

İki Olgu Nedeniyle Disferlinopati

Two Cases with Dysferlinopathy

Gaye Eryaşar¹, Yaprak Seçil¹, Yeşim Beckmann¹, Ayşen İnceoğlu Kendir¹,
A. Gülden Diniz², Mustafa Başođlu¹

¹SB İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²SB İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Turk Norol Derg 2011;17:45-50

ÖZET

Disferlinopati iki ana fenotiple karakterize nadir bir kas hastalığı spektrumudur: Miyoshi miyopatisi (MM) ve limb-girdle musküler distrofi tip 2B (LGMD 2B). Disferlin proteinini kodlayan gende (DYSF geni, 2p13) mutasyon sonucu meydana gelir. Bu yazıda klinik ve kas biyopsisi sonucuyla tanısı kesinleştirilmiş iki disferlinopati olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Disferlinopati, miyoshi miyopati, limb-girdle musküler distrofi, tip 2B.

ABSTRACT

Two Cases with Dysferlinopathy

Gaye Eryaşar¹, Yaprak Seçil¹, Yeşim Beckmann¹, Ayşen İnceoğlu Kendir¹,
A. Gülden Diniz², Mustafa Başođlu¹

¹ Clinic of 1st Neurology, İzmir Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

²Clinic of Pathology, İzmir Dr. Behçet Uz Children Diseases and Surgery Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Dysferlinopathy includes a rare spectrum of muscle disease characterized by two main phenotypes [Miyoshi myopathy (MM) and limb-girdle muscular dystrophy (LGMD 2B)] and results from a mutation in the gene that codes dysferlin protein (DYSF gene, 2p13). In this report, we present two cases with dysferlinopathy whose diagnoses were confirmed by clinical and muscle biopsy findings.

Key Words: Dysferlinopathy, miyoshi myopathy, limb-girdle muscular dystrophy, type 2B.

GİRİŐ

Disferlin, iskelet kasında kalsiyum aracılı membran fúzyonu, miyotúbül farklılaşması ve rejenerasyonundan sorumlu membran proteini (1). Membran tamiri, kalsiyum ile tetiklenen bir mekanizma ile lizozom ve enlarge-ozom gibi vezikúllerin ekzositozu sonucu hasarlı bölgede yama oluşunu ile gerçekleştirilir. Disferlinin rolú tam olarak anlaşılamamakla birlikte çalışmalar vezikúl fúzyonunu tetikleyen kalsiyum için sensör görevi gördüğünü düşündürmektedir (2). Son çalışmalarda disferlinin sitoplazmada lokalize olduğu ve T-túbül sistemiyle ilişkili olarak dihidropiridin reseptörleri ve kaveolin 3 proteini arasındaki etkileşimlerle fonksiyon gördüğu gösterilmiştir (3). Disferlinopati, disferlin proteinini kodlayan gende (DYSF geni, 2p13) mutasyon sonucu meydana gelen ender bir kas hastalığıdır. İki fenotipte hastalık ile kendini gösterir: Miyoshi distal miyopati ve limb-girdle muskúler distrofi tip 2B (4). Miyoshi distal miyopatide, alt ekstremite distal kaslarında (özellikle gastroknemius ve soleus) güçsüzlük ve atrofi belirgindir. Erken erişkinlikte başlar, yavaş ilerler. Limb-girdle muskúler distrofi tip 2B’de ise distal kas tutulumu ön planda değildir, proksimal kaslarda tutulumla başlar, geç dönemde alt ekstremite anterior kompartıman kasları, skapular kaslar ve üst ekstremite distal kaslarında atrofiyle kendini gösterir. CAPN3 geninde mutasyon sonucu kalpain 3 proteininde eksiklikle giden limb-girdle muskúler distrofi tip 2A da benzer şekilde üst ve alt ekstremite proksimal kaslarında bilateral simetrik güçsüzlükle kendini gösterir (5). Kalpain proteini disferlinopatilerde de düşük bulunabilir (6). Nadir görúlen hastalıklar olması sebebiyle biyopsi sonucu ile disferlinopati saptanan iki olgu literatür eşliğinde tartişılmıştır.

