

## Konjenital miyastenik sendromlarda elektrofizyolojik özellikler

### Electrophysiological properties of congenital myasthenic syndromes

Serap M<sup>1</sup>Uludağ B<sup>1</sup>Karasoy H<sup>2</sup><sup>1</sup>Özel Can Hastanesi Salihli - MANİSA<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Bornova - İZMİR

#### Özet

**Giriş:** Konjenital miyastenik sendromlar genellikle infantil yada çocukluk çağında başlayan, presinaptik, sinaptik veya postsinaptik alandaki defekt sonucu ortaya çıkan bir grup herediter nöromuskuler bileşke hastalıklarıdır. Bu çalışmada, konjenital miyastenik sendromlarda elektrofizyolojik özelliklerin değerlendirilmesi ve konjenital miyastenik sendromların alt gruplarını ayırt etmede rollerinin ortaya konması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Nöroloji kliniği çocuk nörolojisi ünitesine başvurmuş 12 olgu alındı. Olgular klinik ve elektrofizyolojik özellikler yönünden değerlendirildi. Olgulara supramaksimal tek elektrik uyarımı, 1-3 Hz frekansında ardışık uyarım ve tek lif elektromiyogramı(EMG) yöntemleri uygulandı.

**Bulgular:** Olguların hepsinde tek supramaksimal uyarım ile elde edilen motor yanıtın faz sayısında ve genişliğinde artış saptandı. Bütün olgulara 1-3 Hz frekansında ardışık uyarım uygulandı, 8 olguda dekremental yanıt saptandı. Dokuz olguya istemli tek lif EMG uygulandı, hepsinde jitter artışı ve/veya blok saptandı. Olguların hepsinde ardışık uyarım ve/veya tek lif EMG ile anormallik belirlendi. İki olguda tek supramaksimal uyarım ile motor yanıtta instabilite saptandı, bu olguların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri değerlendirildiğinde yavaş kanal hastalığı tanısı düşünüldü.

**Sonuç:** Uygulaması kolay, basit elektrofizyolojik yöntemlerin konjenital miyastenik sendromların alt gruplarının tanısında yardımcı olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** *Konjenital miyastenik sendrom, yavaş kanal hastalığı*

#### Summary

**Introduction:** *Congenital myasthenic syndromes are a group of hereditary neuromuscular junction diseases, usually present in infancy or childhood period, caused by defects of presynaptic, synaptic or postsynaptic area. In this trial, evaluating electrophysiologic properties of congenital myasthenic syndromes and determining the role of electrophysiologic characteristics for distinction of subgroups of congenital myasthenic syndromes are aimed.*

**Material and Method:** *Twelve cases which applied to Ege University Department of Neurology, child neurology unit were received to trial. Cases were evaluated according to clinical and electrophysiologic properties. Supramaximal single stimulation, 1-3 Hz repetitive stimulation and single fiber electromyography (EMG) methods were carried out.*

**Results:** *In all of cases, phase number and wideness of motor responses increased after single supramaximal stimulation. 1-3 Hz repetitive stimulation was applied to all of cases, in 8 of cases, decremental responses were established. Single fiber EMG was carried out for 9 of cases, in all of them increased jitter and/or block was determined. In all of cases, abnormalities were determined by repetitive stimulation and/or single fiber EMG. Two cases presented motor response instability with single supramaximal stimulation, by evaluation of clinical and electrophysiologic properties of this cases, diagnosis of slow channel disease considered.*

**Conclusion:** *Easily applied, simple electrophysiologic methods are considered as assistant to diagnosis of subgroups of congenital myasthenic syndromes.*

**Key words:** *Congenital myasthenic syndrome, slow channel disease*

## Giriş

Konjenital miyastenik sendromlar genellikle infantil ya da çocukluk çağında başlayan, herediter bir grup nöromusküler bileşke hastalıklarıdır(1-7). Geniş bir klinik spektruma sahiptirler, hafif kas güçsüzlüğü ile seyredebilecekleri gibi, yaşamı tehdit edici ölçüde ciddi klinik seyir gösterebilirler(8).

