# Juvenile Myasthenia Gravis: A Report of Three Cases and Literature Review

# Jüvenil Miyasteni Gravis: Üç Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Jüvenil Miyasteni Gravis / Juvenile Myasthenia Gravis

Ünsal Yılmaz[1], Uluç Yiş[2]
[1]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir, Türkiye

*Bu yazının, 23-27 Haziran, 2013 tarihinde Kapadokya'da, düzenlenecek olan 16. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi'nde sunulması planlanmaktadır.*

**Özet**

Amaç: Jüvenil miyasteni gravis tüm olguların sadece %10-15'ini oluşturur ve puberte öncesi daha da nadirdir. Bu nedenle, özellikle erken yaşta başlayan miyasteni graviste, klinik tablo, tanı, tedavi ve prognoz hakkında yeterli veri yoktur. Erken tanı hastalığın progresyonu ve hayatı tehdit edebilen miyastenik krizlerin önlenmesi için önemlidir. Asetilkolin reseptörüne karşı gelişen antikorların gösterilmesi tanı için oldukça değerlidir. Ancak, yetişkin hastaların aksine, asetilkolin reseptör antikoru puberte öncesi dönemde hastaların ancak yarısında pozitif bulunur. Seronegatif hastaların, benzer klinik tablo gösterebilen konjenital miyasteni gravisten ayrılması önemlidir. Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, jüvenil miyasteni gravisli 3 olgunun, başvuru bulguları, klinik seyri ve 2 yıllık takip sonuçları sunularak ayrıntılı literatür tartışması yapılmıştır. Bulgular: Başlangıç yaşı 3, 4 ve 7 yıldı. Tüm olgularda ilk belirti gün içinde değişkenlik gösteren pitozisti. Yaşları daha küçük olan iki olguda, hastalığın başlangıcında pozitif sınırın altında olan asetilkolin reseptör antikor düzeyi bir yıl sonra yaklaşık 2 kat artarak pozitif oldu. Bu 2 hasta pridostigmin tedavisine iyi yanıt verdi ve 21 aylık izlem süresince yakınmaları olmadı. Başlangıçta asetilkolin reseptör antikor düzeyi yüksek olan diğer olgu, pridostigmin tedavisi altında hastalığın 10. ayından sonra jeneralizasyon gösterdi. Prednizolon tedavisine yeterli yanıt göstermeyen hasta azatiopirin ve intravenöz immünoglobulin tedavisine iyi yanıt verdi. Tartışma: Erken çocukluk döneminde başlayan ve başlangıçta asetilkolin reseptör antikor düzeyi düşük olan jüvenil miyasteni gravis genellikle selim seyirlidir. Belirtilerin başladığı dönemde negatif olan asetilkolin reseptör antikoru, 1 yıl sonra pozitif bulunabilir. Geç çocukluk döneminde başlayan ve antikor düzeyi yüksek olan olgularda ise klinik seyir daha ağır olup immünosüpresif tedavi gerekebilir.

**Anahtar Kelimeler**

Jüvenil Miyasteni Gravis; Asetilkolin Reseptör Antikoru; Seronegatif

**Abstract**

Aim: Juvenile myasthenia gravis accounts for 10% to 15% of all cases and it is even rarer in prepubertal children. Therefore, limited data are available on its presentation, diagnosis, treatment and outcome, particularly in younger children. Early diagnosis is imperative for delaying the progression of the disease, and prevention and adequately management of the myasthenic crisis. Presence of acetylcholine receptor antibodies which occur only in half of prepubertal children wih myastenia helps in the diagnosis. Seronegative cases need to be distinguished from congenital forms which may present with similar symptoms. Material and Method: This article presents the initial presentation, clinical course, and 2-year follow-up results of 3 patients with juvenile myasthenia gravis, and reviewes the disease in general and current treatment modalities. Results: The ages at onset were 3, 4 and 7 years. The initial symptom was fluctuating pitosis in all cases. Acetylcholine receptor antibodies were below the upper limit of normal range in the younger 2 patients, and became positive at 12th months of follow-up with a 2-fold increase. These 2 patients remained symptom-free with pyridostigmine therapy during the 21-month follow-up period. In the remaining patient who had high antibody titers, symptoms progressed to involve other muscle groups at 10th months of follow-up period while receiving pyridostigmine. After lack of response to prednisolone trial, symptoms improved with azathioprine and monthly intravenous immunoglobulin therapy. Discussion: Juvenile myasthenia gravis in younger children with low acetylcholine receptor antibody titers follows a benign course. Acetylcholine receptor antibodies which were negative at onset, may become positive at 1-year of follow-up. Older children with high antibody titers at onset follow more aggressive disease course needing immunosuppressive therapy.