OLGULAR

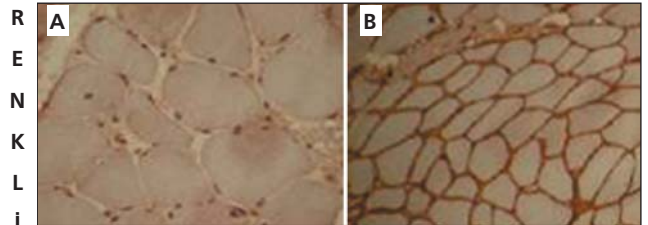
Olgu 1

Miyopati ön tanısı ile elektromiyografi (EMG) laboratuvarımıza başvuran 27 yaşındaki erkek hastanın yakınmaları beř yıl önce merdiven çıkamama, çabuk yorulma ve kas ağrıları şeklinde başlamış. Bařka bir merkezde o dönemde yapılan EMG’de alt ve üst ekstremite kaslarında seyrek olarak görúlen kısa süreli, zaman zaman polifazik özellik gösteren motor únit potansiyelleri (MÚP) izlenmiş. Kas biyopsisinde şiddetli nekrotik değişiklikler saptanan hastada inflamatuvar ya da toksik miyopati düşünülmüş.

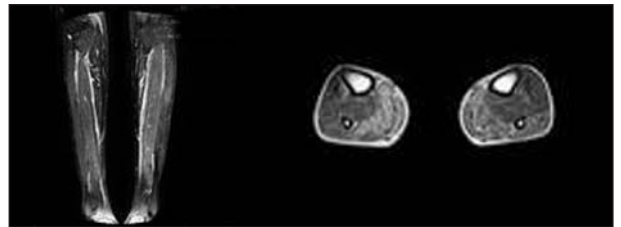
O dönemde bakılan kreatinin fosfokinaz (CPK) değeri yüksek bulunmuş (10.027 U/L, N: 30-200 U/L). Steroid tedavisinden kısmen fayda gören hasta sonraki kontrollerine gitmemiş. Nöroloji polikliniğimize kontrol amaçlı başvuran hastanın öz geçmişinde özellik saptanmamasına karşın soy geçmişinde ablasında da benzer öykü olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde bilinç açık, koopere ve or-



Resim 1. Alt ekstremitede bacak arka kompartıman kaslarında (özellikle gastroknemius kasında) belirgin atrofi.



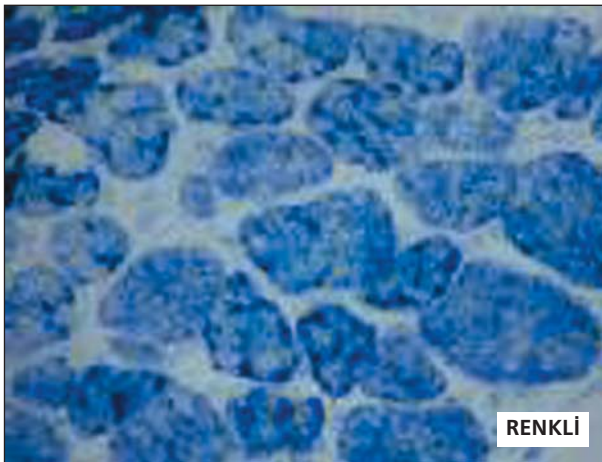
Resim 2. (A) Olgunun incelemesinde disferlin, kontrol olgusuna göre negatif olarak saptanıyor. Normal sarkolemmal ekspresyon kaybolmuş, az miktarda perinúkleer lokalizasyon da gözleniyor (200x DAB). **(B)** Disferlin pozitif kontrol olgusu (100x DAB).



