

# KARDİYAK TUTULUMLU PROGRESİF MUSKÜLER DİSTROFİ: BİR OLGU SUNUMU

## Cardiac dysfunction with progressive muscular dystrophy: A case report

Mete K. GÜLMEN<sup>1</sup>, Nursel Gamsız BİLGİN<sup>2</sup>, Necmi ÇEKİN<sup>1</sup>, Behnan ALPER<sup>1</sup>, Ahmet HİLAL<sup>1</sup>

Gülmen MK, Bilgin N.G, Çekin N, Alper B, Hilal A. Kardiyak tutulumlu progresif musküler distrofi: Bir olgu sunumu. Adli Tıp Bülteni, 2004; 9 (2): 51-54.

### ÖZET

Ani beklenmedik ölüm nedenlerinin ülkelerin ulaştığı sağlık hizmetlerinin kalitesi ve yaygınlığına bağlı olarak çeşitlilik gösterdiği belirtilmektedir. Progresif Musküler Distrofi olgusu ani beklenmedik şüpheli ölüme ilginç bir örnek oluşturması nedeni ile sunulmak istendi. Adana Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi Başkanlığına gönderilen ölü muayene ve otopsi tutanağında, evinde ölmesi üzerine savcılığa haber verildiği ve Devlet Hastanesi morgunda otopsi yapıldığı, dış muayenesinde ve organların makroskopik incelenmesinde özellik tespit edilmediği histopatolojik ve toksikolojik inceleme için örneklerin alındığı kayıtlıdır. Çukurova Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında yapılan histopatolojik değerlendirilmesinde; kalp kasında Duchenne tipi Musküler Distrofi ile uyumlu myokardial bulgular saptandı. Olguda Progresif Musküler Distrofi (PMD) seyri sırasında ortaya çıkabilen kardiyak tutulum ölüm nedeni olarak kabul edildi. Anabilim dalında ilk kez saptanan PMD olgusu adli tıp çalışanlarının dikkatini çekmek amacıyla kaynaklar ışığında tartışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Progresif Musküler Distrofi, Ani ölüm, Adli patoloji, Otopsi.

### SUMMARY

The cause in sudden postmortem mostly differs in various countries in relation to the quality and range of health care systems. We wanted to present a Progressive Muscular Dystrophy case in which we had diagnostic problems.

From the death examination and autopsy files, which were sent to Morgue Department of Adana Branch of the Forensic

Medicine Council, it is learned that the prosecutor was informed for the case who died at home and the autopsy was performed at the State Hospital Morgue. As no special finding was detected by the external examination of the body and macroscopic examination of the organs, samples were obtained for the histopathologic and toxicologic evaluation. Myocardial signs consistent with the Duchene Muscular dystrophy were detected by the histopathologic examination of the myocardial sections that performed in the Çukurova University Medical Faculty Hospital Departments of Forensic Medicine. For this case, cardiac involvement that occurred in the clinical course of the progressive muscular dystrophy was accepted as the death cause. In this report, a case of progressive muscular dystrophy, the first case that was detected by the Çukurova University Medical Faculty Hospital Departments of Forensic Medicine was discussed in the light of the references for the interest of forensic medicine members.

**Key words:** Progressive Muscular Dystrophy, Sudden death, Forensic Pathology, Autopsy.

### GİRİŞ

Doğal nedenlere bağlı ani ölümler adli tıp günlük uğraşısında, bu alanda çalışanlar için ölüm nedeninin belirlenmesinde zorluklara neden olabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ani ölümü; semptomların ortaya çıkışından itibaren ilk 24 saat içinde meydana gelen ölümler olarak tanımlamaktadır. Ani ölümler hiçbir bulgu ve/veya belirti vermeden ortaya çıkabildiği gibi

1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD.
2. Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Adli Tıp AD.