**Keywords**

Juvenile Myasthenia Gravis; Acetylcholine Receptor Antibodies; Seronegative

DOI: 10.4328/JCAM.2196 Received: 27.11.2013 Accepted: 20.12.2013 Published Online: 01.07.2015 J Clin Anal Med 2015;6(4):509-514
Corresponding Author: Ünsal Yılmaz, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alsancak, İzmir, Türkiye.
T.: +90 2324895656 F.: +90 2324892315 GSM: +905327163537 E-Mail: drunsalyilmaz@yahoo.com

## Giriş

Miyasteni gravis (MG) çocukluk döneminde nadir görülen nöromüsküler ileti bozukluğuyla karakterize heterojen bir grup hastalıktır.[1] Üç farklı tipi vardır. Otoimmün MG olarak da adlandırılan jüvenil MG (JMG), genetik olarak yatkın çocuklarda, bilinmeyen çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan, iskelet kaslarında bulunan asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorların yol açtığı, immün sistem ve komplemanın rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır.[2,3] Geçici neonatal MG, otoimmün MG'li annelerin bebeklerinde görülen, gebelik sırasında annedeki otoantikorların plasenta yoluyla fetusa geçmesi ve fetustaki asetilkolin reseptörlerinin fonksiyonlarını geçici olarak inhibe etmesiyle ortaya çıkan ve yaşamın ilk birkaç haftasında klinik bulgu veren bir hastalıktır.[4] Konjenital MG, immün aracılı olmayan, değişik mutasyonlar sonucu nöromüsküler geçişin farklı sinaptik proteinlerinde ortaya çıkan yapısal bozukluğun neden olduğu heterojen bir grup hastalıktır.[5]

Başlangıç yaş dağılımı, insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Batı ülkelerinde, yıllık insidansı milyonda 30 olarak bulunmuştur; 20 yaş altında ise milyonda 1-5 olarak hesaplanmıştır.[6] Buna karşın Çin, Japonya gibi uzakdoğu ülkelerinde, prevalansı 100000'de 11.8 bulunmuştur ve tüm olguların %44.8'i 14 yaş ya da altında başlamaktadır.[7,8]

Nöromusküler kavşak ileti bozukluğu sonucu, özellikle ekstraoküler, bulbar ve ekstremite kaslarında belirgin, gün içinde dalgalanma gösteren, yorulma ile artan kas güçsüzlüğü hastalığın en önemli bulgusudur.[2,3] Hastaların %80'inde belirtiler başladıktan sonraki 2 yıl içinde hastalık maksimum düzeye ulaşır.[1] Jüvenil MG'de erken tedavi hastalığın progresyonunu önleyebileceği gibi, hayatı tehdit edebilen miyastenik krizlerin de erken tanınıp uygun bir şekilde tedavi edilmesini sağlar.[1] Ancak konjenital MG'de bu tedavilerin faydası sınırlı olduğu gibi, son plak asetilkolinesteraz eksikliği gibi bazı tiplerinde klinik kötüleşmeye yol açabilir.[1] Bu nedenle ayırıcı tanı önemlidir. Asetilkolin reseptörü (AchR) ve kasa özgü kinaza (MuSK) karşı antikorların varlığı, edrophoniuma geçici yanıt, elektromiyografide (EMG) tekrarlayıcı sinir uyarımına dekremental yanıt, tek lif EMG'de aşırı jitter ve immünmodülatuar tedaviye yanıt tanıda en sık kullanılan yöntemlerdir.[2] Ancak küçük yaşlarda EMG yapılmasındaki güçlükler ve AchR antikorunun daha seyrek saptanması nedeniyle tanıda zorluklar yaşanmaktadır.

Çocukluk çağında nadir görülmesi ve tanıda akla gelmemesi nedeniyle, hastaların çoğunda başlangıç ve klinik seyir oldukça tipik olsa bile, belirtilerin başlamasından ancak 5-7 yıl sonra tanı alan olgular bildirilmiştir.[9] Bu çalışmada, başlangıç yaşı ve laboratuvar bulguları itibarıyla nadir görülen 3 JMG olgu sunumu ile birlikte, JMG için ayrıntılı bir literatür tartışması yapıldı. Hastaların yasal velilerinden aydınlatılmış onam ve hastane yönetiminden gerekli izin belgesi alındı.

### *Olgu 1*

4 yaş 7 aylık erkek olgu, 2 aydır sol göz kapağında düşme ve gözlerde kayma yakınması ile başvurdu. Ağrı, huzursuzluk, ateş, kusma, dengesiz yürüme ya da başka bir nörolojik yakınması yoktu. Göz kapağında düşme gün içinde dalgalanma gösteriyor, özellikle fazla televizyon seyrettiğinde artıyordu.

Öyküsünden, sezeryan-seksiyo ile, 33 gestasyon haftasında, 1440 gr, ikiz eşi olarak doğduğu, doğum sonrası solunum güçlüğü ve prematürite nedeniyle 36 gün yenidoğan servisinde yattığı ancak ventilatör ihtiyacı olmadığı öğrenildi. 7 aylıkken desteksiz oturduğu, 13 aylıkken yürümeye başladığı, konuşmasının normal zamanda olduğu öğrenildi. Anne babanın herhangi bir nörolojik ya da kronik hastalığı yoktu ve akraba değillerdi. Ailede nörolojik hastalık öyküsü yoktu.

Fizik bakıda, sağlıklı görünümde, bilinci açık ve kooperasyonu tamdı. Kalp ve solunum sistem bakısı normaldi. Karın palpasyonda rahattı ve organomegali saptanmadı. Tiroid bakısı normaldi. Nörolojik bakıda, nörolojik ya da genetik bir hastalığı düşündürecek dismorfik bulgusu yoktu. Mental durumu yaşına uygundu. Göz hareketleri her yöne tamdı. Pupiller normal genişlikteydi ve ışık refleksi normaldi. Sağ gözde hafif pitozis vardı. Zorlu yukarı bakış sırasında, 1. dakikadan itibaren giderek artan şekilde her iki gözde pitozis gelişti. Diğer yüz ve ekstremite kaslarında güçsüzlük saptanmadı. Diğer sistemik ve nörolojik muayene bulguları normaldi.

