

# Erişkin Başlangıçlı Nemalin Miyopati

Uzm. Dr. Nur Yüceyar  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Doç. Dr. Hatice Karasoy  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

İletişim

Doç. Dr. Hatice Karasoy  
EÜTF Nöroloji ABD Bornova, İzmir  
Tel: 0232 3880980  
Fax: 0232 3880980  
E mail: karasoy@med.ege.edu.tr



## Erişkin Başlangıçlı Nemalin Miyopati

**ÖZET** Nemalin miyopati (NM), tipik klinik tablo varlığında, kas liflerinde iplik-çubuk benzeri cisimciklerle karakterize bir konjenital miyopatidir. Genellikle infantil başlangıçlı olmasına karşın, çocukluk çağı ve erişkin yaş başlangıçlı olgular tanımlanmıştır. Bu yayında karakteristik klinik ve histopatolojik bulguları olan erişkin başlangıçlı 3 olgu sunulmuştur. Olguların kas biyopsilerinin ışık mikroskopik incelenmesinde sarkoplazmik ve subsarkolemmal rod ci-

simcikleri, Tip-1 egemenliği ve miyopatik bulgular saptandı. 2 kardeş olguda otozomal resesif kalıtım düşünüldü, aile öyküsü olmayan 3. olgu sporadik NM olarak değerlendirildi. NM'de solunum problemleri siktir ve kardiyak tutulum bildirilmiştir. Olguların 4 yıllık izlemleri sırasında 2 kardeş olguda semptom olmaksızın kardiyak tutulum, ve birisinde solunum komplikasyonları gözlemlendi.  $\beta$ -2 adrenerjik agonist ile 2 kardeş olguda kas gücünde minimal iyilik sağlanırken, 3. olguda anlamlı etki gözlenmedi.

**Anahtar Sözcükler:** nemalin miyopati, erişkin başlangıç, otozomal resesif kalıtım, kardiyak tutulum

## Adult-Onset Nemaline Myopathy

**ABSTRACT** Nemaline myopathy (NM) is a congenital myopathy characterised by the presence of thread or rod-like bodies in muscle fibers in the presence of typical clinical pictures. Onset is usually in infancy, but childhood and adult-onset cases have also been described. In this paper, three adult-onset patients who have characteristic clinical and histopathological abnormalities were presented. On light microscopy, muscle biopsy revealed sarcoplasmic and subsarcolemmal nemaline rods, type-1 fiber predominancy and myopathic changes. Autosomal

recessive inheritance was suggested on the basis of the pedigree of two siblings. The third patient lacked the family history and was considered to be a sporadic NM. In NM, respiratory problems are common and cardiac involvement has also been reported. During the follow-up period of 4 years, although they were symptom free, cardiac involvement was detected in two siblings and respiratory complication was observed in one of them. Two siblings showed minimal improvement in muscle strength with a trial of  $\beta$ -2 adrenergic agonist, however no benefit was observed in the third patient.

**Key Words:** nemaline myopathy, adult-onset, autosomal recessive inheritance, cardiac involvement

Nemalin miyopati (NM) nadir görülen, kas lifi sitoplazmalarında bol miktarda nemalin cisimciği veya rod adı verilen iplik veya çubuk benzeri cisimciklerin görülmesi ile karakterize bir konjenital miyopatidir. Bin canlı doğumda 0.02 şeklinde insidans verilmektedir. İlk olarak 1963 yılında Conen ve Shy tarafından tanımlanmıştır.<sup>8,20,24</sup> Nemalin cisimcikleri konjenital NM dışında, HIV enfeksiyonu,<sup>3,6,24</sup> monoklonal gammapati,<sup>5</sup> inflamatuvar miyopati,<sup>9</sup> Emetin miyopatiye<sup>24</sup> eşlik edebilmekte ve kas hasarına sekonder veya yaşlanma<sup>9,24</sup> ile birlikte görülebilmektedir. Klinik özellikler ve yapısal anormallikler esas alınarak herediter nemalin miyopatinin tanı kriterleri belirlenmiştir.<sup>20</sup>

