Karaciğerde Mikroveziküler Steatozis ve Çeşitli Konjenital Anomalilerin Eşlik Ettiği İki Otopsi Olgusu

Dr. Sare Kabukçuoğlu*, Dr. Nilüfer Tel*, Dr. Özgül Paşaoğlu*, Dr. Serap Işıksoy*,

ÖZET

Karaciğerde diffüz mikroveziküler steatozis üre siklisu enzim defektleri, glutarik asiduri tip II, propionik asidemi, metilmalonik asidemi, isovalerik asidemi, piruvat metabolizma bozuklukları ve laktik asidozis gibi kalıtsal metabolizma bozukluklarında görülür. Burada karaciğerlerinde yaygın mikroveziküler yağlanma bulunan 2 otopsi olgusu sunuldu. Böbreklerde minimal yağlanma, kalp kasında vakuoler dejenerasyon, beyinde iskemik değişiklikler mevcuttu. Bu bulguların iskemiye sekonder mi yoksa metabolik bir hastalık sonucunda mı geliştiğini ayırd etmek ancak prenatal tanı ile mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Mikroveziküler steatozis, organik asidemiler, üre siklusu enzim defektleri

SUMMARY

Microvesicular steatozis of liver is a ginding of several inherited metabolic diseases including urea cycle disorders, glutaric aciduria type II, propionic acidaemia, methyl malonic acidaemia, isovaleric acidaemia, disorders of pyruvate metabolism and lactic acidosis. We described here two autopsy cases with diffuse microvesicular steatosis of liver. There were minimal steatosis of kidney tubules, vacuolar degereration of heart muscle and hypoxic-ischaemic degeneration in brain. It is difficult to distinguish whether these findings stem from secondary to metabolic disease. The cause can only be determined by prenatal diagnosis.

Key Words: microvesicular steatosis, organic acidaemia, urea cycle disorders

GİRİŞ

Karaciğerde mikroveziküler yağlanmanın iki yaşından önce görülmesi, aile öyküsü, tekrarlayan ataklar şeklindeki seyir Reye sendromundan ziyade , Reye sendromuna benzer mikroskobik bulgular veren metabolik hastalıkları düşündürür[1]. Karaciğerde diffüz mikroveziküler yağlanma; Reye sendromu, üre siklusu enzim defektleri, yağ asidi oksidasyon defektleri, glutarik asiduri tip II, propionik asidemi, metil malonik asidemiler, isovalerik asidemi, piruvik ve laktik asidemilerde bildirilmiştir[1,2,3,4]. Bu genetik hastalıklardan bir kısmının, mekanizması tam bilinmemekle birlikte sekonder karnitin eksikliği eşlik eder. L-karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin iç mitokondrial membranı geçebilmesi için gerekli bir kofaktördür. Muhtemelen organik asitler intramitokondrial coenzim A'da bir aşırı yüklenme yaratır. Karnitin bu yüklenmeyi açilde ki küçük parçayı koenzim A'dan alarak hafifletir. Fazla acil karnitin esterleri bundan sonra mitokondri dışına taşınabilir. Klasik Reye sendromunda dokularda karnitin ekliği bulunmaz[5,6].

L-karnitin yaşayan sistemlerde kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin açil karnitin esterleri olarak bulunur. Özellikle karaciğer dokusunda belirgin olmak üzere, yağ asidi oksidasyonu ve ketogenesis endokrin ve nütrisyonel duruma bağlıdır[5].

Metabolik hastalıklarda oluşan nöropati amonyak toksisitesine ve üstüne binen hipoksik iskemik zedelenme ile kanamaya bağlanmaktadır. Hepatik patoloji ise değişken ve non-spesifik olabilmektedir[1,4].

Burada, karaciğerlerinde yaygın mikroveziküler yağlanma, böbrek tubuluslarında minimal yağlanma bulunan 2 otopsi olgusu sunuldu. Birinci olguda, Bochdalek hernisi, akciğer hipoplazisi adelede karnitin eksikliğinin bir bulgusu olan fokal mikroveziküler yağlanma mevcuttu. İkinci olguda ise alt ekstremitelerde deformite saptandı.

