

Yaşlılık Döneminde Görülen Miyopatiler

Piraye SERDAROĞLU OFLAZER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Yaşlanma bütün türler ve organizmalarda, tüm organlarda görülen kaçınılmaz ve zorunlu bir süreçtir. Bugün halen kesin olarak bilinmemekle birlikte, oksidatif hasar, mitokondriyal DNA mutasyonları, genlerin etkinliğinin azalması veya artması, hormonal etkiler ve protein sentez ve degradasyonunun yaşlanma sürecinin nedenleri olduğu düşünülmektedir.¹

Genel olarak yaşlanmaya katkıda bulunan nedenlerin ortak etkisi ile ortaya çıkan motor nöronlardaki sayısal ve işlevsel azalma, kas hücrelerinde kontraksiyona bağlı hasarda artma, buna karşılık tamir yeteneğinde azalma, apoptozda artış kas dokusunda yaşlanma bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Kasın yaşlanması, “*etin fakirleşmesi*” anlamına gelen “sarkopeni” adını alır.²⁻⁴ Sarkopeni patolojik bir durum değildir, sağlıklı yaşlanan kişilerde oluşur ve kasın kitle, kalite ve işlevlerinde azalma anlamına gelir.^{2,3} Kasın özelliklerindeki bu azalma, hastalık olmadığı durumda bile, yaşlı bireylerde özürüllüğe eğilimi artırmaktadır.²

Sarkopeni, bu yaş grubuna özgü bazı miyopatilerin ortaya çıkması için uygun bir ortam oluşturur. Buna karşın, bu yaş grubunda beslenme ve fizik aktivitenin azalması, görülme olasılığı daha yüksek olan, diyabet ve kalp hastalıkları gibi, diğer sistemik hastalıkların varlığı, yine bu grupta daha fazla ve kombine ilaç kullanımı olasılığı, tendon-eklem problemlerinin varlığı, inme gibi diğer merkezi sinir sistemi hastalıklarının veya nöropati, motor nöron hastalığı, myasthenia gravis, Lambert-Eaton miyastenik sendromu gibi diğer nöromusküler hastalıkların görülme olasılığı yaşlı kasta görülen özgün miyopatiler açısından ayırıcı tanı ve tedavi sorunu yaratmaktadır. Yaşlı bireylerin hekime başvurmakta gecikmeleri, bu hastaların incelenmesindeki güçlükler, diğer hastalıkların varlığı ve kullanılmakta olan ilaçların etkileşim sorunları bu hastalarda miyopatilerin tanınması, ayırtilmesi ve tedavilerinde sorunlar ortaya çıkarır. Bu nedenle yaşlı hastalarda diğer hastalıkların varlığı, ilaç kullanımı ve yaşam koşulları mutlaka anamnezin parçası olmalıdır.

Bu raporda yaşlı organizmada görülen diğer nedenlere bağlı miyopatilere örnekler ve yaşlı kasın özgün miyopatileri özetlenecektir.

A) Sistemik Hastalıkların Seyri Sırasında Görülen Miyopatiler

Erişkin dönemde görülen çok çeşitli edinsel sistemik, metabolik ve endokrin hastalık,

yaşlılık döneminde de kası tutabilir. Bunlar arasında en sık görülenler tiroid hastalıkları ile birlikte görülen miyopatiler, yoğun bakım miyopatileri, sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıkların ortaya çıkardığı miyopatiler, infeksiyon hastalıklarıdır. Ayrıca hiperparatiroidi, üremi, hipo- veya hiperkalemi ve osteomalazi de miyopatiye neden olabilir. Bu durumlarda asıl hastalığın tedavi edilmesi çoğu kez miyopatinin düzelmesini sağlar.