NM klinik ve genetik olarak heterojendir. Otozomal dominant (OD) ve daha sıklıkla oto-

zomal resesif (OR) kalıtım şekli bildirilmiştir. OD NM (NEM 1) için kromozom 1 q 21-23 üzerindeki  $\alpha$ -tropomiyozin geninde (TPM3), OR NM (NEM-2) için kromozom 2q 21.2-22'de nebulin ve titin geninde lokus saptanmıştır.<sup>20,23,24</sup> Son yıllarda kromozom 1q 42.1'de  $\alpha$ -aktin geninde NM için 3. genetik lokus belirlenmiştir.<sup>10</sup>

Günümüze kadar bildirilen olgular göz önüne alınarak infantil, juvenil ve adult başlangıçlı klinik formlar tanımlanmıştır.<sup>8,9,24</sup> Bu çalışmada, erişkin başlangıçlı ve OR kalıtım özelliği gösteren 2 kardeş olgu ve sporadik nemalin miyopati olarak değerlendirilen bir başka olgu tipik klinik ve histopatolojik özellikleri ile sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMLARI

### Olgu-1:

46 yaşında erkek hasta. İlk yakınmaları 20 yaşında ayaklarında güçsüzlük ve takılma şeklinde başlamış. 2 yıl sonra yüzünde incelleme ve katı gıdalara karşı yutma güçlüğü gelişmiş. İzleyen 2-3 yıl içinde kollarda ve bacaklarda yavaş olarak güçsüzlük ortaya çıkmış. Son 20 yıldır yakınmaları yavaş artma gösteren hasta polikliniğimizde fasioskapulohumeral ve peroneal sendrom olarak takip edilmiş. 1997'de nöromusküler polikliniğine başvuran olgunun nörolojik bakısında miyopatik yüz görünümü, fasiyal ve masseter kaslarda orta derecede güçsüzlük, kubbe damak, skapula alata, nazone-hipofonik konuşma, öksürmede zayıflık saptandı. Dil hareketleri normal olan hastanın velofaringiyal kasları güçsüz olarak değerlendirildi. Achilles arefleksisi dışında DTR normaloaktifti. MRC (Medical Research Council Grading System) skalası kullanılarak yapılan ilk kas gücü bakısı Tablo-1 de gösterilmiştir. Fasiyal kaslar, sternokleidomasteoid, tibialis anterior, ön kol ve tenar kaslarda atrofi dikkati çekiyordu. Gowers belirtisi (+) olan olgu, parmak ucunda yürüyebilmesine karşın topuklarda yürüyemiyordu. Rutin kan, kan biyokimyası ve kas enzimleri normal sınırlarda idi. Kardiyolojik bakı sonucunda, EKG ve ekokardiyografi'de patoloji saptanmadı. Elektromiyografik incelemesinde peroneal kaslarda ileri, fasiyal kaslarda ılımlı motor unit potansiyel kaybı ve ileri polifazi gözlemlendi. Tenar, biceps brachii, abduktör hallusis ve supraspinatusda MÜP kaybı olmaksızın polifazi artışı saptandı. Sinir ileti çalışmaları normaldi. Sol deltoid kasından yapılan biyopsinin ışık mikroskobu ile incelenmesi sonucunda normal liflerin yanısıra, dağınık yuvarlak atrofik lifler, ağır Tip-1 lif ege-menliği ve Gomori-Trichrome boyasında kas liflerinde sitoplazmik rod cisimcikleri, %10 oranında internal nukleus gözlemlendi. Kan damarları, bağ dokusu normaldi ve hücrel reaksiyon gözlenmedi. Histolojik ve histokimyasal değişiklikler NM tanısı ile uyumlu bulundu. Rehabilitasyon programına alınan hastada 2 yıl içinde boyun fleksiyonunda ve ekstansiyonunda, omuz adduksiyonu, el parmak abduk-

