

Distrofinopati Hastalarının Demografik, Klinik ve Genetik Özellikleri: Tek Merkez Üçüncü Basamak Deneyimi

Elif Acar Arslan¹, Ali Cansu¹

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk
Nörolojisi, Trabzon, Türkiye

Elif Acar Arslan, Dr. Öğr. Üyesi
Ali Cansu, Prof. Dr.

ÖZET

Amaç: Duchenne musküler distrofisi (DMD), X'e bağlı olarak kalıtılan bir musküler distrofidir. Alt ekstremitte proksimal kaslarında başlayan güçsüzlük ile karakterizedir. Hayat kalitesinin yükseltilmesi ve sağ kalımın uzatılması açısından, öngörülen komplikasyonların tedavisi ve steroid tedavisi önemli olup, ailelere genetik danışmanlık verilmelidir. Bu çalışmadaki amacımız merkezimize başvuran hastalardaki klinik, laboratuvar, genetik spektrumu ortaya koymaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmada, Ocak 2013-Ocak 2018 arasında çocuk nörolojisi polikliniğimize başvuran 0-18 yaş arasındaki DMD veya Becker musküler distrofi (BMD) tanısı almış, tanısı genetik olarak doğrulanmış ve verileri yeterli olan olgular retrospektif olarak incelendi. Hastaların, demografik, laboratuvar, nörolojik muayene ve diğer tetkikler (genetik, organ disfonksiyonlarına yönelik değerlendirme) ve eşlik etmesi öngörülen patolojilerin multidisipliner yaklaşımına yönelik bilgilere ait veriler elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınma kriterlerine uygun 24 hastanın verileri kaydedildi. Hastaların ortalama yaşı 89 (±59,75) ay idi. Hastaların şikayetlerinin başlama yaşı 34,50 ay (±14,77) ve teşhis konulma yaşı 43,08 ay (±29,83) idi. Başlıca yakınma bulguları arasında, geç yürüme, parmak ucu yürüme, baldırlarda sertleşme, çabuk yorulma, merdiven çıkmada güçsüzlük gelmekte idi. Beş hastanın (%20,8) ise asemptomatik kreatin kinaz yükseklikleri dış merkezde üst solunum yolu enfeksiyonu tetkik edilir iken bakılan rastlantısal kreatin kinaz yükseklikleri şeklinde idi. Hastaların 7'sine elektromyografi çekilmiş, bunlardan yalnızca 3 tanesinin sonucu miyopati ile uyumlu olarak gelmiş, geri kalanları ise normal olarak değerlendirilmiştir. Tespit edilen, en sık delesyonların 46, 47 ve 51. ekzonlarda olduğu saptanmıştır. Hastaların yaş gruplarının homojen olmaması kısıtlılık oluştursa da 46,47. ekzonlarda delesyonu olanların daha düşük fonksiyonel kaba motor puanına sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç: Multidisipliner yaklaşım hayat kalitesi bakımından çok önemlidir. Özellikle mutasyonların etkin bir şekilde taranması yeni tedavi seçeneklerinin hastaya sunulması bakımından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Çocuk, Duchenne musküler distrofi, Becker musküler distrofi

THE DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF DYSTROPHINOPATHY PATIENTS: A SINGLE TERTIARY CENTER EXPERIENCE

ABSTRACT

Purpose: Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a common X-linked muscular dystrophy characterized by weakness starting in the proximal muscles of the lower extremity. Follow-up of predicted complications and corticosteroid therapy are important in terms of improving quality of life, prolonging survival, treatment, and prenatal diagnosis and genetic counseling should be administered to the families. Our aim was to present the clinical, laboratory and genetic spectrum of patients presenting to our center.

Patients and Methods: Patients aged 0-18, diagnosed with DMD or Becker muscular dystrophy (BMD), confirmed genetically between January 2013 and January 2018 and admitted to the pediatric neurology polyclinic, were examined retrospectively. Data were obtained for demographic characteristics, laboratory findings, neurological examinations, and other investigations (genetic evaluation, and organ dysfunction), and multidisciplinary approaches to pathologies expected to accompany the disease.

Results: The data for 24 patients who met the inclusion criteria were recorded. The mean age of the patients was 89 (±59.75) months. The mean age at onset of symptoms was 34.50 (±16.1) months, and the mean age at diagnosis was 43.08 (±29.83) months. The main symptoms were delay in starting walking, toe-walking, pseudohypertrophy, fatigue, and weakness climbing stairs. Five patients (20.8%) exhibited asymptomatic creatine kinase elevation on laboratory examination due to upper respiratory tract infection. Electromyography was performed on 7 patients, only 3 of whom were compatible with myopathy, the remainder were evaluated as normal. The most frequent deletion sites were exons 46, 47 and 51. Although the patients' age groups had limited homogeneity, patients with deletions in exons 46, and 47 had lower gross motor function scores.

Conclusion: A multidisciplinary approach is very important in terms of quality of life. In particular, the effective screening of mutations is important in terms of offering the patient new therapeutic options.

Keywords: Child, Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Elif Acar Arslan
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, Trabzon, Türkiye
Tel: +90 462 377 50 30
E-Posta: elifacararslan@gmail.com

Gönderilme Tarihi : 01 Ekim 2018
Revizyon Tarihi : 30 Ekim 2018
Kabul Tarihi : 01 Kasım 2018
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 04 Mart 2020

Duchenne musküler distrofisi (DMD), X'e bağlı olarak sık görülen, Xp21'de kodlanan distrofin proteininin yapısının bozulması ile karakterize musküler distrofidir. Prevalansı 100.000 canlı doğumda 15,9–19,5 olup, insidansı erkek çocuklarda 1/3500–1/5000 olarak bildirilmektedir. Tedavi olmayan hastalar genellikle 12 yaş civarında tekerlekli sandalyeye bağlanmak zorunda kalmaktadırlar. Ancak fizyoterapi ve yardımcı hayat kalitesindeki düzenlemeler ile hayat beklentileri önemli ölçülerde değişebilmektedir. Özellikle nokturnal ventilasyon desteği sağ kalımı etkilemektedir (1,2). Becker musküler distrofi (BMD) ise hastalığın daha hafif formu olup, daha geç yaşta ve daha hafif klinik ile karakterizedir. Prevalansı 1/18518 olarak bildirilmektedir (2).