Yaşlılık döneminde en sık görülen ve gözden kaçabilen sistemik bozuklukların başında hipotiroidi gelir. Diğer sistemik bulguların eşliğinde veya onlar olmaksızın hipotiroidi kas dokusunu etkiler.⁵ Bu etki hastalarda asemptomatik CK yüksekliğinden ağır zaaflla giden bir miyopatiye kadar çok çeşitli bir yelpaze oluşturur. Yaşlı bir bireyde hiçbir klinik yakınma olmaksızın CK yüksekliği bulunduğunda mutlaka ve öncelikle tiroid hormon düzeyleri araştırılmalıdır. Açık bir miyopati ortaya çıktığında genellikle haftalar, aylar içinde gelişen proksimal zaaf ile kendini gösterir ve bazen kas ağrıları ile birlikte olur. Ağır klinik tablolara miyo-ödem eşlik edebilir. Hipotiroidinin düzelmesi, genellikle haftalar-aylar içinde düzelme sağlar.⁵

B) Toksik-iyatrojenik Miyopatiler

Birçok ilaç veya toksin kası etkiler.⁶ Yaşlı bireylerde değişik nedenlerle ilaç kullanımı olması nedeni ile bu yaş grubunda iyatrojenik miyopatilerin mutlaka dikkate alınması gerekmektedir. Tanı konduğunda alınmakta olan ilacın kesilmesi veya dozunun azaltılması genellikle düzelme sağlar.⁶ En sık miyopati yapan ilaçlar ve bazı özellikleri verilmiştir Tablo 1’de özetlenmiştir.

C) Yaşlılığa Özgü Primer Miyopatiler

1-Eğik omurga (“Kamptokormi”)

Eğik omurga, genellikle yaşlı bireylerde vertikal pozisyonda ortaya çıkan, yürümekle artan ve supin postürde

Tablo 1: Miyopatiye en sık neden olan ilaçlar ve miyopatinin özelliği

İlaç	Miyopatinin Özelliği
Kortikosteroidler	CK yükselmez, EMG'de saptanamayabilir
Klofibrat, Bezafibrat	Asemptomatik CK yüksekliği veya kas ağrıları veya ağır miyopati yapabilir
Statinler	Asemptomatik CK yüksekliği veya kas ağrıları veya ağır miyopati yapabilir
Siklosporin-A	Statinlerle veya kolşisinle birlikte kullanıldığında
Kolşisin	Hafif veya ağır miyopati
Klorokin	Hafif veya ağır miyopati
D-Penisilamin	İnflamatuvar miyopati oluşumunu tetikleyebilir
Amiadaron	Hafif veya ağır miyopati
Nöroleptikler	Rabdomiyoliz (Nöroleptik malin sendrom)
AZT	Mitokondriyal miyopati
Na- Valproat	Mitokondriyal (Lipid depo) miyopatisi
L-Triptofan	Eozinofili-miyalji sendromu

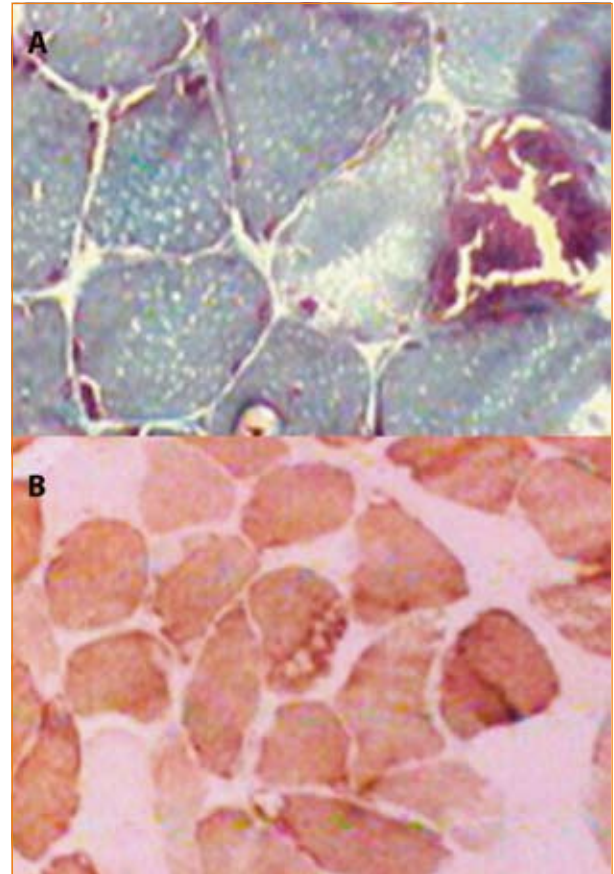
azaltılabilen, gövdenin aşırı öne eğilmesi ile karakterize duruma verilen isimdir.^{7,8} Lomber vertebranın pelvise göre stabilizasyonunu önleyen aşırı bir torakolomber kifozdur.⁹ Başlangıçta kinik tabloda konversiyon reaksiyonu veya Parkinson hastalığı sorumlu tutulmuş olsa da bugün genel olarak primer aksiyal bir miyopatinin eğik omurgaya neden olduğu kanısı yaygındır.⁸⁻¹¹ Bildirilmiş olan paraspinal kas biyopsilerinde inflamasyon gösterilmiş olsa da anti-inflamatuvar tedaviye yanıt sınırlıdır. Hastalık, bu yaş grubunda sık görülen Parkinson hastalığından ayırt edilmelidir.¹² Tedaviye yanıt yoktur veya sınırlıdır. İzlemede hastalara fizyoterapi önerilmesi önemlidir.