siyon ve ekstansiyonunda minimal progresyon saptandı ve sol tarafta daha güçsüz olmak üzere asimetrisi dikkati çekti. Ekim 1999 da semptomatik amaçlı beta-2 agonist; salbuterol (Ventolin) 3x4 mg başlanan hastanın tedavinin 2. ayında yürümesinin daha iyi olduğu belirtildi, bazı kas grupları daha güçlü bulundu. 5. ayda değişiklik saptanmaz iken, 1 yıllık tedavi sonucundaki değerlendirmede ilaç öncesi bakı ile kıyaslandığında daha güçsüzleşen kas grubu bulunmaz iken, boyun fleksiyon ve ekstansiyonu, omuz adduksiyonu, parmak abduksiyonu ve ekstansiyonu 1-2 derece daha güçlü bulundu. İzleminin 4. yılında belirgin kardiyak yakınması olmaksızın periodik ekokardiografi takibinde minimal mitral yetmezlik ve atriyal septal anevrizma saptandı. EKG'si normaldi. Disfaji belirti ve bulgularında anlamlı değişiklik gözlenmedi.

### Olgu-2:

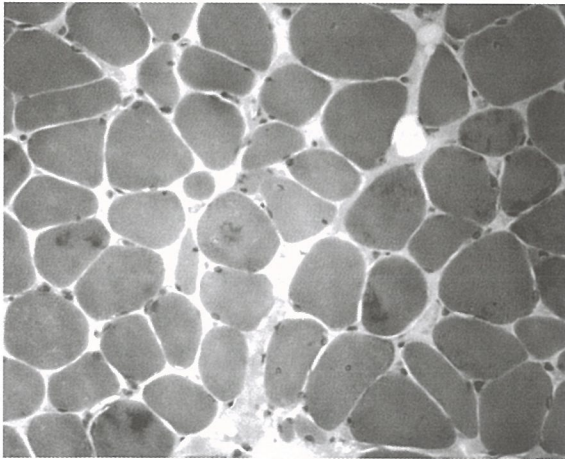
Olgu-1'in kız kardeşi. 42 yaşında bayan hasta. 35 yaşında merdiven çıkma ve oturduğu yerden kalkmada güçlük şeklinde ilk yakınmaları başlamış. 3 yıl içinde yüz kaslarında erime ve yutma güçlüğü gelişmiş ve hastalığı yavaşça ilerlemiş. 1997'de nöromusküler polikliniğine başvuran olgunun özgeçmişinde hipertroidi ve sık pulmoner enfeksiyonlar, bronşektazi dışında özellik yoktu. Anne ve babası arasında kan bağı olmayan hastanın 7 kardeşi mevcuttu ve soy geçmesinde Olgu-1'den başka hasta birey tanımlanmadı. Nörolojik bakısında orbikularis okuli'de belirgin olmak üzere bilateral fasiyal güçsüzlük, nazone disfonik konuşma, velofarinjiyal kaslarda ılımlı güçsüzlük saptandı. MRC skalası kullanılarak yapılan ilk kas gücü bakısı Tablo-1'de gösterilmiştir. Katı gıdaya karşı ılımlı disfaji tanımlayan hastanın temporal kas ve sternokleidomasteoid kasında ılımlı atrofi gözlemlendi. Gowers belirtisi (+) idi. Rutin kan ve kan biyokimyası, kas enzimleri normal sınırlarda idi. Kardiyak belirgin semptomu olmayan hastanın EKG'si normaldi, ekokardiografisinde 1. dereceden mitral yetmezlik ve mitral valv prolapsusu saptandı. EMG'sinde deltoid, rektus femoris, tibialis an-

