

KALP TUTULUMU GÖSTEREN DUCHENNE TİPİ MUSKULER DISTROFİ (Bir Otopsi Olgusu) (*)

Dr. Büge ÖZ • Dr. Talay TOKSÖZ • Dr. Çiçek BAYINDIR • Dr. Süha GÖKSEL • Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU

ÖZET: Muskuler Distrofiler nadir rastlanılan hastalıklardır. Duchenne tipi Muskuler Distrofi, X'e bağlı ressesif genetik geçişli hastalık olup, muskuler distrofiler arasında en sık rastlanan formudur. Hastalık hızlı seyirlidir ve seyri sırasında kalp kası tutulumu görülebilir. Sunuda, ailesinde Muskuler Distrofi hastaları olan, 11 yaşında Duchenne tipi Muskuler Distrofilili bir erkek hastaya ait otopsi bulguları yer almaktadır. Ağır formda alt ve üst ekstremiteler ile birlikte diyafragma ve kalp kası tutulumu olan hasta, kalp yetmezliği yanı sıra pnömoni ile kaybedilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Duchenne tipi Muskuler Distrofi, Kalp tutulumu, otopsi bulguları.

SUMMARY: Muscular Dystrophies are rare disorders. Duchenne Muscular Dystrophy is the commonest form of Muscular Dystrophies and is inherited by an X linked ressesi ve mechanism progress rapidly and can affected cardiac muscles. The patients die before teenage. An autopsy case is presented who is a 11 years old boy, had positive family history and Duchenne Muscular Dystrophy with lower and upper extremities, diaphragm and cardiac muscles involvement. He died of pneumonia with cardiac failure.

KEY WORDS: Duchenne Muscular Dystrophy, cardiac involvement, autopsy findings.

GİRİŞ

Muskuler Distrofiler, iskelet kasının ilerleyici yıkımı ile karakterli genetik geçişe sahip nadir görülen hastalıklardır. Bunlar arasında en sık rastlanana, X'e bağlı genetik geçişli olan Duchenne Tipi Muskuler Distrofi (Duchenne MD)'dir (3,4,6).

Gelişmiş ülkelerde Duchenne MD'ye rastlama sıklığı, her canlı doğumda 1/35000 olarak bildirilmektedir (3). Büyük çoğunluğu erkek olan hastaların 2/3'ü taşıyıcı anneye sahiptir. Geri kalan olgular yeni mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (12).

Akraba evliliğinin sıkca görüldüğü ülkemizde, Muskuler Distrofi vakalarının kesin sıklığı bilinmemekle birlikte, prevalansın gelişmiş ülkelere göre yüksek olduğu düşünülmektedir (11).

Türkiye'deki prevalansın yüksek oluşu nedeniyle klinikte belirli bir sıklıkta karşılaşılan Duchenne MD'yi değerlendirmek olanağı bulduğumuz kardiyak tutulumu olan bir otopsi olgusu nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