DMD geni, distrofin adı verilen proteini kodlar. Distrofin, sarkolemmada bulunur. İskelette bulunan büyük glikoprotein kompleksinin bir komponentidir. Distrofin eksikliğinin tam olarak nasıl bir mekanizma ile hastalığa yol açtığı hala tam olarak bilinmemekle beraber, hücre iskeletinin bozulmasına, sarkolemma stabilizasyonundaki bozukluğa, kalsiyum homeostazındaki anormalliğe neden olur. İskelet ve ekstraselüler matriks arasında mekanik bir bağ oluşturur.

Tek nükleotid değişikliklerine, tek nükleotid polimorfizmi (Single nükleotid polimorfizm-SNP) adı verilirken; 2–50 nükleotid büyüklüğündeki değişikliklere "indel" adı verilir. İndel mutasyonları, küçük delesyon/insersiyon mutasyonlarını kapsamaktadır. DMD geni 79 ekzon içerir. Oldukça büyük hacimli olduğundan dolayı mutasyonlara yatkındır. Mutasyonların 1/3'ünü de novo mutasyonlar oluşturur. DMD'deki mutasyonlar prematür, stabil olmayan bir distrofin proteini üretimine neden olurlar. DMD/BMD mutasyonları genellikle delesyon (%60), veya duplikasyon (%5)'den kaynaklanmaktadır. Geriye kalan kısmı (%35), nokta mutasyonları ve küçük delesyon/insersiyon mutasyonları oluşturmaktadır. Genin, hot spot mutasyon bölgeleri, 3–7. ekzon ve 44–55. ekzondur (3,4).

DMD'de olgular genellikle 3–5 yaşlarında motor gelişim basamaklarında gecikme, sık düşme, yürüme güçlüğü (parmak ucu yürüme) ile kliniğe gelmektedirler. Bunun nedeni bu hastalarda görülen progresif simetrik kas güçsüzlüğünden kaynaklanmaktadır. Klinik bulgular genelde, 3 yaşına kadar ortaya çıkar. Kalça kuşağı kasları omuz kuşağı kaslarından daha fazla etkilenir. Buna bağlı olarak hastalarda ördekvari yürüyüş gözlemlenir. Patella refleksi azalmış olup alınmayabilir; ancak aşıl refleksi korunmuş olabilir. Hastalar, daha nadir olarak global gelişme

geriliği ve dil gelişim bozuklukları ile de başvurabilirler. Erkekleri etkilemekle birlikte, bazı kız taşıyıcılar da semptomatik olabilmektedirler, ancak erkeklere kıyas ile daha hafif fenotipik özellikler beklenmektedir. BMD'de bulguların başlaması, çocukluk dönemi ve adolesan döneminde olmaktadır. Bulgular DMD'de olduğu gibidir. Ancak istemli kaslar, DMD'ye göre daha iyi fonksiyon gösterirler. DMD'de olduğu gibi, kalp kası etkilenir. Bazen, dilate kardiyomyopati hastalığın ilk bulgusu olabilir (5).

Kardiyak bulgularının arasında dilate kardiyomyopati ve aritmiler gelmektedir. Kardiyomyopati genellikle on yaşından sonra gelişir. Fakat altı yaş altındaki olguların yüzde 25'ine kadar olan bölümü pre-klinik kardiyak bulgular ile gelebilir (6). Hastalığın önemli bir bulgusu kontraktür gelişimi ve progresif ambulasyon (yürüme ve hareket yeteneği) kaybı gelişmesidir. Hastalara başlanan steroid tedavisi ile ambulasyon süresi ortalama 3–5 yıl uzatılabilir. Ortopedik komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu hastalarda inhale anestetik ajanlar veya depolarize edici kas gevşeticilerine ait komplikasyonlar da bildirilmektedir (7,8).

Tercihen kas ve iskelet sistemi hastalıkları ile ilgilenen pediatrik nörolog, kardiyoloji ve ortopedi uzmanı, fizyoterapist, diyetisten, psikiyatri uzmanı ve genetik danışmanın içerildiği multidisipliner yaklaşım önemlidir. Bu çalışma ile merkezimize başvuran hastaların, klinik, demografik, labaratuvar, tedavi özellikleri ile irdeleyerek özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya kliniğimize başvuran Ocak 2013 - Ocak 2018, 0–18 yaş arasındaki DMD veya BMD (distrofinopati) tanısı almış veya bu tanı ile takibe gelmiş, genetik olarak doğrulaması yapılmış olgular retrospektif olarak kayıtlara bakılarak incelendi.