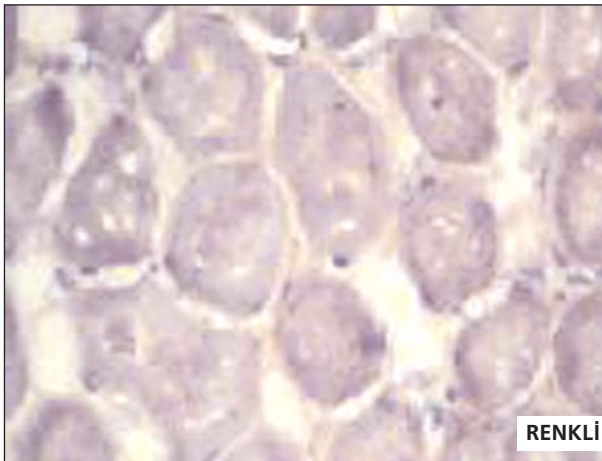
Resim 3. MRG’de alt ekstremitede gastroknemius kaslarında yağ doku artışına sekonder T2 hiperintens görünümler.



Resim 4. Alt ekstremitelerde yaygın atrofi, üst ekstremitelerde proksimal kaslarında belirgin olan atrofi.



Resim 5. NADH-TR boyamasıyla 'lobüle lif' görünümü (200x NADH-TR).



Resim 6. Disferlin negatif olgu-2 (200x DAB).

yanteydi. Kraniyal sinir muayenesi olağandı. Üst ekstremitelerde kas gücü, dirsek fleksör ve ekstansörlerinde 4/5, el bileği ve parmak fleksör ve ekstansörlerinde 4/5 olarak bulundu. Alt ekstremitelerde ise kalça fleksörlerinde 3/5, ekstansörlerinde 4/5, diz fleksör ve ekstansörlerinde 3/5, ayak bileği dorsifleksörlerinde 4/5 ve plantar fleksörlerinde 3/5 olarak saptandı. Alt ekstremitelerde özellikle gastrocnemius kasında çok belirgin atrofi izlendi, proksimal kas grupları dikkate alındığında yalnızca vastus medialis kas grubunun bilateral olarak korunduğu görüldü (Resim 1). Derin tendon refleksleri normoaktif olan hastanın duyu muayenesi olağandı.

Biyokimyasal tetkiklerinde CPK (4375 U/L) ve LDH (533 U/L, N: 125-243 U/L) yüksekliği dışında patoloji mevcut değildi. Akciğer grafisi, EKG ve EKO normaldi. Yapılan ENG-EMG incelemesinde sinirlerde iletim hızları normal bulunmasına karşın, özellikle proksimal kaslarda kısa süreli, küçük boylu, erken interferans paterni gösteren MÜP'ler izlendi. Alt ekstremitelerde distal kaslarında, üst ekstremitelerde proksimal kaslarında denervasyon aktivitesi saptandı. Alt ekstremitelerde distal kaslarında denervasyonla birlikte erken interferans paterninin yanı sıra nörojenik MÜP'ler gözlemlendi. Yapılan kas biyopsisinde Gomori trikrom boyama ile interstisyel yağ ve bağ doku artışı saptandı. PAS, DPAS, Oil Red ve Kongo Red boyamaları ile madde birikimi ve amiloidoz izlenmedi. Direkt immünfloresan incelemede immünglobulin ve kompleman birikimi gözlemlenmedi. SDH, NADH-TR ve COX boyamalarında mitokondriyal ve miyofibriler defekt bulunmadı. Az sayıda lenfositik infiltrasyon ve küçük inflamatuvar hücre kümeleri ve az sayıda rejenerasyon fiberi izlendi. Perinükleer emerin, sarkolemmal spektrin, merozin, distrofin, distroglikan ve sarkoglikanlar pozitif saptandı, disferlin boyaması negatifti (Resim 2A,B).