Birinci Olgu

26 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden miadında 3.000 gr. ağırlığında normal vaginal yolla doğmuş kız bebekti. Doğumdan 15 dak. sonra ölen bebeğin tüm vücudu siyanotikti. Akraba evliliği yoktu. Vücudu orantılı olup dış görünümde deformite yoktu. Göğüs boşluğu açıldığında diafragmada solda 4 cm. çapında defekt olduğu ve incebarsaklar sol fleksura koli, dalak ve mide fundusunun sol göğüs boşluğunda yer aldığı görüldü. Her iki akciğer hipoplazikti. Kalp sağ taraftaydı. İç organlarda malrotasyon mevcuttu. Işık mikroskobunda yapılan incelemelerde akciğer, böbrekler, dalak, sürrenal, meninks ve beyinde kanama ve konjesyon izlendi. Kalp ve beyinde hidropik dejenerasyon, vakulizasyon gibi iskemik değişiklikler, karaciğerde yaygın mikroveziküler yağlanma, böbrek tubuluslarında minimal mikroveziküler yağlanma, çizgili kaslarda fokal yağlanma, kalp kasında vakuolizasyon izlendi (Resim 1,2).

İkinci Olgu

19 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden C/S ile 36. haftada 5 apgarla doğan bebeğin baş çevresi 34 cm., boyu 40 cm., ağırlığı 2.100 gr. idi. Bebeğin sağ ayağında pes planovalgus, sol ayağında pes ekinovarus vardı. Bebek respiratuar distres ön tanısıyla yatırılarak tedaviye alındı. Yatışının ikinci gününde

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

eksitus oldu. Otopside akciğerde atalektazi, amfizem, serum eksudasyonu amnion mayi aspirasyonu, kanama, konjesyon gözlendi. Ösofagusta nekrotizan iltihabi proçes, timusta ikinci dereceden stress involusyonu, böbreklerde akut tubuler hasar ve yağ boyası ile tubuluslarda minimal boyanma, midede hafif derecede hemorajik gastrit, karaciğerde yaygın mikroveziküler yağlanma, sinuzoidlerde konjesyon, hidropik dejenerasyon extrameduller hematopoez, beyin, myokard ve midede ödem ve organlarda konjesyon izlendi.

Ölüm nedeni respiratuar distres, şok, asfiksi, ösofagusta nekrotizan iltihabi proçese bağlanırken her iki olguda mikroveziküler yağlanmanın Reye benzeri hastalıklardan mitokondrial enzim defektine veya üre siklusu enzim defektine bağlı olabileceği düşünüldü.

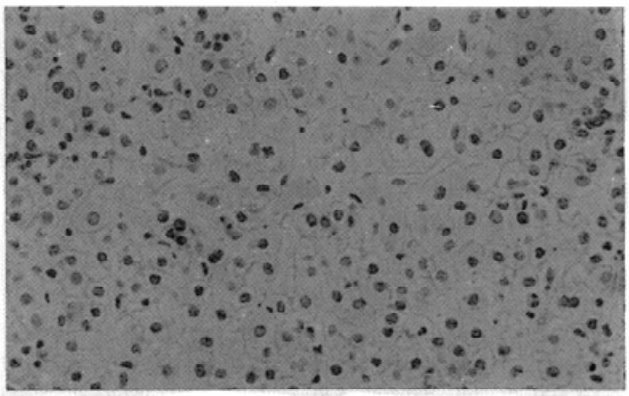
TARTIŞMA

Organik asidimiler ve üre siklusu enzim defektlerinde karaciğerde mikroveziküler steatozis bulunabilirken, buna ek olarak böbrek tubuluslarında mikroveziküler yağlanmanın görülmesi sadece açil CoA ve glutarik asiduri tip II'de bildirilmiştir[1,7]. Üre siklusu enzim eksikliklerinden multiple deformitelerle birlikte olan ornitine transkarbamilaz (OTC) enzim eksikliğinde ve glutarik asiduri tip II'de karnitin eksikliği de bildirilmiştir[5]. Bu hastalıkların bazılarında prenatal tanı mevcuttur[9]. Glutarik asiduri tip II'de, elektron transferinde metabolik bloğun olduğu düşünülmüştür[1].

Histolojik olarak karaciğerde Reye sendromuna benzer şekilde mikroveziküler yağlanma geçmişteki yayınlarda ornitin transkarbamilaz eksikliğinde belirtilmişse de, bazı olgularda yağlanma olmaksızın glikojen depolanmasında artış, nekrotik odakların bulunuşu ve fibrozis bildirilmiştir[10].