Bu tarihler arasında 20,769 hastadan, DMD/BMD tanısı almış, 39 olgudan genetik olarak mutasyonu ve yeri gösterilmiş 31 olgu retrospektif olarak çalışmaya alındı. Bunlardan 24'ü çalışmaya dahil edildi. Taşıyıcı olan kız hastalar çalışmaya alınmadı. Yedi olgu verileri yeterli olmadığı için (dış merkezde takipli olma vb gibi nedenler ile) çalışma dışı bırakıldı. Çalışma, geriye dönük dosya veri taraması şeklinde yapıldı. Hastalara telefon ile ulaşılarak en son yürüme ve hareket yeteneğine ait motor fonksiyon bilgileri tamamlandı. Genetik olarak mutasyonunun tipi ve yeri gösterilmemiş olgular ve 18 yaş üstü olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaşı, yürümeye başlama yaşları,

aile öyküleri, şikayetlerinin başlama yaşı, teşhis konulma yaşı, sahip oldukları kaba motor fonksiyon düzeyi, steroid alıp almadıkları, elektromyografik özellik kayıtları, en son muayeneye gelme yaşı, kardiyak etkilenme düzeyleri ve genetik tetkik sonuçları kaydedildi. Çalışmaya alınan olguların Ocak 2018 itibari ile tamamının hayatta olduğu telefon ile ailelerine ulaşılarak teyyid edilmiş, demografik bilgileri ve kaba motor fonksiyon skorları (GMFC skorları) güncellenmiştir. Olgulardan 3 ve 4, 15 ve 23 numaralı hasta ile, 17 ve 19 numaralı hastalar kardeş idi.

Tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı ve hastaların verileri tablo şeklinde paylaşıldı. Sayısal verilerin ortalama değerleri, minimum-maksimum ve standart sapma değerleri ile, nominal değerler ise frekans değerleri ile ifade edildi.

Çalışma için hastanemiz bilimsel araştırmalar etik kurulu onayı alındı (Onay no: 24237859-668).

Bulgular

Toplamda 24 hastanın tamamı erkek hastalardan oluşuyordu. Başlıca yakınma bulguları arasında, geç yürüme, parmak ucu yürüme, baldırlarda sertleşme, çabuk yorulma, merdiven çıkmada güçsüzlük gelmekte idi. Beş hastanın ise şikayeti olmayıp, tanısı için dış merkezde üst solunum yolu enfeksiyonu tetkik edilir iken bakılan rastlantısal kreatin kinaz yükseklikleri nedeni ile tetkik edilir iken hastalıktan şüphelenildiği kaydedildi. Hastaların ortalama yaşı 89 ay ($\pm 59,756$) olup 6 ay-18 yaş arasında değişmekte olduğu görüldü. Çalışma grubunun tamamı erkek hastadan oluşmakta idi. Hastaların şikayetlerinin başlama yaşı 34,50 ($\pm 14,77$) ay olup 18 ay ile 5 yaş arasında değişmekte idi. Hastaların yürümeye başlama yaşı 21,76 ay ($\pm 10,45$) olduğu görüldü. Teşhis konulma yaşı 43,08 ay olup 2-120 ay arasında değişmekte olup, 2 aylık bebek abisindeki öykü nedeni ile erken teşhis edildiği kaydedilmiştir. Hastaların büyük kısmı başvurduğu dönemlere yakın tanı alabilmiş iken 19 nolu BMD olduğu düşünülen hastadaki gecikme, genetik tanı doğrulama testlerinin geç yapılmış olmasına bağlandı. Sözkonusu hasta, 5 yaşında şikayetlerinin başlaması ile polikliniğe başvurmuş ve klinik olarak distrofinopati tanısı almış ancak genetik doğrulama testi ancak 10 yaşında gerçekleştirilebilmiş idi. Hastalara ait demografik, klinik ve tetkik özellikleri tablo 1'de ifade edilmiştir.

Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi (KMFSS) 5 hasta dışındaki diğer hastalara uygulanmıştır. Söz konusu 5 hasta henüz bağımsız merdiven çıkma

becerisini sağlayacak yaşta olamadıklarından dolayı değerlendirmeye alınamamıştır (DUD). Skorlama 1 ile 5 arasında değişmektedir. Hastaların skorları 1-4 arasında değişmektedir. Beş skoruna sahip olan yani başını dahi dik tutamayacak derecede olan hasta yoktur. Bunun dışında, hastalardan 2 numaralı hastanın skoru 3 ve 1 ve 20 numaralı hastanın skoru 4 olarak değerlendirilmiştir. Diğer hastaların skorları 1 ve 2 arasında değişmektedir. Hastaların 7 tanesine EMG çekilmiş, bunlardan yalnızca 3 tanesinin sonucu miyopati ile uyumlu olarak gelmiş, geri kalanları ise normal olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Genelde multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) ile saptanan mutasyonların ise 44-55 bölgesindeki hot spot bölgeden kaynaklandığı görülmüştür (Tablo 1 ve 2). Kayıtlarımızda MLPA ile en sık 47, 46, ve 51. ekzonlarda delesyon saptanmıştır. Olguların 15'inde (15/24) MLPA ile delesyon tespit edildiği kaydedilmiştir. İki kardeş olan olgu birer mutasyon olarak değerlendirildiğinde bu oran 13/24 (%54,1)'dir. Ayrıca, MLPA ile bir duplikasyon mutasyonu kaydedilmiştir (%4,1). MLPA negatif olgulara dizi analizi yapıldığı kaydedilmiştir. Dizi analizi sonucunda, altı olguda (ikisi kardeş, 5 mutasyon) indel mutasyonları (olgu 2, 3 ve 4, 8, 12, 14), bir olguda (olgu 22) nokta mutasyonu, bir olguda (olgu 11) splice site mutasyonu bildirildiği görülmüştür. Kardeş olan hastaların mutasyonları aynı olduğu için delesyon sıklığını belirtir iken tek kayıt olarak alınmıştır. Hastaların mutasyonları genel olarak değerlendirildiğinde en sık delesyon mutasyonları bulunmaktadır. Olgu 2, 3, 4, 8, 12'de sözkonusu mutasyonlar çerçeve kaymasına neden olmuştur. Hastaların yaş grupları homojen olmadığı için mutasyon çeşitleri ile kliniklerini karşılaştırmak kısıtlılık oluştursa da 46, 47. ekzonlarında delesyon olan hastaların daha düşük fonksiyonel kaba motor sınıflandırma sistemi puanına yani daha iyi motor fonksiyona sahip olduğu ifade edilebilir (Tablo 1).