Çekilen alt ekstremite MRG'de her iki bacak baldır bölge-
sinde gastroknemius kasında T1 ve T2 sekanslarda hipe-
rintens görünüm saptandı. Bu görünüm kaslarda yağlan-
ma oluşturabilecek hastalıklarla (özellikle musküler distro-
fi) uyumlu bulundu (Resim 3). Disferlinopati olarak düşü-
nülen olgu, klinik bulgular itibarıyla miyoshi distal miyopa-
ti olarak değerlendirildi.

Olgu 2

Musküler distrofi ön tanısıyla polikliniğimize yönlendi-
rilen hastanın yakınmaları 17 yaşındayken özellikle koşma
sonrasında halsizlik ve kaslarda ağrı şeklinde başlamış. Kas
güçsüzlüğü giderek artan hastanın zamanla merdiven çık-
ma ve oturup kalkması güçleşmiş. Dış merkezde CPK de-
đeri yüksek saptanan hastaya EMG ve kas biyopsisi ile
musküler distrofi tanısı konulmuş, kortikosteroid tedavisin-
den fayda görmemiş. İlerleyen dönemde üst ekstremitede
de güçsüzlük ve kol kaslarında atrofi gelişen hasta son üç
yıldır alt ekstremitede ileri derecede güçsüzlük ve yaygın
atrofi sebebiyle tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmiş.
Kontrol amaçlı polikliniğimize başvuran hastanın öz geç-
miş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenede
koopere oryanteydi, kraniyal sinir muayenesi olağandı.
Kas gücü, üst ekstremitede, omuz abdüktör ve addüktör-
lerinde 1-2/5, dirsek fleksörlerinde 3/5, ekstansörlerinde
3-4/5, el bileği fleksör ve ekstansörlerinde 4/5 bulundu.
Alt ekstremitede kas gücü, kalça fleksör, ekstansör, abd-
üktör ve addüktörlerinde 1/5, diz fleksör ve ekstansörle-
rinde 2/5, ayak bileği plantar fleksörlerinde 2/5, dorsiflek-
sörlerinde 1-2/5'ti. Üst ekstremitede proksimal kaslarda
belirgin, alt ekstremitede ise yaygın atrofi gözlemlendi (Resim
4). Derin tendon refleksi dört yönlü alınamadı. Duyu
muayenesi olağandı. Biyokimyasal tetkiklerinde CPK yük-
sekti (2103 U/L). EMG'de incelenen kaslarda primer kas lifi
tutulumunu düşündüren küçük boylu kısa süreli polifazik
MÜP'ler gözlemlendi, MÜP gözlenen tüm kaslarda erken
interferans paterni mevcuttu. Kas biyopsisinde Gomori
Trikrom boyama ile interstisyel yağ ve bağ doku artışı iz-
lendi. PAS, DPAS, Oil Red ve Kongo Red boyamaları ile
madde birikimi ve amiloidoz gözlenmedi. SDH, NADH-TR
ve COX boyamalarında miyofibriler yapılanmada oksidatif
aktivite değişikliklerinden kaynaklanan ve "trabeküler lif"
olarak nitelendirilen görünüm izlendi (Resim 5). Fast miyo-
zin boyaması ile tip 2 lif atrofi dikkati çekti. Perinükleer
emerin, sarkolemmal spektrin, merozin, distrofin, distrog-
likan ve sarkoglikan boyamaları pozitif bulundu, disferlin
boyaması negatifti (Resim 6). Disferlin defektinin yanı sıra
izlenen trabeküler fiber oluşumunun daha çok erişkin baş-
langıçlı limb-girdle musküler distrofilerde görüldüğü belir-
tildi. EKG normal sinüs ritmi, EKO normaldi. Disferlinopati
olarak değerlendirilen olgu, klinik bulgular ve kas biyopsi-
si sonucu itibarıyla limb-girdle tip 2B musküler distrofisi ile
uyumlu bulundu.