Geliş tarihi: 05.11.2004 Düzeltme tarihi: 10.03.2005 Kabul tarihi: 02.05.2005

bilinen bir kronik hastalığın terminal döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Hemen tüm hastalıklar ani ölüme neden olmakla birlikte kardiyovasküler patolojilerin daha sık, Musküler Distrofilerin ise daha nadir neden olduğu bilinmektedir (1-5).

Distrofi “yetersiz beslenme” anlamına gelmekte olup 19.yy sonundan itibaren tanınmaya başlamış ve günümüze dek farklı özelliklerde bir çok tipi tanımlanmıştır. Hastalığın genel özelliklerinin çocukluk çağı veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıktığı, kardiyak semptomların yavaş yavaş kötüleşen musküler zayıflık olduğu belirtilmektedir (3-6).

Dört gruba ayrılan Progresif Musküler Distrofiler (PMD) içinde en sık görüleninin Duchenne tipi olduğu, hastalığın X-R kalıtım ile aktarıldığı, X kromozomun kısa kolunda gen mutasyonu bulunduğu klasik bilgilerimiz arasında yer almaktadır. Hastalığın hemen yalnız erkekleri tuttuğu, doğumdan sonra kas güçsüzlüğü şeklinde izlendiği, güçsüzlüğün önce pelvis kaslarında başladığı, sonra omuz kaslarına ilerlediği, uyluk kaslarında izlenen psödohipertrofinin ise hastalığın karakteristik özelliği olduğu bilinmektedir (4,7-9).

Hastalığın temel mekanizması; tüm vücut kaslarında distrofin kaybı ve distrofin ile ilişkili glikoproteinlerin (43DAG, 156 DAG) dramatik azalması ile açıklanmaktadır. Distrofin kaybının ise hastalığı belirleyen patolojilerin ortaya çıkmasına neden olmakta, nöronal hücre iskeletinin etkilenmesine bağlı santral sinir sistemi lezyonlarının ve entelektüel bozuklukların ortaya çıkması örnek olarak verilmektedir. Ayrıca çizgili kaslarda ve kalp kasındaki güç kaybı ise yağ ve fibröz doku infiltrasyonuna bağlı olarak gelişmekte, psödohipertrofi paradoksal olarak karşımıza çıkabilmektedir (6,8-10).

Ölüm genellikle solunum kaslarını tutulmasına bağlı solunum yetmezliği, labil taşikardi ve/veya kardiyak aritmiler sonucu meydana gelmektedir. Hastalığın tanısı EMG ve kas biyopsileri ile konulmaktadır (11-14).

Ani beklenmedik ölüme yol açan PMD olgusunun ilginç olması nedeniyle sunulmak istendi. Ölümün PMD'nin kardiyak tutulumu sonucu meydana gelmesi ve olguda çizgili kas örneği alınmaması nedeniyle kalp tutulumu tartışıldı. Ayrıca ani beklenmedik şüpheli ölümlerde; adli tahkikat, dış muayene, otopsi ve laboratuvar incelemelerinin ölüm nedenini ortaya koymadaki öneminin bir kez daha vurgulanması amaçlandı.

## OLGU

Ölü muayene ve otopsi tutanağında; 15 yaşında erkek çocuğun, şüpheli ölümü nedeniyle Savcılığa haber verildiği, cesedin Devlet Hastanesi morguna kaldırıldığı, otopsinin yapıldığı, dış muayene ve organların makroskopik histopatolojik değerlendirilmesinde özellik tespit edilmediği, alınan kan ve organ örneklerinin histopatolojik toksikolojik incelemesi için Adana Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesine gönderildiği kayıtlıdır.

Çocuğun yakınlarından alınan anamnezde; altı-yedi yaşlarından itibaren semptom vermeye başlayan kas rahatsızlığı olduğu, doktorlar tarafından PMD tanısını konulduğu, bu rahatsızlığının ilerlediği, hareket etme yeteneğinin tamamen kaybolduğu öğrenildi. Gönderilen kan, organ örneklerinde yapılan toksikolojik incelemede herhangi bir toksik madde bulunmadığı öğrenildi.