**Tablo 1.** *Nemalin Myopatili 3 Olgunun Manuel Kas Gücü Değerlendirmesi*

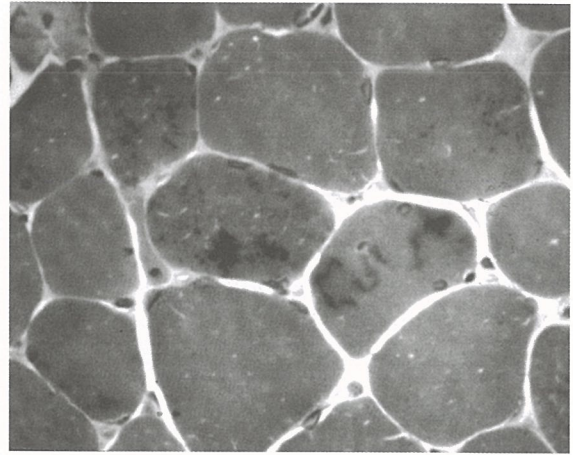
Kas Grubu	Olgu-1		Olgu-2		Olgu-3			
Boyun fleks/eks	-4/5	5/5	-4/5	5/5	4/5	5/5		
O Omuz abd/add	-4/5	+4/5	4/5	+4/5	3/5	+4/5		
Dirsek fleks/eks	4/5	-4/5	4/5	-4/5	-3/5	+4/5		
El bileği fleks/eks	4/5	4/5	5/5	-5/5	+4/5	-4/5		
El parmak abd/eks/fleks	4/5	4/5	4/5	+4/5	5/5	4/5	4/5	5/5
Uyluk fleks/eks	-4/5	-5/5	3/5	+4/5	-5/5	5/5		
Uyluk abd/add	5/5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5		
Diz fleks/eks	-5/5	5/5	+4/5	-5/5	5/5	5/5		
Ayak Bileği dorsifleks/plantar fleks	2/5	-5/5	5/5	5/5	5/5	5/5		

**Kısaltmalar:** fleks:fleksiyon, eks:ekstansiyon, abd:abduksiyon, add:adduksiyon,

terior kaslarında miyopatik değişiklikler saptandı, sinir ileti çalışmaları normal bulundu. Sol deltoid kasdan yapılan biyopsinin ışık mikroskobu ile incelemesi sonucunda kas liflerinde büyüklük ve şekil açısından anlamlı farklılık, atrofik lifler gözlemlendi. Gomori trichrome boyası ile kas liflerinde sitoplazmik nemalin cisimcikleri (Resim-1 ve Resim-2), ATPaz boyasında belirgin Tip-1 egemenliği dikkati çekti. Başvurusunun 8. ayında yakınmalarında artma tanımlayan hastanın boyun ekstansiyonu, omuz abduksiyon ve adduksiyonu, diz fleksiyon ve ekstansiyonu, el parmak abduksiyon ve ekstansiyonunda ılımlı progresyon saptandı. Rehabilitasyon programına alınan



**Resim 1.** (Olgu-1) *Sol deltoid kasın ışık mikroskopik incelemesinde kas liflerinde büyüklük ve şekil açısından anlamlı farklılık, normal liflerin yanısıra dağınık yuvarlak atrofik lifler, yaklaşık %40 oranında sitoplazmik ve subsarkolemmal nemalin cisimcikler görülmektedir. (Gomori trichrome, orijinal büyütme x 200)*



**Resim 2.** (Olgu-1) *Kas liflerinde iplik-çubuk benzeri sitoplazmik nemalin cisimcikler büyük büyütme ile daha belirgin görülmektedir (Gomori trichrome, orijinal büyütme x 400)*

hastada izleminin 1. yılında proksimal kaslarında ılımlı iyilik saptandı. 2. yılında üst ekstremitelerde proksimal ve distal güçsüzlüğünde artma yanısıra ayak bileği dorsifleksiyonunda güçsüzlük başlaması üzerine Ventolin 3x4 mg başlandı. 2. ayında yakınmalarında değişiklik yok iken, omuz abduksiyonunda, diz fleksiyonunda ılımlı iyilik saptandı. 5. ayda merdivenlerden inip-çıkma, oturup-kalkmada iyileşme belirten hastada 8. ayda iyileşme bulguları devam etmekte idi. 1 yıllık ventolin kullanımı sonrasında ilaç öncesi ile karşılaştırıldığında dirsek fleksiyon ve ekstansiyonunda, el parmak abduksiyon ve fleksiyonunda, uyluk ekstansiyonunda, diz fleksiyon ve ekstansiyonun-

da ve ayak bileği dorsal ve plantar fleksiyonunda MRC skalasına göre 1 veya 2 derece iyilik saptandı. İzleminin 4. yılında belirgin kardiyak yakınması olmayan ve EKG'si normal olan hastanın ekokardiografisinde ılımlı pulmoner hipertansiyon, 2. dereceden mitral yetmezlik, 1. dereceden trikuspid yetmezlik gelişti, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüklük saptandı.

