

# Tekrarlayan miyoglobüriye bağılı böbrek yetmezliğı atakları ile seyreden lipid depo miyopatisi: olgu sunumu

Bülent Kurt (\*), İlker Yılmaz (\*\*), Kayser Çağlar (\*\*), Yıldırım Karslıoğlu (\*), Ümit Hıdır Ulaş (\*\*\*) , Ömer Günhan (\*)

## Özet

Lipid depo miyopatileri, lipid metabolizmasının herhangi bir seviyesindeki bir enzimin defekti ile ortaya çıkan ve genetik olarak aktarılan heterojen bir hastalık grubudur. Yenidoğanda hipotoni ve konvülsiyon, ileri yaşlarda ise ilerleyici proksimal güçsüzlük veya rabdomiyoliz/miyoglobüriinin eşlik ettiğı tekrarlayan güçsüzlük atakları, en belirgin semptomlardır. Yirmi yaşındaki erkek hasta, yoğun egzersiz veya uzun süren açlık ile ortaya çıkan belirgin güçsüzlük atakları ile hastaneye başvurmuştur. Hasta, zaman zaman, özellikle ataklar sırasında, idrar renginin koyulaştığını belirtmektedir. Kan üre nitrojeni, kreatinin, kreatin fosfokinaz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyleri yüksek bulunmuştur. Atak sonrasında, yüksek olan enzim değerleri normal seviyeye inmiştir. Metabolik miyopati düşünülerek kas biyopsisi yapılmıştır. Nötral lipid globüllerinin normalden fazla olduğu görülmüştür. Klinikopatolojik değerlendirmenin ardından olguya lipid depo miyopatisi tanısı konmuştur. Lipid metabolizması bozukluklarının çizgili kas dokusuna etkisi değışkendir. Kas dokusunda lipid birikimi olmaması, hastada lipid metabolizması bozukluğu olasılığını dışlamak için yeterli değıldir. Bu hastalığın, rabdomiyoliz/mi-

yoglobüriinin tetiklediğı akut böbrek yetmezliğı şeklinde kendini gösterebileceğı akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek yetmezliğı, lipid depo miyopatisi, metabolik miyopati, miyoglobüri

## Summary

**Lipid storage myopathy with repetitive acute renal failure related to myoglobinuria attacks: case report**

Lipid storage myopathies are a heterogeneous group of diseases that are caused by the defect of an enzyme at any level of lipid metabolism and transmitted genetically. The main symptoms are hypotonia and convulsions in the newborn, and progressive repetitive weakness attacks with progressive proximal weakness or myoglobinuria/rhabdomyolysis in adults. A twenty-year-old male patient admitted to the hospital with prominent weakness attacks triggered with prolonged starvation or intense exercise. In patient's own expression his urine was sometimes very dark, especially during the attacks. Blood urea nitrogen, creatinine, creatine phosphokinase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels were high. Elevated enzymes decreased to normal levels after the attack. A muscle biopsy was performed with a probable diagnosis of metabolic myopathy. Neutral lipid globules were detected to be accumulated much more than normal. The patient was diagnosed to have lipid storage myopathy after clinicopathologic evaluation. Effects of lipid metabolism disorders are variable on striated muscle tissue. Lack of lipid accumulation in muscle tissue is not enough to exclude disorders of lipid

metabolism. It should be kept in mind that this disease may present as acute renal failure triggered by rhabdomyolysis/myoglobinuria.

**Key words:** Renal failure, lipid storage myopathy, metabolic myopathy, myoglobinuria

## Giriş

Lipid depo miyopatileri, lipid metabolizması yolağının herhangi bir düzeyindeki bir enzimin yokluğu ya da işlevsel olarak hasarlı olmaları sonucunda ortaya çıkar. Somatik hücrelerin hemen tümü enerji kaynağı olarak yağ asitlerini kullanır. Ancak çizgili kas dokusu, enerji ihtiyacının çoğunu yağ asitlerinden sağladığından, bu grup hastalıklarda ilk etkilenen sistemlerden biri lökomotor sistemdir. Egzersizin erken dönemlerinde, kanda ve kas dokusunda glikojen deposu halinde bulunan glikoz tüketilir (ilk 30-45 dk). İlerleyen dönemlerde ise enerji kaynağı olarak yağ asitleri kullanılır (1).