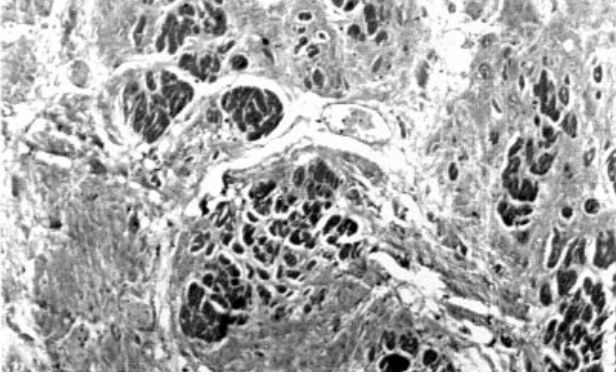
Organların histopatolojik incelemesinde; kalp kasının değerlendirilmesi amacı ile rutin Hematoksilin+Eosin (H+E) boyasının yanı sıra Periyodik Asid Schiff (PAS), Van Giesson, Mason Trikrom ve Gomory'nin gümüşleme yöntemi retikulum özel histokimyasal boyaları uygulandı. Tüm preparatlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Endomizyal konnektif doku artışı, myokardiyal fibrillerde rejenerasyon ve geniş alanlarda dejenerasyon izlendi (Resim 1,2,3). Ayrıca Avidin-Biotin Kompleks (ABC, Dako Pat, Poliklonal “Antimouse, Antigoat, Antirabbit” Universal Kit) yöntemi ile uygulanan Anti-Distrofin (Biogenex, Super Sensitive Monoklonal Mouse Anti Distrofin Primer Antibody, Dy4 “AM243-5M) immünoenzimatik yönteminde myokardiyal fibrillerde belirgin distrofin kaybı tespit edildi.

Elde edilen bulgular sonucunda olgu, PMD'nin kardiyak tutulumu olarak değerlendirildi. Histopatolojik özellikleri nedeniyle PMD'nin Duchenne tipi ile uyumlu olabileceği düşünüldü.

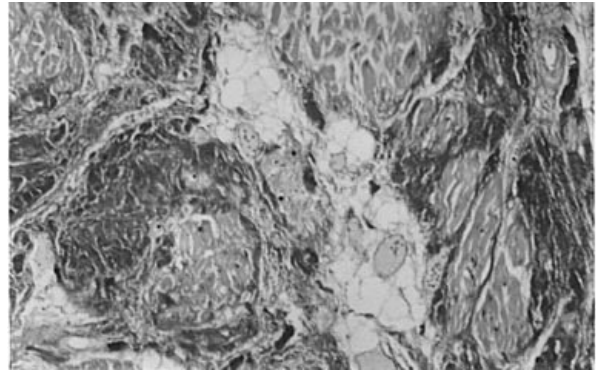
Ölümün; PMD'nin kalp tutulumu sonucunda ortaya çıkan kalp yetmezliğine bağlı meydana geldiği belirtildi.

## TARTIŞMA

Ölüm nedenlerinin, özellikle doğal nedenlere bağlı olarak gelişen ani beklenmedik ölümlerin, ülkelere göre değişkenlik gösterdiği, o ülkede sağlık hizmetlerinin kalitesi yaygınlığı, toplumun sosyo-kültürel ve ekonomik yapısı ile ilintili olduğu bilinmektedir. Çoğu kez sağlık hizmetlerindeki bu özellikler nedeniyle adli olgu olarak



Resim 1. Myokardiyal lifler arasında izlenen endomizyal konnektif doku artışı, H+Ex75.



Resim 2. Myokardiyal lifler arasında izlenen endomizyal konnektif doku artışı, Van Gieson x75.