Mikroveziküler yağlı dejenerasyon tekrarlayan üreaz enjeksiyonları ile amonyak toksisitesi oluşturulan ratlarda da görülmüştür [10]. Üre siklusu enzim defektlerinden arginino süksinik liyaz enzim eksikliğinde karaciğerde Reye benzeri değişiklikle birlikte beyin ödemi, koma tanımlanmıştır[4]. Bu hastalık O-resessif geçişli iken OTC ise X'e bağlı geçiş göstermektedir[10]. Bu hastalıkların yenidoğan döneminden itibaren başlayarak erişkin yaşta semptom veren şekilleri mevcuttur[10,11,12,13,14,15,16].

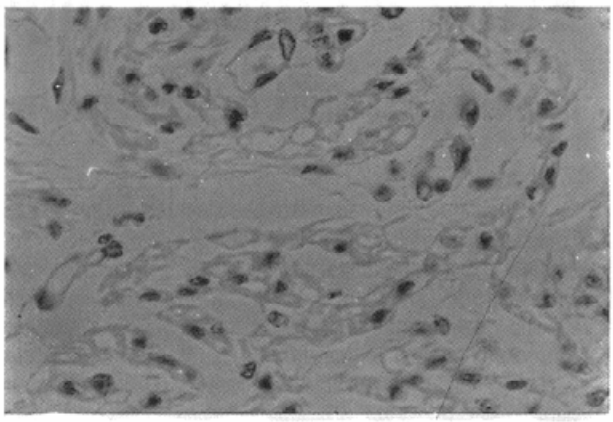
Glutarik asiduri tip II çoğu hastada erken dönemde ölümle



Resim 1: Karaciğerde mikroveziküler steatozis, 1. olgu, HE x400.

sonuçlanan doğuştan ciddi bir metabolizma kusurudur. Neonatal dönemde hipoglisemi, asidozis ketonemi ile musikiler hipotoni ve respiratuar sıkıntıya rastlanır[1]. Hafif olgular ise çeşitli zamanlarda görülen ataklarla karakterizedir[2].

Yenidoğanda enerji temini için karbonhidratların yağ asidi oksidasyonuna çevrilmesi gereklidir. Doğuştan hemen sonra karnitin palmitoil transferazın aktivitesinde hızlı bir artış olur ve



Resim 2 : Kalp kasında ödem ve vakuolazasyon, 1. olgu, HE x200

yağ asitlerinin karaciğerde ve kalpte okside edilişi artar. Doğumdan sonra çeşitli dokularda asetil transferazların aktivitesinde artış oluşur. Karnitin metabolizmasında ve fonksiyonlarında doğuştan kusurlar bilinmektedir. Bazı hastalıklarda karnitin palmitoil transferaz aktivitesinin azalması ile adele yorgunluğu ve myoglobulinüri oluşur. Ciddi olgularda karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonu ve keton cisimlerinin oluşumu azalır[17]. Organik asidürili hastalarda L-karnitin ve açil karnitinler idrarda ölçüldüğünde organik asit metabolizması ile ilgili açil CoA'nın intramitokondrial birikimi tespit edilmiştir. Biriken açil karnitin grupları potansiyel olarak ileri derecede toksik olup diğer metabolik yolları da etkilerler. Bu atılım L-karnitin verilerek önlenmeye çalışılır[17].

Birinci olguda karnitin eksikliğinin bir bulgusu olan kas liflerinde fokal yağlanma, konjenital anomaliler glutarik asidüri tip II'yi düşündürürse de böbrekteki yağlanmanın aşikar olmayışı nedeniyle diğer organik asidemiler ve üre siklusu enzim defektleri ekarte edilememiştir.