Lipid metabolizmasında tanımlanmış 14 enzim defekti bulunmaktadır (2). Farklı enzim defektleriyle ortaya çıkan lipid metabolizması bozukluklarının klinik seyirleri de genellikle heterojendir. Çocukluk çağında hipotoni ve konvülsiyonlar ile seyreden lipid depo hastalıkları, erişkin

\* GATA Patoloji AD

\*\* GATA Nefroloji BD

\*\*\*GATA Nöroloji AD

Ayrı basım isteğı: Dr. Bülent Kurt, GATA Patoloji AD, Etilik-06018, Ankara  
E-mail: bkurt\_md@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 02.11.2005

Kabul tarihi: 17.11.2006

hastalarda çoğunlukla ilerleyici proksimal güçsüzlük veya yoğun egzersiz ve uzun süren açlıkla ortaya çıkan, rabdomiyoliz/miyoglobininin eşlik ettiği tekrarlayan güçsüzlük atakları şeklinde iki farklı tablo ile karşımıza çıkmaktadır (2). Rabdomiyoliz/miyoglobininüri atakları ile seyreden 2. grubu oluşturan hastalar daha az sıklıkla olmakla birlikte akut böbrek yetmezliği komplikasyonu ile de hastaneye başvurabilmektedir.

Bu makalede, akut böbrek yetmezliği nedeni ile geçmişte çeşitli defalar hemodiyaliz uygulandığı öğrenilen bir olgu tartışılmıştır.

### Olgu Sunumu

Yirmi yaşında erkek hasta, halsizlik, baş dönmesi, bacaklarda ağrı ve idrar renginde koyulaşma nedeniyle Erzurum Asker Hastanesine başvurmuştur. Üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde yükselme saptanması ve geçmişte böbrek yetmezliği tanısı olması üzerine, hasta GATA Nefroloji Bilim Dalına sevk edilmiştir. Şikayetlerinin 5 yıl önce yan ağrısı ve idrar miktarında azalma şeklinde başladığını belirten hastaya, böbrek yetmezliği tanısı ile defalarca hemodiyaliz uygulandığı öğrenilmiştir. Bir süre hemodiyaliz tedavisi gördükten sonra böbrek fonksiyonlarının düzeldiğini belirten hasta, dönem dönem kas ağrıları ve güçsüzlüğü ataklarının olduğunu, bu atakların yorucu bedensel etkinlik ve uzun süren açlık ile başladığını, özellikle bu güçsüzlük atakları sırasında idrar renginin koyulaştığını ifade etmektedir. Benzer bulguların 2 kız kardeş ve teyzesinde de bulunması dikkat çekmiştir.

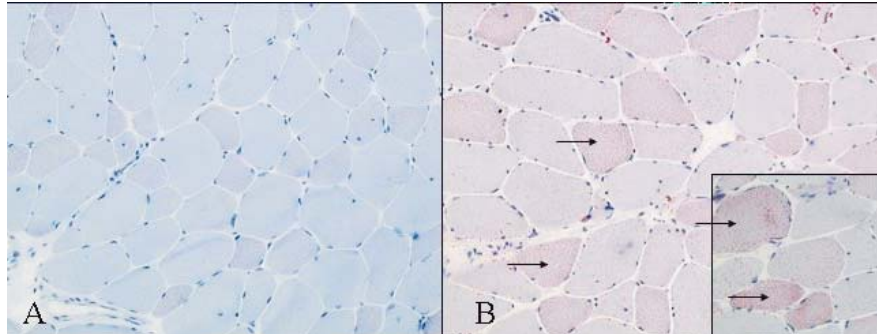
İlk fizik muayenede, arteriyel kan basıncı 130/90 mm/Hg, vuru 70/dk ve düzenli, ateş 36.3 °C, üst ve alt ekstremite kaslarında palpasyonla hassasiyet ve sol radyal aktif arteriyovenöz fistül saptanmıştır. Nörolojik

muayenede ekstremitelerde proksimallerinde güçsüzlük saptanan hastanın diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvar incelemelerinde, nefroloji kliniğine yatmadan önceki kreatinin 2.23 mg/dl, AST 673 U/L, ALT 707 U/L, LDH 2947 U/L ve CPK 3122 U/L olarak görülmüştür. İlk yatışında üre 53 mg/dl, kreatinin 1.8 mg/dl, ürik asid 8.8 mg/dl, AST 25 U/L, ALT 72 U/L, LDH 731 U/L, CPK 3005 U/L olarak bulunmuştur. Serum potasyum seviyesi 4 mEq/L'dir (normali 3.5-5.5 mEq/L). İdrar tetkinde dansite 1010 g/L olarak saptanmış olup, protein çıkışı izlenmemiştir. Tam kan, kan şekeri, albumin ve TSH değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Miyoglobininüri araştırılmış ancak biyokimyasal olarak gösterilememiştir. HbsAg ve anti-HBs negatiftir. EMG incelemesi miyopati ile uyumlu bulgular şeklinde rapor

