

YENİDOĞANIN NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARI

Nargiz ALİYEVA¹
Pınar GENÇPINAR²

GİRİŞ

Nöromusküler hastalıklar her yaşta olduğu gibi neonatal dönemde ciddi özürlülük nedeni olabilmektedir. Bu hastalıkların esas bulgusu kaslarda zayıflık ve hipotonidir. Solunum yetmezliği ve yutma güçlükleri klinik tablonun önemli bir parçası olup, sıklıkla ciddi hipotoni ve güçsüzlük ile ilişkilidir. Şiddetli hipotoni genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkar, ancak daha hafif veya yavaş ilerleyen patolojilerle ilişkili hastalıklarda güçsüzlük çocuğun motor gelişimindeki dönüm noktalarına kadar fark edilmeyebilir.

Nöromusküler hastalıkları, motor ünitedeki patolojinin anatomik lokalizasyona göre sınıflandırılmaktadır. Motor ünite, omuriliğin ventral boynuzundaki motor nöron ve beyin sapı motor çekirdekleri, periferik sinir, nöromusküler kavşak ve kastan oluşmaktadır.

Epidemiyoloji: Nöromusküler hastalıkların prevalansı ilk olarak 1991 yılında uygun olarak 1/3000 ve 1/3500 olarak tahmin edilmiştir.¹ Sonradan bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. En geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışma, 2004 yılından itibaren genetik olarak tanısı doğrulanmış en yaygın 30 nöromusküler

hastalık teşhisi konan 20.000 pediatrik ve yetişkin hastaların Hollanda ülke çapındaki kayıt çalışmasıdır. Burada bulunan bulgular literatürle karşılaştırılmış ve daha önceden alınan sonuçlarla benzer veriler alınmıştır.²

Diğer nörolojik patolojilerde olduğu gibi, tanıya yaklaşımda ilk adım, klinik bulguları patoloji alanına lokalize etmektir. Merkezi sinir sistemini ve dolayısıyla supraspinal yolları etkileyen durumlar, merkezi hipotoni olarak adlandırılan bir klinik tabloya neden olurken, motor nöron ünitesini etkileyen patolojilerde ise periferik hipotonisite tanımı kullanılmaktadır. Ana ayırt edici özellik, güçsüzlüğün varlığı veya yokluğudur. Hipotonisitesi olan bebeklerde santral sinir sistemi bozukluklarını düşündüren bulgular dismorfik yüz görünümü, canlı refleksler ve klonus varlığı ile bilinç düzeyinde azalma, nöbetler gibi başka bulguların varlığıdır. Buna karşılık periferik hipotonisitesi olan bebeklerin yer çekimine karşı hareketleri azdır, miyopatik yüz görünümüne sahiptirler. Ancak buna rağmen canlı bakış mevcuttur ve bilişsel dönüm noktalarına zamanında ulaşırlar. Bu grubun diğer özellikleri arasında kas atrofisi, fasikülasyonlar ve azalmış refleksler de bulunmaktadır (Tablo 1).

¹ Uzm. Dr., SBÜ, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., nargis.asadova@gmail.com

² Doç. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., pinargencpinar@yahoo.com.tr

EXOCS3 ve three EXOSC8 mutasyonları da bildirilmiştir. Mutasyonların hepsi otozomal resesif katılıma sahiptir. Hastalık şiddeti ve yaşı değişse de, bu hastaların çoğu yenidoğan döneminde hipotoni, güçsüzlük, kontraktürler ve solunum sıkıntısına eşlik eden ensefalopati ile başvurur. Yaşam süresi birkaç aydan birkaç yıla kadar değişir. Tedavi destek tedaviden oluşmaktadır.

ALT EKSTREMİTE TUTULUMU BASKIN OLAN KONJENİTAL SMA

Ağırlıklı olarak alt ekstremiteleri etkileyen konjenital distal SMA, bu gruptaki tek otozomal dominant bozukluktur. Doğumda talipes ekinovarus ve alt ekstremitte hipotonisitesi ile prezente olmaktadır. EMG ve kas biyopsisi ön boynuz hücre hastalığı belirtileri göstermektedir. Klinik izlemde genellikle progresif olmamasına rağmen, alt ekstremitelerin şiddetli zayıflığı önemli bulgusudur. Kromozom 12q24.11 ile bağlantılı olup, TRPV4 genindeki mutasyonları içerir.