Tam kan sayımı, sedimentasyon, kreatin kinaz, kan biyokimyası normal bulundu. Klinik bulgularla miyasteni gravis düşünülen olguda, sağ nasalis kasında tekrarlayan sinir uyarımında patolojik dekrement yanıt elde edildi. Asetilkolin reseptör antikoru 0.4 nmol/L olarak bulundu (laboratuvar referans değeri < 0.25 negatif, 0.25-0.40 sınırda pozitif, >0.4 pozitifti). Anti-MuSK antikoru negatif bulundu. Beyin ve orbital magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) normaldi. Serbest tiroksin (FT4), troid stimülan hormon (TSH) normal, anti-T ve anti-M antikorları negatif bulundu. Toraks MRG normaldi.

Bu sonuçlarla JMG düşünüldü, ancak konjenital MG dışlanamadığından olası nörolojik kötüleşme ihtimaline karşı hasta yatırılarak günde 4 kez 0.5 mg/kg pridostigmin başlandı. Üç gün içinde şikayetlerinde belirgin düzelme görüldü ve yatışının 7. gününde şikayetsiz olarak taburcu edildi. İzlemin 1. ve 3. aylarında akşam saatlerinde pitozis artışı nedeniyle doz kademeli olarak 1 mg/kg'a yükseltildi. İlk testten 12 ay sonra bakılan AchR antikoru 0.7 nmol/L olarak pozitif saptandı. Tedavinin 12. ayında pridostigmin dozu azaltılarak, günde 2 kez 0.5 mg/kg/doz yapıldı. Halen, tedavinin 21. ayında şikayetsiz olarak izlemi devam ediyor.

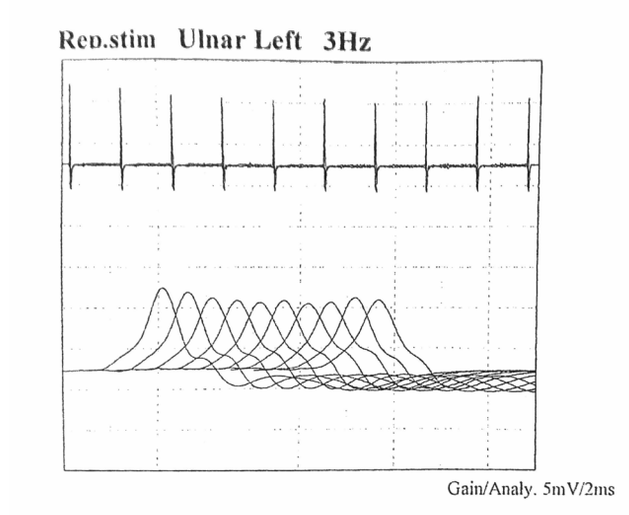
### *Olgu 2*

3 yaş 1 aylık kız olgu, 3 gündür sol kapağında düşme yakınmasıyla başvurdu. Ağrı, huzursuzluk, ateş, kusma, ataksi ya da başka bir nörolojik yakınması yoktu. Göz kapağında düşme gün içinde dalgalanma gösteriyor, özellikle akşam saatlerinde artıyordu. Öyküsünden, müdahalesiz vajinal yoldan, 39. gebelik haftasında, 3750 gram olarak doğduğu, doğum sonrası sorun olmadığı öğrenildi. Psikomotor gelişim yaşıtlarıyla uyumluydu. Anne babanın herhangi bir nörolojik ya da kronik hastalığı yoktu ve akraba değillerdi. Ailede nörolojik hastalık öyküsü yoktu.

Fizik bakıda, sağlıklı görünümde, bilinci açık ve kooperasyonu tamdı. Kalp ve solunum sistem bakısı normaldi. Karın palpasyonda rahattı ve organomegali saptanmadı. Tiroid bakısı normaldi. Nörolojik bakıda, nörolojik ya da genetik bir hastalığı düşündürecek dismorfik bulgusu yoktu. Mental durumu yaşına uygundu. Göz hareketleri her yöne tamdı. Pupiller normal genişlikteydi ve ışık refleksi normaldi. Sol gözde hafif pitozis vardı. Zorlu yukarı bakış sırasında, 1. dakikadan itibaren giderek artan şekilde her iki gözde pitoz gelişti. Diğer yüz ve ekstremite kaslarında güçsüzlük saptanmadı. Diğer sistemik ve nörolojik muayene bulguları normaldi.

Tam kan sayımı, sedimentasyon, kreatin kinaz, kan biyokimyası normal bulundu. Klinik bulgularla JMG düşünülen olguda, tekrarlayan sinir uyarımında patolojik dekrement yanıt elde edilmedi. Asetilkolin reseptör antikoru 0.28 nmol/L olarak bulundu. Anti-MuSK antikoru negatif bulundu. Beyin ve orbital MRG'si normaldi. FT4, TSH normal, anti-T ve anti-M antikorları negatif bulundu. Toraks MRG normaldi.