(SDH) ve nikotin adenin dinükleotid tetrazolium redüktaz (NADH) yöntemleri ile boyanmıştır. Morfolojik incelemede HE ve mGT boyalı preparatlarda, kas liflerinde hafif yuvarlaklaşma ve çap farkı görülmüştür. Nekroz, miyofagositoz veya rejenerasyon sürecinde kas lifi izlenmemiştir. Endomisiyal/perimisiyal inflamatuvar hücre infiltrasyonu veya bağ dokusu artışı görülmemiştir. Kesitlerdeki en çarpıcı özellik ORO boyalı preparatlarda nötral lipid globüllerinin normale göre sayıca artmış ve irileşmiş olmasıdır (Şekil 1a ve 1b). PAS, SDH ve NADH boyaları normal olarak değerlendirilmiştir.

Bu klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularla olguya "lipid depo miyopatisi" tanısı konmuştur. Hastanede yattığı süre içinde, kreatinin, AST, ALT ve CPK değerleri tedrici olarak azalarak normal sınırlara gerilemiştir.



Şekil 1a. normal, 1b. artmış lipid globülleri (oil red O, x100)

edilmiştir. Yukarıda belirtilen klinik ve laboratuvar incelemelerin sonucunda rabdomiyoliz-miyoglobininüri atakları ile seyreden bir metabolik miyopati düşünülerek kas biyopsisi yapılmıştır.

Örnek, tespit edilmeden, soğutulmuş izopentan içinde, sıvı azota daldırılarak dondurulmuştur. Donmuş doku örneğinden kriyotom ile elde edilen 8 mm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eozin (HE), modifiye Gomori Trikrom (mGT), Oil Red O (ORO), "periodic acid-schiff" (PAS), süksinik dehidrogenaz

### Tartışma

Lipid metabolizması bozukluklarının insanda hastalık oluşturabileceği, ilk defa 1970 yılında bildirilmiştir. Açlık ve egzersizle gelen kramp ve miyoglobininüri tanımlayan ikiz kız kardeşlerden alınan kas biyopsilerinde lipid birikimi gösterilmiştir (1). Daha sonra ataklar halinde kas ağrıları, pigmentüri ve zaman zaman da renal yetmezlik tablosu ile gelen 23 yaşındaki erkek hastada, karnitin palmitoil transferaz eksikliği tanımlanmıştır (1). Günümüzde, lipid katabolizmasında yer

alan enzimlerden 14'üne ilişkin tanımlanmış defekt bulunmaktadır (2).

Lipid metabolizması bozuklukları, yenidoğan döneminde bulgu verirse, çoğunlukla hipotoni ve konvülsiyon şeklinde kendini göstermektedir. İleri yaşlarda ise, hastalar 2 ayrı klinik tablo ile hekime başvururlar: 1-progresif proksimal güçsüzlük, 2-yoğun egzersiz ve uzun süren açlıkla gelen miyoglobüri ile birlikte olan tekrarlayan güçsüzlük atakları. İleri yaş grubunda bahsedilen bu iki ana klinik tablonun birincisine daha çok karnitin eksikliği (3,4) ve karnitin/açıl karnitin translokaz defekti; ikincisine ise karnitin palmitoil transferaz 2 (KPT 2) (5), çok uzun zincirli açıl koA dehidrogenaz veya üç fonksiyonlu enzim defektinin neden olduğu düşünülmektedir (2). Bu hastalarda zaman zaman görülen renal fonksiyon bozukluğuna da bu miyoglobüri atakları neden olmaktadır (6). Bu makalede sunulan olgu, 5 yıldan bu yana, özellikle açlık ve uzun süreli egzersizlerin ardından gelen güçsüzlük, kramp ve idrar rengi koyuluğu tanımlanmaktadır. Bu klinik tablo ile olguda öncelikle KPT enzim eksikliği düşünülmüştür. Ancak, biyokimyasal veya genetik doğrulama yapılamamıştır.

Kas biyopsisinde belirgin lipid birikimi görülmüştür. Ancak, lipid metabolizması bozukluklarında, ışık mikroskobu ile yapılan incelemede, nötral lipid globüllerinin sayısı ve/veya büyüklüğünün artmış olarak görülebileceği gibi kas dokusunun tamamen normal olabileceği de bilinmektedir (1). Kas liflerinde lipid birikimine yol açtığı gösterilmiş hastalıkların en bilineni "karnitin eksikliği"dir. Başta KPT eksikliği olmak üzere, lipid katabolizmasında görevli bazı enzim defektleri biyokimyasal ve genetik olarak gösterilmiş olmasına rağmen, bu hastalara ait çizgili kas dokusunun morfolojisinin normal

olduğu görülmüştür (2). Dolayısıyla, çizgili kas dokusunda lipid birikimi olmaması, olguda lipid metabolizması bozukluğu bulunmadığı anlamına gelmemektedir.