TARTIşMA

Miyoshi miyopatisi erken erişkinlikte başlayan, otozo-
mal resesif geçişli distal bir miyopatidir. Bacak arka kom-
partıman kaslarında güçsüzlük ve atrofi ile karakterizedir
(7-9). Daha çok Japonya'da görülmeye rağmen litera-
türde Tunus, İsrail, Suudi Arabistan, Amerika Birleşik
Devletleri, Fransa ve diğer batı ülkelerinden bildirilen
farklı etnik kökenlerden gelen olgulara da rastlanmakta-
dır. Kesin prevalansı bilinmemektedir. Başlangıç genellik-
le 30 yaşından öncedir ancak literatürde çok erken ve
geç yaşlarda başlayan ve atipik semptomlarla birlikte sey-
reden olgular bildirilmiştir (10,11). Hastalık sıklıkla mer-
diven çıkmada zorluk ve parmak ucunda yürüyememe
şeklinde başlar, yavaş seyirlidir. Distal kas tutulumu ön
plandadır ancak geç dönemde proksimal kaslarda da
güçsüzlük ortaya çıkar. Kardiyak tutulum gözlenmez
(4,8,12). Disferlin eksikliği kas biyopsisinde immünohisto-
kimyasal ve immüno-blot yöntemleriyle gösterilebilir (13).
Patolojik tanı için antidisferlin antikörlerle yapılan im-
münohistokimyasal tetkikler altın standarttır. Kas biyopsi-
si abondan nekrotik lifler, rejenerer fibriller, lif boyutların-
da değişkenlik gibi nonspesifik miyopatik/distrofik özel-
likler gösterebilir (14). Çoğu biyopsi materyalinde gözle-
nen değişken sayıda inflamatuvar hücre varlığı yanışlıkla
polimiyozit tanısı konulmasına neden olabilir, ayırıcı tanı-
da immünofenotipleme önemlidir (15). Geç dönemde
özellikle gastroknemius kasında yağlı infiltrasyon gözle-
nir (16-18). CPK değerleri normalin 10-150 katına kadar
yükselebilir, hatta preklinik evrede bile normalin üstünde
olduğu gösterilmiştir (14,15).

Limb-girdle musküler distrofi tip 2B'de ise klinik de-
đişken olmakla birlikte distal kas tutulumu ön planda de-
đildir, proksimal kaslarda tutulumla başlar. Geç dönem-
de alt ekstremite anterior kompartıman kasları, skapular
kaslar ve üst ekstremite distal kaslarını da etkiler. Genel-
likle juvenil başlangıçlıdır ancak erişkin dönemde başla-
yan tipleri de vardır. CPK değerleri yüksektir, kardiyak tu-
tulum gözlenebilir. Hastalık seyri genellikle yavaştır ama
bazı olgular 20'li yaşlarda tekerlekli sandalyeye bağımlı
hale gelebilir. Kas biyopsisinde lobüle lif görünümünün
izlendiği limb-girdle musküler distrofiler (LGMD 2A) ise
ortalama 20'li yaşlarda başlar, yavaş ilerler (19). OR kalı-
tıdır. Kalpain proteinini kodlayan CAPN3 geninde mutas-
yon sonucu ortaya çıkar. Proksimal kaslarda simetrik
güçsüzlük ile karakterizedir. Kalpainopatilerin ilk klinik
bulgusu parmak ucunda yürüme, koşma güçlüğü ve ska-
pulada kanatlanmadır. Ekstremiteler, gövde ve periska-
püler bölgede simetrik, distalden çok proksimalde hakim
güçsüzlük görülür. Özellikle gluteus maximus, kalça ad-
düktörleri ve ekstremitelerin arka kompartımanları etkile-
nir (5). Gövde ve ekstremitelerde kaslarında atrofi olabilir. Aşil
tendon kontraktürü ve skolyoz görülebilir. Fasiyal, okü-
ler, dil ve boyun kasları korunmuştur. Kardiyomiyopati

görölmez, zeka normaldir. Olguların %60'ında distal kaslarda da hafif güçsüzlük görölabilir (20). Kas biyopsisinde kalpain 3 immünblot analizi tanıda en önemli tetkiktir. Kalpain 3 protein seviyesi kısmen disferlinopati ve tinoapati gibi diğer musküler distrofilerde de azalmış bu lunabilir (6).