Olgulardan birinin (olgu no. 16) yenidoğan döneminde prematürite, düşük doğum ağırlığı ve patent foramen ovale nedeni küvöz bakım ihtiyacı olduğu, diğer hastaların prenatal, natal dönemlerinde patoloji saptanmadığı, olgu 24'ün antenatal hidronefroz nedeni ile sistoskopi yapılarak kateter yerleştirildiği primer hastalığından bağımsız olan ek hastalık olarak kaydedilmiştir (Tablo 1). Kayıtlardan, dört olgunun (olgu 1, 10, 14, 21) göğüs hastalıkları bölümüne başvurduğu, ancak solunum fonksiyon testine koopere olmadıkları anlaşılmıştır. Kontrollerine devam eden olguların hiç birisinin trakeostomisinin bulunmadığı kaydedilmiştir. Kaba motor fonksiyon değerlendirme skoru, 3 ve üzerinde olan 3 olgudan olgu 20'de patent foramen

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik özelliklerinin verileri

Hasta numarası	1	2	3	4	5	6
Hastanın yaşı	13 yaş	13 yaş	2 yaş	2 yaş	3 yaş	8 yaş
Yürümeye başlama yaşı	15 aylık	2 yaş	DUD	DUD	2 yaş	2 yaş
Aile öyküsü	yok	yok	İkizinde	İkizinde	yok	var, dayılar
Şikayetlerin başlama yaşı	5 yaş, çabuk yorulma	4 yaş, çabuk yorulma	1 yaş, ÜSYE esnasında asemptomatik CK yüksekliği	kardeş öyküsü, asemptomatik CK yüksekliği	2 yaş, hipoglisemik nöbet	4 yaş, yürüme bozukluğu ile gittiği ortopedi blm yönlendirmesi
Teşhis konulma yaşı	6 yaş	6 yaş	1 yaş	1 yaş	2 yaş	6 yaş
Sahip olduğu motor kapasite (GMFCS)	4	3	DUD	DUD	1	2
Steroid alma durumu	10 yaşından bu yana kullanmıyor	alıyor	YNUD	YNUD	alıyor	B
EMG	6 yaşında miyopatik bulgular	6 yaşında miyopatik bulgular	Çekilmedi	Çekilmedi	2 yaş, normal	Çekilmedi
Kardiyak etkilenme	6 yaşında EKO normal	11 yaşında EKO normal	elde edilmedi	1 yaş, EKO: normal	3 yaş, EKO: normal	4 yaş, EKO: normal
En son muayeneye gelme yaşı	6 yaş	11 yaş	1 yaş	1 yaş	3 yaş	6 yaş
En az bir kez olmak üzere değerlendiren başka klinik bölüm	Kardiyoloji	Endokrinoloji, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Psikiyatri	-	Kardiyoloji	Endokrinoloji, Kardiyoloji	Kardiyoloji, Ortopedi
Genetik sonucu	MLPA: 50,51,52 ekzon delesyonu	Dizi analizi: p. H3299Lfs*28 (c. 9891_9903 delinsATT) (çerçeve kayması)	Dizi analizi: c. 4468 delA (p. T1490Qfs*8) (p. Thr1490Glnfs*8) (çerçeve kayması)	Dizi analizi: c. 4468 delA (p. T1490Qfs*8) (p. Thr1490Glnfs*8) (çerçeve kayması)	MLPA: 3-60 delesyon	52. ekzonda delesyon

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik özelliklerinin verileri (devam)

Hasta numarası	7	8	9	10	11	12
Hastanın yaşı	2,5 yaş	1,5 yaş	6,5 yaş	10 yaş	5 yaş	5 yaş
Yürümeye başlama yaşı	1,5 yaş	13 aylık	2,5 yaş	2 yaş	1,5 yaş	2 yaş
Aile öyküsü	yok	yok	yok	var, dayılar ve kuzenlerde	yok	var, dayısı
Şikayetlerin başlama yaşı	Şikayeti yok, 1,5 yaş, ÜSYE sırasında asemptomatik CK yüksekliği	Şikayeti yok, 1 yaş, ÜSYE sırasında asemptomatik CK yüksekliği	5 yaş, çabuk yorulma	3 yaş, çabuk yorulma	1,5 yaş, geç yürüme	Şikayeti yok, 2,5 yaş, ÜSYE sırasında CK yüksekliği
Teşhis konulma yaşı	1,5 yaş	1 yaş	5 yaş	6 yaş	1,5 yaş	2,5 yaş
Sahip olduğu motor kapasite (GMFCS)	DUD	DUD	2	2	1	1
Steroid alma durumu	YNUD	YNUD	alıyor	alıyor	alıyor	YNUD
EMG	çekilmemiş	çekilmemiş	çekilmemiş	6 yaş, kronik dönem miyopati	çekilmemiş	çekilmemiş
Kardiyak etkilenme (en son)	1,5 yaş, EKO: normal	Çekilmedi	5,5 yaş EKO: normal	8 yaş EKO: normal	4 yaşında EKO: normal	4 yaş EKO: normal
En son muayeneye gelme yaşı	2,5 yaş	1 yaş	5,5 yaş	8 yaş	4 yaş	5 yaş
En az bir kez olmak üzere değerlendiren başka klinik bölüm	kardiyoloji, hematoloji, gastroenteroloji	hematoloji, enfeksiyon	kardiyoloji	kardiyoloji, göğüs hastalıkları	ortopedi, kardiyoloji, psikiyatri, cildiye	kardiyoloji, enfeksiyon, göğüs hastalıkları ek hastalık: antenatal hidronefroz
Genetik sonucu	MLPA: 49,50,51,52 ekzonlarda delesyon	C. 6266-6273 del ACAAATG (p. Asn2089Ilefs*9) (p. N2089Ilefs*9) (çerçeve kayması)	MLPA: 46,47,48 ekzonlarda delesyon	MLPA: 51,52 delesyon	c. 6439-1G >A (IVS44-1G >A) splice site mutasyon	10. ekzonda c1016_1017insGT (P. N340fsX) (çerçeve kayması)