2- Geç başlangıçlı mitokondriyal miyopati ('Late onset mitochondrial myopathy'-LOMM)

Giriş bölümünde belirtildiği gibi, mitokondriyal değişiklikler, mitokondriyal DNA veya enzim defektleri ile oksidatif hasar, sarkopeni nedenleri arasındadır. Ancak, her ne kadar yaşlılıkta kasın performansı düşse de, açık bir kas zaafı sarkopenininin bir özelliği değildir. Buna karşılık, yaşlılık döneminde açık bir proksimal miyopatik zaaf veya taraf zaafı olmaksızın miyopati ile seyreden ve kas biyopsisinde mitokondriyal değişiklik gösteren geç başlangıçlı bir mitokondriyal miyopati de bildirilmektedir.¹³⁻¹⁶ Bu hastaların kas biyopsilerinde, normal yaşlılıkta görülenin çok üzerinde mitokondriyal değişiklik gösteren kas lifi ('ragged-red' lif) görülmekte, bazılarında özgün mitokondriyal DNA mutasyonları bildirilmektedir¹⁴⁻¹⁶ (Şekil 1). Ptoz ve oftalmopleji belirgin olabilir, bu bulguya proksimal kas zaafı ve/veya diğer sistemik veya merkezi sinir sistemi bozuklukları eşlik edebilir. Bazen yalnızca proksimal kas zaafı ile seyreder ve diğer miyopatilerden ayırt edilmesi güç olabilir. Bu miyopatilerde ptoz ve oftalmoplejiye, mitokondriyal hastalıkların bir özelliği olan, egzersiz intoleransının eşlik etmesi myasthenia gravis ile ayırıcı tanı sorunu oluşturabilir. Bu nedenle bu hastalarda myasthenia gravisin mutlaka dışlanması gereklidir.¹⁵ Aerobik egzersizin tüm mitokondriyal miyopatilerde yararlı olduğu bilinmektedir.

3- Okülofaringeal kas distrofisi ('Oculopharyngeal muscular dystrophy'- OPMD)

Okülofaringeal kas distrofisi geç yaşta başlayan, otozomal dominant geçişli, progresif göz kapağı düşmesi, yutma güçlüğü ve hafif proksimal zaafı seyreden bir miyopatidir.¹⁷ Hastalığa neden olan gen poli-alanin bağlayıcı protein nükleer-1 (PABN-1) genidir ve bu gendeki tekrar



Şekil 1: Geç başlangıçlı mitokondriyal miyopatide MGT ile boyalı kesitlerde (A) 'ragged-red' lif ve COX boyalı kesitte (B) sitokrom oksidaz negatif lifler (x500).

sayısı hastalıkta artmıştır.¹⁸ İntranükleer olarak bulunan PABN-1 proteini normalde RNA'yı işleyen mRNA kuyruklarını birbirine bağlar. Mutant PABN-1, insolubl inklüzyonlar halinde çöker ve toksik etki yapar.¹⁹⁻²⁰ Bu çökeltilerin, değişik nedenlerle hücre ölümü ile ilişkili olduğu bilinmektedir.²¹ Ülkemizde halen OPMD için genetik inceleme yapılamamaktadır ve tanısı klinik olarak konmak zorundadır.

Klinik planda OPMD, ptoz ve yutma güçlüğü ile seyretmesi nedeniyle, myasthenia gravis ile ayırıcı tanı sorunu oluşturabilir. Ptoz, yutma güçlüğü ve zaafıta, myasthenia graviste olduğu gibi, günlük fluktuasyonların olmaması önemlidir. Kuşku duyulduğu durumlarda hastalarda myasthenia gravisin dışlanması zorunludur. Okülofaringeal kas distrofisi ayrıca, ptoz ve oftalmoparezi ile seyreden mitokondriyal hastalıklarla da karışabilir. Ptoza oftalmoparezinin eşlik etmemesi OPMD lehine alınmalıdır.