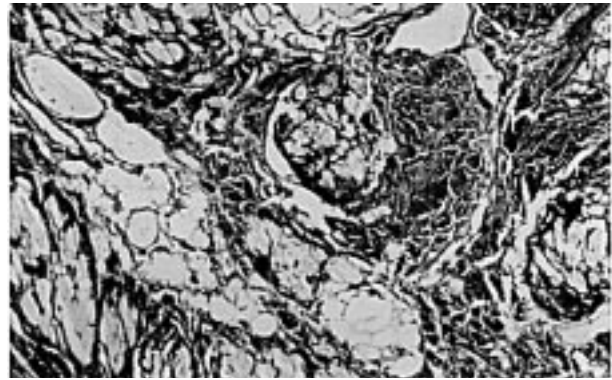
karşımıza çıkan ani ölümlerde ölüm nedeninin ve mekanizmasının açıklanabilmesi zor olmaktadır. Ani ölümlerde doğru tanıya ulaşılmasında, adli tahkikat, yakınlarından elde edilen öykü, varsa klinik muayene bulguları ve postmortem laboratuvar değerlendirmeleri önem taşımaktadır. Yalnızca otopsi bulguları ile histopatolojik ve toksikolojik inceleme sonuçları doğru tanıya ulaşılmasında yeterli olmayabilmektedir (1,5,7,15).

PMD'lerde, özellikle Duchenne tipi olgularda myokard kasındaki patolojinin en sık lateral duvarda bulunduğu, bununda otopsi sırasında görüldüğü bilinmektedir (3). Bizim olgumuzda otopsi bir başka merkezde yapılmış olup Anabilim Dalına sadece histopatolojik incelemeler yapabilmek için organ örnekleri gönderilmiştir. Olgunun dosyasında otopsi sırasında saptanan bulgular yazılmış olmakla birlikte böyle bir değerlendirmenin bulunmadığı görüldü. Olgunun özelliğine göre otopsi ve örnek alma tekniğinde değişikliklerin olabildiği bilinmektedir(2,5,7,16).

Bu nedenle öncelikle klinik bilgileri içeren bir dosya ve aileden öykü, otopside olgu özelliğine göre histopatolojik inceleme için örnek alınması gerektiği kanısındayız. Örneğin bu olguda bir çizgili kas örneği alınmamış olması tanıya sadece kalp kasının incelenmesi ile varılmak istenmesi zorluklara neden oldu. Kalp kası tutulumunun söz konusu olmadığı, bir benzer olguda, çizgili kas örneği alınmaması durumunda tanıya gidilemeyeceği açıktır.

PMD olgularında iskelet ve kalp kası örneklerinde tercihen dondurulmuş veya %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonunda tespit edilen doku örneğinde immünoenzimatik yöntemler ile değerlendirme özellikle Duchenne Musküler Distrofi peptidi (DMD peptidi) doğru tanıya ulaşılmasını sağlamaktadır (6,9,10,17).

Ülkemiz koşullarında dondurulmuş doku saklanma-



Resim 3. Myokardiyal lifler arasında izlenen endomizyal konnektif doku artışı, Gomory Retikulum x75.

sında zorlukların olduğu, ancak %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonunun hazırlanabildiği ve örneklerin bu solüsyon içerisinde tespit edilerek ilgili merkezlere iletilebileceği kanısındayız.

Olgumuzda H+E rutin boyasının yanı sıra uygulanan PAS, Van Gieson, Mason Trikom histokimyasal boyaları ve ABC immünoenzimatik yöntemi ile uygulanan Anti-Distrofin monoklonal antikorunu doğru tanıya ulaşılması amacıyla kullanılmıştır. Becker tipi PMD'de (18) kalp tulumun nadir olması, Emery-Dreifuss Musküler Distrofilerinin (10) ise ilk semptomların adölesan dönemde ortaya çıkması ve Anti-Distrofin monoklonal antikorunda izlenen boyama özelliği nedeni ile Duchenne tipi PMD olarak yorumlandı (3-5).