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik özelliklerinin verileri (devam)						
Hasta numarası	13	14	15	16	17	18
Hastanın yaşı	6,5	9,5 yaş	6 yaş	7 yaş	4 yaş	18
Yürümeye başlama yaşı	2 yaş	1,5 yaş	1,5 yaş	1 yaş	1 yaş	3 yaş
Aile öyküsü	yok	yok	var, abisi	yok	var, abisi	yok
Şikayetlerin başlama yaşı	şikayeti yok, 2 yaş, üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında CK yüksekliği	3 yaş, çabuk yorulma, merdiven çıkarken yorulma	Şikayeti yok, abisinde olduğu için kontrol amaçlı	2 yaş, parmak ucu yürüme	1,5 yaş, baldırlarındaki sertlik ve abisindeki öykü	2 yaş, geç yürüme
Teşhis konulma yaşı	2 yaş	7 yaş	4,5 yaş	2,5 yaş	1,5 yaşında	3 yaş
Sahip olduğu motor kapasite (GMFCS)	1	1	1	2	2	2
Steroid alma durumu	almıyor	alıyor	alıyor	almıyor	DUD	almıyor
EMG	2 yaş, normal	çekilmedi	çekilmedi	çekilmedi	çekilmedi	çekilmedi
Kardiyak etkilenme (EKO)	2 yaş, : normal	kayıt bulunamadı	4,5 yaş: normal	2,5 yaşında: normal	3 yaş, : normal	7 yaş: normal
En son muayeneye gelme yaşı	2 yaş	7,5 yaş	4,5 yaş	3 yaş	4 yaş	7 yaş
En az bir kez olmak üzere değerlendiren başka klinik bölüm	gastroenteroloji	göğüs hastalıkları	-	yenidoğan, psikiyatri, enfeksiyon, kardiyoloji, fizik tedavi, çocuk cerrahisi	kardiyoloji, çocuk cerrahisi	kardiyoloji, endokrinoloji, fizik tedavi
Genetik sonucu	45,46,47,48. ekzonlarda delesyon	Tüm gen dizi analizi: p. E2409* (c. 7224_7225 dupT)	MLPA: 45,46,47 delesyon	MLPA: 8-19 delesyon	MLPA: 45, 46, 47. ekzonlarda delesyon	MLPA: 47. ekzonda delesyon

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik özelliklerinin verileri (devam)						
Hasta numarası	19	20	21	22	23	24
Hastanın yaşı	18 yaş	16 yaş	10 yaş	6 aylık	9 yaş	2,5 yaş
Yürümeye başlama yaşı	2 yaş	1,5 yaş	2 yaş	DUD	1 yaş	18 aylık
Aile öyküsü	var, dayılar ve kuzen	yok	yok	var, abisi	var, kardeş ve amca	yok
Şikayetlerin başlama yaşı	5 yaş, çabuk yorulma	3 yaş, çabuk yorulma, merdiven çıkarken zorlanma	4 yaş, çabuk yorulma, merdiven çıkarırken zorlanma	2 aylık, abisindeki öykü, asemptomatik CK yüksekliği	aktif şikayeti yok, 3 yaşında, aile öyküsü nedeni ile taranırken	18 aylık, yürümede gecikme
Teşhis konulma yaşı	10 yaş	5 yaş	6 yaş,	2 aylık	3 yaşında	2 yaş
Sahip olduğu motor kapasite (GMFCS)	2	4	2	DUD	1	DUD
Steroid alma durumu	almıyor	almıyor	alıyor	YGUD	almıyor	1
EMG	17 yaş, normal	Çekilmemiş	Çekilmemiş	Çekilmedi	3 yaş, normal	Çekilmedi
Kardiyak etkilenme	18 yaş, EKO: normal	15 yaş, normal	6 yaş EKO: normal	2 aylık EKO: normal	8 yaş, EKO: normal	2 yaş, EKO: normal
En son muayeneye gelme yaşı	18 yaş	15 yaş	6 yaş	2 aylık	9 yaş	2 yaş
En az bir kez olmak üzere değerlendiren başka klinik bölüm	fizik tedavi, kardiyoloji	kardiyoloji, fizik tedavi, hematoloji, ortopedi	gastroenteroloji, kardiyoloji, enfeksiyon, endokrinoloji, psikiyatri, fizik tedavi, göğüs hastalıkları, çocuk cerrahisi	-	kardiyoloji, dermatoloji	hematoloji, alerji, çocuk cerrahisi, anestezi, nefroloji
Genetik sonucu	MLPA: 45,46,47. ekzonlarda delesyon	MLPA: 54. ekzonda delesyon	MLPA'da: ekzon 28,29, 30,31,32,33,34,35,36, 37,38,39,40,41,42,43 duplikasyon	c. 986C >A (p. s329) (pser329)'da nonsense mutasyonu	MLPA: 45,46,47 ekzonlarda delesyon	MLPA: 49,50,51,52, 53,54. ekzonlarda delesyon