Limb-girdle musküler distrofi tip 2B ve miyoshi miyopatisinde disferlin eksikliği beklenen bir durumdur ancak disferlin düzeyi normal kişilerde de hastalık ortaya çıkabilir (21). Disferlin mutasyonu saptanan her hastada da miyoshi miyopatisi kliniği gelişmeyebilir (10,22). Aynı aileye mensup kişilerde hem miyoshi miyopatisi hem de limb-girdle musküler distrofi tip 2B görölabilir (23). Disferlinopatilerin klinik spektrumu geniştir (24). Patogenetik mekanizmalar ve gen mutasyonları ile klinik fenotip arasındaki ilişki kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik ve/veya çevresel faktörler suçlanmaktadır (25,26). Hastalığın kesin tedavisi yoktur.

Olgu 1'in muayenesinde saptanan distal kaslarda belirgin güçsüzlük ve özellikle bacak arka kaslarındaki atrofi distal miyopatileri ve özellikle miyoshi miyopatisini düşündürmekteydi. Merdiven çıkmada zorluk ve halsizlik yakınmaları 20 yaşında başlamıştı ve kliniğimize başvurusuna kadar geçen yedi yıllık sürede belirgin kötölleşme göstermemişti, başlangıç semptomları ve yavaş progresyon göstermesi tanı ile uyumluydu. Ablasında da miyopati varlığı hastalığın kalıtsal özelliğini desteklemekteydi. Kas biyopsisinde disferlin boyamasının negatif bulunması tanımızı disferlinopati olarak kesinleştirdi. Olgu 2'nin de kas güçsüzlüğü benzer yakınmalarla başlamıştı. Ancak güçsüzlüğün alt ekstremitenin proksimal kaslarında hakim olması, üst ekstremitte proksimal kaslarını da belirgin olarak etkilemiş olması, biyopsi sonucunda disferlinopati saptanan olgumuzda klinik bulgular ışığında limb-girdle musküler distrofi tip 2B tanısı düşündürdü. Ancak patolojik incelemede izlenen lobüle lif görünümü literatürde daha çok erişkin başlangıçlı limb-girdle musküler distrofi (LGMD 2A) olgularında bildirilmekteydi (20,27). Kalpain eksikliği ile giden LGMD2A'nın klinik özelliklerinde bildirilen üst ve alt ekstremitte proksimal kaslarında simetrik güçsüzlük ve atrofi olması, hızlı ilerlemesi, kardiyak tutulumun olmaması hastamızın kliniğiyle benzerlik göstermekteydi. Literatürde kalpain 3 protein eksikliğinin disferlinopati ile birlikte görölbileceği bildirilmektedir, kesin ayırım için biyopsi materyalinde immünblot analiz önerilmektedir (6).

Disferlinopatinin ender görölün bir kas hastalığı olması ve kas biyopsisi bulgularının demonstratif özellik taşıması, her iki olguda da disferlin eksikliği saptanmış olmasına karşılık hastaların farklı klinik özelliklerle prezente olması nedeniyle olgular literatür eşliğinde sunuma değer görölmüştür.