OLGU

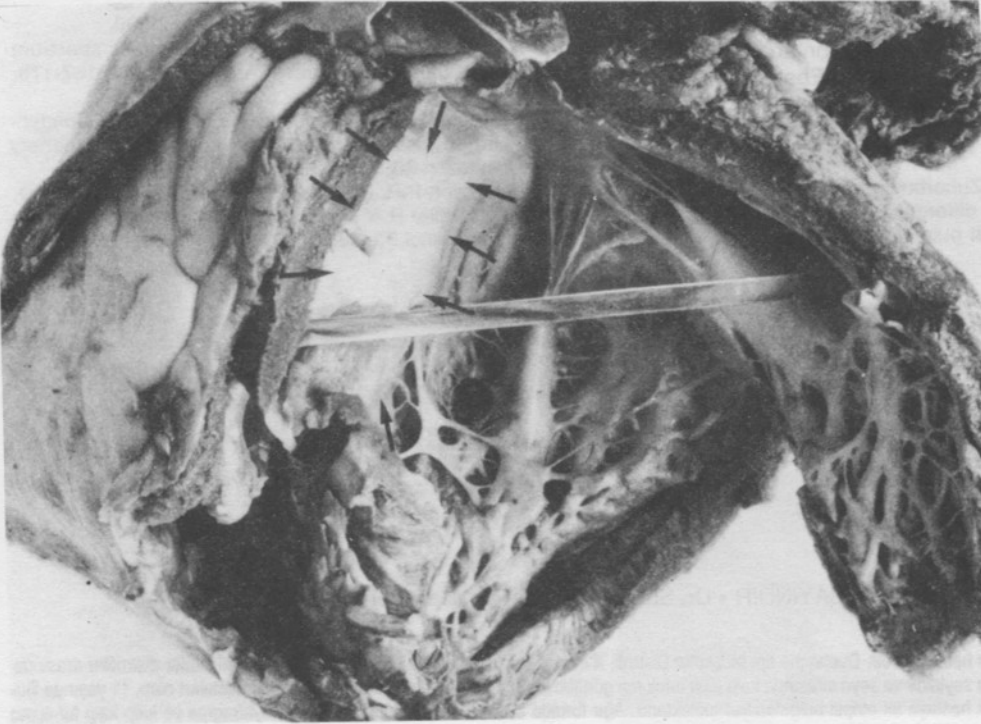
11 yaşında erkek çocuk. Sekiz yaşına kadar büyük bir şikayeti olmayan ve ilkököl 1. sınıfı normal bitiren hastanın üç yıl öncesinde ayak sırtı ve bileklerinde şişme, dudaklarında morarma gibi kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkmış. Hastanın fizik muayenesinde oturup kalkma güçlüğü saptanmış. Yapılan lab. tetkikleri sonucunda Duchenne Tipi MD ve kardiomiopati tanısı almış. Hasta kalp yetmezliği tedavisi olarak yaşamını sürdürmüştü. Geçen iki-üç yıl içinde 4 kere dispne, ortopne, karında, yüzde ve bacaklarda şişme ile karakterize kalp yetmezliği tablosu geçirmiş. Kaybedilmeden 2 hafta önce de benzer tablo ile CTF Çocuk Hastalıkları Acil Polikliniğine getirilmiş. Hasta siyanoze, dispneik görünümde olup, fizik muayenede hepatomegali, venöz dolgunluk, alt ekstremitelerde ödem saptanmış. Akciğer teleradyografisinde ödem, EKG'de tüm derivasyonlarda T dalgalarında düzleşme, sol atriumda büyüme saptanmış. Laboratuvar bulgularında SGOT 210 Ü, SGPT 55 Ü, üre 44 mg, T. Bilirubin 3.5 mg, direkt bilirubin 2.3 mg bulunmuş.

Hastanın öyküsünde, 6 kardeşi bulunduğu, bunlardan erkek olanlardan birinin daha önceden eks olduğu, 13 ve 15 yaşlarındaki her iki ağabeyinin de yaklaşık 4-5 yaşlarında ortaya çıkan ve şu anda yürüyemez pozisyona sokan Duchenne tipi MD hastalığına sahip olduğu öğrenildi.

Hasta, kalp yetmezliği tablosu ile kaybedilmiş.

Yapılan otopside (CTF Ot. 56/92) dış görünüşünde baldır kaslarının hafif şişkin görünmesi dışında belli bir özellik saptanmadı. İç organların incelenmesinde kalpte genel bü-

* Bu yazı X. Ulusal Patoloji Kongresi'nde Poster Sunusu olarak bildirilmiştir. (3-7 Kasım, Girne, Kıbrıs).
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul.



Resim 1: Kalpte genel büyüme, sol ventrikülde genişleme, septal duvarda belirgin subendokardiyal fibrozis (okla işaretli) (Ot 56/92).

