

STEINER TİP MUSKULER DİSTROFİDEKİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİN ELEKTRON MİKROSKOBİK YÖNDEN İNCELENMESİ

THE ELECTRON MICROSCOPIC EXAMINATION OF STRUCTURAL CHANGES IN STEINER TYPE MUSCULAR DYSTROPHY

Dr.Deniz ERDOĞAN, Dr.Candan ÖZOĞUL, Dr.Sadık DEMİRSOY*, Dr.Türkiz GÜRSEL*

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı* Anabilim Dalları,
Ankara, Türkiye
Gazi Tıp Dergisi 3 : 63-67, 1992

ÖZET : Ptozis, katarakt ve generalize adale atrofi ile başvuran 8 yaşında bir kız hastada muskuler distrofi düşünülmüş, tanıyı desteklemek amacıyla gastrocnemius kasından alınan doku örneklerinin elektron mikroskopik bulguları sunulmuştur. Kas hücrelerinde kaybolan miyofibrillerin yerinde dejenere olmuş sarkoplazmik elementler gözlemlendi. Kasılma birimi olan sarkomer yapısında ve enine bandlaşmada bozulmalar gözlemlendi. Ayrıca mitokondriyonların Z bandına koşut olarak dizildiği ve silindirik şeklini aldığı gözlemlendi. Muskuler distrofiye özgü miyofibrillerde merkezi olarak başlayan dejenerasyon da belirgindi. Bu olguda periferden merkeze göç etmekte olan hücre çekirdekleri gözlemlendi ve çekirdek membranları invaginasyonlar göstermekteydi. Bu klinik ve ultrastrüktürel bulgular kongenital muskuler distrofi ile uyumlu idi.

Anahtar Kelimeler : Muskuler Distrofi, Ultrastrüktür, Elektron Mikroskop.

SUMMARY : Ultrastructural changes in the gastrocnemius muscle of an eight year - old girl with congenital muscular dystrophy presenting with ptosis, cataract and generalized muscle atrophy were examined under electron microscope. In the muscle cells, degenerated sarcoplasmic elements were seen to be replacing the disappearing myofibers. The structure of sarcomer and cross-striations were impaired. The mitochondria were parallel to the Z band and cylindrical in shape. Central degeneration in specific myofibers of muscular dystrophy was also observed. It was noticed that the cell nuclei, showing invaginations at their membrans, were migrating centripedally. These clinical and ultrastructural findings were consistent with congenital muscular dystrophy of Steiner type.

Key Words : Muscular Dystrophy, Ultrastructure, Electron Microscopy.

Muskuler distrofiler kas hastalıklarının bilinen bir grubudur. Progresif, primer, genetik olarak belirlenen tipleri tanımlanmıştır (Catron, 1989) ve bu hastalıkta kas fibrili atrofisini yine kas fibrillerinin hipertrofisi izler (Chandrosoma, 1991). Muskuler distrofilerde hücre içi enzimler ile protein eksikliklerinin kas metabolizmasını bozduğu ileri sürülmektedir (Aykan, 1990).

Bu olguda hastanın gastrocnemius kasından alınan doku örnekleri ışık ve elektron mikroskopik incelemeler için 1mm³ büyüklüğünde parçalara ayrılarak 1/15 M fosfat tamponlu % 2,5 glutaraldehit (PH : 7,4) solüsyonunda oda ısısında tespit edildi. Daha sonra fosfat tamponuyla yıkanarak 1/15M fosfat tamponlu % 1'lik osmium tetroksit 0-4 C'de ikinci kez tespit edildiler.

Tespit işleminden sonra tekrar fosfat tampo-
nuyla yıkanan doku parçaları etil alkol serilerinden
geçirilerek sudan kurtarıldı. Sudan kurtarılan doku
parçaları eşit oranlarda DDSA ve Araldyt CY 212
den oluşan birinci karışım gömme materyaline
alındılar. Bu karışımında bir gece bırakıldılar. Yakla-
şık 19-20 saat sonunda doku parçaları eşit oranlar-
daki DDSA, Araldyt CY 212 içinde % 2 oranında
BDMA içeren ikinci karışıma alındılar. Dokular bu
karışımında önce iki saat oda ısısında, sonra iki saat
40 C lik etüvde bırakıldı. Daha sonra içinde aynı
gömme materyali bulunan 00 lık jelatin kapsüllere
gömüldüler.

