ön motor hücreler, periferik sinirler, nöromusküler bileşke ve/veya kaslarla ilişkilidir. Hastalar koltuk altlarından tutulup kaldırıldıklarında elden kayma hissi verirler (Resim 2). Traksiyonda baş kontrolü 4 aydan sonra her çocukta gözlenir, gecikmesi hipotoniyi işaret eder (Resim 3). Eşarp belirtisi ve destekli-desteksiz oturma gibi nöromotor gelişim basamakları ve bunlara dair muayene bulguları hipotonik bebeklerde anormaldir. Santral hipotonisi olan bebeklerde normalde dokuz ay-bir yaştan önce başlamaması gereken el tercihi erken dönemde başlamıştır. Hasta genelde tek elini kullanır. Hastanın ilkel reflekslerinin kaybolması gerektiği dönemde dahi görülmesi santral hipotoni açısından önemlidir (3,4).



Resim 1. Beş aylık olmasına karşın traksiyonda baş kontrolü olmayan ve nöbetleri olan bir bebek.

Resim 2. Sekiz aylık olan ve yer çekimine karşı hareketleri zayıf olan bir bebek.

Resim 3. Dört aylık kurbağa pozisyonunda yatan hipotonik bir bebek.

Hipotoniyeye şuur bulanıklığı, beslenme zorluğu, nöbet, apne, anormal postür ve göz hareketleri, reflekslerde artma/azalma gibi durumların eşlik ettiği durumlarda santral nedenler düşünülmeli. Konjenital malformasyonlar, deformiteler, dismorfik bulgular ise genetik sendromları düşündürmeli. Buna karşın hipotonisi bulunan ama kas güçsüzlüğü ön planda olmayan (yer çekimine karşı hareketi bulunan) bir bebekte lezyon üst motor üniteye olabilir, metabolik bir hastalık ya da Down Sendromu gibi genetik bir hastalık bu duruma sebep olmuş olabilir. Santral kaynaklı sebepler (%60-80), periferik kaynaklı sebeplerden (%20-40) daha sıktır. Sadece öykü ve fizik muayeneyle hastaların yarısında tanı konulabilmektedir (3,4).

SANTRAL VE PERİFERİK NEDENLİ HİPOTONİYİ AYIRT ETMEYE YARAYAN BELİRTEÇLER İSE ŞUNLARDIR:

Uyanıklık ve algı durumu: Nöromusküler hastalığı olan bebekler algısal olarak aktiftir, oysa MSS tutulumu olanlarda bilinç seviyesi düşük olabilir. Bununla beraber MSS depresan ilaçlara maruz kalma benzer şikayetlerle başvuran hastalarda her zaman akılda tutulmalıdır (5).

Güçsüzlüğün vasfı ve yayılımı: MSS lezyonlarına bağlı ortaya çıkan hipotonide derin tendon refleksleri (DTR) artmış ve yer çekimine karşı koyma söz konudur, periferik sinir sistemi lezyonlarına ait durumlarda ise DTR'leri azalmış ya da alınmaz ve yer çekimine karşı koyma çabası oldukça zayıftır. Yaygın güçsüzlük, özellikle distal kas gruplarının etkilendiği güçsüzlük, dilde fasikülasyon periferik hipotoninin önemli bulgularıdır (5).

Kafa büyüklük ve şekil anomalisi bulunan çocuklarda santral sebepler akılda tutulmalıdır. Yüz kaslarının tutulumu miyopati ve miyotonik distrofileri akla getirirken, pitozis varlığında miyastenik sendromlar düşünülmelidir. Bilişsel gerilik, ensefalopati haline ek olarak periferik hipotoniyeye dair bulguların varlığında (azalmış DTR'leri, yaygın güçsüzlük, dilde fasikülasyon vs.) santral ve periferik hipotoniyeye birlikte (kombine) yol açan durumlar akla gelmelidir (5).

Hastalar ayrıntılı nörolojik muayenenin haricinde sistemik muayeneye tabi tutulmalıdırlar, cilt bulguları dahil tüm sistemik muayene bulguları not edilmelidir. Özellikle kromozom anomalisi gibi genetik nedenli hipotoniyeye dair dismorfik bulgular kaydedilerek genetik değerlendirme yapılmalıdır. Açık bir ayrımın mümkün olmadığı hastalarda patolojinin hem MSS' ni hem de alt motor üniteyi etkilediği durumlar ön planda değerlendirilir (6).