Çizgili kas dokusunda lipid birikimine sadece lipid metabolizması bozuklukları yol açmamaktadır. Mitokondriyal miyopatiler (7), iske mi (8), açlık, ilaçlar ve steroid alınma bağı gelişen akut quadriplejik miyopatilerde lipid globülleri artmış olarak görülebilir (1). Werding Hofmann hastalığında da çizgili kas dokusunda nedeni açıklanamayan belirgin lipid birikimi tanımlanmıştır (9). Özellikle valproik asidin lipid birikimine neden olduğu kesin olarak bilinmektedir (10,11). Mitokondriyal miyopatilerde de, "ragged red fibre"larda lipid globülleri artmış olarak görülmektedir. Bunun nedeni işlevsel açıdan bozuk olan mitokondriyal yağ asitlerini kullanamamalarıdır. Hasta iske mi etiyojisi veya ilaç/steroid kullanımını açısından sorgulanmış, ancak lipid birikimini açıklayabilecek bir neden saptanamamıştır. mGT boyalı liflerde RRF olmaması ve SDH ile artmış aktivite gösteren lif bulunmaması mitokondriyal miyopatileri dışlamıştır.

Lipid metabolizması bozukluklarının, yenidoğan döneminde öncelikle hipotoni ve konvülsiyon, daha ileri yaşlarda ise egzersiz intoleransı ve miyoglobüri atakları ile kendini gösterdiği bilinmektedir. Tekrarlayan miyoglobüriye bağlı tübüler zedelenme ve böbrek yetmezliği tablosu, altında yatan lipid metabolizması bozukluğunu maskeleyebilmektedir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güçsüzlük, egzersiz intoleransı ve CPK yüksekliği gibi metabolik miyopati düşündürcek bulguların varlığında kas biyopsisi yapılması yarar sağlayabilir.

Hafif derecede yağ birikimi izlenen olgularda, birikimin gerçekten bir lipid metabolizması bozukluğuna

mi, yoksa dış etkenlere mi bağlı geliştiğini sadece morfolojik değerlendirme yaparak anlamak güçtür. Belki, nicel patoloji yöntemleri kullanılarak elde edilen kantitatif veriler, spesifik biyokimyasal incelemelerle karşılaştırılarak, belli hastalıklar için daha kesin tanı kriterleri oluşturulabilir. Şu an için, lipid depo miyopatisi tanısı koymak, kas biyopsisi ve iyi klinikopatolojik korelasyon gerektirmektedir. Az görülmeleri, kolaylıkla gözden kaçırılmalarına neden olabilmektedir. Rabdomiyoliz ve egzersiz intoleransı tanımlayan bir hasta mutlaka lipid depo miyopatileri yönünden de araştırılmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Carpenter S. Pathology of Skeletal Muscle. New York: Oxford University Press, 2001: 448-453.
2. Di Donato S. Defects of fatty acids metabolism. In Karpati G (ed). Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Disease. 2nd ed. Vol 2. Lavrence: Allen Press, Inc., 2002: 189-201.
3. Pons R, Carrozzo R, Tein I, et al. Deficient muscle carnitine transport in primary carnitine deficiency. *Pediatr Res* 1997; 42: 583-587.
4. Vielhaber S, Feistner H, Weis J, et al. Primary carnitine deficiency: adult onset lipid storage myopathy with a mild clinical course. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 919-924.
5. Sciacco M, Prella A, Fagioli G, et al. A case of CPT deficiency, homoplasmic mtDNA mutation and ragged red fibers at muscle biopsy. *J Neurol Sci* 2005; 239: 21-24.
6. Cwik VA. Disorders of lipid metabolism in skeletal muscle. *Neurol Clin* 2000; 18: 167-184.
7. Vockley J, Whiteman DA. Defects of mitochondrial beta-oxidation: a growing group of disorders. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 235-246.
8. Ochs M, Fehrenbach H, Richter J. Occurrence of lipid bodies in canine type II pneumocytes during hypothermic lung ischemia. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 277: 287-297.
9. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis* 1996; 3: 97-110.
10. Melegh B, Trombitas K. Valproate treatment induces lipid globule accumulation with ultrastructural abnormalities of mitochondria in skeletal muscle. *Neuropediatrics* 1997; 28: 257-261.
11. Becker CM, Harris RA. Influence of valproic acid on hepatic carbohydrate and lipid metabolism. *Arch Biochem Biophys* 1983; 223: 381-392.