Tablo 2. Verilerin dağılım özellikleri

Olgu	Ortalama	Minimum	Maksimum	Std Deviasyon
Yaş (Ay) (N=24)	89,00	6	216	±59,75
Yürümeye Başlama Yaşı (Ay) (N=21)	21,76	12	48	±10,45
Şikayetlerin Başlama Yaşı (N=16)	34,50	18	60	±14,77
Teşhis Konulma Yaşı (N=24)	43,08	2	120	±29,83
En Son Muayeneye Gelme Yaşı (N=24)	67,33	2	216	±51,22
Değişken				
Aile Öyküsü	GMFC skoru	Steroid Kullanımı	EMG	Kardiyak Tutulum (EKO)
yok (n=14) (58,3) var (n=10) (41,7)	1 (n=7) (29,2) 2 (n=8) (33,3) 3 (n=2) (8,3) 4 (n=1) (4,2) DUD (n=6) (25,0) Toplam (n=24) (100)	Alıyor (n=8) (33,3) Almıyor (n=7) (29,1) YGUD (n=9) (37,5) Toplam (n=24) (100,0)	Çekilmemiş (n=17) (70,8) Miyopatik (n=3) (12,5) Normal (n=4) (16,7)	Çekilmemiş (n=2) (8,3) Normal (n=22) (91,7)

ovale olduğu kaydedilmiştir. Değerlendirmeye alınan diğer 18 olgunun da ekokardiyografik değerlendirmeleri normaldir. Olgulardan 4'ünün endokrinoloji bölümünde (olgu 2, 5, 18, 21) görüldüğü, birinin (olgu 5) adrenal yetmezlik ve osteoporoz açısından değerlendirmeye alındığı kaydedilmiştir. Olgulardan 4'ünün (olgu 2, 11, 16, 21) en az bir kez, çocuk psikiyatrisi desteği (anksiyete bozukluğu tanısı ile) aldığı kaydedilmiştir.

Olgu 7'nin, bir kez karın ağrısı nedeni ile, olgu 13 ve 21'in ise karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği ile gastroenteroloji polikliniğine başvurduğu, olgulardan 4'ünün (olgu 7, 8, 20, 24) ise demir eksikliği anemisi, olgu 20'nin hem demir eksikliği anemisi, hem de B12 vitamini eksikliği anemisi nedeni ile tedavi aldığı kaydedilmiştir. Olgulardan 3'ünün (olgu 6, 11 ve olgu 20) yürüme bozukluğu nedeni ile ortopedi polikliniğince; olgulardan 5'inin fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğinde değerlendirildiği (olgu 16, 18, 19, 20, 21) kaydedilmiştir.

Hastalara steroid tedavisi alıp almadıkları sorulmuş, 7 hastanın steroid tedavisi almadığı görülmüştür. Olguların 9'u 4 yaşının altında olduğu için steroid tedavisi açısından değerlendirilmeleri uygun değildir (YGUD).

Tartışma

DMD, X'e bağlı progresif seyirli nöromusküler bir hastalıktır. Tüm musküler distrofilerin %80 gibi önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 5 yaş

dolaylarıdır (2). Çalışmamızda hastaların ortalama 3,5 yaş dolaylarında tanı aldığı görülmüştür. Çalışmamızda, tanı alan olguların 5'inin, üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında asemptomatik kreatin kinaz yüksekliği nedeni ile tanı alıyor olmasının tanı alma yaş ortalamasını düşürdüğü ifade edilebilir. DMD, distrofin proteinin yapısının bozuk olmasından, bir başka deyiş ile okuma çerçevesinin korunmadığı ('out of frame') mutasyonlarından kaynaklanır. BMD ise distrofin proteinin miktarının ve/veya hacminin azalması ile karakterize okuma çerçevesinin korunduğu ('frame maintaining) mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. TREAT-NMD grubunun DMD kayıtlarına göre, %86 gibi önemli bir kısmının delesyonlar sonucunda olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Bunun dışında, ikinci sırada küçük mutasyonlar, üçüncü sırada büyük duplikasyonlar, dördüncü sırada da %11'lik sıklık ile nokta mutasyonları gelmektedir. Çalışma verilerinde küçük mutasyonların oranı %20 olarak bildirilmiş olup, en sık görülen büyük mutasyonlardan delesyon mutasyonu ekzon 45'deki delesyon mutasyonu olduğu ifade edilmiştir. Özellikle genin 'hot spot' bölgeleri olan ekzon 45-55 arasındaki mutasyonlar ve ekzon 2-20 bölgelerindeki mutasyonların sık olduğu bildirilmiştir (9). Bu çalışmada, kayıtlara göre, en sık 47, 46, 51 ve sonrasında 45, 50, 52 ekzonlarda delesyon saptanmıştır. Hastaların yaş gruplarının homojen olmaması mutasyon çeşitleri ile kliniklerini karşılaştırmak için kısıtlılık oluştursa da 46, 47 ekzonlardaki hastaların daha düşük kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi puanına yani daha iyi düzeyde motor kapasiteye sahip olduğu ifade edilebilir. Bu çalışmadaki en sık delesyon

mutasyonları saptanmış olup, genellikle hot spot bölgelerden kaynaklanmaktadır. Genetik değişikliklerin sıklığı, literatür ile genel anlamda uyumlu bulunmaktadır. Özellikle yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ile son yıllardaki mutasyonların kayıtlarının daha ayrıntılı tutulduğu görülmektedir. Bu hem genetik danışma, hem de şu an adayı olunmasa bile pek yakında ortaya çıkabilecek yeni tedavi seçeneklerinin hastaya sunulması bakımından önemlidir. MLPA ile tespit edilemeyen mutasyonlar için dizi analizi yapılması gerekli olup, çalışmamızda bunun ile küçük delesyon ve duplikasyon ve nokta mutasyonları aydınlatılabilmektedir. Önemli olan distrofin proteinin yapısını ne kadar etkilediğidir. Çerçeve kaymasına neden olan mutasyonlar proteinin yapısında ciddi değişikliklere neden olduğu için klinik ve prognozun daha ağır seyretmesine neden olabilir. Bizim hasta serimizde de bu durum gözlenmiştir.