### **Olgu-3: AİG.**

32 yaşında bayan hasta. 5 yıl önce yavaş başlayıp ilerleme gösteren kollarda güçsüzlük yakınması ile başvurdu. Anne ve babası arasında 1. dereceden akrabalık dışında soy geçmişiinde özellik tanımlanmadı. Hipomimik yüz ifadesi olan hastanın fasiyal kaslarında orta derecede, boyun fleksiyonu ve üst ekstremitelerde egemen simetrik proksimal ve distal güçsüzlük saptandı (Tablo 1). Skapula alata ve periskapular kas, deltoid, biceps brachii ve periorbital kaslarda atrofi gözlemlendi. Rutin kan ve kan biyokimyası CPK'nın 291 U/L olması dışında normal sınırlarda idi. Belirgin kardiyak semptomu olmayan hastanın EKG'si normaldi. Sol deltoid kastan yapılan biyopsinin ışık mikroskobu ile incelenmesi sonucunda normal liflerin yanısıra dağınık yuvarlak atrofik lifler, Gomori-Trichrome boyasında subsarkolemmal, sitoplazmik rod cisimcikleri, ATPaz boyasında ılımlı Tip-1 egemenliği gözlemlendi.

İzlem süresince üst ekstremitelerde distallerinde progresyon gözlemlendi ve sağda daha güçsüz olmak üzere asimetrik tutulum dikkati çekti. İzleminin 1. yılında Ventolin 3x4 mg tedavisi başlanan hastanın 2 aylık kullanımı sonucunda daha güçlü olan kas gruplarında MRC derecelenmesine göre 1 derece artma gözlemlendi. 6. ayında el parmak abduksiyonunda güçsüzlük belirginleşti ve katı gıdalara karşı disfaji tanımlandı. İlaçlı tedavinin 1. yılı sonundaki değerlendirmede dirsek ekstansiyonu ve el bileği ekstansiyon ve fleksiyonda kas gücü 1 derece daha iyi olmasına karşın omuz abduksiyonu ve adduksiyonunda, sağ el parmak abduksiyon ve ekstansiyonda güçsüzlüğün arttığı dikkati çekti; anlamlı iyilik olmaması nedeni ile ilaç kesildi.

### **TARTIŞMA**

Işık mikroskopisinde Gomori-trichrome boyası ile subsarkolemmal veya sarkoplazmik kırmızı-mor renkte boyanan 1-7 µm uzunluğundaki iplik-çubuk şeklindeki "nemalin cisimcikleri", tipik klinik tablo varlığında konjenital NM için patognomik olarak kabul edilir.<sup>20,23,24</sup> Diğer klinik durumlarda<sup>3,5,6,9</sup> sekonder fenomen olarak saptanabilen nemalin cisimciklerinin oluşum mekanizması açık değildir. HIV myopatisinde konjenital NM'ye benzer genetik değişikliklerin olabileceği öne sürülmektedir.<sup>6</sup> Konjenital NM'de, ışık mikroskopisindeki görünüşleri ve elektron mikroskopisindeki yoğun (dense) yapıları ve periodisiteleri nedeniyle rodların Z bandlarından köken aldığı, kas proteinlerinden oluştuğu düşünülmüştür. Tropomyosin, nebulin, titin proteinleri sarkomerin önemli kontraktıl proteinleridir.<sup>6,12,17,24</sup> NM'de tropomyozin ve nebulin geninde mutasyonun belirlenmesi hastalığın patojenezine ışık tutmuştur.<sup>20,23,24</sup> İmmunohistokimyasal incelemede nemalin cisimcikler ve Z diskleri α-aktinin açısından pozitif boyanma gösterir.<sup>19,20,23,24</sup> Kontraktıl proteinlerde mutasyon nedeniyle meydana gelen anormallik sonucunda olası kompansatuar mekanizmanın bir parçası olarak α-aktinin sarkoplazmada birikimine ve bu da NM'nin histolojik belirleyicisi rod cisimciklerinin oluşumuna neden olduğu ileri sürülmüştür.<sup>20,23,24</sup>

