



## Myopatili Nötral Lipit Depo Hastalığı Olgu Sunumu+

Semra Bilge,\* S. Meral Çınar,\* Serdar Aykaç,\* Tuğba Eyüpgil\*

\*Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Bilimsel zemin:Lipid depo myopatileri nadir rastlanılan, kas liflerinde nötral yağların birikiminin kas güçsüzlüğüne yol açtığı bir hastalıktır. Lipid depo hastalıkları egzersiz intoleransı veya kas zaafı ve bazen de eşlik eden sistemik bulgularla ortaya çıkabilir. Lipit metabolizmasındaki enzimatik defektler sonucu oluşmaktadır.

Olgu: 24 yaşındaki hastamız, 6 yıldır devam eden halsizlik, yürürken güçsüzlük, şiddetli ağrı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Kreatin kinaz yüksekliği, myoglobinüri, EMG’ de myojenik değişiklikler, kas biyopsisinde lipit birikimleri, karaciğer enzim yüksekliği ve hepatomegali saptandı. Bu bulgular myopatili nötral lipit depo hastalığı ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Çok nadir görülen bu vakayı literatür eşliğinde tartıştık.

**Anahtar Kelimeler:** Lipid, Myopati, Kreatin Kinaz, Hepatomegali

### Neutral Lipid Storage Disease with Myopathy: Case Report

Background: Lipid storage diseases are presenting as exercise intolerance or muscle weakness, sometimes accompanied by with systemic symptoms. These disorders develop due to deficient of lipid metabolism and characterised by the accumulation of abnormal amounts of neutral fat in muscle fibres.

Case reports: A 24 year-old man applied to our clinic complaining of weakness while walking and severe pain.

Increase of creatin kinase, myoglobinuri, myogenic changes in EMG, lipid storage in muscle biopsy, elevated liver enzyme and hepatomegaly were determined. These symptoms were found harmonious neutral lipid storage disease with myopathy.

Purpose: We discussed this very rarely seen case with literature.

**Key Words:** Lipid, Myopathy, Creatin Kinase, Hepatomegaly

+ AOCN 2009 Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş: Lipitler, karbonhidratlar ve proteinler gibi büyük grup besin maddeleridir. Başlıca besin kaynağını oluştururlar. Enerji verme ve depolama yönünden karbonhidratlardan üstündür. Egzersizin erken dönemlerinde glikoz, ilerleyen dönemlerinde ise yağ asidi kullanılır. Dinlenmede ve egzersiz süresinde, kaslar gerekli enerjilerini yağ asitlerinin oksidatif metabolizmasından sağlar. Yağ asitleri kanda ya da lipoprotein olarak bulunur.<sup>1</sup> Yağ asitleri kardiyak ve iskelet kaslarının metabolik kaynağıdır. Çizgili kas dokusu enerji ihtiyacının çoğunu yağ asitlerinden sağlamaktadır Lipit metabolizma yolunun kas lifleri içindeki nötral lipitlerin aktarımı veya yıkımı sırasında bloke olması, hem enerji açığa çıkarır, hem de yıkılmayan lipitlerin hücreler içinde birikmesine neden olur. Lipitler sitoplazmada nadiren de nukleuslarda birikir.<sup>2</sup> Lipitlerin iskelet kaslarında birikimi değişik metabolik bozukluklara bağlı gelişebilir. Lipit metabolizmasındaki bozukluğa bağlı kas hastalığında,

biyopsi ile aşırı lipit birikimi ilk defa Engel tarafından gösterilmiştir. Son dönemlerde ise lipit metabolizmasının enzimleri ile ilgili genler kodlanmıştır.<sup>3</sup> Lipit depo hastalıklarında biyopsi materyeli Sudan Black ve Oil Red O ile boyanır. Özellikle Tip 1 liflerinin içinde lipit birikimleri izlenir.<sup>4</sup>

### OLGU SUNUMU

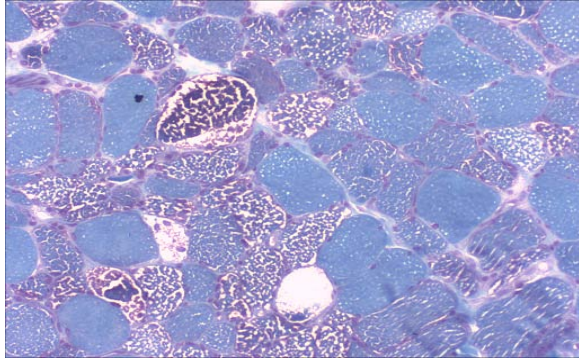
24 yaşında erkek hasta, halsizlik yürürken ayaklarında güçsüzlük ve şiddetli ağrı yakınması ile servisimize yatırıldı.Yakınmalarının 6 yıl önce başladığı, zaman zaman çok şiddetli olduğu, bazen özellikle ağrı yakınmasının çok azaldığı, son 3-4 aydır yürümede ağrı nedeniyle zorlandığı öğrenildi.