Polimerizasyon işlemi 40 C'lik etüvde 24 saat,
60 C'lik etüvde 48 saat bırakılarak yapıldı.

Elde edilen bloklardan alınan yarı ince kesitler
ışık mikroskopik tanı için toluidin blue ile boyanıp
fotomikroskopta incelenerek resimlendirildi. İnce
kesitler ise önce kurşun sitrat ile daha sonra uranil
asetat ile boyandılar. Carl Zeiss EM 9S2 elektronik
mikroskopunda incelenerek resimlendirildiler.

OLGU SUNUMU

A.B. 8 yaşında bir kız hasta 15 gündür devam et-
mekte olan ateş, kusma, karın ağrısı, mide bulantısı
ve ishal yakınmaları nedeni ile Fakültemiz Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına baş vurdu.
Servise yatırılan hastanın geceleri yükselen ateşi,
nazolabial oluklarda silinme, göz kapaklarında pi-
tozis, üst ekstremit mite distal kaslarında belirgin,
bacak kaslarında ise hafif atrofi, zayıf sesle konuş-
ma, mezokardiak odakta II/VI den sistolik üfürüm
vardı.

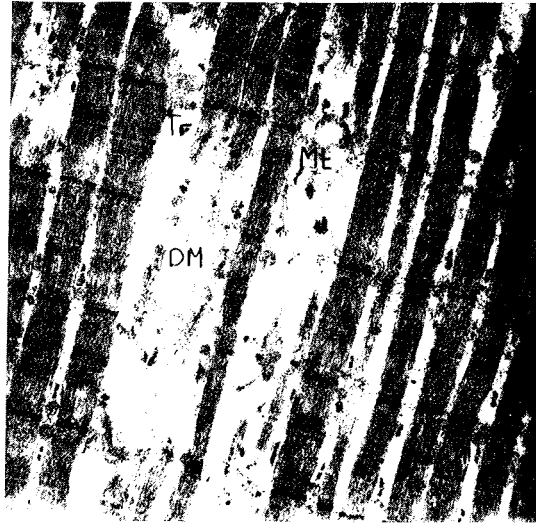
EKG sinde sağ aks, sağ hipertrofi mevcuttu. Ya-
pılan tetkiklerde CPK yüksek (437 IU/L), paratifo
BO : 1/400, BH : 1/200 bulundu. EMG si muskuler
distrofi ile uyumlu. Anne ve babası birinci dere-
ceden akraba olan hastanın mental retarde ve aralık-
lı sarılığı olan kardeşi var.

BULGULAR

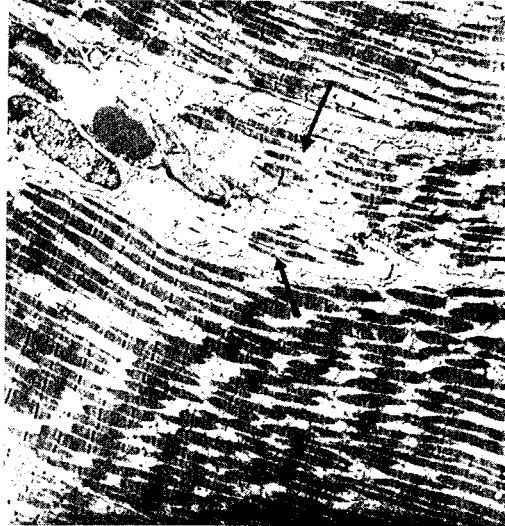
Muskuler distrofi kasta, kas hücrelerine ait
myofibril yapısında bozulma gözlemlendi. Ayrıca mi-
tokondriyon ve triad yapısında belirgin bir dejene-
rasyon saptandı (Resim 1).

Bazı kas liflerinde myofibriller yapının neredey-
se tümünden silindiği ve bunların yerini dejenere ol-
muş alanların aldığı belirlendi (Resim 2).