Duchenne tipi PMD de kardiyak tulumla bağlı ortaya çıkan ani genç ölüm olgusun çoğu kez öykülerini bilemediğimiz ani ölüm olgularına ışık tuttuğu ve iskemik kalp hastalıkları dışında, çeşitli hastalıkların kardiyak tulumlarını yada yansımalarının ölümüne yol açabileceğinin göz önünde tutulması gerektiğini vurguladığı ve adli tıp uğraşanlarına yardımcı olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Knight B. Unexpected and Expected Death From Natural Causes. In: Knight B. Eds. Simpson's Forensic Medicine, 10th Ed. London, Sdynded, Auckland, 1991:166-171.
2. Hirsch CS, Zumwatt RE. Forensic Pathology. In: Damjonov I, Linder J. Eds. Anderson Pathology, Mosby Company, Boston, Philedelphia, London, Tokyo, New York, 1996;80-83.
3. Heffner RR, Schochet SS. Skletal muscle in Anderson's Pathology. Eds. Damjonov I, Linden J. 10th. Mosby Co, St. Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Naples, Newyork, 1996;2:2622-2666.
4. De Girolami U, Anthony DC, Frosch MP. Peripheral nevre and skletal muscle in Robbins Pathologic Basis of disease. Eds. Cotran, Kumar, Robbins. 5th. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1994; 1273-1294.
5. Hirsch CS. Forensic pathology and the autopsy. Arch Pathol Lab Med. 1984;108:484-9.
6. Grigg LE, Chan W, Mond HG, Vohra JK, Downey WF. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy: clinical, electrophysiologic and pathologic features. J Am Coll Cardiol. 1985;6(1):254-6.
7. Zhu X, Wheeler MT, Hadhazy M, Lam MY, McNally EM. Cardiomyopathy is independent of skeletal muscle disease in muscular dystrophy. FA-SEB J. 2002;16(9):1096-8.
8. Yanagisawa A, Miyagawa M, Yotsukura M, Tsuya T, Shirato C, Ishihara T, Aoyagi T, Ishikawa K. The prevalence and prognostic significance of arrhythmias in Duchenne type muscular dystrophy. Am Heart J. 1992;124(5):1244-50.
9. Bejjani B, Finn P, Milunsky A, Amos J. The value of deletion analysis for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy (DMD). Clin Genet. 1991;39(4):245-52.
10. Yorifuji H, Tadano Y, Tsuchiya Y, Ogawa M, Goto K, Umetani A, Asaka Y, Arahata K. Emerin, deficiency of which causes Emery-Dreifuss muscular dystrophy, is localized at the inner nuclear membrane. Neurogenetics. 1997 Sep;1(2):135-40.
11. Rakocevic-Stojanovic V, Grujic M, Seferovic P, Lavrnic D, Pavlovic S, Neskovic V, Romac S, Apostolski S. Myotonic dystrophy and cardiac disorders. Panminerva Med. 2000;42(4):257-61.
12. Yotsukura M, Yamamoto A, Kajiwara T, Nishimura T, Sakata K, Ishihara T, Ishikawa K. QT dispersion in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. Am Heart J. 1999;137 (4):672-7.
13. Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. Curr Opin Cardiol. 1997;12(3):329-43.
14. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermaec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. Neuromuscul Disord. 1993; 3(3):201-6.
15. Di Maio RJ, Di Maio VJM. Natural Death as viewed by the medical examiner: A review of 1000 consecutive autopsies of individuals dying of natural disease. J Forensic Sciences JFSCAS, 1991;36:17-24.
16. Ludwig J. Current methods of autopsy practice. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1972:1-9.
17. Arahata K, Ishiura S, Ishiguro T, Tsukahara T, Suhara Y, Eguchi Y. Immunostaining if skletal and cardiac muscle surface membrane with antibody against Duchenne Muscular Dysrophy pepide. Nature, 1998;333:860-863.
18. Saiot M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. Am Hearth J, 1996;132:642-647.

## İletişim:

Yrd.Doç.Dr.Nursel Gamsız Bilgin  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Adli Tıp Anabilim Dalı 33079 MERSİN  
Fax: 324 3374305  
Tlf: 324 3374300-1037  
e-mail: nurselbilgin@yahoo.com