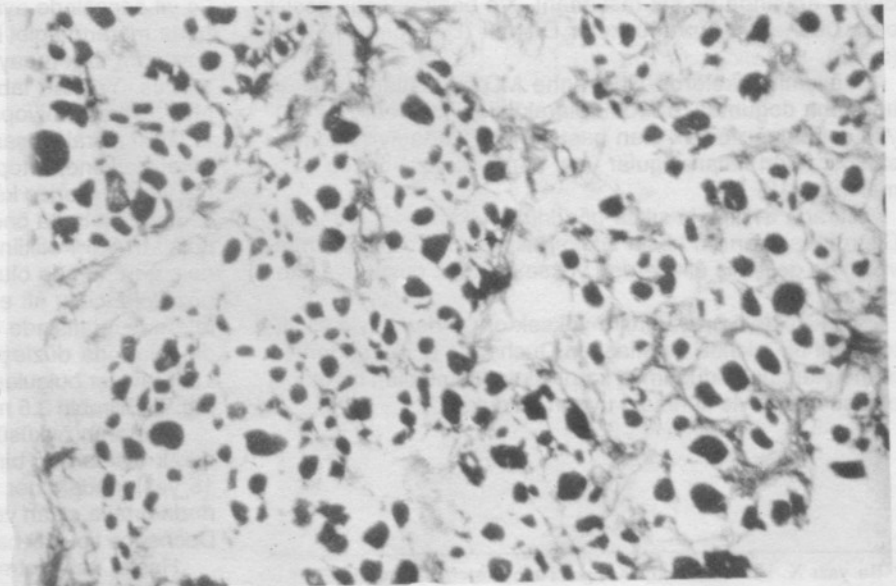
yüme (340 gr.), her iki ventrikül duvarında kalınlaşma mevcuttu. (Sağ ventrikül kalınlığı 0.7 cm, sol ventrikül kalınlığı 0.9 cm). Epikard yağ dokusunda yer yer myokardın yerini alan artış (lipomatozis), her iki ventrikül ve sol atrium boşluğunda genişleme, papiller kaslarda yassılaşma (dilatasyon) görüldü. Septal duvarda belirgin subendokardiyal beyaz renkli alanlar (fibrozis) mevcuttu (Resim 1). Toraks boşluğu açıldığında perikard ile plevra yaprakları arasında kolay ayrılabilen, sol akciğer iki lob arasında ise ayrılamayan yapışıklıklar ve yaygın fibrin örtüleri mevcuttu. Her iki akciğer üst loblarda diri kıvam, kesitinde kırmızı renk, yüzeye kabaran görünüm hakimdi. Bronş dalları açıldığında periferde doğru hafif genişleme (bronşektazi) görüldü.

Baldır, omuz ve uyluk kaslarında daha ağır olmak üzere çoğu ekstremitte kaslarının ve diafragmanın normale oranla daha soluk, normalden yağlı görünümde ve hacimce lifsel yapıdan fakir olduğu dikkati çekti. Ayrıca karaciğerde hafif küçülme, kesitinde alacalı görünüm izlendi.

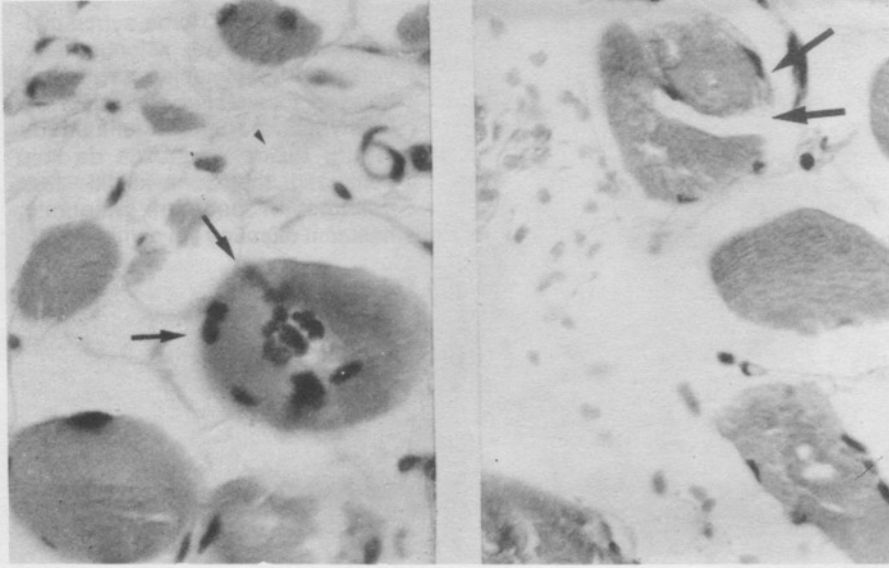
Akciğerlerin mikroskopik incelenmesinde kronik bronşit, bronşektazi, lobüler pnömoni saptandı. Karaciğerden alınan örneklerde ağır fibrozis, parenkim hücre kaybı, ağır hemoraji, makroveziküler yağlanma görüldü ve kardiyak sıroz ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Alt, üst ekstremitte ve diafragmadan alınan çizgili kas dokusunun histopatolojik incelenmesinde kas hücre demetlerinin bir çoğunda myozit sayısında belirgin azalma görüldü. Kas hücrelerinin yerini alan perimizyal ve endomizal bağ dokusu ve yağ dokusu artışı izlenmekteydi. Birçok kas demetlerinde hücrelerde belirgin çap farkı (atrofik ve hipertrofik lifler) mevcuttu (Resim 2). Kas hücrelerinde fokal nekroz, myofagositoz izlendi. Bazı myozitlerde internal çekirdeklerde belirgin artış internal yarıklanmalara (fiber splitting) rastlandı (Resim 3). Bazı alanlarda sarkoplazmada homogenizasyon, koyu eozinofilik boyanma (hyalinizasyon) ve arada seyrek regenerasyon bulguları gösteren kas hücreleri de görüldü.