İnce yapı düzeyinde kasılma birimi olan sarko-
mer yapısında ve kasın enine bandlarında bozulma



Resim - 1 : Yerini büyük oranda dejenere olmuş sarkoplazmik
elementlere bırakmış myofibriller yapı (DM), dejenere olmuş
mitokondriyon (Mt) ve triad yapısı (Tr) gözlenmekte X9000.



Resim - 2 : Muskuler distrofidan bir başka resim. İki kas hücre-
sinde çok ilerlemiş bir dejenerasyon, myofibriller yerini tama-
men dejenere alanlara bırakmış (oklar). X3600

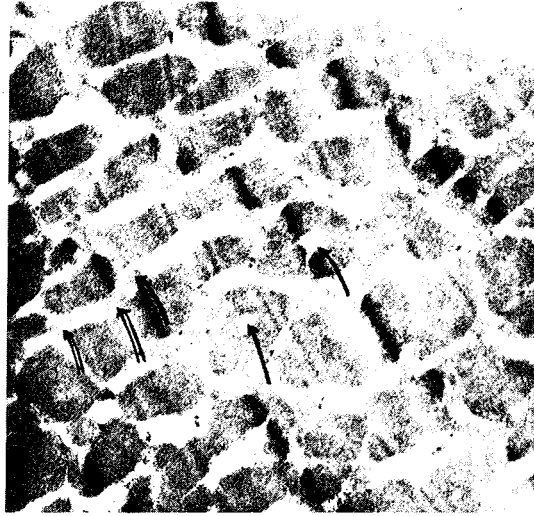
gözlemlendi (Resim 3).

Ayrıca vakamızdan elde edilen doku örnekler-
inde mitokondriyonlar normal yerlerinden farklı
olarak kasın uzunlamasına eksenine dik, Z bandına
paralel olarak yerleşmiş ve şekilsel değişime uğra-
mış olarak gözlemlendi. Mitokondriyonlar oldukça bü-
yük, silindirik biçimindeydi (Resim 4).

Olgumuzda progresif muskuler distrofi de ve
tüm myopatilerde gözlenen, miyofibrillerde mer-
kezi olarak başlayan dejenerasyon da ayırdedildi.
Ayrıca dejenerasyona koşut mitokondriyon sayı-
sında artma gözlemlendi (Resim 5).



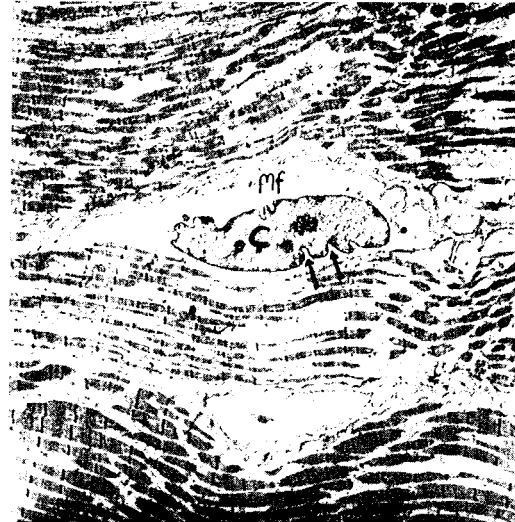
Resim - 3 : Sarkoplazmada organize myofibrillerden yoksun bölgeler (oklar), mitokondriyonlarda organizasyon bozukluğu (Mt), myofibriler bandlaşmada bozulma görülmekte (Çift oklar). X9000



Resim - 5 : Muskuler distrofinin önemli özelliklerinden biri olan myofibrillerde merkezi olarak başlayan dejenerasyon (oklar), aynı zamanda dejenerasyon ile birlikte mitokondriyonların sayısında artma gözlemlendi (çift oklar) X17000.



Resim - 4 : Bu fotoğrafta hücreler arası alanda bağ doku artışı gözlemlendi (BD) ve mitokondriyonlar kas hücresinin uzunlamasına eksenine dik, Z bantı bölgesine paralel olarak yerleşmiş, ayrıca silindirik şekilde izlenmekte (Mt) X9000.