Bu sonuçlarla JMG düşünüldü, ancak konjenital MG dışlanamadığından olası nörolojik kötüleşme ihtimaline karşı hasta yatırılarak günde 4 kez 0.5 mg/kg pridostigmin başlandı. Üç gün sonra şikayetlerinde belirgin düzelme görüldü ve yatışının 7. gününde şikayetsiz olarak taburcu edildi. İzlemde özellikle akşam saatlerinde pitoziste artış nedeniyle doz kademeli olarak 1 mg/kg'a yükseltildi. İlk testten 1 yıl sonra yapılan AchR antikoru 0.4 nmol/L bulundu. Tedavinin 1. yılında pridostigmin dozu azaltılarak, günde 2 kez 0.5 mg/kg/doz yapıldı. Tedavinin 22. ayında yakınmasız olarak izlemi devam ediyor.




Şekil 2. Sol ulnar sinirin 3 Hz repetetif stimülasyonunda %10'dan fazla dekrement izlenmektedir.

**Olgu 3**

7 yaş 3 aylık erkek olgu, yaklaşık 1.5 yıldır, özellikle akşam saatlerinde, televizyon izlerken artan, sol gözde daha belirgin olmak üzere her iki göz kapağında düşme yakınmasıyla başvurdu. Ağrı, huzursuzluk, ateş, kusma, dengesiz yürüme ya da başka bir nörolojik yakınması yoktu.

Öyküsünden, sezeryan seksiyo ile, miadında, 3150 gram olarak doğduğu, doğum sonrası sorun olmadığı öğrenildi. Psikomotor gelişim yaşıtlarıyla uyumluydu. Anne babanın herhangi bir nörolojik ya da kronik hastalığı yoktu ve akraba değillerdi. Ailede nörolojik hastalık öyküsü yoktu.

Fizik bakıda, sağlıklı görünümde, bilinci açık ve kooperasyonu tamdı. Kalp ve solunum sistem bakısı normaldi. Karın palpasyonda rahattı ve organomegali saptanmadı. Tiroid bakısı normaldi. Nörolojik bakıda, nörolojik ya da genetik bir hastalığı düşündürecek dismorfik bulgusu yoktu. Mental durumu yaşına uygundu. Göz hareketleri her yöne tamdı. Pupiller normal genişlikteydi ve ışık refleksi normaldi. Her iki gözde hafif pitozis vardı. Zorlu yukarı bakış sırasında, 1. dakikadan itibaren giderek artan şekilde her iki gözde pitozis gelişti. (Şekil 1) Hafif nazone konuşması vardı. Diğer yüz ve ekstremite kaslarında güçsüzlük saptanmadı.



Şekil 1. Asetilkolin reseptör antikor pozitif hastanın zorlu yukarı bakış sırasında, 0 ve 1. dakika görüntüleri.

Diğer sistemik ve nörolojik muayene bulguları normaldi.

Tam kan sayımı, sedimentasyon, kreatin kinaz, kan biyokimyası normal bulundu. Klinik bulgularla JMG düşünülen olguda, sol ulnar sinirin 3 Hz repetetif stimülasyonunda %10'dan fazla dekrement izlendi (Şekil 2). Asetilkolin reseptör antikoru 40 nmol/L olarak bulundu. Beyin ve orbital MRG normaldi. FT4, TSH normal, anti-T ve anti-M antikorları negatif bulundu. Toraks MRG normaldi.

Bu sonuçlarla JMG düşünüldü ve günde 4 kez 0.5 mg/kg pridostigmin başlandı. On gün sonra şikayetlerinde belirgin düzelme görüldü. İzlemde özellikle akşam saatlerinde pitoziste artış nedeniyle doz kademeli olarak 2 mg/kg'a yükseltildi. Tedavinin 3. ayından sonra şikayetleri tekrar başladı. Tedavinin 10. ayından itibaren bacaklarda güçsüzlük başladı. 12. ayda kas gücü üst ve alt ekstremitelerde proksimal 4/5, distal +4/5 saptandı. Merdiven çıkmakta ve arkadaşlarıyla spor faaliyetlerinde zorlanıyordu. Pridostigmin tedavisine oral prednizolon eklendi, ancak yeterli yanıt görülmedi. Azatioprin ve aylık intravenöz immünoglobulin tedavisi başlandı ve hasta belirgin fayda gördü. İzlemin 28. ayında, pridostigmin, azatioprin ve aylık intravenöz immünoglobulin tedavisi devam ediyor (Tablo).

Tablo. Jüvenil miyasteni gravis tanısı alan üç olgunun özellikleri

| Özellikler | Olgu 1 | Olgu 2 | Olgu 3 |
|---|---|---|---|
| Başvuru yaşı | 4 yıl 7 ay | 3 yıl 1 ay | 7 yıl 3 ay |
| Tanı yaşı | 4 yıl 5 ay | 3 yıl 1 ay | 5 yıl 9 ay |
| Cinsiyet | Erkek | Kız | Erkek |
| Anti-AchR antikoru ng/L* | | | |
| • Başvuruda | 0.4 | 0.28 | 40.0 |
| • 12 ay sonra | 0.7 | 0.4 | Bakılmadı |
| Anti-MuSK antikoru | Negatif | Negatif | Bakılmadı |
| Timus MRG | Normal | Normal | Normal |
| Tedavi | Pridostigmin | Pridostigmin | Pridostigmin+ prednizolon, azatioprin, IVIG |
| İzlem süresi | 20 ay | 21 ay | 13 ay |
| Başvuruda klinik | Oküler | Oküler | Oküler |
| Son kontrolde klinik | Oküler | Oküler | Jeneralize |

