

Tübüler agregat miyopati: olgu sunumu

Bülent Kurt (*), Yıldırım Karslıoğlu (*), Ümit Hıdır Ulaş (**), Zeki Odabaşı (**)

Özet

Yirmi altı yaşındaki erkek hasta, kramp, katılık ve egzersizin tetiklediği güçsüzlük atakları ile hastaneye başvurmuş ve miyopati ön tanısı ile kas biyopsisi yapılmıştır. Histolojik incelemede, hematoksilin eozin boyalı kesitlerde soluk, modifiye Gomori trikrom boyalı kesitlerde kırmızı ve nikotinamid adenin dinükleotid-tetrazolium redüktaz boyalı kesitlerde mavi boyanan subsarkolemmal vaküoller izlendi. Vaküoller sadece tip 2 liflerde görüldü. Vaküoller süksinik dehidrogenaz ile boyanmadı. Olguya tübüler agregat miyopati tanısı kondu. Vaküoller modifiye Gomori trikrom boyalı kesitlerde parlak kırmızı ve nikotinamid adenin dinükleotid-tetrazolium redüktaz boyalı kesitlerde mavi boyanmaları nedeni ile, tübüler agregat miyopatiler histolojik olarak mitokondriyal miyopatilerle karıştırılabilir.

Anahtar kelimeler: Nikotinamid adenin dinükleotid-tetrazolium redüktaz, süksinik dehidrogenaz, tübüler agregat miyopati

Summary

Tubular aggregate myopathy: a case report

A twenty six-year-old man applied to hospital with cramps, stiffness and weakness attacks triggered by exercise, and a muscle biopsy was performed with a probable diagnosis of myopathy. Histologically, subsarcolemmal vacuoles staining pale with hematoxyline eosin, red with modified Gomori's trichrome and intensive blue with nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase were seen. Vacuoles were observed in only type 2 fibers. They did not stain with succinic dehydrogenase. The patient was diagnosed to have tubular aggregate myopathy. Because these vacuoles are

seen bright red with modified Gomori's trichrome and blue with nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase, tubular aggregate myopathy may be confused with mitochondrial myopathies histologically.

Key words: Nicotinamide adenine dinucleotide-tetrazolium reductase, succinic dehydrogenase, tubular aggregate myopathy

Giriş

Tübüler agregat miyopatiler, otozomal dominant veya resesif olarak aktarılan, nadir görülen bir primer miyopatidir (1). Egzersizin tetiklediği katılık, kramp ve miyoglobülinüri atakları ile yavaş ilerleyen, proksimal ekstremitelerde kaslarındaki güçsüzlük karakteristik bulgularıdır (2). Histopatolojik olarak tanı konulabilir, ancak tanı için en güvenilir yöntem tübüler agregatların ultrastrüktürel olarak gösterilmesidir (3). Vaküoller sadece tip 2 fibrilleri veya her iki lif grubunu birden etkileyebilir (4). Bu makalede, katılık, kramplar ve egzersizin tetiklediği rabdomiyoliz/miyoglobülinüri atakları ile seyreden, kas biyopsisine ait histolojik kesitlerde sadece tip 2 liflerin etkilendiği görülen bir olgu tartışılmıştır.

Olgu Sunumu

Yirmi altı yaşındaki erkek hasta, kramp, katılık, özellikle ağır egzersiz sonrası şiddetli yorgunluk ve idrar renginin koyulaşması şikayetleri ile hastaneye başvurmuştur. Şikayetleri çocukluk çağında başlamıştır ve hiç bir zaman diğer çocuklar kadar aktif olmadığını belirtmektedir. Hasta zamanında 2800 gr olarak normal vajinal yolla doğmuş ve ailesi büyüme/gelişme sorunu tanımlamamaktadır. Ailede kendi gibi şikayetleri olan başka birisi yoktur. Koordinasyon ve derin tendon refleksleri normaldir. Hareket kısıtlılığı ve Gowers belirtisi