Resim - 6 : Bu fotoğrafta çekirdek hücre zarından merkeze göç etmeye başlamış durumda izlendi (Ç) ve hücre içinde dejenerasyon sonucu kalan tek bir myofibril yapısı gözlenmekte (Mf). Ayrıca çekirdek yüzeyinde beliren invaginasyonlar da dikkati çekmekte (oklar) X3600.

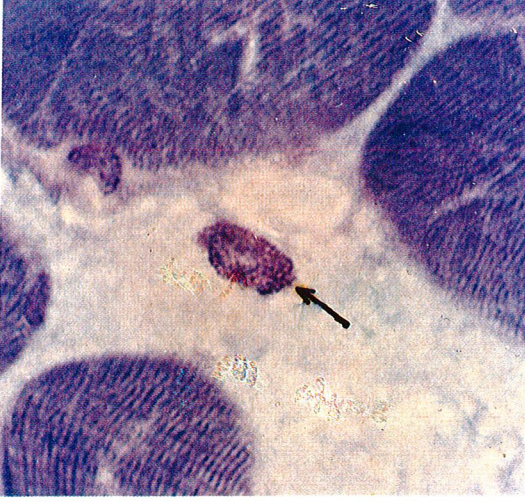
Yine muskuler distrofinin önemli özelliklerinden biri olan kas hücre çekirdeğinde hücrenin merkezine doğru göç tam olarak belirlenememle birlikte bazı çekirdeklerin hücre zarından daha derine doğru hareketleri ayırdediliyordu. Ayrıca çekirdek yüzeyinde derin invaginasyonlar gözlemlendi (Resim 6).

Distrofik kasta bağ doku artışına paralel olarak artan bağ doku hücrelerinden özellikle mast hücrelerinin varlığı da saptandı (Resim 7).

TARTIŞMA

Muskuler distrofilerde en belirgin histolojik özellik kas hücreleri arasında çok sayıda bağ doku hücresi içeren büyük bağ dokusu alanlarıdır. Kas hücrelerinin nekrozu bunların yerlerini fagositlerin almasıyla sonuçlanır ve bunlar da oluşan hücre artıklarını temizlerler (Kirkey ve ark. 1988). Bu olguda da hücreler arasında ki alanda artan bir bağ dokusu gözlemlendi.

Bu olguda da myofibrillerin dejenerasyonu ve buna paralel bu alanlarda dejenerasyon sarkoplazmik



Resim - 7 : Kas hücreleri arasında artan bağ doku alanlarda bir mast hücresi gözlenmekte (ok) X1000.

elemanların artışı saptanmıştır.

Çok ilerlemiş olgularda tüm myofibriller kaybolduğu zaman kas hücrelerini tanımak zordur. Hücre içi tamamen fibrotik doku ile dolar (Thorn ve ark. 1977).

Bu olguda bazı distrofik kas liflerinde myofibriller yapının hemen hemen yok denecek kadar bozulmuş olduğu ve böyle bölgelerde dejenerasyon sarıplazmik elemanların artışı belirlendi.

Muskuler distrofi tanısının önemli özelliklerinden biri de Z bandı sisteminde merkezi bölgelerde sınırlı disorganizasyonun varlığıdır. Ayrıca Z bandı yırtılması söz konusudur (Alue ve ark. 1964; Peyronnard ve ark. 1982).

Bizim olgumuzun elektronmikroskopik incelenmesinde de kasılma birimi olan sarkomer yapısında ve enine bandlaşmada bozulmalar belirlendi.

Land JM ve ark (1981), mitokondriyal miyopati hastalarda yaptıkları incelemede mitokondriyonların sayısında, özellikle fibrillerin uç kısmında önemli artış olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca bu mitokondriyonların oldukça iri anormal şekilli olduklarını bildirmişlerdir.

Bu olguda da elde edilen ince yapı düzeyindeki fotoğraflarda mitokondriyonlar normal yerlerinden farklı olarak Z bandına paralel olarak dizilmişti. Ayrıca mitokondriyon yapısında şekilsel değişim gözlemlendi. Bu mitokondriyonlar çoğunlukla silindirik şekildedir.