Hastalığın bugün için bilinen bir tedavisi yoktur. İzlemede hastalara mutlaka fizyoterapi önerilmelidir. Yutma güçlüğüne aspirasyona yol açtığı durumlarda perkütan gastroskopi düşünülmelidir.

4- Sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit ('Sporadic inclusion body myositis'- s-IBM)

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler polimiyozit, dermatomiyozit ve s-İCM'ten oluşur. Bu üç inflamatuvar miyopatiden yalnızca s-İCM yaşlı kasın hastalığı olarak bilinir.²²⁻²⁵ İnflamatuvar miyopatiler içinde yer almakla birlikte s-İCM, diğer inflamatuvar miyopatilerin aksine çok yavaş seyirlidir ve anti-inflamatuvar tedavilere yanıt vermez veya çok sınırlı olarak yanıtıdır. Sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit kas dokusunda, diğer geç başlangıçlı hastalıklar olan ve tuttuğu dokularda inklüzyonlarla karakterize olan Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında görüldüğü gibi, hücre içi inklüzyonlarla kendini gösterir.²⁶

Sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit literatürde 50 yaşın üzerindeki en sık miyopati olarak tanımlanmaktadır.²²⁻²⁵ Hastalık quadriseps femoris ve elin uzun fleksör kaslarını öncelikle tutar²⁵ (Şekil 2). Bu nedenle önkol



Şekil 2: Sporadik inklüzyon cisimcikli miyoziti olan hastada uzun parmak fleksörlerinde zaaf ve atrofi. Hastada ön-koldaki atrofik görünüm dikkat çekici. Hasta el parmaklarını kapatamamaktadır.

medial yüzünde ve quadriseps kasında atrofi, elleri sıkma güçlüğü ve "dizlerde çözülme" hissi ile sık düşmelere ve bunun yaratacağı komplikasyonlara yol açar.²⁵ Birçok olguda yutma da progresif olarak bozulur.^{25,26} Hastalar ortalama 10 yılda tekerlekli iskemleye bağlanır.²⁵ Klinik planda s-İCM en çok motor nöron hastalığı ile ayırıcı tanı sorunu oluşturur. Elektromiyografide (EMG) miyopatik potansiyeller dışında nörojen tutulum bulgularının da olması bu ayırıcı tanı sorununu daha da artırır. Ancak dikkat edildiğinde s-İCM'de EMG'de nöropatik potansiyeller arasında miyopatik potansiyeller de görülür. Kreatin kinaz (CK), diğer inflamatuvar miyopatilerin aksine normal veya hafif yüksektir.

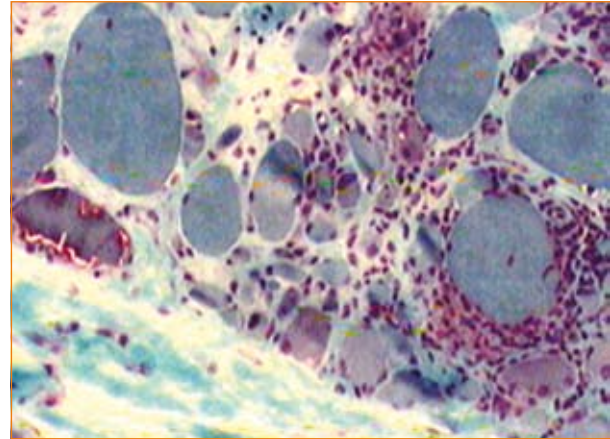
Kas biyopsisinin ışık mikroskopik incelemesinde, polimiyozitte olduğu gibi, non-nekrotik kas lifleri çevresinde CD8(+) T-hücre infiltrasyonu ile birlikte bazı kaslarda küçük, çerçeveli vakuoller görülür (Şekil 3). Elektron mikroskopik olarak bazı liflerde tubulofilamentöz inklüzyonlar görülür.²³⁻²⁶ Gerek bu inklüzyonlar, gerekse hücre sitoplazmasında Alzheimer hastalığında hücre içinde biriken birçok protein, bu arada β -amiloidin de birikmiş olduğu görülür.²³⁻²⁴