Hastalığın tanısı, klinik, elektrofizyoloji, in vitro sinaptik elektrofizyoloji ve genetik yöntemlerle konulmaktadır. Benzer klinik özelliklere sahip aile bireylerinin varlığı, motor sinirin ardışık düşük frekanslı (1-3 Hz) uyarımı ile dekremental birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) yanıtı, asetil kolin reseptör (AChR) ve kalsiyum kanal antikorlarının yokluğu tanıyı destekleyici özelliklerdir. Bazı konjenital miyastenik sendrom olguları sporadikdir veya yaşamın daha ileri evrelerinde bulgu verir, ayrıca bütün kaslarda ya da her incelemede dekremental yanıt saptanmayabilir(9). Bu nedenle olguların bir kısmında tanı basit elektrofizyolojik incelemelerle konulabilirken bazı olguların tanısı için in vitro elektrofizyolojik, ultrastrüktürel ve immunositikimyasal araştırmalar gerekmektedir(9)

Konjenital miyastenik sendromların farklı alt gruplarında değişik tedavilerin etkin olması, bu gruplandırılarda elektrofizyolojik özelliklerin iyi tanımlanması zorunluluğunu getirmektedir. Konjenital miyastenik sendrom bulguları, presinaptik, sinaptik veya postsinaptik defektler sonucu ortaya çıkar(Tablo 1) (1).

**Tablo 1.** Konjenital miyastenik sendromların alt tipleri

### • Presinaptik

*Asetil kolin transferaz eksikliği*

*Sinaptik veziküllerde azalma-yetersiz salınım*

*Tanımlanmamış mekanizmaya bağlı azalmış kuantal salınım*

*Lambert-Eaton benzeri sendrom*

### • Sinaptik

*Asetil kolin esteraz eksikliği*

### • Postsinaptik

*Yavaş kanal sendromu*

*Hızlı kanal sendromu*

*Rapsin eksikliği*

*Plektin eksikliği*

Konjenital miyastenik sendromların alt tiplerinin belirlenmesi için in vitro sinaptik elektrofizyolojik ve genetik incelemeler gerekmektedir ancak klinik ve basit elektrofizyolojik özellikler bazı olgular için alt tiplerin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Familiyal infantil miyasteni olarak isimlendirilen asetil kolin transferaz eksikliği olgularında ani başlangıçlı, ciddi dispne epizodları ve bulber güçsüzlük görülmektedir(10-12). Olguların bir kısmı epizodlar arası dönemlerde normal kas gücüne sahipken, diğer olgularda değişik düzeylerde miyastenik semptomlar gözlenir(13). Kas güçsüzlüğü olduğu dönemde, tek lif elektromiyografisi (TLEMG) ve ardışık uyarım çalışmaları ile anormal son plak aktivitesi saptanabilir (TLEMG de jitter artışı, ardışık uyarıda dekremental yanıt) (11,12,14,15).

Diğer bir konjenital miyastenik sendrom olan Lambert-Eaton benzeri sendrom olgularında tek uyarım ile BKAP amplitüdünde düşüklük, yüksek frekanslı ardışık uyarımlarla %500 oranında fasilitasyon, düşük frekanslı ardışık uyarımlarla ise %40 kadar dekremental yanıt saptanmıştır(9).

Sinaptik boşlukta asetil kolin esteraz eksikliği durumunda sıklıkla yaşamın erken evrelerinde bulgular ortaya çıkar ve ileri özürülük gözlenir ancak daha geç ve yavaş seyirli olguların varlığı bilinmektedir(16,17). Olgularda dekremental EMG yanıtı varlığı, tek uyarım ile ilk motor (M) yanıtıyla birlikte daha küçük amplitüdü ikinci bir M yanıtının ortaya çıkması, kolin esteraz inhibitörlerinin EMG bulguları ve klinik üzerinde etkinliklerinin gözlenmemesi, yavaş pupiller ışık refleksi varlığı tanısal ipuçlarıdır(18).