NM'de başlangıç yaşları dikkate alınarak infantil, çocukluk çağı ve erişkin yaş başlangıç bildirilmiştir.<sup>8,9,24</sup> En ağır ve fatal olabilen infantil NM'de hipotoni, fasiyal dipleji, solunum ve beslenme güçlüğü, doğumsal eklem kontraktürleri, tente ağız, yüksek arklı damak şeklinde deformiteler, dismorfik özellikler görülür.<sup>7,15,16,22,24</sup> Fatal seyirli bu olgularda intranükleer rodlar bildirilmiştir.<sup>7,15</sup> İnfantil dönemde solunum problemlerine yenilmeyen ve 2 yaş sonrasında kas güçsüzlüğü ortaya çıkabilen olgular juvenil form olarak değerlendirilmiştir. Adult dönemde güçsüzlüğün başlama yaşı oldukça değişkendir.<sup>8,12,13,14,18</sup> Olgularımızda hastalık belirtileri 2. ve 3. dekadda başlamıştır.

NM'de en sık kalıtım şekli olarak bildirilen OR kalıtımda fenotip değişkendir; erken veya

geç başlangıç olabilir. Fasiyal, boyun fleksör ve ekstremitte proksimal kaslarında güçsüzlük, hipotoni, bulber güçsüzlüğe bağlı olarak hipernazal konuşma ve disfaji görülebilir. Bu olgularda proksimal güçsüzlüğe ek olarak Olgu-1'de olduğu gibi peroneal felci andıran distal güçsüzlük görülebilir.<sup>20,21,23,24</sup> Mental fonksiyonların etkilenmediği bu olgularda genel olarak ince yapı, eklemelerde kontraktür ve deformiteler, hiperlordotik veya rijid omurga görülebilir.<sup>22,24</sup> Adult başlangıçlı olgularda dismorfik özellikler ve deformiteler görülmeyebilir. Ancak kardeş olgularımızda konjenital miyopatiyi düşündüren dismorfik özellikler gözlenmiştir. Wallgren-Pettersson ve ark. tarafından yapılan ve klinik fenotip, başlangıç yaşına dayanan yeni bir klasifikasyona göre "tipik NM" olarak belirlenen bu fenotipte birçok hastada nebulin geninde mutasyon saptanmıştır. Tropomiyozin geninde dominan mutasyonların görüldüğü "atipik" fenotipteki olgularda fasiyal güçsüzlük görülmez ve üst ekstremitede çok ilımlı tutulum olmasına karşın alt ekstremitte distalinde belirgin güçsüzlük görülür.<sup>25</sup> Ancak kalıtım şekli belirlenemeyen olgularda klinik ve histopatolojik olarak belirgin ayırım yapmak her zaman mümkün olmayabilir ve kesin klasifikasyon için moleküler genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>6,7</sup>

Nemalin cisimciklerinin eşlik ettiği diğer durumlar dışlanan ve akraba evliliği dışında aile öyküsü tanımlanmayan Olgu-3, sporadik erişkin başlangıçlı NM olarak değerlendirilmiştir. Olgularımızda moleküler genetik çalışma yapılmamış olmasına karşın, soyağacı bilgileri ile kardeş olgularda otozomal resesif kalıtım düşünülmüştür. Bu olgular OR NM karakteristik klinik bulgularını taşımaktadır. Olgu-1'in kızkardeşinden farklı olarak alt ekstremitte distal güçsüzlüğü proksimal güçsüzlükten daha belirgin ve daha erken başlangıçlıdır.

CK seviyeleri genellikle normal veya normalin 5 katı kadar yükselebilir.<sup>8,24</sup> EMG proksimal kaslarda normal veya miyopatik değişiklikler gösterir.<sup>4,24</sup> Genç ve erişkin hastalarda Olgu-1'de gözleendiği gibi distal kaslarda denervasyon potansiyelleri şeklinde nörojenik değişiklikler saptanabilir, minipolimyoklonus

gözlenebilir,<sup>21,24</sup> ancak sinir ileti hızları normaldir.