Fizik muayenede, TA 130/80 mm/Hg, Nb 80/dakika, ritmikti. Nörolojik muayenesinde cranial alan normal, kas gücü sol üst ekstremitede proksimalde 4/5, bilateral her iki üst ekstremitede fleksör kasların -5/5 olması dışında normal, derin tendon reflekslerinden bilateral biceps ve aşıl alınamadı, diğerleri hipoaktif, taban cildi

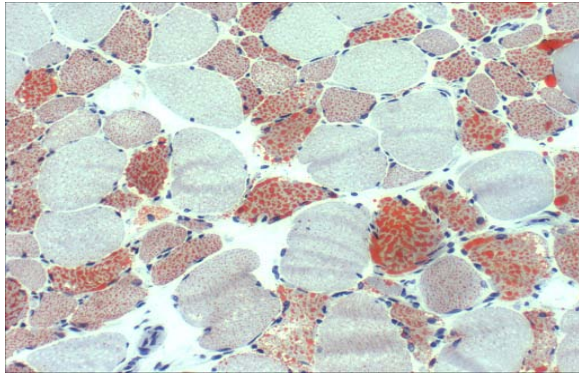
**Başvuru Tarihi: 10.11.2008, Kabul Tarihi: 06.07.2009**

refleksleri fleksor, duyu muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Kan biyokimyasında CK: 1571 mg/dl, AST: 250mg/dl, ALT:123mg/dl, LDH 1774mg/dl bulundu. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. EMG incelemesinde motor duysal ileti ve yanıtlar normal sınırlarda, iğne EMG' de myojenik motor unite potansiyelleri ve erken interferans paterni izlendi. Deltoid kas biyopsisinde Modifiye Gomori trikrom boyama ve Oil Red-O boyama ile kas liflerinde yuvarlaklaşma ve fibriller içinde lipit birikimleri gösterildi (Resim1, 2).



**Resim 1:** Deltoid kası biopsisinde modifiye Gomori Trikrom (MGT) boyama ile liflerde yuvarlaklaşma ve lif çapında ılımlı varyasyon, punktata ve elonge vakuoller izlenmiştir.



**Resim 2.** Oil red -O (ORO) boyama ile birçok lifte vakuollerde lipit birikimi İstanbul Üniversitesi Nöropatoloji Laboratuvarı

İstirahatte CK1333 mg/dl, efor sonrası CK 1524 mg/dl saptandı. Hastanın idrar kreatini: 42,93 mg/gün idrar hacmi:1700 cc, idrarda mikro albumin 67mg/24 saat (N:0-30), idrarda miyogloblin: 488,00ng/ml (N:0-200) bulundu. Total karnitin 35,87 umol/L (N:8-193), Aciylkarnitin 22,77 umol/L (N:4-103), serbest karnitin 13,10 umol/L (N:4-90) olarak bulundu. Batın ultrasonografisinde hepatomegali dışında patoloji saptanmadı. Anti-HCV(-), Anti-HIV(-), HBsAg(-), Anti-HBs(-) bulundu. Karaciğer biyopsisinde

hepatositlerde dejeneratif değişiklikler , hafif sinuzoidal dilatasyon saptandı. Ekokardiyografi bulguları ve kornea fundus muayenesi normaldi. Anti karaciğer/böbrek mikrozomal Ab(-), Anti-mitokondrial(AmA)(-), Anti düz kas Ab(-) idi. Hastaya orta zincirli trigliseritli diyet, ağır efor öncesi karbonhidrattan zengin diyet önerildi.