AchR, asetilkolin reseptörü; MuSK, kas spesifik kreatin kinaz; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; IVIG, intravenöz immünoglobulin
* Anti-AchR antikoru laboratuvar referans değerleri: < 0.25 ng/L negatif, 0.25-0.40 ng/L sınırda pozitif, >0.4 ng/L pozitif

**Tartışma**

Bu çalışmada, erken yaşlarda başlayan, başlangıçta laboratuvar incelemelerinin tanıda yeterince faydalı olmadığı, ancak asetilkolinesteraz inhibitör tedavisine yanıt ve 12 ay gibi kısa

bir sürede negatif olan AchR antikorlarının artmasıyla tanının kesinleştiği 3 olgu sunumu ve güncel literatür ile karşılaştırmalı tartışması yapıldı.

*Klinik*

Jüvenil MG genellikle 1 yaşından sonra başlar ve en sık puberte sonrası adolesanlarda görülür.[1,3] Genellikle ilk belirti asimetrik oftalmoplejiden kaynaklanan diplopidir ve sıklıkla pitozis eşlik eder. Puberte sonrası, kızlarda daha sık görülür.[3] Bu dönemde, genellikle oküler kaslarda güçsüzlük ile başlar ve puberte öncesi başlayanların aksine, hastaların %80'inde 2 yıl içinde jeneralize forma dönüşür. Özellikle puberte sonrası başlayanlarda miyastenik kriz sık görülür.[1-3,10] Puberte öncesinde ise, en sık 2-4 yaşlar arasında başlar ve bu dönemde kız ve erkek oranı eşittir. Tutulum sıklıkla oküler kaslar ile sınırlıdır ve büyük çocuklara oranla daha hafif bir klinik seyir gösterir.[2,10] Belirtiler gün içinde dalgalanma gösterse de, JMG progresif bir hastalıktır ve febril hastalıklar sırasında tekrarlayan miyastenik krizler zamanla solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olur ve yoğun bakım desteği gerekebilir.[11] Bizim 3 olgumuzda da belirtiler puberte öncesi başlamıştı. İki olgu erkek, bir olgu kızdı. Üç ve 4 yaşında tanı alan olgularda 21 aylık izlem süresince jeneralizasyon görülmezken, 7 yaşındaki olguda, pridostigmin tedavisi altında 10. aydan itibaren diğer kas gruplarında da tutulum görüldü.

Jüvenil MG'de erken tanı, uygun tedavi ile hastalığın progresyonunun önlenmesi ve hayatı tehdit edebilen miyastenik krizlerin erken tanınıp uygun bir şekilde tedavi edimesi açısından önemlidir.[12] Buna karşın tedavilerinin farklı olması ve asetilkolinesteraz inhibitörlerinin bazı konjenital MG tiplerinde klinik tabloyu kötüleştirebilmesi nedeniyle, JMG'nin neonatal ve konjenital formlardan ayrımı önemlidir. Bizim 2 olgumuzda, hastalığın erken yaşta başlaması ve başlangıçta laboratuvar testlerinin tanıyı yeterince desteklememesi nedeniyle JMG tanısı kesin değildi.

Neonatal MG, AchR pozitif MG'li annelerin bebeklerinde %6 sıklıkta görülür.[4] Maternal antikorların temizlenmesiyle belirtiler kaybolur. Yaşamın ilk 2 gününde, emme azlığı, disfaji, güçsüz ağlama, hipotoni ve nadiren solunum güçlüğü ile karakterizedir ve genellikle 2-4 hafta kadar sürer. Hastalarımızda annede MG olmaması ve belirtilerin 1 yaş sonrası başlaması nedeniyle neonatal MG düşünülmedi. Ancak neonatal MG her zaman tipik bir seyir göstermeyebilir ve bulgular beklenenden uzun süre devam edebilir.[13,14] Çoğunlukla selim bir seyir göstermesine karşın, fetusun maternal AchR antikorları nedeniyle hareket azlığına bağlı artrogripozis multipleks konjenita gelişebilir.[13] Üç kardeşte, neonatal MG sonrası fokal güçsüzlüğün devam etmesi ile karakterize, "fetal asetilkolin reseptör inaktivasyon sendromu" olarak adlandırılan yeni bir klinik tablo tanımlanmıştır.[14] Bu olgularda annede yüksek fetal/yetişkin AchR antikor oranı, çocuklarda da fasiyal dipleji, farengeal güçsüzlük, yüksek damak, ileti tipi işitme kaybı ve kriptorşidizm ile karakterize tipik klinik tablo vardı. Anneye verilen yoğun tedavi nedeniyle 2. ve 3. çocuklarda klinik tablo daha hafifti. Bu nedenle fetal etkilenmeyi azaltmak için annenin mutlaka uygun bir şekilde tedavi edilmesi gerekir.[14] Buna karşın, fetal asetilkolin reseptörü inaktivasyon sendromu asemptomatik annelerin bebeklerinde de görülebilir.[13] Annenin tedavi edilmediği durumlarda, sonraki bebeklerin tamamında hastalık görülmektedir. Maternal MuSK antikorlarına bağlı neonatal MG nadir de olsa bildirilmiştir.[15] Hatta bir olguda, annede tanı neonatal MG tanısı konulduktan sonra konulmuştur.[15] Olgularımızda dismorfik görünüm, eklem kısıtlılığı, annede MG öyküsü ve nörolojik muayenede MG şüphesi olmadığı için neonatal MG dışlandı.