Gomori Trichrome metodu ile boyanan kas biyopsisinin ışık mikroskopik bakışında kas liflerinin subsarkolemmal ve/veya sarkoplazmik bölgelerinde nemalin cisimcikleri bulunur. İleri yaşlarda kas lifleri içinde daha santralde yerleşme gösterir. Küçük yuvarlak kas lifleri, Tip-1 lif egemenliği ve Tip-1 liflerde atrofi, lif tip dağılım bozukluğu, lif tip disproporsiyonu, bazen lif tiplerinde kötü differansiyasyon saptanabilir.<sup>6,8,12,17,20</sup> NM'deki kas güçsüzlüğünün mekanizması belirlenememiştir. Klinik ve rod- lar arasında korelasyon olmaması, güçsüzlüğün nemalin cisimciklerinden çok, Tip-1 egemenliği ile ilişkili olabileceği, kontraktil mekanizmalardaki bozukluğun katkıda bulunacağı<sup>8,24</sup> ileri sürülmektedir. İleri olgularda kas liflerinin yerini yağ ve fibröz doku alabilir. Ancak nekrotik ve rejenere lifler nadirdir. Değişik yaş gruplarında bir grup hastada özellikle tip 1 kas liflerinde ayrıca intranükleer nemalin cisimcikleri tanımlanmıştır<sup>7,13,15</sup> ve bu olgularda kötü prognoz bildirilmiştir. Klinik stabil seyretmesine rağmen rod- lar yaşla birlikte artabilir ve genellikle hastalığın ağırlığı ile orantılı değildir.<sup>8,24,17</sup>

Core, minicore ve lif büyüklüğü orantısızlığı gibi NM dışındaki konjenital miyopatiler için karakteristik histolojik anormalliklerin kombinasyonu, bazı NM ailelerinde tanımlanmış,<sup>1,14,24</sup> benzer metabolik defekt ve patojenik mekanizmaların varlığını düşündürmüştür. Olgularımızda ise bu tip özellikler saptanmamıştır.

İnterkostal ve diafragma kası tutulumuna bağlı solunum problemleri konjenital NM'nin sık ve yaşam boyu görülebilen bir bulgusudur. Semptomsuz olgularda bile solunum testlerinde kapasitede azalma, ani solunum güçsüzlükleri görülebilir.<sup>2,16,22,24</sup> Kronik pulmoner yetmezlikli olgularda cor pulmonale gelişebilir. NM'ye bağlı solunum problemi olduğu düşünülen Olgu-2, pulmoner hipertansiyon açısından izlenmektedir.

Kardiyak kontraktilite, konjenital NM'de genellikle normal olmasına karşın iskelet kası ve miyokardiyumda ve ileti sağlayan dokular- da nemalin cisimcikler saptanan olgularda hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati şeklinde

kardiyak tutulum tanımlanmış,<sup>2,12,18,24</sup> primer kardiyomiyopati şeklinde başlangıç gösteren NM olguları bildirilmiştir.<sup>12</sup> Semptom olmaksızın her 2 kardeş olguda ekokardiografi ile kardiyak tutulum saptanmıştır.

Erişkin başlangıçlı olgularda hastalığın seyri genellikle çok yavaştır ve prognoz iyidir. Adult formdaki olgularda, solunum kapasitesinde azalma ve skolyoz gelişimi prognozu etkiler.<sup>22</sup> Olgu-2'de olduğu gibi sık pulmoner enfeksiyonlar ve komplikasyonları görülebilir.<sup>24</sup> Disfaji olgularımızda olduğu gibi genellikle non-progresif seyir gösterir.