Tablo 1. Santral ve periferik hipotonin ayırıcı özellikleri	
Periferik Hipotoni	Santral hipotoni
Ellerin gevşek ve eklemlerin hiper mobil olması	Ellerin yumruk şeklinde olması (kortikal fisting)
Bilişsel olarak genelde normal	Ensefalopati ve bilişsel gerilik
Pitozis ve/veya oküler bulgular. "V" yüz şekli	Dismorfik yüz bulguları
Kurbağa pozisyonunda hareketsiz yatma	Postural refleksler süresince hareketlilik
Yer çekimine karşı hareketsizlik	Vertikal süspansiyonda bacaklarda makaslama
Tendon reflekslerinin zayıf olması ya da alınmaması	Tendon reflekslerinin normal ya da canlı olması

Laboratuvar ve diğer tetkikler

Şikayetlerin ne zaman ortaya çıktığı ve ne kadar sürdüğü öğrenilmelidir, çünkü birçok sistemik hastalıkta da benzer bulgular ortaya çıkabilir. Elektrolit anormallikleri, karaciğer fonksiyon bozukları yönünden biyokimya testi yapılmalıdır. Kreatin kinaz (CK) değeri hemen her hastada istenmelidir. Hipotiroidi ve diğer tiroit anormallikleri açısından tiroit fonksiyon testleri istenmelidir. Önemli ve yaygın bir hipotoni sebebi olarak anemi yönünden tetkik edilmeli ve vitamin B₁₂ düzeyi çalışılmalıdır (7).

Amonyak, laktat, idrar organik asitleri ve plazma amino asitleri kardeş ölüm öyküsü ya da ailede benzer bireylerin olduğu vakalarda kalıtsal metabolik hastalıklar açısından önem arz eder. Konjenital TORCH enfeksiyonları açısından laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme bulguları önemlidir. Nörogörüntüleme beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gri-beyaz cevher ayırımı daha net ortaya koyması bakımından çoğu zaman beyin bilgisayarlı tomografiden (BT) üstündür (8).

Elektromiyelografi (EMG) oldukça önemli ve yol gösterici olmakla birlikte ağrılı olması sebebiyle hastalar dikkatle seçilmelidir. Nöropati ve miyopati ayırımı gösterebildiği gibi, miyasteni düşünülen olgularda repetitif EMG tanı koydurucudur. Dismorfik bulguları olan hastalarda kromozom analizi, array gibi tetkikler yönünden hasta değerlendirilmelidir. Eşlik eden dismorfik ve muayene bulguları olan hastalarda kardiyak değerlendirme daha detaylı bilgi verebilir. Karın ultrasonografik incelemelerde eşlik eden organ anormallikleri tanı koymayı kolaylaştıracağı gibi zaman kaybını da önleyecektir (7,8).

SANTRAL HİPOTONİ

Gelişim başmakları geri olan bir bebekte ensefalopati söz konusu ise ilk akla gelmesi neden santral hipotoni ve buna sebep olan durumlardır. (Tablo 2) Hastaların işitme ve görme değerlendirmelerinin yapılması eşlik eden tedavi edilebilir sebepleri ortaya koyması bakımından ve olası tanıya götüreceği ipuçlarını vermesi bakımından önemlidir. Sistemik muayene esnasında kardiyak muayenede üfürüm, ek ses olan hastalarda konjenital kalp hastalıkları akılda tutulmalı, buna bağlı santral sinir sistemi hipoksisi düşünülerek hasta o yönde tetkik edilmelidir (8).

Kromozom anomalileri, dismorfik yüz özellikleri, çoklu konjenital anormallikler, gelişme geriliği varlığında kromozom anormalliklerinden şüphelenilmelidir. Bir genetikçinin katılımı, farklılığı genişletmek ve en uygun genetik test türü konusunda tavsiyede bulunmak için önemlidir. Down sendromu, Prader – Willi sendromu, Williams sendromu en sık sebep olan kromozom anomalileridir (9).

Canavan hastalığı, genetik mutasyonlar sonucunda aspartoçilaz enziminin yetersizliğine bağlı olarak gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Nöromotor gelişme geriliği, makrosefali, ilerleyici hipotoni ve nöbetlerin varlığıyla karakterizedir (9).