* GATF Patoloji AD

**GATF Nöroloji AD

Ayrı basım isteği: Dr. Bülent Kurt, GATF Patoloji AD, Etlik-06018, Ankara

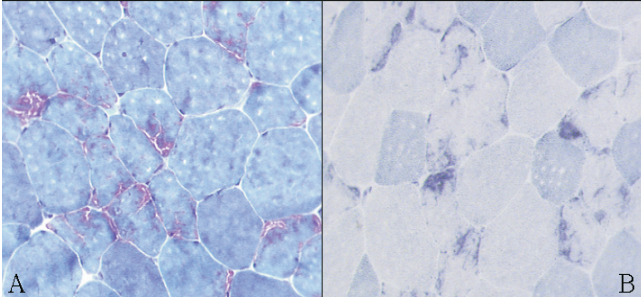
E-mail: bkurt_md@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 05.12.2006

Kabul tarihi: 06.03.2007

yoktur. Egzersiz dışında, semptomları tetikleyen başka bir faktör tanımlanamamaktadır. Atak sırasında, proksimal kaslar distallerden daha fazla etkilenmektedir. Ataklar arasında ise hasta tamamen normaldir, ancak son zamanlarda ataklar arasında da ekstremitelerde hafif şiddette güçsüzlük tanımlanmaktadır. Elektromiyografide, ekstremitelerde proksimallerinde küçük aksiyon potansiyelleri saptanmıştır. Sinir iletim hızı normaldir. Ataklar arasında serum kreatin kinaz (KK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) normal olarak saptanmıştır. Egzersiz sırasında ise serum KK düzeyi 35000 U/L'e (normal: 0-170 U/L) ulaşmıştır. Tiroid fonksiyon testleri, serum potasyum ve aldosteron düzeyleri normaldir. Alkol veya sürekli ilaç kullanımı yoktur.

Biceps braki kasından alınan biyopsi örneği, sıvı azot ile dondurulmuş ve kesim işlemine kadar -80 °C'de saklanmıştır. Örneklerden 8 mikron kalınlığında kesitler alınmış ve kas örneklerine uygulanan rutin histokimyasal boyamalar (Hematoksilen eozin (HE), modifiye Gomori trikrom (mGT), süksinik dehidrogenaz (SDH), nikotinamid adenin dinükleotid-tetrazolium redüktaz (NADH-TR), "oil red O" (ORO), "Periodic acid schiff" (PAS)) yapılmıştır. Kesitlerde, liflerin yaklaşık %20'sinde HE ile soluk, mGT ile kırmızı (Şekil 1A) ve NADH-TR ile mavi (Şekil 1B) boyanan, ancak SDH ile aktivite göstermeyen, subsarkolemmal yerleşimli, oval veya güve yeniği şeklinde vaküoller izlenmiştir. Vaküollerin sadece tip 2 liflerin içinde bulunduğu dikkati çekmiştir (Şekil 1B). Nekrotik, rejenerasyon veya miyofagositoz sürecinde kas lifi görülmemiştir. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcut değildir. Az sayıda merkezi konumlu nükleuslu ve yarıklanma gösteren kas lifi izlenmiştir.



Şekil 1A. Subsarkolemmal kırmızı birikimler (mGTx100) ve **1B.** Tip 2 lifler içinde mavi birikimler (NADH-TRx100)

Tartışma

Primer tübüler agregat miyopati ilk defa 1982 yılında De Groot ve Arts tarafından tanımlanmıştır (1). Nadir görülen bu hastalık çoğunlukla otozomal dominant, daha az oranda da otozomal resesif olarak aktarılır (5) ve sporadik de olabilir (1). Tübüler agregatlar, periyodik paralizi, hiperaldosteronizm, fasiyoskapulohumoral

miyopatiler, Miyastenia gravis veya alkol-ilâç kullanımında da görülebilir (6).