Son yıllarda fasiyoskapular m. m. distrofide semptomatik olarak denenilen  $\alpha$ -2 adrenajik agonistin olumlu etkilerinden söz edilmektedir.<sup>11</sup> Fenotipik özellikleri benzerlik gösteren olgularımızda da denenmiş ve 2 olgumuzda kas gücünde objektif iyilik gözlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Bethlem J, Arts WF, Dingemans KP. Common origin of rods, cores, miniature cores and focal loss of cross-striations. Arch Neurol 1978; 35:555-566.
2. Buonocore G, Balestri P, Toti P et al. A new case of severe congenital nemaline myopathy. Acta Paediatr 1993; 82:1082-1084.
3. Cabello A, Martinez-Martin P, Gutierrez-Rivas E et al. Myopathy with nemaline structures associated with HIV infection. J Neurol 1990; 237:64-66.
4. Dietzen CJ, D'Auria R, Fesenmeier J et al. Electromyography in benign congenital myopathies. Muscle Nerve 1993; 16:328.
5. Eymard B, Brouet JC, Collin H et al. Late-onset rod myopathy associated with monoclonal gammopathy. Neuromuscul Disord 1993; 3:557-560.
6. Feinberg DM, Spiro AJ, Weidenheim KM. Distinct light microscopic changes in human immunodeficiency virus-associated nemaline myopathy. Neurology 1998; 50:529-531.
7. Goebel H, Warlo I. Nemaline myopathy with intranuclear rods-intranuclear rod myopathy. Neuromuscul Disord 1997; 7:13-19.
8. Greenwood SM, Viozzi FJ. Nemaline Myopathy. Arch Pathol Lab Med 1978; 102; 196-200.
9. Gyure A, Prayson RA, Estes ML. Adult-onset nemaline myopathy. A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1997; 121:1210-1213.
10. Jungbluth H, Sewry CA, Brown SC et al. Mild phenotype of nemaline myopathy with sleep hypoventilation due to a mutation in the skeletal muscle alpha-actin. (ACTA 1 gene). Neuromuscul Disord 2001; 11(1): 35-40.
11. Kissel JT, Mc Dermott MP, Natarajan R et al. Pilot trial of albuterol in fascioscapulohumeral muscular dystrophy. FSH-DY Group. Neurology 1998; 50: 1402-1406.
12. Meier C, Voellmy W, Gertsch M et al. Nemaline myopathy appearing in adults as cardiomyopathy. A clinicopathologic study. Arch Neurol 1994; 41: 443-445.
13. Paulus W, Pfeiffer J, Becker I. Adult-onset rod disease with abundant intranuclear rods. J Neurol 1988; 235: 343-347.
14. Pourmand R, Azzarelli B. Adult-onset of nemaline myopathy associated with cores and abnormal mitochondria. Muscle Nerve 1994; 17:1218-1220.
15. Rifai Z, Kazee AM, Kamp C ve ark. Intranuclear rods in severe congenital nemaline myopathy. Neurology 1993, 43:2372-2377.
16. Sasaki M, Yoneyama H, Nonaka I. Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy. Pediatr Neurol 1990; 6:425-427.
17. Shimomuro C, and Nonaka I. Nemaline myopathy: comparative muscle histochemistry in the severe neonatal, moderate congenital, and adult onset forms. Pediatr Neurol 1989; 5: 25-31.
18. Stoessl AJ, Hahn AF, Malot D et al. Nemaline myopathy with associated cardiomyopathy. Arch Neurol 1985; 42:1084-1086.
19. Stuhlfauth I, Jennekens FGI, Wilemse J et al. Congenital nemaline myopathy. II. Quantitative changes in alpha-actinin and myosin in skeletal muscle. Muscle Nerve 1983; 6: 69-74.
20. Wallgren-Pettersson C, Laing NH. 40<sup>th</sup> ENMC Sponsored International Workshop: Nemaline Myopathy. 2-4 February 1996, Naarden, The Netherlands. Neuromusc Disord 1996; 6:389-391.
21. Wallgren-Pettersson C, Rapola J and Donner M. Pathology of congenital nemaline myopathy: a follow-up study. J Neurol Sci 1988; 83: 243-257.
22. Wallgren-Pettersson C. Congenital nemaline myopathy: A clinical follow-up study of twelve patients. J Neurol Sci 1989; 89: 1-14.
23. Wallgren-Pettersson C, Beggs AH, Laing NH. 51<sup>st</sup> ENMC International Workshop: Nemaline Myopathy, 13-15 June 1997, Naarden, the Netherlands. Neuromusc Disord 1998;8: 53-56.
24. Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Nemaline Myopathy. In: Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics. 1<sup>st</sup> edition. John Wiley and Sons Ltd, England, 1998; 247-262.
25. Wallgren-Pettersson C, Pelin K, Hilpela P et al. Clinical and genetic heterogeneity in autosomal recessive nemaline myopathy. Neuromusc Disord 1999;9:564-572.