

KAS KARNİTİN EKSİKLİĞİ TANIMLANAN BİR VAKA (KARNİTİN MİYOPATİSİ)

Dr. Kuvılcım GÜCÜYENER, Dr. Haluk TOPALOĞLU, Dr. Kalbiye YALAZ, Dr. Melda ÇAĞLAR, Dr. Gülay NURLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Ünitesi, ANKARA

Türk Nöroşirji Dergisi 1 : 206-208, 1990

ÖZET : Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal zardan transportu için gerekli bir kofaktördür. Karnitin eksikliği klasik olarak miyopatik veya sistemik form olarak ayrılır. Miyopatik form proksimal kaslarda zayıflık, düşük kas karnitin düzeyi ve kas lifleri arasında lipid damlacıklarının gösterilmesi ile karakterizedir. Sistemik eksiklikte ise; serum, karaciğer ve kas karnitininde azalma, tekrarlayan hepatik ensefalopati atakları görülür. Bunların dışında ara formlar da tanımlanmıştır. Bu çalışmada kas karnitin eksikliği olan ve medikal tedaviye cevap veren 4 1/2 yaşında bir kız hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler : Kas karnitin eksikliği, lipid miyopatisi, proksimal kas güçsüzlüğü

SUMMARY : Carnitine is an essential cofactor in the transfer of long-chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane. Classically a systemic and a myopathic form of carnitine deficiency are recognized. Myopathic form is manifested by proximal weakness, low muscle carnitine concentration, and lipid vacuoles in muscle biopsy. Systemic form is characterized by recurrent attacks of hepatic encephalopathy and low blood, muscle and hepatic carnitine concentrations. However some intermediate form are also defined. We present a 4 1/2 year old girl with muscle carnitine deficiency who responded well to medical therapy.

Key Words : Muscle carnitine deficiency-lipid myopathy-proximal muscle weakness

GİRİŞ

Karnitin uzun zincirli serbest yağ asitlerinin mitokondriyal zardan transportu için gerekli olan bir kuarterner amindir. Mitokondri içinde 8 oksidasyona uğrayarak krebs siklusu ve respiratuvar zincir için önemli enerji kaynağını oluşturur (3). Karnitin eksikliği klâsik olarak miyopatik veya sistemik form olarak ayrılır. Miyopatik form proksimal ve gövde kaslarında güçsüzlük ve kas lifleri arasında lipid damlacıklarının varlığı ve düşük kas karnitin düzeyi ile karakterizedir (). Sistemik karnitin eksikliğinde ise; serum karaciğer ve kas karnitin düzeyleri azalmıştır, kas güçsüzlüğü, tekrarlayan ağır hepatik ensefalopati atakları görülür. Tablo ilerlerse fataldir (6,12). Bunların dışında ara formlar da tanımlanmıştır (15).

Bu çalışmada 4 1/2 yaşında kas karnitin eksikliği olan, kas biyopsi materyalinde distrofik değişikliği saptanıp L-karnitin ve prednizolon tedavisine cevap veren bir olgu sunulmuştur.

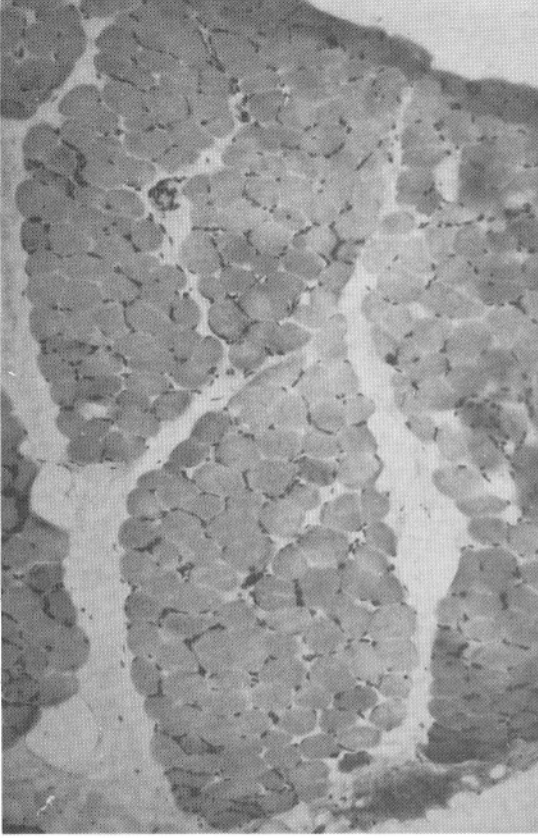
OLGU SUNUMU

4 1/2 yaşında kız hasta ilk kez 6 ay önce başlayıp giderek artan kas güçsüzlüğü yakınması ile görüldü. Öz ve soy geçmişinden; miyadında, komplikasyonsuz 3200 gram ağırlığında doğduğu, anne babasının akraba olmadığı diğer iki kardeşinin normal olduğu, 12 aylık yürüyüp 2 9/12 yaşında üç tekerlekli bisiklette bindiği öğrenildi. Dört yaşına kadar bir yakınması olmayan hastanın semptomları ilk kez merdiven

çıkarken yorulma ve ördekvari yürüme olarak başlamış ve altı ay içinde giderek kötüleşerek yürüme potansiyeli kaybolmuş.