PTC tedavisi, ribozomal prematür stop kodonun okunmasını seçici olarak indükler. Bu nedenle nokta mutasyonları olan hastalar bu tedaviden fayda görebilirler. 'Bu mutasyona sahip olan bir hastamız (olgu 22) bulunmaktadır. Ancak yaşı itibari ile ilaç başlanması erken olup, ilerideki dönemler için hastanın tedavi şansı önemlidir. Ayrıca, ekzon atlama, vektör ilişkili transferler gibi yeni tedavi seçenekleri de gelişmeye devam etmektedir. Hızla ilerleyen genetik tedavilerin hastalarımıza tedarik edilmesi açısından mutasyon çalışmalarının önemi büyüktür.

Hastalarımızın 8'i steroid tedavisi almakta idi. Her ne kadar bazı hastaların yaş grupları açısından steroid başlamak erken olabilse de özellikle hastalığın plato çizdiği fazda steroid tedavisi almaları oldukça önemli faydalar sağlamaktadır. Bunun için net bir yaş önerisi literatürde yapılmamakla birlikte 2 yaş altında başlanması, gelişim çağındaki çocuk için yan etkileri bakımından katastrofik olabilir. Hastalığın plato çizmeye başladığı dört yaşından itibaren başlanabildiği belirtilmektedir ve gerek ambulatuvar ve gerekse ambulasyonunu kaybetmiş çocuklara da önerilmektedir (10). Otuz bir ülkeden 5345 hastanın alınarak yapıldığı bir çalışmada, steroid almayan hastalarda ambulasyon, 10 yaşlarında kaybolur iken, steroid alanlarda bu 13 yaş dolaylarındadır. Ayrıca skolyoz gelişimini önemli ölçüde engellediği veya geciktirdiği, ventilatöre başlanmayı da geciktirdiği kanıtlanmıştır. Hafif düzeyde de kardiyoprotektif özelliğinden bahsetmek de mümkündür (11). Bu özelliği ile bakıldığında hasta grubunda steroid tedavisinin daha fazla özendirilmesi gerektiği açıktır. Dozu konusunda literatürde tek bir ortak veri bulunmamakla beraber, yan etkilerini de göz önünde

bulundurmak açısından özellikle başlangıç dozlarında dikkatli olmak ve yan etkileri açısından da hastayı takip etmek önemlidir.

Sıklıkla görülen kardiyak yan etkiler arasında iletim bozuklukları, aritmiler, hipertrofi ve miyokardial nekroz gelmektedir (12). Çalışma grubunda, belirgin kardiyak etkilenme saptanmamıştır. Ancak yaşları ilerledikçe etkilenme olabilir. Onlu yaşlardan sonra ACE inhibitörleri kullanmaları gerekebilir (12). Başlangıçtaki değerlendirmenin ardından, ancak 6 yaşından sonra rutin değerlendirme önerilmektedir. On yaşından sonra ise yıllık değerlendirme önerilmektedir (10). Olgularımızdan 10 yaşının üstünde değerlendirmesi yapılan 2 olgu bulunmakta idi. Bunlardan ikisinin GMFC skoru 2 idi. Dört ve üzerinde GMFC skoru olan 10 yaş üstü hasta bulunmamakta idi. Bu olguların 2'si steroid kullanmakta idi. Veriler incelendiğinde özellikle veri eksikliği olduğu için çalışmaya dahil edilemeyen 7 olgunun yaşlarının 10–14 aralığında olduğu kaydedilmiştir. Bu hastalardan birinin yaşamını kaybettiği, ancak diğer hastaların yaşadığı halde, kontrollerine düzenli ve yeterli gelmedikleri görülmüştür. Bu nedenle, özellikle DMD olan ve daha progresif olan olguların ambulasyon yeteneğini kaybettikten sonra da rutin kontrolleri çok önemlidir. Hastanın geri kalan yaşamını kaliteli geçirebilmesi, kardiyak yan etkiler, steroid tedavisinin devamı ve kemik sağlığı, solunum fonksiyon kapasitesi açısından izlemi önem taşımaktadır. Özellikle ambulasyon yeteneğinin kaybolması hastayı ve aileyi çaresizliğe itebilir fakat bu noktada kontrollerin devamının öneminin kavranması sağ kalımı ve hayat kalitesini yükseltecektir. Özellikle bu dönemlerde solunum fonksiyon takibi önemlidir. Genellikle 9–10'lu yaşlarda, tekerlekli sandalyeye bağlanmadan önce bazal pulmoner fonksiyon çalışmalarının yapılması önemlidir. Elbette bu dönemde, hastaların sahip oldukları pulmoner kapasite nedeni ile teste uyum sorunu olacaktır. Ancak sağlık personellerinin bu değerlendirmede çocuğu teşvik etmesi ve zaman ayırması önemlidir. Çünkü, 12 yaş veya daha büyük hastalarda ve vital kapasitesi beklenenin yüzde 80'in altına düşmüş ise yılda 2 kez solunum fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir. Trakeostomi ise noninvasif ventilasyonun yeterli olmadığı hastalarda açılması önerilmektedir (11,12). Olgularımızdan, 4 olgunun göğüs hastalıkları bölümünde görüldüğü, ancak solunum fonksiyon testine koöper olamadığı için bu testin yapılmadığı kaydedilmiştir.