Postsinaptik yavaş kanal sendromunda ise olguların bir kısmında yaşamın erken evrelerinde ortaya çıkan ve ciddi özürülüğe neden olan bulgular saptanırken bazı olgularda ileri yaşlarda ılımlı özürülükle sonuçlanan yavaş ilerleyici seyir gözlenir(19,20). Çoğu olguda özellikle servikal kaslar, bilek ve parmak ekstensör kasları tutulur. Genellikle kranial sinir innervasyonlu kaslar tutulmaz. İlerleyici spinal deformiteler ve solunum problemleri siktir. Bu olgularda ardışık uyarım ile dekremental yanıtlar elde edilir. Supramaksimal tek uyarım ile ise repetitif M yanıtı oluşur, ikinci M yanıtının amplitüdü ilkinden küçük olarak saptanır(9).

'Plektin' eksikliğinde ise ilerleyici miyopatiye epidermolizis büllöza eşlik edebilir.

Bu çalışmada, çocuk nöroloji polikliniğinde takip edilmekte olan konjenital miyastenik sendrom tanılı olguların elektrofizyolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ve bunların konjenital miyastenik sendromların alt gruplarını ayırt etmede rollerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 1996-2003 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Nöroloji kliniği çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran ve konjenital miyastenik sendrom tanısı ile izlenen 12 olgu klinik ve elektrofizyolojik özellikleri yönünden değerlendirildi.

Olgularda ekstremitte güçsüzlüğü, çift görme, yutkunma güçlüğü, solunum sıkıntısı gibi yakınmalar sorgulanırken, olguların özgeçmişini doğumdan sonra meydana gelen

solunum güçlüğü, emme gibi bulgular yönünden de araştırıldı. Olguların kendileri ve yakınları ile görüşülerek ailede benzer bulgulara sahip bireylerin varlığı araştırıldı. Olguların hepsinde kanda asetil kolin reseptör proteinine karşı antikorların varlığına bakıldı.

### **Elektrofizyolojik değerlendirme:**

1. M yanıtı yapısal özelliği: Olguların tümüne supramaksimal median ve/veya ulnar sinir tek elektrik uyarımı ile tenar ve/veya hipotenar kas gruplarından M yanıtları kayıtları. Elde edilen M yanıtları süre, faz sayısı ve instabilite yönünden değerlendirildi.

2. Ardışık uyarım: Tüm olgularda tenar, hipotenar kas grupları, ala nasi ve/veya biceps braki kasları 1 ve 3 Hz frekansla uyarıldı: Elde edilen ardışık motor yanıtlar dekrement/inkrement ve oranları yönünden değerlendirildi. 1-3 Hz frekanslarda ikinci potansiyelden itibaren amplitüdün %10'un üzerinde düşmesi durumunda sonuç dekremental yanıt olarak değerlendirildi. Belirtilen kaslarda hem istirahat sırasında hem de egzersiz sonrası supramaksimal tek uyarım ve seyirme frekansında uyarım uygulandı.

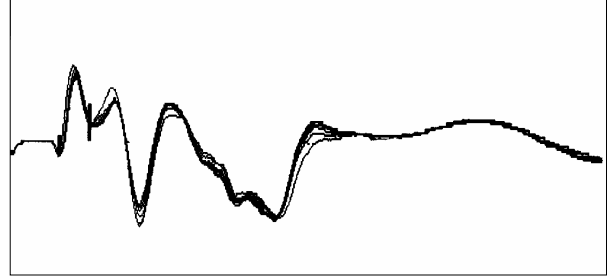
3. İstemli Tek Lif EMG: Oniki olgunun 9'una (%75) istemli TLEMg uygulandı. Orbikularis okuli kasından yapılan kayıtlamalarda jitter değerleri ve blok varlığı yönünden inceleme yapıldı. Her olguda 20 adet potansiyel ikilisinde çalışıldı. Tek lif EMG sonucunu patolojik değerlendirme kriterleri olarak ya 20 potansiyel ikilisinden 2'sinde jitter değerinin normalin üst sınırını aşması ya da elde edilen jitter değerlerinin ortalamasının o kasa ait belirlenen ortalama değerinin üst sınırını aşması ölçüt olarak belirlendi.