Tübüler agregat miyopatilerin 4 ayrı klinik fenotipi bulunmaktadır (2). Birincisi izole ilerleyici kas güçsüzlüğüdür ve çocukluk veya genç erişkinlik döneminde başlar. Kas ağrısı ve krampların eşlik ettiği, yavaş ilerleyen ekstremitelerde kası güçsüzlüğü ile karakterizedir. Ekstraoküler kaslar nadiren tutulur. Serum KK seviyesi normaldir veya hafifçe artmıştır. İkinci fenotip en sık görülendir ve güçsüzlük, egzersizin tetiklediği kramp, ağrı, katılık ile karakterizedir. Fizik muayene normaldir. KK özellikle egzersiz sonrası yüksektir. EMG normal veya miyopatik olabilir. Üçüncü fenotip, güçsüzlük ve miyastenik özellikleri içerir. Dördüncü fenotipte retinal koroidlerin girat atrofiği görülür. Bizim olgumuzda semptomlar çocukluk çağında başlamıştır ve iskelet kasına sınırlıdır. Hasta özellikle egzersizle gelen, aşırı güçsüzlük, katılık, kramplar ve rabdomyoliz-miyoglobüri atakları tanımlanmaktadır. Son zamanlarda ise egzersiz atakları arasında da ekstremitelerde proksimallerinde güçsüzlük hissettiğini belirtmektedir. Olgumuzun klinik formu, en sık görülen 2. fenotipe benzemektedir.

Histopatolojik olarak, tübüler agregatlar HE boyalı kesitlerde soluk, mGT boyalı kesitlerde parlak kırmızı, ve NADH-TR boyalı kesitlerde ise mavi olarak görülür. Agregatlar sadece tip 2 fibrillerde görülebildiği gibi, hem tip 2 hem de tip 1 fibrilleri birlikte etkileyebilir. Mitokondriyal hastalıklarda da subsarkolemmal yerleşimli, parlak kırmızı renkli birikimler ("ragged red" fibriller) görülebilir. Üstelik bu lifler NADH-TR boyalı kesitlerde mavi görülür. Bu nedenle, olgu mitokondriyal hastalıklar ile karıştırılabilir. Ancak, tübüler agregatlar SDH ile boyanmazken, mitokondriyal hastalıklarda etkilenmiş lifler SDH ile koyu mavi olarak görülür. Ayrıca olgumuzda olduğu gibi, sadece tip 2 liflerin etkilenmesi mitokondriyal hastalıklar için alışılmış bir bulgu değildir.

Mitokondriyal hastalıklarda oftalmopleji, güçsüzlük, egzersiz intoleransı, psikomotor retardasyon, hemiparezi/hemianopi, kortikal körlük, migren benzeri baş ağrısı, periferik nöropati, optik atrofi, katarakt sık görülen bulgulardandır (2). Defektli mitokondriyal miktarda ve dağılımına göre bulgular değişebilir. Histopatolojik farklılıkların yanı sıra, egzersizin tetiklediği rabdomyoliz-miyoglobüri atakları da mitokondriyal hastalıklarda alışılmış bir bulgu değildir. Literatürde, çok az sayıda, mitokondriyal DNA defekti sonucu gelişen pür mitokondriyal miyopatiler tanımlanmıştır (4,7). Andreu ve ark. tarafından egzersizin indüklediği aşırı güçsüzlük atakları ile seyreden pür miyopatik mitokondriyal hastalıklar tanımlanmıştır (8). Bu hasta-

ların bazılarında rabdomyoliz-miyoglobünüri atakları da tanımlanmıştır. Bu kliniğe sahip hastalarda, sitokrom B'yi kodlayan gende ya "missense" mutasyon bulunduğu ya da bir delesyon olduğu gösterilmiştir. Bu klinik tablo bizim hastamızınkine benzese de, bu hastaların tümünde SDH ve COX pozitif lifler görülmüştür.