KAYNAKLAR

1. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—A world survey. *Neuromuscular Disorders*;1991.1(1), 19–29.
2. Deenen JCW, van Doorn PA, Faber CG, et al. The epidemiology of neuromuscular disorders: Age at onset and gender in the Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2016; 26(7), 447–452.
3. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier. 2018: chapter 138, p. 2352.
4. Omokhodion SI, Losekoot TG, Jaiyesimi F. Serum creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme activities in perinatally asphyxiated newborns. *Eur Heart J*; 1991 Sep.12(9):980-4.
5. Reddy S, Dutta S, Narang A. Evaluation of lactate dehydrogenase, creatine kinase and hepatic enzymes for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia among sick neonates. *Indian Pediatr*; 2008 Feb. 45(2):144-7.
6. Pitt M, Kang PB. Electromyography in Pediatrics. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*;2015. 32–45.
7. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromuscular Disorders*;2004. 14 (10), 635–649.

8. Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Annals of Neurology*;2012.72(1), 9–17.
9. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders*;2014. 24(4), 289–311.
10. Endo T. Glycobiology of -dystroglycan and muscular dystrophy. *Journal of Biochemistry*; 2014. 157(1), 1–12.
11. Muntoni F, Brockington M, Godfrey C, et al. Muscular dystrophies due to defective glycosylation of dystroglycan. *Acta Myol*;2007 Dec. 26(3): 129–135.
12. Reed UC. Congenital muscular dystrophy. Part I: a review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*;2009. 67 (1), 144–168.
13. Mostacciuolo ML, Miorin M, Martinello F, et al. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from north-east Italy. *Human Genetics*;1996. 97(3), 277–279.
14. Beltrán-Valero de Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A, et al. Mutations in the O-Mannosyltransferase Gene POMT1 Give Rise to the Severe Neuronal Migration Disorder Walker-Warburg Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*;2002. 71(5), 1033–1043.
15. Gençpınar P, Uyanık G, Haspolat Ş. Clinical and Molecular Manifestations of Congenital Muscular Alpha-Dystroglycanopathy due to an ISPD Gene Mutation;2019. *Neurophysiology*, 51(5), 373–378.
16. De la Chapelle A, Wright FA. Linkage disequilibrium mapping in isolated populations: The example of Finland revisited. *Proceedings of the National Academy of Sciences*;1998. 95(21), 12416–12423.
17. Yoshida A, Kobayashi K, Manya H, et al. Muscular Dystrophy and Neuronal Migration Disorder Caused by Mutations in a Glycosyltransferase, POMGnT1. *Developmental Cell*; 2001. Vol. 1, 717–724.
18. Toda T, Kobayashi K, Kondo-Iida E, et al. The Fukuyama congenital muscular dystrophy story. *Neuromuscular Disorders*;2010. 10(3), 153–159.
19. Saito K, Adam MP, Ardinger HH, et al. Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. 2006 Jan 26 [updated 2019 Jul 3].
20. Kato Z, Morimoto M, Orii KE, et al. Developmental changes of radiological findings in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatric Radiology*;2010. 40(S1), 127–129.
21. Yurchenco PD, McKee KK, Reinhard JR, et al. Laminin-deficient muscular dystrophy: Molecular pathogenesis and structural repair strategies. *Matrix Biology*. doi:10.1016/j.matbio.2017.11.009
22. Oliveira J, Freixo JP, Santos M, et al. LAMA2 Muscular Dystrophy. *GeneReviews* [Internet]; 2012 Jun 7 [updated 2020 Sep 17].
23. Geranmayeh F, Clement E, Feng LH, et al. Genotype–phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscular Disorders*; 2010. 20(4), 241–250.