12 olgunun 9' u erkek 3' ü kadındı (%75 erkek). Olguların yaşı 7-65 yaş arasındadır.(Yaş ortalaması 22.8)

Olguların ağırlıklı semptomları, göz kapağı düşüklüğü, çift görme, ses kısıklılığı, çabuk yorulmadır. Neonatal dönem sorgulandığında 5 olguda doğumdan sonra solunum sıkıntısı geliştiği ve emme güçlüğü olduğu öğrenildi.

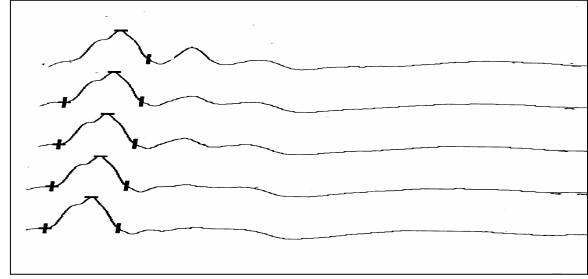
Olguların yakınları benzer yakınmalar açısından sorgulandı. En yaşlı olan 65 yaşındaki erkek olgu, 7 yaşındaki kız olgunun dedesiydi, kendisine torununun aile öyküsünün sorgulanması sonucu ulaşıldı, bu olgu çocukluğundan beri var olan miyastenik semptomlar tariflemekteydi, ancak daha önce tanı almamıştı. Diğer bir ileri yaştaki olgu 51 yaşındaki bir erkek olguydu. Bu olguya da 20 yaşındaki kızının aile öyküsünün sorgulanması sonucu ulaşıldı. Bu olgu çocukluğundan beri göz kapağı düşüklüğü, sesinde kısılma, çift görmeden yakınmaktaydı. Bu çalışmadaki ileri yaştaki olguların, semptomları çocukluk döneminden beri var olan ancak tanı almamış olan kişiler olduğu belirlendi. Olgulardan birinin (8 yaşında erkek çocuk) ikizinin 4 aylıktan sonra solunum sıkıntısı nedeniyle eksitus olduğu saptandı. Aynı aileden ikişer kişi olmak üzere olguların sekizi birbiriyle akrabaydı.

Supramaksimal tek elektrik uyarımı ile elde edilen M yanıtı değerlendirilen 12 olgunun tamamında geniş ve ikiden çok komponentli M yanıtı varlığı saptandı(Şekil-1).



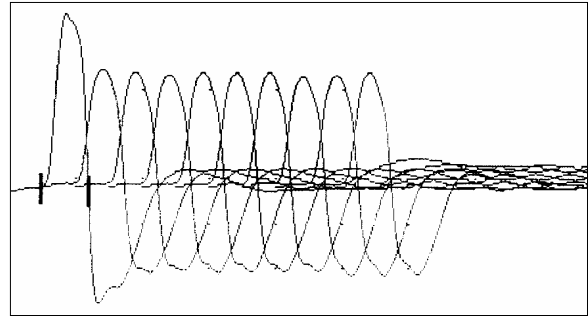
**Şekil 1.** Supramaksimal tek elektrik uyarımı ile geniş ve polifazik bileşik kas aksiyon potansiyeli

İki olguda M yanıtında instabilite varlığı görüldü(Şekil-2).