Hastalık immünsupresif tedavilere ya yanıt vermez, ya da sınırlı yanıt verir.²⁷ Kontrollü çalışmalarda IVİg tedavisinin yutma güçlüğünde kısmi ve geçici bir düzelme gösterdiği görülmüştür.²⁷⁻²⁹ İlaç tedavisi yanında düzenli aerobik egzersizin hastada iyilik hali sağladığı gösterilmiştir.³⁰

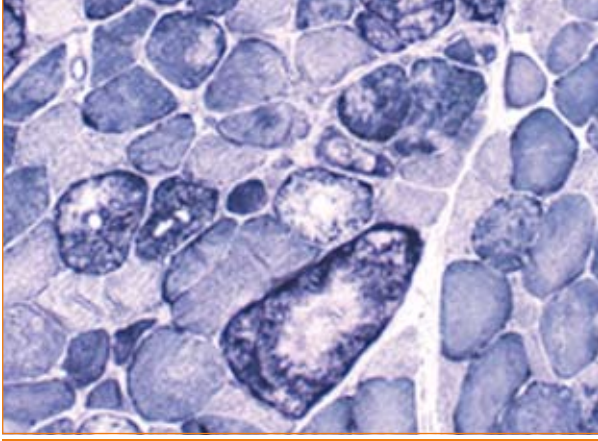
5- Geç yaşta ortaya çıkan "konjenital" miyopatiler

Konjenital miyopati tanımı içinde yer alan miyopatilerin bazıları konjenital dönemde değil, yaşlılıkta ortaya çıkabilmektedir. Bu miyopatiler içinde bu dönemde en sık görülenler miyofibriler miyopatilerdir.

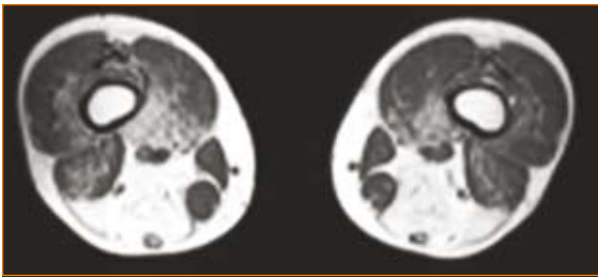
Miyofibriler miyopatiler hücre içinde bazı proteinlerin agregat yaparak birikmesi sonucu miyofibriler ağın bozulması ile kendini gösteren miyopatilerdir³¹ (Şekil 4). Bugüne kadar değişik hasta gruplarında desmin, α B-kristalin, ZASP ('Z-band alternatively spliced PDZ motif-containing protein'), BAG3 ('BCL2-associated athanogene



Şekil 3: Sporadik inklüzyon cisimcikli miyozitte endomizyal inflamasyon ve vakuollü kas liflerinin birlikteliği (MGT) (x500).



Şekil 4: Miyofibriler miyopatide bazı kas lifleri içinde miyofibriler ağın ileri derecede bozulduğu görülüyor (NADH-TR) (x500).



Şekil 5: Filamin C geninde mutasyonu olan bir hastada uyluk MRi. Uyluk arka grup kaslarının seçici olarak tutulmuş olması dikkat çekici.

3') miyotilin, filamin-C genlerinde defekt gösterilmiştir.³¹ Yeni olgular bildirildiğinde bu gen defektlerinin sayısının artması beklenmektedir.

Miyotilinopati ve filaminopatiler 40 yaştan sonra başlayan, aksiyal, proksimal veya distal kas zaafı ile seyreden, kas hücreleri içinde birçok proteinlerin agregatlar oluşturduğu miyopatilerdir.^{32,33} Kas manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde bacak arka grup kasların ön planda tutulduğu görülür (Şekil 5). Hastalığın bugün için bilinen bir tedavisi yoktur. İzlemede mutlaka fizyoterapi önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Serdaroglu P. Muscle diseases and aging. *Handb Clin Neurol* 2007; 86: 357-388.
2. Roubenoff R. Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 140-142.
3. Morley J E, Baumgartner RN, Roubenoff R, et al. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 231-243.
4. Greenlund LJ, Nair KS. Sarcopenia--consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 287-299.
5. Ubogu EE, Ruff RL, Kaminski HJ. Endocrine myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C; eds. *Myology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Publishing; 2004: 1713-1739.
6. Mastaglia FL, Argov Z. Toxic and iatrogenic myopathies. *Handb Clin Neurol* 2007; 86: 321-341.
7. Hilliquin P, Menkes CJ, Laussadi S, et al. Camptocormia in the elderly. A new entity by paravertebral muscle involvement? *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1992; 59: 169-175.