KAYNAKLAR

1. Bonnemann CG. Limb Girdle muscular dystrophies: an overview. *J Child Neurol* 1999;14:31-3.
2. Carpenter S, Karpati G. *Pathology of Skeletal Muscle*. New York: Oxford University Press, 2001:167.
3. Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA, Tanaka H, Vereshchagin NV, Markova ED, Poleshchuk VV, et al. Clinical and molecular analysis of a large family with three distinct phenotypes of progressive muscular dystrophy. *Brain* 1996;119:1895-909.
4. Erazo R, Henriquez A. Dysferlinopathy LGMD2B in children: description of 3 cases. *Neuromuscul Disord* 2007;17:788.
5. Kramerova I, Beckmann J. Molecular and cellular basis of calpainopathy (limb-girdle muscular dystrophy type 2A). *Biochimica et Biophysica Acta* 2007;1772:128-44.
6. Anderson LV, Harison RM. Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). *Neuromuscul Disord* 2000;10:553-9.
7. Crosbier RH, Heighway J. Sarcospan, the 25-kDa transmembrane component of the dystrophin-glycoprotein complex. *J Biol Chem* 1997;272:31221-4.
8. Kurihara T. Different phenotypes in dysferlinopathy. *Intern Med* 2002;41:505-6.
9. Suzuki N, Aoki M. Novel dysferlin mutations and characteristic muscle atrophy in late onset miyoshi myopathy. *Muscle Nerve* 2004;29:721-3.
10. Han R, Campbell KP. Dysferlin and muscle membrane repair. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:409-16.
11. Linszen WH. Genetic heterogeneity in miyoshi-type distal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1998;8:317-20.
12. Barohn RJ, Miller RG. Autosomal recessive distal dystrophy. *Neurology* 1991;41:1365-70.
13. Silver E, Argov Z. Dysferlinopathy in the Jews of Caucasus: a frequent mutation in the dysferlin gene. *Neuromuscular Disord* 2007;17:950-4.
14. Katz JS, Rando TA. Late onset distal muscular dystrophy affecting the posterior calves. *Muscle Nerve* 2003;28:443-8.
15. Confalonieri P, Oliva L. Muscle inflammation and MHC class 1 up regulation in muscular dystrophy with lack of dysferlin an immunopathological study. *J Neuroimmunol* 2003;142:130-6.
16. Argov Z, Sadeh M. Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. Clinical and genetic features. *Brain* 2000;123:1229-37.
17. Betz RC, Schoser BG. Mutations in CAV3 cause mechanical hyperirritability of skeletal muscle in rippling muscle disease. *Nat Genet* 2001;28:218-9.
18. Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, Kusaka K, Nishino H. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy: seventeen cases in eight families, including an autopsied case. *Brain* 1986;109:31-54.
19. Chae J. Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2001;11:547-55.
20. Weller B. Myopathy with trabecular muscle fibers. *Neuromuscul Disord* 1999;9:208-14.
21. Murakami N, Sakuta R. Early onset distal muscular dystrophy with normal dysferlin expression. *Brain Dev* 2005;27:589-91.
22. Aoki M, Liu J. Genomic organization of the dysferlin gene and novel mutations in Miyoshi myopathy. *Neurology* 2001;57:271-8.

23. Cupler EJ, Bohlega S, Hessler R, McLean D, Stigsby B, Ahmad J. Miyoshi myopathy in Saudi Arabia: clinical, electrophysiological, histopathological and radiological features. *Neuromuscul Disord* 1998;8:321-6.
24. Celik M, Ertasoglu H. Phenotypic variation in dysferlinopathy. *Nörolojik Bilimler Dergisi* 2009;26:106-11.
25. Cenacchi G, Fanin M. Ultrastructural changes in dysferlinopathy support defective membrane repair mechanism. *J Clin Pathol* 2005;58:190-5.
26. Kawabe K, Goto K. Dysferlin mutation analysis in a group of Italian patients with limb-girdle muscular dystrophy and miyoshi myopathy. *Eur J Neurol* 2004;11:657-61.
27. Klinge L, Dean AF. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromuscul Disord* 2008;18:288-90.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Gaye Eryaşar

SB İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. Nöroloji Kliniği

İzmir/Türkiye

E-posta: drgeryasar80@yahoo.com

geliş tarihi/received 06/09/2009

kabul ediliş tarihi/accepted for publication 19/01/2010