Konjenital MG, özellikle erken başlangıçlı olgularda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.[1] Belirtilerin ilk yaşta başlaması, daha az diürnal değişim göstermesi, pozitif aile öyküsü ve AchR ve MuSK antikorlarının negatif olmasıyla JMG'ten ayrılır.[1] Buna karşın, ilk belirtilerin erişkin dönem dahil her yaşta başladığı atipik olgular bildirilmiştir. Tanı, öykü, tekrarlayan sinir uyarımında bileşik kas aksiyon potansiyelinde düşük amplitüd, kas biyopsisi ve genetik analiz ile konulabilir.[5] Buna karşın, klinik ve genetik olarak çok heterojen bir grup olması nedeniyle her hastada kesin tanıya ulaşılamayabilir.[1] Genetik analizlerin çoğu ancak yurt dışında araştırma labotaruvarlarında yapılabilmektedir. Otozomal dominant kalıtılan yavaş kanal sendromu dışında, hepsi otozomal resesif kalıtım gösterir.[1] Hastalarımızda pridostigmin tedavisine hızlı yanıt olması ve 12 ay arayla bakılan AchR antikorlarında yaklaşık 2 kat artış görülmesi nedeniyle konjenital MG tanısından uzaklaşıldı.

*Tanı*

Asetilkolin reseptör antikoru pozitifse tanı hemen hemen kesindir. Ancak tüm hastalarda pozitif olmayabilir. Erişkinlerde AchR antikor pozitifliği %90 iken,[8] bu oran puberte döneminde %70'e, puberte öncesi çocuklarda da %36-50'ye düşmektedir.[8,16,17] Asetilkolin reseptör antikoru, jeneralize JMG'li çocukların %85-90'ında, izole oküler JMG'de ise %50'sinde pozitif bulunur. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak, jeneralize tutulumu olan olgumuzda AchR antikoru çok yüksek değerde bulundu. Diğer iki olguda ise belirtilerin başlangıç döneminde AchR antikorları sınırda bulunurken, antikor konsantrasyonunda 12 ay sonra ortalama 2 kat artış görüldü. Benzer şekilde hastalık fokal dönemdeyken negatif olup jeneralize forma dönüştüğünde AchR antikoru pozitifleşen olgular nadir de olsa bildirilmiştir.[3,11]

Asetilkolin reseptör antikoru negatif olguların %37-70'inde kasa özgü kinaz (MuSK) antikoru pozitif saptanmıştır.[2,18] Anti-MusK pozitif MG, erken çocukluk döneminde bile görülebilir.[19] Bizim 2 olgumuzda, AchR düzeyi başlangıçta sınırda bulunması nedeniyle, anti-MuSK antikoru bakıldı ve negatif bulundu. AchR antikoru pozitif çocukların aksine, bu grupta timus genellikle normaldir ve timoma hiç bildirilmemiştir. AchR antikoru pozitif MG'ye oranla, anti-MuSK pozitif MG'de fasiyal güçsüzlük ve belirgin bulbar tutulum nedeniyle dilde atrofi ve miyastenik krizler daha sık görülür.[18] İmmünomodülatuar tadaviye iyi yanıt vermekle birlikte klinik seyir daha ağır olabilir.[18] Ancak uzun dönem prognoz açısından iki grup arasında fark görülmemiştir.

Seronegatif JMG, AchR ve MuSK antikoru negatif hastalar için kullanılır. Böyle hastalarda tanı için erişkinlerde belirlenmiş klinik ve EMG kriterler önerilmektedir.[20] Konjenital MG ile JMG ayırımı seronegatif olan bu küçük çocuklarda büyük önem taşır ve oldukça zor olabilir. Yıllar içinde AchR antikoru pozitifleşebilir ve bu durumda tanı kolaylaşır. Ağır güçsüzlük ataklarında plazmaferez ya da intravenöz immunoglobulin tedavisine yanıt da JMG tanısını destekler.

Tekrarlayan sinir uyarımı ve orbikülaris okuli kasında tek lif EMG tanı için sık kullanılan yöntemlerdir.[20] Ancak çocuklarda uygulama zorluğu ve düşük duyarlılık nedeniyle tanı değeri çok yüksek

değildir.[2,17] Bizim 3 olgumuzun ikisinde tekrarlayan sinir uyarımında dekrement yanıt izlenirken, bir olguda normal bulundu.
Edrofonium ve neostigmin testinin kolinerjik kriz yapma riski nedeniyle çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle seronegatif çocuk hastalarda, konjenital MG'den ayrım için öykü ve muayene bulguları ile pridostigmin ve immünoterapiye cevap büyük önem taşır. Bildirilen bu riskler nedeniyle hiçbir hastamıza edrofonium ve neostigmin testi yapmadık.