Miyopatilerde kas hücrelerinde fibril nekrozunu rejenerasyon izler. Aynı zamanda merkezi miyofibriller dejenerasyon söz konusudur (Goto ve ark. 1990). Myofibrillerde "Central Core" da denilen bu dejenerasyon enzim aktivitesinin azalması sonucu ortaya çıkar. Genellikle myofibrillerin merkezinde tek ve açık renkli boyanan alanlardır (Kisane, 1990).

Bu çalışmada da myofibrillerin bazılarında merkezi başlayan dejenerasyon olayı belirgin olarak saptandı.

Kas distrofisinde myofilamanların azalmasına paralel olarak çekirdek artışı olur (Thorn ve ark. 1977). Bunlar, hücre merkezinde yerleşmişlerdir ve yüzeylerinde invaginasyonlar gözlenir (Alue ve ark. 1964; Harriman, 1984).

Bizim olgumuzda da, periferden hücre merkezine doğru göç etmekte olan çekirdekler gözlenmiştir. Böyle çekirdeklerin zarları, içe doğru invaginasyonlar yapmıştı.

Distrofik kasların, en belirgin özelliklerinden birinin fibriller arasında beliren büyük dejenerasyon alanları olduğu daha önce belirtilmişti. Bu interstitiel alanda fibroblast, histiyosit, plazmosit, mastositler yer alır (Kirkeby ve ark. 1988). Genellikle normal kas yapısında mast hücresi gözlenmezken biz olgumuzda kas lifleri arasında bağ doku alanında mast hücresi görüldü. Bu hücre sitoplazmasında çok sayıda koyu boyanmış granüller içeriyordu.

Sonuç olarak bu olguda, muskular distrofinin kas hücresinde oluşturduğu bilinen yapısal değişiklikler, elektron mikroskopik olarak ta saptandı ve görüntülendi. Kanımızca böyle olgularda kesin tanıya varabilmek için bulguların değerlendirilmesinde elektron mikroskopundan yararlanmak artık bir zorunluluk halini almıştır.

Yazışma Adresi :

Dr.Deniz ERDOĞAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Morfoloji Anabilim Dalı
Beşevler
06510 ANKARA - TÜRKİYE
Tel : 4 - 212 81 28 / 409

KAYNAKLAR

1. Alue FP, Afifi AK : Ultrastructure of muscle in myotonic dystrophy. *Am J Pathol* 45 (2) : 221-231, 1964
2. Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, İnce Ü (Çeviri; Andersen WAD) : Kısa patoloji Nobel Kitabevi 3 : 882-884, 1990
3. Chandrasoma P, Taylor CR : *Concise Pathology. A large medical book, Practice-hall International Inc* 961-964, 1991
4. Cotran SR, Kumar V : *Robbins Pathologic Basis of Disease, WB. Saunders Company, Philadelphia* 1367-1368, 1989
5. Goto Y, Komiyama A, Tanabe Y, Katafuchi Y, Othaki E, Nonaka I : Myopathy in Marinesco - Sjogren syndrome : An ultrastructure study, *Acta Neurapathol, Berl* 80 (2) : 123-128, 1990
6. Harriman DGF : *Greenfields neuropathology, Fourth Ed (Adams HJ. Ed.). Printed in Great Britain by Butler and Tanner Ltd. Frome and London.* 1984, pp. 1026-1054
7. Kirkeby S, Mikkelsen H : Macrophages and mast cell in dystrophic masseter muscle : A light and electron microscopic study. *Br J Exp Path* 69 : 597-603, 1988
8. Kissane JM : *Andersen's Pathology. Ninth Ed TCV. Mosby Company Toronto* 2 : 2109-2112, 1990
9. Land JM, Hockaday JM, Hughes JT, Ross BD : Childhood mitochondrial myopathy with ophthalmologia. *Journal of Neurological Sciences* 51 : 371-382, 1981
10. Peyronnard JM, Charron L, Nincovic S : Type 1 Fiber atrophy and internal nuclei. *Arch Neurol* 80 : 520-524, 1982
11. Thorn GW, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Peterkof RG : *Harrison's principles of internal medicine. Eight Ed (Internal student edition. Mc. Graw Hill, Kogakusha LTD).* 1977, pp. 327-329