Kalp kasından alınan örneklerde özellikle kapak dokularına yakın alanlarda ve makroskopik tariflenen septal duvarda, belirgin subendokardiyal fibrozis görüldü. Her alanda yaygın hipertrofik lifler dikkati çekmekteydi. Ayrıca geniş alanlarda myokardın yerini alan bağ dokusu artışı saptandı (Resim 4). Özellikle subendokardiyal alanda kas hücrelerinde sitoplazmik çizgilenme kaybı, bazofilik ve vakuoler degenerasyon mevcuttu (Resim 5).



Resim 2: Çizgili kasta hücreler arasında belirgin çap farkı (atrofi, hipertrofi), endomizyal ve perimizyal fibrozis, lipomatozis (MassonTrichrom x 80).



Resim 3: İnternal çekirdeklerde artış (ince ok), internal yarıklanma (kalın ok) (H+E x500).

TARTIŞMA

Duchenne tipi MD, Muskuler Distrofiler arasında hızlı klinik seyre sahip olanıdır (1,3,5,6,9). Ultrastrüktürel çalışmalarda sarkolemmda myofibril kaybı ve bazal laminada reduplikasyonlar saptanmıştır (6). Son yıllardaki sitogenetik ve moleküler biyolojideki yeni gelişmelerle normalde X kromozomunun kısa kolunda bulunan ve çizgili kaslarda T-tubül sistemi içinde yer alan Dystrophin adlı proteini yapan genin yokluğunda hastalığın ortaya çıktığı bildirilmektedir (8).

Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde Muskuler Distrofilerin gerçek sıklığını gösterir kesin kayıtlar yoktur. Ancak geniş kapsamlı bir tez çalışmasında 326 kas hastalığı vakasının 108'inin Muskuler Distrofi olduğunu ve vakaların çoğunun Kuzeybatı Anadolu'dan geldiği saptanmıştır (11).

Hastalık X'e bağlı genetik geçişli olduğundan hemen daima erkeklerde görülür. Öncelikle tutulan kas grupları ekstremitelerin proksimal kasları olup hastalık ilerledikçe % 80 oranında baldırlarda psödohipertrofi görülür (1,9,12). Sunulan olguda da semptomların biraz geç ortaya çıkmasıyla birlikte hastalık hızla ilerlemiştir. Ailesinde yalnızca erkek çocuklarda ortaya çıkan Duchenne MD öyküsü dikkat çekiciydi. Ancak aile akraba evliliği tanımlamıyordu.

Duchenne MD erken dönemde kas hücrelerinde nekroz, myofagositoz ve kas hücrelerinde regenerasyon görülür. Bu dönemde myofagositoza eşlik eden iltihabi infiltrasyonun görülmesi miyozitisle karıştırılmasına neden olabilir (5,6).