Konjenital glikozilasyon defektleri (CDG) otozomal resesif kalıtım gösteren, gelişme geriliği, hipotoni ve birçok sistemin tutulumuyla seyreden hastalıklardır. Oligosakkaritlerin sentez yolunda yer alan 21 değişik enzimin eksikliği nedeniyle oluşur. Sıklıkla infantil dönemde hastalık başlar. Bulgular arasında hipoglisemi ve protein kaybettiren enteropati bulunabildiği gibi nadiren asemptomatik vakalar bildirilmiştir (9).

Tablo 2. Santral hipotoniye sık sebep olan durumlar

Hipoksik iskemik ensefalopati (en yaygın neden)
İntrakraniyal kanama da dahil diğer ensefalopatiler
Doğuştan metabolizma hastalıkları
Kromozom anomalileri
MECP-2 ilişkili bozukluklar

PERİFERAL HİPOTONİ

Yaygın hipotoni ve yer çekimine karşı hareketlerin olmadığı, normal natal özelliklerin öyküde yer aldığı hastalarda periferik kaynaklı sebepler ön plana çıkmaktadır. Ön boynuz hücreleri, periferik sinirler, kas kaynaklı sebepler veya nöromusküler bileşkeye dair kusurların her biri periferik kaynaklı hipotoniye sebep olabilir. Tüm hasalarda fizik muayeneye ek olarak CK, EMG istenmeli. Kas biyopsisi ise giderek yaygınlaşan genetik incelemeler sonrası eski önemini yitirmektedir (10).

Ön boynuz hücreleri: *Spinal Musküler Atrofi (SMA)*, otozomal resesif geçişli olan kalıtsal nöromusküler hastalıklar grubudur. SMA, spinal kord ön boynuz hücrelerinin ve beyin sapı motor çekirdeklerinin tutulduğu, hızlı ilerleyen, programlanmış hücre ölümünün sebep olduğu bir hastalıktır. İstemli kas hareketleri simetrik olarak güçsüzdür. Solunum sisteminin tutulması mortalitenin en önemli nedenidir. 5q11,2-13,3 de yer alan Survival Motor Neuron (SMN) genin üzerindeki delesyonlar ile ortaya çıkar. SMN genine ait telomerik (SMN1) ve sentromerik (SMN2) olmak üzere iki kopyası bulunmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda ekzon7'de yer alan SMN1' geninde delesyon saptanmaktadır. İnsidansı 1/6000-1/10000'dir. Genel popülasyonda hasarlı gen taşıyıcı sıklığı 1/40 civarındadır. Çocuk yaş grubunda, Duchenne musküler distrofiden sonra ikinci sıklıkta görülür (10).

SMA tip I, klinik olarak proksimal güçsüzlükle birlikte ağır hipotoni, derin tendon reflekslerinin olmaması, dil fasikülasyonları ve zayıf yutma fonksiyonuyla birlikte. Canlı bakışlar ve yüz ifadesi mevcuttur. Abdominal solunumun belirginleştiği, interkostal kas zayıflığı ile belirgin olduğu solunum sıkıntısı söz konusudur. Hatalarda baş kontrolü başlamamakta ya da zayıf olarak sebat etmektedir. SMA tip II, 6. ay sonunda belirginleşen proksimal güçsüzlük, parmak titremesi ve oturma pozisyonuna getirildiğinde desteksiz oturma yeteneğinin olmaması ile kendini gösterir. SMA tip III, çocuklar 10 aylık olduktan sonra ambulasyona ulaşırlar ancak proksimal güçsüzlük ilerleyici olup hastalar 10'lu yaşlardan itibaren yürüme becerisinde zaafa uğrarlar (10).

SMARDS, diyafragma güçsüzlüğü, distal kasların daha yoğun tutulduğu bir ön boynuz hücrelerinin hastalığıdır. Respiratuar distres sendromuna dair klinik ve görüntüleme bulguları söz konusudur. Yenidoğan döneminde ortaya çıkan, tek taraflı diyafragma hernisi sık karşılaşılan bir sorundur. *IGHMBP2* genindeki mutasyonlardan kaynaklanır ve otozomal resesiftir (11).

Periferik Sinirler: Konjenital hipomiyelinizan nöropati, klinik olarak şiddetli hipotonisi olan bir bebekte arefleksi ile birlikte distal kas zayıflığı ve yavaş sinir iletim hızları (10 m/s'den az) ile karakterizedir. Hem MPZ hem de *EGR2* genlerinde otozomal resesif mutasyonlar saptanmıştır (12).