İkinci olguda metabolik hastalığı düşündüren karaciğerdeki mikroveziküler yağlanma yanısıra her iki olguda da beyin ödemi, kalp adelesinde vakuoler dejenerasyon, renal tübüler hasarın bulunuşu iskemiye bağlı dejenerasyonu düşündürebilir. Karaciğerde iskemik zedelenmeye bağlı yağlanmanın Reye sendromundakine benzer morfolojide olup olmadığı tam bilinmemekle birlikte diğer organlarda iskemi bulgusu olmasına rağmen bu organlarda yağlanma görülmemiştir. Burada tanımlanan olgulara benzer patolojiler kanama, amonyak yüksekliği gibi toksik etkenlerle oluşan iskemik zedelenmelerde bildirilmiştir. [4,18]. Neonatal dönemde ölümle sonuçlanan ciddi metabolik hastalıkların prenatal tanısı için ikinci trimesterde fetal karaciğerde enzim ölçülmesiyle, bu hastalıkların doğuştan ciddi

metabolik hastalıklar mı, yoksa iskemiye yol açan organ kanamaları ve toksik maddeler nedeniyle mi oluştuğu anlaşılabilir [7,8]. Olgularımızda karaciğerde mikroveziküler yağlanmaya yol açabilecek ilaç ve toksik madde alımı öyküsü yoktur. Ancak her iki olguda da hipoksi yaratacak solunum problemi mevcut olduğundan, mikroveziküler yağlanmanın primer metabolik hastalık ya da iskemik nedenlerle mi ortaya çıktığı tartışılabilir. Metabolik defektlerin gerçek insidansı prenatal tanı ile saptanabilir.

KAYNAKLAR

1. Dimmick JE, Applegarth DA. Inborn metabolic diseases of the peninatal infant. In: Wigglesworth JS, Singer BD. editors. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991: 593-640.
2. Lake BD. Skeletal musculature. In: Wigglesworth JS, Singer BD editors. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991: 1221-45.
3. Mooy PD, Przyrembel H, Gisberts MAH, Schoflte HR. Glutaric aciduria type II treatment with riboflavine, carnitine and insulin. Eur J Pediatr, 143:92-95, 1984.
4. Guertin SR, Morris MD, Levinsohn MD, Dahms BB. Small-droplet steatosis and intracranial hypertension in argininino succinic lyase deficiency. Clinical and Laboratory Observations, 1w02:736-40, 1983.
5. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. Physioolgical Reiews, 63: 1420-80, 1983.
6. Reboucwh JC, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. Mayo Clin Proc 58:533-40, 1983.
7. Ruebner BH, Montgomery CK. Diagnostic Pathology of the liver and Biliary Tract, 2nd ed. Newyork Hemisphere Publishing Corporation, 1991: 141-51.
8. Holgzreve W, and Golbus M. Prenatal diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency utilizing fetal liver biopsy. Am J Hum Genet. 36: 320-28, 1984.
9. İ. Özalp, M. Özgüç. Kalıtsal metabolik hastalıklarda doğum öncesi tanı ve prenatal tanının önemi. Katkı Pediatri Dergisi, 9; 5: 561-66, 1988.
10. Aida S, Ogata T, Kamoto T, Nakamura N. Primary ornithine trancarbamylase deficiency. Acta Pathologica Japonica, 39: 451-56, 1989.
11. Zimmerman A, Bachmann C, Schubiger G. Liver pathology in a new congenital disorder of urea synthesis N-acetyl glutamate synthetase deficiency. Virchows Arch A. 48: 259-68, 1985.
12. Finkestein JE, Hauser ER, Leonard CO, Brusilow SW. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. J Pediatr, 117: 897-902, 1990.
13. Arn HP, Hauser ER, Thomas GH, Herman G. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamyltransferase locus. N Eng J Med. 322: 1652-55, 1990.
14. Zimmerman A, Bachmann C, Högger I, Gehler J. Liver pathology in transient neonatal hyper ammonemia. Virchows Arch A. 402: 25-33, 1983.
15. Rebouche CJ, Paulson JD. Carnitine metabolism and function in humans. Ann Rev Nutr. 6: 41-66, 1986.
16. Frerman FE, Goodman SI. Deficiency of electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase in glutaric acidemia type II fibroblasts. Proc. Natl. Acad. Sci. 82: 4517-20, 1985.
17. Chalmers RA, Roe CR, Stacey TE, Hoppel CL. Urinary excretion of L-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: Evidence for secondary insufficiency of L-carnitine. Pediatr Res. 18: 1325-28, 1984.
18. Young NA- Mondestin AJ, Bowman RL. Ischemic changes in fetal myocardium. An autopsy series Arch Pathol Lab Med. 118: 289-92, 1994.