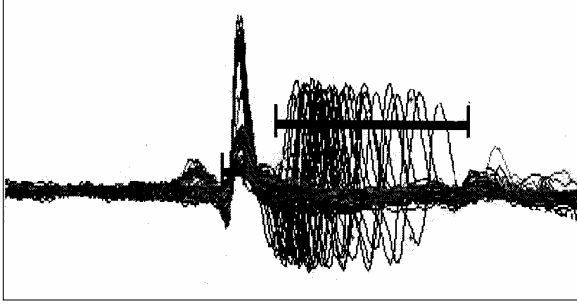


**Şekil 2.** Supramaksimal tek elektrik uyarımı ile M yanıtında instabilite

Seyirme frekansında (1-3 Hz) ardışık sinir uyarımı olguların tamamına uygulandı. Sekiz olguda (%66.6) %30-40'lara varan dekremental motor yanıtlar elde edildi(Şekil-3). Dokuz olgu (% 75) TLEMg yöntemi ile değerlendirildi ve değerlendirilen tüm olgularda artmış jitter değerleri ve/veya yoğun blok saptandı(Şekil-4).



**Şekil 3.** Seyirme frekansında uyarım ile dekremental motor yanıtlar



**Şekil 4.** Teklif EMG ile jitter artışı

On olgu mestinona yanıt verdi, 1 olgu kısmen yanıt verdi, 1 olgu ise mestinona yanıtız olup kinidine yanıt verdi.

Supramaksimal uyarımla M yanıtında instabilite varlığı saptanan olgulardan biri mestinona yanıtızken diğeri kısmi yanıt verdi, mestinona yanıtız olan olgu kinidinden yarar gördü.

### Tartışma

Konjenital miyastenik sendromların, bir ya da daha çok mekanizma ile nöromuskuler iletme ait güvenlik sınırının bozulduğu, genetik olarak saptanmış heterojen bir hastalık grubu olduğu bilinmektedir(8). Bugüne kadar, nöromuskuler iletimin her aşamasında (presinaptik, sinaptik, postsinaptik) oluşan genetik defektlerin sonucunda, farklı klinik ve bazen basit, çoğu kez in vitro elektrofizyolojik özelliklere sahip sendromlar belirlenmiştir. Örneğin konjenital miyastenik sendromlar arasındaki klinik farklılıklara bakıldığında, olguların çoğunluğunda neonatal dönemde ağlama ve diğerk aktivitelere oküler, bulber veya solunum kaslarına ait işlevlerde kötüleşme, oküler felçlerde dalgalanma, bebeklik ve çocukluk çağında egzersiz ile artan anormal yorgunluk görülürken, yavaş kanal sendromu ve familial ekstremitte-kemer tipi miyastenide bu semptomların hayatın 2. veya 3. dekadında görülmeye başlanabileceği bilinmektedir(8).

Asetil kolin esteraz eksikliği ve yavaş kanal sendromunda tek bir supramaksimal elektrik uyarımı ile tekrarlayan M yanıtı meydana gelebilir (8-21). Tekrarlayan M yanıtı ile birisi daha büyük, diğeri daha küçük amplitüdü iki potansiyelin M yanıtını meydana getirmesi ifade edilmektedir, ikinci M yanıtı birinciye göre anlamlı derecede daha ufak amplitüdüdür (8). Tekrarlayan M yanıtları

miyasteni graves olgularında aşırı asetilkolinesteraz inhibitörü alımı sonrası ve organofosfor zehirlenmesinde görülebilir (8).

Yavaş kanal sendromunda düşük frekanslı yani seyirme frekansında ardışık uyarım ile oluşan ve uyarımın frekansı arttırıldıkça artan dekremental yanıt olduğu bilinmektedir(9). Ancak bu özellik yavaş kanal sendromuna özgü değildir, örneğin epizodik apnenin eşlik ettiği konjenital miyastenik sendromda da (asetil kolin transferaz eksikliği) görülmektedir(9).

Çalışmaya alınan olgulara klinik özelliklerinin ve uygulanan elektrofizyolojik testlerin yardımıyla miyastenik sendrom tanısı konurken, çocuk ve erişkin olmak üzere olguların hepsinde semptomlar neonatal yada erken çocukluk döneminde başladığından ve hiçbirinde asetilkolin reseptör antikorları saptanmadığından otoimmün miyasteni dışlanarak olgulara konjenital miyastenik sendrom tanısı kondu.