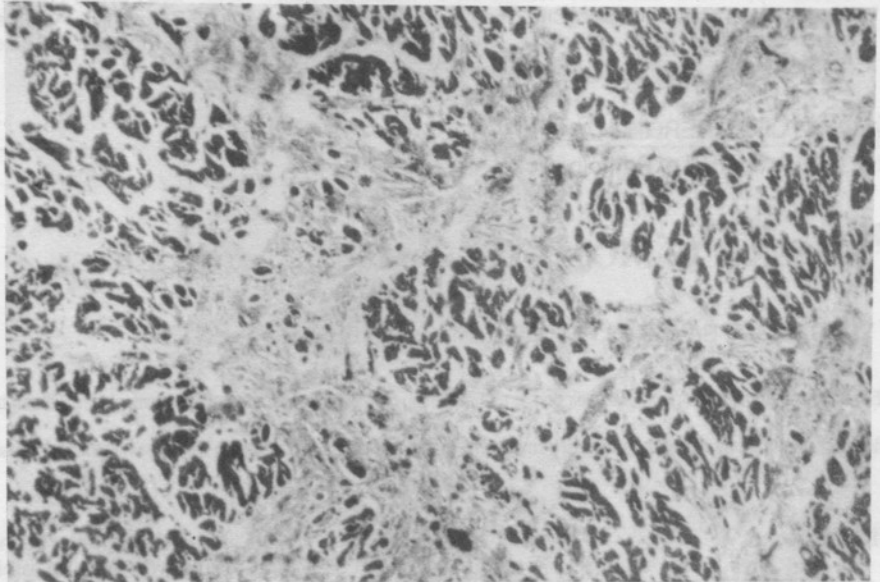
Ancak hastalık ilerledikçe regenerasyon, myofagositoz, bizim olgumuzda gözlemediğimiz gibi seyrek olarak izlenir, bu dönemde kas hücrelerinde belirgin çap farkı, perimizyal ve endomizyal fibrozis izlenir. Olgunun alt, üst ekstremit ve diaphragmasından alınan örneklerde izlenen morfoloji ilerlemiş evre bulguları ile uyumludur. Yine kas hücrelerinde görülen yarıklanma (splitting) ve internal çekirdeklerde artış (Resim 3) bu hastalığa özgü olmayan, diğer bazı kas hastalıklarında da izlenebilen bulgudur (5,6).

MD'lerin hemen hepsinin klinik seyirleri sırasında kalp tutulumu görülebilir ancak en sık Duchenne MD'de rastlanmaktadır (2,4,6,7,10,13). Kalp tutulumu sekonder kardiyomiyopatiler içinde tanımlanmakta ve makroskopik olarak her iki ventrikülde hipertrofi ve dilatasyon görülmektedir. Mikroskopide ise belirgin subendokardiyal

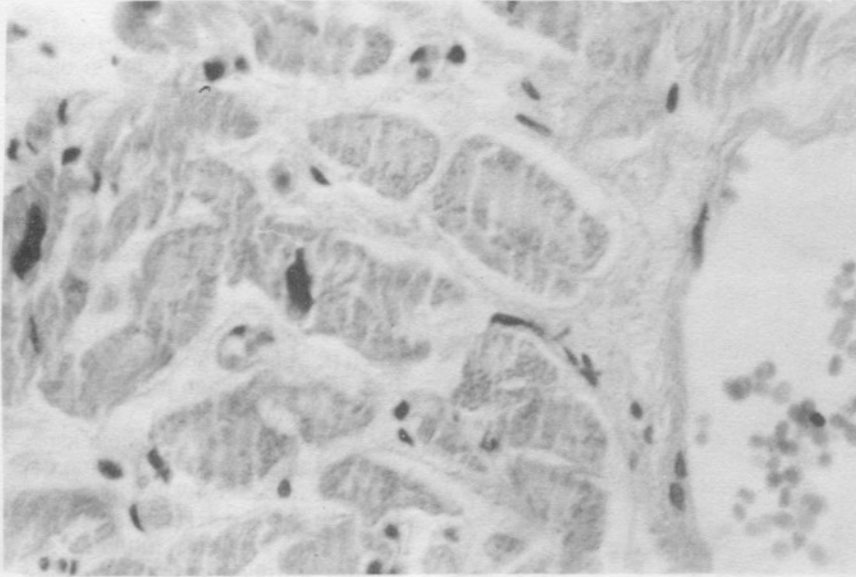
ve myokardiyal fibrozis, hücrelerde atrofi ve hipertrofi bildirilmektedir (2,4,7,10,13). Bazı yazarlar subendokardiyal fibrozisin özellikle atrio-ventriküler kapaklar yakınında ve sol ventrikülün septal duvarında (ileti sisteminin yoğunlaştığı alanlar) yoğunlaştığını, bunun da hastalarda ani ölümlere yol açabileceğini belirtmektedir (7). Sunulan olguda da kalpte literatüre uyan özellikler izlenmiştir.