*Tedavi*

Genel olarak erişkin hastalarda uygulanan tedavi önerileri çocuklarda da uygulanmaktadır.[2,20] Genel kabul gören 3 grup tedavi vardır: asetilkolinesteraz inhibitörleri, immünmodülatuar ya da immünsüpresif tedaviler ve timektomi.[2,10,20]
Antikolinesterazlar kas sinir kavşağında geçişi kolaylaştırır. İlk basamak tedavisi olarak, pridostigmin, en sık kullanılan uzun etkili kolinesteraz inhibitörüdür.[2] Hafif olgularda sadece pridostigmin tedavisi yeterli olabilmektedir. Klinik yanıt değişkendir ve geçici olabilir. Otoimmünite üzerine etkisi yoktur. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, terleme ve nadiren aşırı kolinesteraz inhibisyonuna bağlı güçsüzlükle karaktarize kolinerjik krizdir. Oral olarak 0.5-1 mg/kg doz olacak şekilde başlanır, hastanın uyanık olduğu saatlerde 4-6 saatte bir tekrarlanır. Doz alımından sonra 15-30 dakikada etkisi başlar ve 3-4 saat devam eder. Maksimum günlük dozu 7 mg/kg/gün ya da 300 mg/gündür. Pridostigmin depolarizan nöromusküler blokaj yapan süksinilkolin, aminoglikozid gibi ilaçların ve beta blokerlerin etkisini artırabilir. Kortikosteroidler, pridostigminin etkisini azaltabilir. Antagonisti atropindir. Doza bağlı, kramp, diyare, hipersalivasyon gibi kolinerjik yan etkiler görülebilir. Yüksek doz kolinerjik krize yol açabilir ve kolinerjik kriz miyastenik krizle karışabilir.[12] İki olgumuzda, günde 4 kez 1 mg/kg pridostigmin yeterli oldu. Son olguda maksimum doza çıkmamıza karşın 10 ay sonra jeneralizasyon başladı.
Kortikosteroidler (prednizon, prednizolon ve metilprednizolon) pridostigmine ile kontrol altına alınamayan olgularda seçilecek ilk immünsüpresif tedavidir.[12] Oküler formun, jeneralize forma dönüşmesini engellediğine dair kanıt yoktur. İmmün sistemin hümoral, hücresel ve nonspesifik bölümlerini inhibe eder.[12] Oküler ve jeneralize JMG olgularında etkilidir, ancak uzun süreli tedavi yan etkilere yol açmaktadır. Kontrollü çalışmalar olmamasına karşın, uzun süreli oral kortikosteroid tedavisinin yetişkin hastaların %80'inde etkili olduğu bildirilmiştir.[2,17] Bu oran, çocuklarda %10-61 arasında kalmaktadır.[10,17] Buna karşın, kolinesteraz inhibitör tedavisinin etkisini artırır. Tedavinin ilk 1-2 haftasında güçsüzlüğü artırabilir, hatta miyastenik krize yol açabilir.[17] Bu riski azaltmak için düşük dozda (0.5 mg/kg/gün) başlayıp haftalık aralarla doz artırılmalıdır.[2] Kortikosteroidlerin yan etkisini azaltmak için ve ağır olgularda azatiopirin, siklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus ve siklofosfamid gibi sitotoksik tedaviler kullanılabilir.[10,20] Timektomi sonrası kortikosteroid tedavisinin remisyon oranını etkilemediği bildirilmiştir.[7,17] Jeneralizasyon gösteren hastamız oral prednizolon tedavisinden fayda görmedi. Bunun üzerine başladığımız azatioprin ve aylık immünoglobulin tedavisinden belirgin fayda gördü.
Plazmaferez ve intravenöz immünoglobulin kısa etkili immünomodülatör olarak görev yapar. Refrakter olgularda, kronik immünsüpresyon yanında, ataklar sırasında plazma değişimi ya da intravenöz immünglobulin kullanılır.[12] B lenfositlere karşı monoklonal antikor olan rituksimab, diğer immünosüpresif tedavilere cevap vermeyen olgularda denenebilir.[21] Rituksimab ve yüksek doz siklofosfamid dahil çeşitli immünosüpresif tedavilere cevap vermeyen bir olguda allojenik kemik iliği transplantasyonun çok iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.[22]
Miyasteni gravisli çocuklarda timektomi indikasyonları, timoma, jeneralize anti-AchR antikoru pozitif MG, progresif jeneralize güçsüzlüğün eşlik ettiği oküler MG ve tedaviye yanıt vermeyen JMG'dir. Seronegatif miyasteni, anti-MuSK antikoru pozitif miyasteni ve izole oküler miyastenide timektomi önerilmemektedir.[11,12] Timektomi yapılan çocukların çoğunda, özellikle puberte sonrası çocuklarda timus hiperplazisi saptanmıştır.[2,10] Buna karşın, timoma ender görülür, ancak malindir.[23] Yetişkin MG hastalarında sık görülmesine karşın,[24] yakın dönemde yapılan bir araştırmada, çocuklarda son 30 yılda sadece 32 timoma olgusu bildirilmiştir.[23] Timektomi tedavisinin etkinliğini gösteren kontrollü çalışma olmaması nedeniyle, timoma bulunmayan çocuklarda timektomi tedavisi tartışmalıdır. Yapılan çok sayıda çalışmada, AchR pozitif jeneralize ve seronegatif ağır seyreden olgularda timektominin etkin olduğu bildirilmiştir.[2,16,17,24,25] Jeneralize otoimmün MG hastalarında, timektomi sonrası %70 hastada klinik düzelme, %40 hastada da tam remisyon görülmüştür.[25] Bu oranlar, %14-30 olarak bildirilen spontan remisyondan daha yüksektir.[2,10] Ayrıca ilk 12 ay içinde yapılan erken timektominin, geç timektomiye göre daha etkin olduğu bildirilmiştir.[16] Bu nedenle AchR pozitif olup jeneralizasyon gösteren olgumuza, timektomi tedavi seçeneği olarak önerildi. Anne-baba diğer tedavi seçeneklerinin sonucunu beklemeyi tercih etti. Erken timektomi, adolesanlarda yetişkinlere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.[17] Jüvenil MG insidansının düşük olması ve konjenital MG ile karışma olasılığı nedeniyle, puberte öncesi timektomi konusunda tecrübeler oldukça sınırlıdır. Bunun yanında puberte öncesi spontan remisyon şansı puberte sonrası JMG başlayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Puberte öncesi çocuklarda spontan remisyon oranı %44 iken, bu oran 12-16 yaş arasında %22 bulunmuştur.[16] 11 yaş altında timektominin remisyon oranını değiştirmediği gösterilmiştir.[16] Puberte döneminde başlayan JMG hastalarında ise timektomiye cevabın oldukça iyi olduğu görülmüştür.[16] Timektomi, MuSK pozitif ve erken çocukluk dönemi başlangıçlı olgularda tartışmalıdır.[20] Erken timektomi sonrası remisyon gösterenler olgular, zaten spontan remisyon gösterecek hastalar olabilir. Benzer şekilde, geç timektomi olanlar, zaten spontan remisyon göstermeyenler yani dirençli olgular olabilir.