Oniki olgunun tamamında incelenen sinirlere tek supramaksimal uyarım ve seyirme frekansında uyarım uygulandı. Tek supramaksimal uyarım sonrası tüm olgularda M yanıtı faz sayısında ve genişliğinde artış saptandı. Seyirme frekansında sinir uyarımı yapılan olguların 4'ü hariç hepsinde (%66.6) dekrement yanıtı saptandı. Bu 4 olgunun hepsine de TLEMg uygulandı ve bu olguların tümünde jitter ve/veya blok varlığı saptandı. Sonuç olarak olguların hepsinde patolojik dekrement yanıtı ve/veya jitter varlığı saptandı.

Supramaksimal tek uyarım ile iki olguda diğerklerinden farklı olarak M yanıtında instabilite saptandı. Bunun üzerine tüm olgulara gittikçe artan frekanslarda ardışık uyarım uygulandı ve diğerk olgularda belirgin farklılık gözlenmezken, bu 2 olguda dekremental yanıtın gittikçe arttığı görüldü. Bu özelliğin yavaş kanal sendromunda ve familial infantil miyastenide (asetil kolin transferaz eksikliği) görülebildiği bilinmektedir(9). Bu olgularda infantil dönemde solunum güçlüğü ve apne epizodları öyküsü alınmadı.

Bu iki olguda elektrofizyolojik bulgular ve klinik birlikte değerlendirildiğinde yavaş kanal hastalığı akla gelmektedir.

Supramaksimal tek elektrik uyarımı ile M yanıtında instabilite saptanması yavaş kanal hastalığı tanısında yardımcı, uygulaması kolay ve non-invaziv bir yöntemle uygulanmış olan elektrofizyolojik bulgu olabilir.

### Kaynaklar

1. Engel AG, Ohno K. Congenital myasthenic syndromes. Adv Neurol 2002;88:203-15
2. Ohno K, Engel AG. Congenital myasthenic syndromes: genetic defects of the neuromuscular junction. Curr Neurol Neurosci Rep 2002;2:78-88.
3. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. Arch Neurol 1999;56:163-7.
4. Engel AG. Congenital myasthenic syndromes. J Child Neurol 1999;14:38-41.

5. Deymeer F, Serdarođlu P, Özdemir C. Familial infantile myasthenia: confusion in terminology. *Neuromus Disord* 1999;9:129-30.
6. Beeson D, Palace J, Vincent A. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol* 1997;10:402-7.
7. Beeson D, Newland C, Croxen R, et al. Congenital myasthenic syndromes. Studies of the AChR and other candidate genes. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:181-183.
8. Ertekin, C: Sentral ve periferik EMG. İzmir: Meta Basım Matbaası, 2006:257-258.
9. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: progress over the past decade. *Muscle & Nerve* 2003;27:4-25.
10. Conomy JP, Levisohn M, Fanaroff A. Familial infantile myasthenia gravis: a cause of sudden death in young children. *J Pediatr* 197;87:428-429.
11. Engel AG, Lambert EH. Congenital myasthenic syndromes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987;39:91-102.
12. Mora M, Lambert EH, Engel AG. Synaptic vesicle abnormality in familial infantile myasthenia. *Neurology* 1987;37:206-214.
13. Engel AG, Ohno K, sine SM. Congenital myasthenic syndromes. In: Engel AG, editor. *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. New York:Oxford University Pres;1999. p251-297.
14. Harper CM. Electrodiagnosis of endplate disease. In: Engel AG, editor. *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. Newyork:Oxford University Pres; 2002. p 65-84.
15. Robertson WC, Chun RWM, Kornguth SE. Familial infantile myasthenia. *Arch Neurol* 1980;37:117-119.
16. Donger C, Krejci E, Serradell P et al. Mutation in the human acetylcholinesterase-associated gene, COLQ is responsible for congenital myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency. *Am J Hum Genet* 1998;63:967-75.
17. Shapira YA, Sadeh ME, Bergtraum MP et al. The novel COLQ mutations and variation of phenotypic expressivity due to G240X. *Neurology* 2002;58:603-9.