MD'lerdeki kalp tutulumunda nadiren iltihabi infiltrasyon görülebilir (7), genellikle koroner damarlarda bir patoloji saptanmaz (4,7,13). Olguda da kalpte damar patolojisine ve iltihabi infiltrasyona rastlanmadı.

Olguda izlenen özellikle subendokardiyal alanlardaki kas hücrelerinde belirgin miyofibril kaybı, sarkoplazmada vakuoler degenerasyon (Resim 5), literatür ile uyumlu diğer bulgulardır (2,7).



Resim 4: Yaygın miyokardiyal bağ dokusu artışı (Masson Trichrom x 80).



Resim 5: Subendokardiyal kas hücrelerinde sarkoplazmada çizgilenme kaybı, bazofilik degenerasyon (H+E x 500).

Duchenne MD'lerde ayrıca diaphragmanın tutulması, solunum faaliyetlerinin bozulmasına ve üzerine kolayca eklenebilecek akciğer enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1,12). Bizim olgumuzda da kalp yetmezliği tablosuna klinikte fark edilemeyen pnömoni eklenmiş, hastanın ölümüne yol açmıştır.

KAYNAKLAR

1. Aminoff M.J.: Nervous system. Current Medical Diagnosis 3. Ed. s: 729 Lange N.Y. (1992).
2. Arey J.B.: Disease of The Endocardium, Myocardium and Pericardium. Cardiovascular Pathology in Infants and Children. s: 338-39 W.B. Company Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo (1984).
3. Cotran R., Kumar V., Robbins S: The Musculoskeletal System 4. Ed. s: 1368-69 W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo (1989).
4. Davies M.J. Anderson R.H., Becker A.E.: Conduction Tissues in Systemic Disease. The Conduction System of the Heart. s: 263-64 Butter Worths. London, Boston, Durbon, Singapore, Sydney, Toroto, Wellington (1983).
5. Dubowitz V.: The Muscular Dystrophies. Muscle Biopsy. A Practical Approach 2. Ed. s: 289-402 Baillierre Tindall. London, Philadelphia, Toronto, Mexico City, Rio De Janeiro, Sydney, Tokyo, Hong Kong (1985).
6. Esiri M.M., Oppenheimer D.R.: Disease of Muscle. Diagnostic Neuropathology. s: 361-63 Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburg, Boston, Melbourne. (1989).
7. Hackel D.B., Reiner K.A.: Heart. Anderson's Pathology. Kisanane J.M. (ed.) Vol-1 9. Ed. S: 694-95 The C.V. Mosby Company. St Louis, Baltimore, Philadelphia, Toronto (1990).
8. Hoffman E.P.: Characterization of Dystrophin in Duchenne Muscular Dystrophy. N Eng J Med 318; 1363 (1988).
9. Karagöl U.: Duchenne Muskuler Distrofi. Çocuk Hast Derg 1; 315 (1987).
10. Levin S.: The Heart in Pseudohypertrophic Musculcr Dystrophy. J Pediatrics 460 (1950).
11. Patiroğlu T., Hasanoğlu E., Patiroğlu T.E.: Muskuler Distrofi. 8. Ulusal Patoloji Kongre Kitabı Önel B. (Ed) Cilt II Ankara Ün. Basımevi. s: 1189-93 (1989).
12. Rowland L.P.: Merritt's Textbook Neurology. 7. Ed. s: 571-92 Lea Febiger (1985).
13. Zatuchni J., Aegerter E.E., Molthan L, Shuman C.R.: The Heart in Progressive Muscular Dystrophy. Circulation 846 (1961).