24. Raffaele di Barletta M, Ricci E, Galluzzi G, et al. Different Mutations in the LMNA Gene Cause Autosomal Dominant and Autosomal Recessive Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *The American Journal of Human Genetics*;2000. 66(4), 1407–1412.
25. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Annals of Neurology*;2008. 64(2), 177–186.
26. Foley AR, Mohassel P, Donkervoort S, et al. Collagen VI-Related Dystrophies. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. 2004 Jun 25 [updated 2021 Mar 11].
27. Volpe JJ. Muscle Involvement and Restricted Disorders. In: *Neurology of the newborn*, 6th edn. WB Saunders, Philadelphia;2018. pp 922–932.
28. Wallgren-Pettersson C, Bushby K, Mellies U, et al. 117th ENMC Workshop: Ventilatory Support in Congenital Neuromuscular Disorders — Congenital Myopathies, Congenital Muscular Dystrophies, Congenital Myotonic Dystrophy and SMA (II), Narden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*; 4–6 April 2003. 14(1), 56–69.
29. Schara U, Schoser BGH. Myotonic Dystrophies Type 1 and 2: A Summary on Current Aspects. *Seminars in Pediatric Neurology*;2006. 13(2), 71–79.
30. Douniol M, Jacqueline A, Cohen D, et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*;2012. 54(10), 905–911.
31. Angeard N, Gargiulo M, Jacqueline A, et al. Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: Is there a global impairment? *Neuromuscular Disorders*;2007. 17(6), 451–458.
32. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*;2012. 11(10), 891–905.
33. Kuo HC, Hsiao KM, Chen CJ, et al. Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy. *Brain and Development*;2005. 27(4), 291–296.
34. Ho G. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World Journal of Clinical Pediatrics*;2015. 4(4), 66.
35. Smith CA, Gutmann L. Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Current Treatment Options in Neurology*;2016. 18(12).
36. Amburgey K, McNamara N, Bennett LR, et al. Prevalence of congenital myopathies in a representative pediatric united states population. *Annals of Neurology*. 2011. 70(4), 662–665.
37. Sparrow JC, Nowak KJ, Durling HJ, et al. Muscle disease caused by mutations in the skeletal muscle alpha-actin gene (ACTA1). *Neuromuscular Disorders*. 2003. 13(7–8), 519–531.
38. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*;2008. 3(1), 26.
39. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal Muscular Atrophy: A Clinical and Research Update. *Pediatric Neurology*;2012. 46(1), 1–12.
40. Oskoui M, Kaufmann P. Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics*. 2008. 5(4), 499–506.
41. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal Muscular Atrophy: A Clinical and Research Update. *Pediatric Neurology*;2012. 46(1), 1–12.
42. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurologic Clinics*;2015. 33(4), 831–846.
43. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *The American Journal of Human Genetics*;2002. 70(2), 358–368.
44. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*;2018. 378(7), 625–635.
45. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*;2016. 86(10), 890–897.
46. Schuster DJ, Dykstra JA, Riedl MS, et al. Biodistribution of adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) vector after intrathecal and intravenous delivery in mouse. *Frontiers in Neuroanatomy*;2014. 8.
47. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric Pulmonology*;2018.
48. Sivaramakrishnan M, McCarthy KD, Campagne S, et al. Binding to SMN2 pre-mRNA-protein complex elicits specificity for small molecule splicing modifiers. *Nature Communications*;2017. 8(1).
49. Palacino J, Swalley SE, Song C, et al. SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nature Chemical Biology*;2015. 11(7), 511–517.
50. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, et al. *Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier;2018: chapter 140, 2385–2387.
51. Volpe JJ. Levels Above Lower Motor Neuron to Neuromuscular Junction. In: *Neurology of the newborn*, 6th edn. WB Saunders, Philadelphia;2018. pp 897.
52. Grohmann K, Varon R, Stolz P, Schuelke M, Janetzki C, Bertini E, et al. Infantile Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1 (SMARD1). *Ann Neurol* 2003;54:719–724.
53. Ramser J, Ahearn ME, Lenski C, Yariz KO, Hellebrand H, von Rhein M, et al. Rare Missense and Synonymous Variants in UBE1 Are Associated with X-Linked Infantile Spinal Muscular Atrophy. *The American Journal of Human Genetics*; 2008. 82(1), 188–193.
54. Rudnik-Schöneborn S, Sztriha L, Aithala GR, Houge G, Legreid LM, Seeger J, et al. Extended phenotype of pontocerebellar hypoplasia with infantile spinal muscular atrophy. *American Journal of Medical Genetics*; 2003. 117A(1), 10–17.