8. Laroche M, Delisle MB, Aziza R, et al. Is camptocormia a primary muscular disease? *Spine* 1995; 20: 1011-1016.
9. Karbowski, K. The old and the new camptocormia. *Spine*. 1999; 24: 1494-1498.
10. Delcey V, Hachulla E, Michon-Pasturel U, et al. Camptocormia: a sign of axial myopathy. Report of 7 cases. *Rev Med Interne* 2002; 23: 144-154.
11. Schabitz WR, Glatz K, Schuhan C, et al. Severe forward flexion of the trunk in Parkinson's disease: focal myopathy of the paraspinal muscles mimicking camptocormia. *Mov Disord* 2003; 18: 408-414.
12. Ozer F, Ozturk O, Meral H, et al. Camptocormia in a patient with Parkinson disease and a myopathy with nemaline rods. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86 :3-6.
13. Kamienska, Z, Sjo, O. Mitochondrial myopathy as a cause of ptosis and ophthalmoplegia in elderly females. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984; 62: 401-412.
14. Johnston W, Karpati G, Carpenter S, et al. Late-onset mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1995; 37: 16-23.
15. Motta E, Strugalska H, Miller K. Diagnostic difficulties in a case of mitochondrial myopathy in a 51-year-old woman. *Neurol Neurochir Pol* 1997; 31: 1033-1040.
16. Silvestri, G, Rana, M, Dimuzio, A, et al. A late-onset mitochondrial myopathy is associated with a novel mitochondrial DNA (mtDNA) point mutation in the tRNA(Trp) gene. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 291-295.
17. Tome FM, Fardeau M. Nuclear inclusions in oculopharyngeal dystrophy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980; 49: 85-87.
18. Brais B, Bouchard JP, Xie YG, et al. Short GCG expansions in the PABP2 gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 18: 164-167.
19. Scheuermann T, Schultz B, Blume A, et al. Trinucleotide expansions leading to an extended poly-L-alanine segment in the poly (A) binding protein PABPN1 cause fibril formation. *Protein Sci* 2003; 12: 2685-2692.
20. Corbeil-Girard LP, Klein AF, Sasseville AM, et al. PABPN1 overexpression leads to upregulation of genes encoding nuclear proteins that are sequestered in oculopharyngeal muscular dystrophy nuclear inclusions. *Neurobiol Dis* 2005; 18: 551-567.
21. Fan X, Dion P, Laganiere J, et al. Oligomerization of polyalanine expanded PABPN1 facilitates nuclear protein aggregation that is associated with cell death. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2341-2351.
22. Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle Nerve* 2000; 23: 970-972.
23. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis and myopathies: different etiologies, possibly similar pathogenic mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 525-531.
24. Askanas V, Engel WK. Newest pathogenetic considerations in inclusion-body myositis: possible role of amyloid-beta, cholesterol, relation to aging and to Alzheimer's disease. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 427-433.
25. Needham M, James I, Corbett A, et al. Sporadic inclusion body myositis: phenotypic variability and influence of HLA-DR3 in a cohort of 57 Australian cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1056-1060.
26. Mikol J, Engel A. Inclusion body myositis. In: Engel, A. and Fanzini-Armstrong, C; eds. *Myology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Publishing; 2004: 1367-1389.
27. Dalakas MC. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 561-567.
28. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001; 56: 323-327.
29. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 712-716.

30. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009;10:178-184.
31. Goebel HH, Fardeau M, Olivé M, et al. 156th ENMC International Workshop: desmin and protein aggregate myopathies, 9-11 November 2007, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2008;18:583-592.
32. Berciano J, Gallardo E, Domínguez-Perles R, et al. Autosomal-dominant distal myopathy with a myotilin S55F mutation: sorting out the phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:205-208.
33. Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertseifer V, et al. A mutation in the dimerization domain of filamin c causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet* 2005;77:297-304.