Sinir-kas kavşağı: *Konjenital miyastenik sendromlarda* nöromusküler geçişte bir kusur vardır. Tekrarlayan (repetitif) sinir stimülasyonu çalışmasında, bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdünde %10'dan fazla bir azalma söz konusudur. Tek lif EMG'de saptanan bu yanıt, nöromusküler iletimdeki bloğun en hassas göstergesidir. Oküler ve bulber güçsüzlük, yeme güçlüğü, solunum zorluğu ön plandadır. Kısa süreli apne atakları sıkça izlenir. Bazı hastalarda artrogripozis gözlenir.

Geçici neonatal miyastenia graviste, miyastenia gravis tanılı annelerin çocuklarının yaklaşık %10'unda görülür. Sebep antikorların bebeğe geçmesi olup, bebekte solunum güçlüğü ön plandadır. Günler içinde kendiliğinden düzelir (12).

Kas: *Konjenital miyotonik distrofi*, yenidoğan döneminde hipotoni, fasiyal dipleji ("V" şeklinde yüz bulgusu), solunum sıkıntısı, beslenme güçlüğü ve artrogripozisle karakterizedir. Serum kreatinin kinaz düzeyi normal sınırlardadır. Kas biyopsisi bulguları çoğu hastada tanı koymada yetersizdir. Yenidoğan hastada yapılan EMG ile deşarjlar yenidoğan döneminde bazı olgularda gösterilebilmektedir. Maternal kalıtılan hastalıkta, annede de hastalığa özgül klinik ve laboratuvar bulgular söz konusudur. Sıklığı 1/3500 olup, otozomal dominant kalıttır. *DMPK* genince kodlanan CTG trinükleotit tekrarları hastalığın şiddetinden sorumludur.

Bilişsel gerilik, serebral atrofi ve ventriküler dilatasyon sık olarak gözlenmekte, hastaların bir kısmında kardiyak ileti defektleri söz konusu olduğundan kardiyo-loji görüşü gerekmektedir (13).

Konjenital miyopatiler, karakteristik özelliklere sahip histopatolojik bulgulara göre tanımlanan bir grup kas hastalığıdır. Hayatın erken yaşlarında başlangıç ortak özelliktir. Yaygın histopatolojik özellikler arasında santral korlar, çoklu minikorlar, nemalin çubuklar ve santral nükleustur. Hipotoni, motor gelişim başmaklarında gecikme, beslenme güçlüğü, yüksek damak birçok hastada yer alan ortak özelliktir. Farklı genetik konjenital miyopatilerin ortak patolojik özellikleri paylaşması son dönemde giderek gelişen ve kullanımı artan genetik incelemeler sonucu ortaya konulmuştur. Birçoğu yavaş ilerler. Bu sebeple, konjenital miyopatilerin patolojik tanı ve genetik özellikleri arasında güçlük görülmektedir (13).

SANTRAL VE PERİFERİK HİPOTONİNİN BİRLİKTE OLDUĞU DURUMLAR

Konjenital musküler distrofiler (CMD), lif nekrozu, rejenerasyonu, fibrozis ve yağlı doku ile replasmanının birlikte görüldüğü, distrofik süreçle uyumlu biyopsi bulgularının saptandığı erken başlangıçlı kas hastalıkları grubudur. Son yıllarda konjenital musküler distrofilerin sınıflandırılmasında önemli gelişmeler olmuş ve konjenital miyopatiler ve Limb-Girdle kas distrofileri ile önemli bir fenotipik örtüşme olduğu ortaya çıkmıştır. Hastaların ortak özellikleri erken başlangıçlı hipotoni, beslenme güçlüğü, zayıf ağırlama ve çoğu hastada bu bulgulara eşlik eden artmış CK düzeyleridir. Hastaların birçoğunda beyin MRG'nde yapısal anormallik saptanmaktadır. Lama-2 CMD en sık görülen tipidir. Kolajen 6 eksikliği (Ullrich musküler distrofi) 2. sıklıkta görülür. Hiper mobil eklemler oldukça tipiktir (14).