*Sonuç*

Erken çocukluk döneminde başlayan ve başlangıçta asetilkolin reseptör antikor düzeyi düşük olan jüvenil miyasteni gravis genellikle selim seyirlidir. Belirtilerin başladığı dönemde negatif olan asetilkolin reseptör antikoru, 1 yıl sonra pozitif bulunabilir. Geç çocukluk döneminde başlayan ve asetilkolin reseptör antikor düzeyi yüksek olan olgularda klinik seyir daha ağır olup immünsüpresif tedavi gerekebilir.

*Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı*

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Kaynaklar**

1. Parr JR, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. Dev Med Child Neurol 2007;49:629-35.
2. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. Muscle Nerve 2009;39(4):423–31.
3. Değerliyurt A, Şenbil N, Anlar B. Jüvenil ( otoimmün ) miyasteni : klinik özellikler ve tedavi sonuçlarý. Coc Sag Hast Derg 2005;25–9.
4. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. BMC Musculoskelet Disord 2004;5:42
5. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: progress over the past decade. Muscle Nerve 2003;27(1):4–25
6. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology 2010;34(3):171–83
7. Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. Neurol Sci 2013; 34(6):911–17
8. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011;305(1-2):97–102
9. Saltık S, Ergüven M, Turgut T, Demirbilek V, Özümüztoprak N. Çocukluk çağında Miyasteni gravis. Turk Ped Ars 2004;135–8.
10. Ashraf V V, Taly AB, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. Acta Neurol Scand 2006;114(2):119–123
11. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. Lancet 2001; 357(9274):2122–8.
12. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2006;13(7):691–9.
13. Brueton LA, Huson SM, Cox PM, et al. Asymptomatic maternal myasthenia as a cause of the Pena-Shokeir phenotype. Am J Med Genet 2000;92(1):1–6.
14. Oskoui M, Jacobson L, Chung WK, et al. Fetal acetylcholıne receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis. Neurology 2008;71:2010–2.
15. O'carroll P, Bertorini TE, Jacob G, Mitchell CW, Graff J. Transient neonatal myasthenia gravis in a baby born to a mother with new-onset anti-MuSK-mediated myasthenia gravis. J Clin Neuromuscul Dis 2009;11(2):69–71.
16. Andrews PI, Massey JM, Howard JF, Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. Neurology 1994;44(7):1208–14.
17. Andrews PI. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann N Y Acad Sci 1998;841:789-802.
18. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. J Clin Neurol 2009;5(2):53–64.
19. Yilmaz S, Gokben S, Serdaroglu G, Akcay A. Early-Onset Acquired Myasthenia Gravis Secondary to Anti-Muscle-Specific Kinase Autoantibodies. J Child Neurol 2012; doi: 10.1177/0883073812467689
20. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol 2009;8(5):475-90.
21. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. J Pediatr 2003;143(5):674–7
22. Strober J, Cowan MJ, Horn BN. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory myasthenia gravis. Arch Neurol 2009; 66(5):659–61
23. Liang X, Lovell MA, Capocelli KE, et al. Thymoma in children: report of 2 cases and review of the literature. Pediatr Dev Pathol 13(3):202–208.
24. Cevik AG. Myasthenia Gravis with Thymoma: Histopathologic Examination and Rate of Complication After Surgery. J Clin Anal Med 19];2(2):22–3.
25. Tracy MM, McRae W, Millichap JG. Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis. J Child Neurol 2009; 24(4):454–9.