Steroid tedavisi başlanmadan önce veya 3 yaşında bazal kemik mineral yoğunluğu değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Öyküsünde kırık hikayesi olanlarda, z skoru

(DEXA)-2'nin altında olanlarda ve kronik glikokortikoid tedavisi alanlarda yıllık olarak tetkik tekrarı önerilmektedir. Literatürde, 2010 yılındaki uzlaşma raporunda D vitamini düzeylerinin 30 ng/mL'nin altında olanlara D vitamini desteği önerilmektedir. Kalsiyumdan zengin beslenme yanı sıra günlük 500 mg – 1000 mg arasında kalsiyum desteği özellikle steroid alan hastalarda önerilmektedir (10, 13). Steroid alan hastaların rutin kalsiyum desteğinin yeterli olmayıp bu açılardan da değerlendirilmesi önemlidir. Hasta grubumuzda steroid tedavisi alan hastaların fizyolojik dozda D vitamini desteği aldıkları da görüldü.

Genetik tanısı kesin olan erkek hastalar çalışmaya dahil edildiğinden dolayı kız taşıyıcılar çalışma dışı bırakılmıştır. Ancak ailedeki kız taşıyıcı hastaların da takip edilmesi önemlidir. Taşıyıcı kız olgular, asemptomatik olabilir ancak hastaların %20'ye yakın bir kısmı orta dereceli kas güçsüzlüğü ile klinik bulgular gösterip, %50–60'ında ise yüksek CK düzeyleri görülebilir. Kız olguların, %8 gibi bir kısmında dilate kardiyomyopati olduğu rapor edilmiştir (14–16).

Hasta grubumuzda özellikle son yıllarda hastaların daha çabuk tanı aldığı, başvuru ile tanının konulması arasındaki dönemin çok daha kısa olduğu görülmüştür. Steroid tedavisinin daha etkin kullanıldığı görülmüştür. Sonuçta DMD, BMD en sık görülen kas hastalıklarıdır. Multidisipliner yaklaşım gerek hastalığın prognozunda gerek ise prenatal tanı açısından çok önemlidir.

Endokrinoloji, göğüs hastalıkları, kardiyoloji, ortopedi, gastroenteroloji, fizyoterapi, psikoloji, psikiyatri, diyet ve genetik bilimleri takip ekibinin olmazsa olmazlarıdır. Diyet ve gastroenteroloji bölümünden beslenme açısından destek önemlidir. Fizyoterapi ihtiyaçlarını ise daha çok özel eğitim kurumlarından aldıkları, hastaneye başvuranların, 5 olgunun fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümüne değerlendirilmek için başvurduğu görülmüştür. Fizyoterapi, gerek ambulatuvar, gerek ise ambulasyonunu kaybetmiş hastalarda tedavi bileşenlerinde, ortopedi bölümü ile beraber çok önemli bir halkasını oluşturmaktadır. Psikolojik danışmanın etkin olması hastaların daha uzun soluklu tedaviye uyumunu sağlayacak, hayat kalitelerini yükseltecektir. Genetik danışma, bir sonraki nesillerin daha sağlıklı olarak doğabilmesi açısından önem taşımaktadır. Yeni gelişen tedaviler, özellikle kişiye özgün genetik tedavilerin ilerde rutinde daha sık kullanıma gireceği açıktır.

Çalışmamızda, hasta grubumuzun demografik özelliklerini, motor fonksiyonlarını, tanı ve tedavi metodlarını, tedaviye uyumlarını irdelemek istedik. Hastaları takiplerine gelmek için ve multidisipliner tedaviye uyum konusunda yüreklendirmek, hayat kalitelerini artırmak açısından önemlidir. Yeni tedavi seçeneklerinin hızlı gelişme kaydettiği bu grupta, gelecekte daha da kaliteli ve uzun yaşam beklentilerinden bahsedilebileceği açıktır.

Kaynaklar

1. Eagle M, Baudouvin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home ventilation. *Neuromuscl Disord* 2002;12:926–9. [CrossRef]
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Duchenne/Becker muscular dystrophy among males aged 5–24 years - four states. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;16;58:1119–22. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5840a1.htm>
3. Bellayou H, Hamzi K, Rafai MA, Karkouri M, Slassi I, Azeddoug H, Nadifi S. Duchenne and Becker muscular dystrophy: contribution of a molecular and immunohistochemical analysis in diagnosis in Morocco. *J Biomed Biotechnol* 2009;325210. [CrossRef]
4. Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 1989;45:498–506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683519/>
5. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, S de Kock, Butt T, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:79. [CrossRef]
6. Nigro G, Comili Politono L, Bain RJ. The incidence and evaluation of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271–7. [CrossRef]
7. Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Paediatr Anaesth* 2008;18:100–106. [CrossRef]
8. Rohde D, Schmitt HJ, Winterpacht A, Münster T. Duchenne muscular dystrophy and malignant hyperthermia: a genetic study of the ryanodine receptor in 47 patients. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:341–2. [CrossRef]
9. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015;36:395–402. [CrossRef]
10. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177–89. [CrossRef]
11. Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, van Zwet E, Pogoryelova O, McMacken G, et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis* 2017;4:293–306. [CrossRef]

12. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, et al. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:739–48. [\[CrossRef\]](#)
13. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010;9:77–93. [\[CrossRef\]](#)
14. Wahbi K. Cardiac involvement in dystrophinopathies. *Arch Pediatr* 2015;22:37–41. [\[CrossRef\]](#)
15. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health* 2015;51:759–64. [\[CrossRef\]](#)
16. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999;9:347–51. [\[CrossRef\]](#)