Çizgili kas dokusunda tübüler agregatları göstermek için ultrastrüktürel çalışmalar, histoloji ve enzim histokimyasına göre hassastır. Müller ve ark. histolojik olarak normal görünen çizgili kas dokusunda, ultrastrüktürel çalışmalarla, prolifer terminal sisternalar, tübülofilamentöz ve tübüloveziküler yapılar göstermiştir (9). Aynı çalışmada, kas dokusu içinde, çok sayıda dismorfik mitokondri, lipid vaküolleri, lipofüksin pigmenti ve geniş lizozomların varlığı da gösterilmiştir (3).

North, periyodik paralizide de değişikliklerin sadece tip 2 liflere sınırlı olabileceğini belirtmiştir (2). Ancak mitokondriyal hastalıklara zıt olarak, periyodik paralizide görülen vaküoller mGT boyalı kesitlerde boş olarak, ya da koyu mavi olarak görülür (2).

Önceleri tübüler agregatların mitokondriyal birikimler olduğu düşünülmekteydi (2). Ancak günümüzde tübüler agregatların sarkoplazmik retikulum orijinli olduğu bilinmektedir (10). Tübüler agregat miyopatilerde agregatlar, tip 2 fibrillerde veya hem tip1 hem tip 2 fibrillerde görülebilir. Kim ve Suh 19 tübüler agregat miyopati olgusunun histolojik özelliklerini tanımlamışlardır (3). On dokuz olgunun 8'inde, agregatlar sadece tip 2 liflerde görülmüştür. On dördünde artmış merkezi konumlu nükleuslu kas lifi ve onunda da yarıklanma gösteren kas lifi görmüşlerdir. Bizim olgumuzda da benzer bulgular mevcuttur. Kim ve Suh, tip 2 lifler içinde daha fazla miktarda sarkoplazmik retikulum bulunmasının, tübüler agregatların neden tip 2 lifleri daha fazla etkilediğini açıklayabileceğini belirtmişlerdir (3).

Sonuç olarak tübüler agregat miyopatiler, az

görülmeleleri, mGT boyalı çizgili kas kesitlerinde, "ragged red" liflere benzer kırmızı liflerin görülmesi ve bu liflerin NADH-TR boyalı kesitlerde koyu mavi olarak boyanmaları nedeni ile, patolojik olarak mitokondriyal miyopatilerle karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda, bu liflerin SDH negatif olduğunu görmek önemlidir.

Kaynaklar

1. De Groot JG, Arts WF. Familial myopathy with tubular aggregates. *J Neurol* 1982; 227: 35-41.
2. North K. Congenital myopathies. In: Engel AG, Franzini-Amstrong C (eds). *Myology*. 3rd ed. Vol 2. New York: McGraw-Hill, 2004: 1473-1533.
3. Kim NR, Suh YL. Tubular aggregate myopathy: a case report. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 135-140.
4. Shoubridge EA, Molnar MJ. Oxidative phosphorylation defects. In: Karpati G (ed). *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases*. Basel: Neuropath Press, 2002: 202-213.
5. Pierobon-Bormiooli S, Arani M, Ringel SP, et al. Familial neuromuscular disease with tubular aggregates. *Muscle Nerve* 1985; 8: 291-298.
6. Negro AV, Angulo M, Pomar JMR, Errasti CA. Tubular aggregates in skeletal muscle of chronic alcoholic patients. *Acta Neuropathol* 1982; 56: 250-254.
7. Dimauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. In: Engel AG, Franzini-Amstrong C (eds). *Myology*. 3rd ed. Vol 2. New York: McGraw-Hill, 2004: 1623-1662.
8. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999; 341: 1037-1044.
9. Muller HD, Vielhaber S, Brunn A, Schroder JM. Dominantly inherited myopathy with novel tubular aggregates containing 1-21 tubulofilamentous structures. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 27-35.
10. Engel WK, Bishop DW, Cunningham CG. Tubular aggregates in type II muscle fibers: ultrastructural and histochemical correlation. *J Ultrastruct Res* 1970; 31: 507-525.