## TARTIŞMA

Lipit katabolizmasındaki anormallikten kaynaklanan kas içi lipit birikimi ilk defa 1960' ların sonlarında bir kadın hastada gösterildi. Bu hastada kas liflerindeki lipit birikimi mitokondriyal morfolojik anormallikle birlikteydi. 1970 yılında Engel ve arkadaşları intermittent kramp, egzersizle ya da yüksek yağlı diyetle ortaya çıkan miyogloblinürisi olan hastada lipit depo miyopatisini tanımladı.<sup>3,5</sup>

Kas liflerinin oksidatif metabolizmasındaki bozuklukla olan miyopatilerde liflerde lipit birikimi izlenmiş, bazılarının mitokondriyal bir kısmının da ekstramitokondriyal lipit metabolizmasında defektlerle birlikte olduğu saptanmıştır. Literatürde bizim olgumuzdaki gibi klinik olarak polimiyoziti taklit edip biyopsi ile tanısı kesinleşen olgu sunumları mevcuttur. Johnson ve arkadaşlarının 38 yaşında progressif miyopati olgusunda klinik olarak polimiyozit bulguları olup, kas mitokondrisi normal olan , patolojik olarak kas liflerinde lipit birikimi olan bir vaka tartışılmıştır.<sup>6</sup> Lipit metabolizmasında 14 farklı enzim defekti saptanmıştır.

Farklı enzim defekti ile ortaya çıkan lipit metabolizma bozukluklarının klinik seyri değişkendir. Çocukluk çağında hipotoni ve konvülsiyonlarla seyredebilir. Erişkinlerde ilerleyici proksimal güçsüzlük, yoğun egzersiz, uzun süren açlıkla ortaya çıkan rabdomiyoliz /miyogloblinüri, tekrarlayan güçsüzlük atakları olabilir.<sup>7</sup> Nötral lipit depo hastalığı adipose trigliserit lipazı kodlayan PNPLA2 genindeki mutasyonla oluşur. İlimli miyopati yapar. Nötral lipit depo hastalığı (NLS) lökositlerdeki trigliserit içeren sitoplazmik dropletlerin kemik iliği , deri , kaslar gibi diğer dokularda varlığı ile karakterizedir.<sup>8</sup> Chanarin - Dorfman sendromu NLS ve iktiyozis birlikteliği ile oluşur. İktiyozisli lipit depo hastalığı olarak bilinir. Nörolojik semptomları çocuklukta psikomotor gecikme, nistagmus, ataksi, sensorinöral işitme kaybı, mikrosefali ve miyopatidir. Diğer lipit depo miyopatilerinin aksine serumda ve kasta karnitin normaldir. Tip 1ve 2 kas liflerinin her ikisinde lipit birikir. Elektron mikroskop ile sitoplazmada multipl vakuoller gözlenir. Bu hastalıkta servikal ve aksiyal kaslar kurtulur, proksimal ekstremitelerde kaslarında progressif güçsüzlük izlenir. EMG miyopatiyi gösterir.

## Myopatili Nötral Lipit Depo Hastalığı Olgu Sunumu

CPK düzeyleri artmıştır. Mitokondriyal anormalliklerle birlikte değildir.<sup>9</sup>

Bazı NLSD' lı bireylerde miyopati vardır, fakat iktiyozis yoktur. Trigliserit depo miyopati, yürümede gecikme , değişen kardiyak anomaliler hepatomegali gözlenir. Bizim olgumuzda da yürümede güçlük , kramp , hepatomegali, miyoglobininüri, kas biyopsisinde lipit birikimi gösterilmiştir. Olgumuzda iktiyoz yoktu. Miyopatili nötral lipit depo hastalığında (NLSDM) iktiyozisin neden görülmediği açık değildir. CPT I ve II eksikliği, karnitin açıl, karnitin translokaz eksikliği , kısa , orta, uzun , çok uzun zincirli açıl koenzim A dehidrogenaz eksiklikleri miyopati yapan lipit depo hastalıklarıdır.<sup>2</sup> Hastamızda total karnitin , açıl karnitin ve serbest karnitin düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. NLSD Dorfman –Chanarin hastalığı trigliseritlerin intrasellüler akümüasyonu ile olan çok nadir bir hastalıktır. 30'dan fazla vaka rapor edilmiştir.%95' inde generalize iktiyozis , ılımlı miyopati, koenzimlerde anormallikler, entellektüel defisit, hepatomegali %60 vakada , oküler anormallikler , (katarakt, retinopati), işitme kaybı, sağırılık , nöropati , kısa iskelet sistemi %25 vakada izlenmektedir. Klinik seyir bir vakadan diğerine değişir.