Distrofinoglikanopatiler grubunda yer alan Walker-Warburg musküler distrofi yenidoğan döneminde bulgu verir. Ağrı hipotoni ve bilişsel gerilik söz konusudur. Hastaların nörogörüntülemelerinde nöronal migrasyon anomalileri ve hidrosefali söz konusudur. Daha geniş sistemik tutulumu olan hastalarda göz tutulumu ve görme kaybı söz konusudur (14)

Mitokondriyal ensefalomiyelopatiler, solunum zincirinin çoğunlukla oksidatif fosforilasyon aşamasının kusuru sonucu meydana gelir. Etkilediği organ ve klinik bulgular oldukça değişkendir. İnfantil hipotoni, miyopati, ensefalopati, nöbetler, kardiyomiyopati siktir. Yine birçok hastada eksternal oftalmopleji bildirilmiştir. Ensefalopati anında klinik bulgularla beraber laktat artışı tanı açısından önemlidir (13,14).

Pompe hastalığında, lizozomal bir enzim olan alfa-glikozidazın (asit maltaz) eksikliği nedeniyle glikojenin hidrolize olamayıp dokularda birikir. Otozomal re-

sesif geçişli bir depo hastalığıdır. İnfantil tipinde, ilk iki yaş içinde hipertrofik kardiyomiopati, hipotoni, nöromotor gelişim basamaklarında gerileme ve solunum yetmezliği söz konusudur. Artıkmiş CK düzeyleri söz konusudur (13,14).

TEDAVİ

Hipotonik infantta tedavi etiyolojiye yöneliktir ve çoğu zaman spesifik bir tedavi yoktur. Asıl tedavi yaklaşımı çoğunlukla semptomatik ve destekleyicidir. Konjenital miyastenik sendromların çoğunun tedavisi için antikolinesteraz inhibitörleri, albuterol ve efedrin gibi ilaçlar kullanılmaktadır. SMA ile ilgili Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi), Spinraza (Nusinersen) FDA tarafından onaylanmış tedavi seçenekleridir. Pompe hastalığında erken başlanan enzim replasman tedavisiyle sağ kalım mümkündür. Tüm hastalar multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Ortopedi, fizik tedavi desteği ve dil-konuşma terapisi ihtiyaç duyan tüm hastalara sağlanmalıdır. Ailelere psikososyal destek sağlanması hasta bakımı ve ailelerin geleceğe bakışı açısından oldukça önemlidir (1,2).

KAYNAKLAR

1. Sefer K, Hakan G. Hipotonik İnfant. Türkiye Çocuk Nöroloji Derneği. 2010;475-482
2. Graeme AM, Nimmo DC, Ronald DC. The Floppy Infant. In: Kenneth F. Swaiman, Stephen Ashwal, Donna M. Ferriero, Nina F. Schor, Richard S. Finkel, Andrea L. Gropman, Phillip L. Pearl, Michael I. Shevell, Editor(s): Swaiman's Pediatric Neurology (6th Edition), Edinburgh: Elsevier. 2017: 2351-2364.
3. Bale JF, Bonkowsky JL, Filloux FM, Hedlund GL, Larsen PD and Morita DC authors. In: Pediatric Neurology (2nd edition), Boca Raton, FL: CRC Press. 2017: 203-218.
4. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. Dev Med Child Neurol. 2011; 53: 586-99.
5. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. Handb Clin Neurol. 2019; 162: 435-48.
6. Menezes MP, North KN. Inherited neuromuscular disorders: pathway to diagnosis. J Paediatr Child Health. 2012; 48: 458-65.
7. Pitt M. Paediatric electromyography in the modern world: a personal view. Dev Med Child Neurol 2011; 53:120-124.
8. Hehr U, Schuierer G. Genetic assessment of cortical malformations. Neuropediatrics 2011;42:43-50.
9. Reilly MM, Murphy SM, Laura M. Charcot-Marie-Tooth disease. J Peripher Nerv Syst 2011;1-14.
10. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol 2007;22:1027-1049.
11. Grohmann K, Varon R, Stolz P, et al. Infantile Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1 (SMARD1). Annals of Neurology 2003; 54:6.

12. Ouvrier RA, Wilmshurst J. Overview of the neuropathies. In: Jones HR, De Vivo DC, Daras BT, editors. Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence. Boston: Butterworth Heinemann, 2003;339 – 360.
13. Rocha CT, Hoffman EP. Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;267-276. 38.
14. Gilhuis HJ, ten Donkelaar HJ, Tanke RB, et al. Nonmuscular involvement in merosin-negative congenital muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 2002;26:30-36