Progresyon yavaştır. Küçük sitoplazmik vakuollerde trigliseritler birikir. Lenfositlerde Jordan anomalileri, binoküler mikroskopi ve elektron mikroskopi ile görülebilir. Otozomal resesif geçişlidir. Sitoplazmik lipit damlacıklarının varlığı en iyi monosit ve granüositlerde flouresan mikroskopla açıkça görülür. Chanarin Dorfman sendromu ve NLSDM'li hastalarda Jordans bodyler gözlenir. Kalıtsal metabolik hastalıkların her ikisinde de tanıda kritik laboratuvar bulgularıdır.<sup>10,11</sup>

Kas liflerinde lipit birikimine yol açtığı gösterilmiş hastalıkların en bilineni karnitin eksikliğidir. Başta karnitin palmitoil transferaz eksikliği olmak üzere bazı enzim defektleri biyokimyasal ve genetik olarak gösterilmiştir.Bu hastalara ait çizgili kas dokusunun morfolojisi normal olabilir,çizgili kasta lipit birikimi olmaması lipit metabolizma bozukluğu olmadığı anlamına gelmemektedir.<sup>12</sup>Çizgili kasta lipit birikimine sadece lipit metabolizma bozukluğu yol açmamakta , mitokondriyal miyopati iskemi, açlık , ilaçlar ve steroid alınmasına bağlı gelişen akut kuadriplejik miyopatilerde de lipit granülleri görülür. Werdnig-Hoffman hastalığı ve valproik asit kullanımında da lipit birikimi olabilir. Hastamızda tüm bu nedenler ekarte edilmiştir. Özetle hastamızda ilerleyici kas güçsüzlüğü, hepatomegali, kas ve karaciğer enzim yükseklikleri, miyoglobininüri, serbest

karnitin , total karnitin ve açıl karnitin düzeylerinin normal olması, herhangi bir cilt ve göz lezyonu olmayışı nötral lipit depo hastalığı ile uyumlu bulunmuş, buna yönelik orta zincirli trigliseritli diyetle beslenmesi önerilmiştir. Lipit depo miyopatisi tanısı koymak için kas biyopsisi ve iyi bir klinikopatolojik korelasyon gerekmektedir. Nadir görülmesi nedeniyle kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Miyopatik hastalarda tanıda gözönünde bulundurulmalı ve bu yönden mutlaka araştırılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Tunçbay T, Tunçbay E. Lipit depo miyopatileri ve yağ asit oksidasyon bozuklukları. Nöromusküler Hastalıklar 2004; 535.
2. G Slavin, E J Wills, J E Richmond, I Chanarin, T Andrews, and G Stewart Morphological features in a neutral lipid storage disease. SJ Clin Pathol. 1975 September; 28(9): 701–10
3. Engel WK, Vick NA Glueck CJ, Levy RI: A skeletal muscle disorder associated with intermittent symptoms and a possible defect of lipid metabolism .N Engl J Med 282:607,1970.
4. Barnes FRJ, Hilton Jones D, Dalakas MC, Palace JA, Rose MR. Myopathy in clinical practice 2003; 122.
5. Bradly WG, Hudgson P, Gardner-Medwin D, Walton JN. Myopathy associated with abnormal lipid metabolism in skeletal muscle. Lancet 1969:495-8.
6. Johnson MA, Fulthorpe JJ, Lipid storage myopathy: A recognizable clinicopathological entity? Acta Neuropathologica Volume 24, Number 2 / June, 1973.
7. Musumeci S, D'Agato A, Patane C. R.R, Neri D. C. G, Reynolds F. Ichthyosis and neutral lipid storage disease Carpenter S.Pathology of Skeletal muscle, New York: Oxford University Press,2001:448-53
8. Ficher J, Lefevre C, Morava E, Mussin J M, Lajore TP, Negre\_Salvayre A,Lathrop M, Salvayre R. The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy. Nature Genet.39:28-30,2007
9. Engel AG, Armstrong FC. Disorders of lipid metabolism. Third edition Vol 2 , Myology 2004; 1612.
10. Javian D and Colombo R; Improved cytochemical method for detecting Jordans bodies in neutral lipid storage diseases Journal of Clinical Pathology 2007;60:956-8
11. Judge M.R, Atherton D.J, Salvayre R, Hilaire N, Levade T, Johnston D.I, Winchester,B.D. Neutral lipid storage disease case report and lipid studies, British Journal of Dermatology. 1994; 130(4):507-10.
12. Donato S, Karpati G (ed).Defect of fatty acids metabolism. Structural and molecular basis of skeletal muscle disease. 2<sup>nd</sup> ed. Vol 2 Lawrence:Allen Press, Inc,2002;189-201.

**Yazışma adresi:** S. Meral ÇINAR

Taksim Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Nöroloji Kliniği

Sıraselviler Cad No:112

Beyoğlu/Taksim

Fax:0212 2499890

Tel:0212 2524300

E-mail: [mercinar@hotmail.com](mailto:mercinar@hotmail.com)