Fizik incelemesinde zayıf görünümde olan hastanın boyu ve kilosu 25 inci persentilde, beş çevresi 30 uncu persentilde idi. Üst ve alt ekstremitelerinde yaygın proksimal kas güçsüzlüğü vardı. Gower's arazi müsbet idi. Tendon refleksleri azalmış olmakla birlikte alınıyor, hasta bir miktar hipotonik olmasına rağmen yardımla bir iki adım yürüyebiliyordu. Duyu muayenesi normaldi. Diğer sistemleri saptanan dektrokardi ve situs inversus totalis dışında normaldi.

Laboratuvar bulguları: Hemoglobin, beyaz küre, periferik yayma serum elektrolitleri, glukoz, kan üre nitrojeni, kreatinin, kalsiyum, fosfor, ürik asit, kolesterol, bilirubin, eritrosit sedimentasyon hızı, antinükleer antikorlar, lateks fiksasyon, T₃, T₄, demir ve demir bağlama kapasitesi, protein elektroforezi, serum karnitin düzeyi, akciğer ön arka grafisi, akciğer kapasitesi, EKG,ekokardiografi (dektrokardi dışında) normal sınırlar içinde bulundu. Kreatin fosfokinaz değeri 837 U/L (N 191) idi. EMG miyopatik bulundu, gastrokiniemus kasından alınan biyopsi materyalinde orta derecede miyopatik değişiklikler, liflerde yuvarlaklaşma, endomisyal bağ dokusunda artış, yer yer santral nukleuslar, kas liflerinde, nekrotik bölgeler (Şekil : 1) ve Oil Red O (ORO) boyasında tip I liflerde lipid damlacıkları gösterildi (Şekil : 2). Kas karnitin düzeyi azalmıştı. 6.7 nanomole/mg (n=19.3+4.8).



Şekil 1 : Kas biyopsisi, gastrocnemius. Liflerin yuvarlaklaşması, endo ve perimysial bağ dokusu artışı ve fokal dejeneratif odaklar. HEX 200.



Şekil 2 : Kas biyopsisi, gastrocnemius. Bazı liflerde artmış yağ damlacıkları. OROX 400.

Hasta başlanan 100 mg/kg/gün L-karnitin ve 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisine yavaş olmakla birlikte oldukça iyi cevap verdi ve tedavinin dördüncü ayında yeniden yürümeye başladı. Halen idame karnitin ve 0.5 mg/kg/alterne gün steroid almakta, bir miktar proksimal kas güçsüzlüğü, hipotonisite ve ördükvari yürüme dışında başka bir şikayet tanımlanmamaktadır.

TARTIŞMA

Kas karnitin eksikliği ile giden lipid depo miyopatilerinde muskuler distrofi vakalarına benzer şekilde daha çok proksimal kaslarda belirgin olan kas güçsüzlüğü vardır (9,10,12-17). Bazı vakalarda faringeal ve yüz kasları tutulmuştur, birlikte görülen kardiyomiyopati nedeni ile kaybedilen bazı vakalar tanımlanmıştır(11). Semptomlar genellikle geç çocukluk veya adolesanda başlar ancak erişkin yaşa kadar bulgu vermeyen vakalar da bildirilmiştir (7,12). Hastalığın otozomal resessif bir geçişi olduğu ileri sürülmekle birlikte pek çok sporadik vaka bildirilmiştir (8,15).

Kas biyopsisi ile tanı konan hastalarda hafif derecede vakuoler miyopati gösterilmiştir. Kas lifleri içinde lipid damlacıkları ile dolu bir çok küçük vakuoller Oil Red O, Sudan Black B, veya Nile Blue sulfat boyaları ile frozen preparatlarında gösterilir. Tip I kas lifleri tip II liflere oranla normalde daha fazla nötral lipid içerdiği için daha fazla lipid depolanması gösterilmiştir. Internal nukleuslar, kas liflerinin yapısal değişiklikleri, endomisyel bağ dokusunda artış yer yer dejenerasyon gösteren kas lifleri de gösterilmiştir (1). Her ne kadar kas karnitin eksikliği nadir bir hastalıkta da bu metabolik miyopatinin tek tedavi edilebilir miyopati olması tüm kas biyopsilerine Oil Red O yobasının rutin uygulanması için yeterli gerekçedir (1,10,15,16). Uzun zincirli yağ asitlerinden fakir diyet, steroid ve oral L-karnitin tedavisi ile eğer hastalık çok ağır değilse ilerlemenin durduğu hatta kuvvet azlığının belli oranda geri döndüğü bilinmektedir. Bir kısım hastalar oral karnitine cevap vermezlerken (11,17), bazı hastalarda steroid ve karnitin kombinasyonuna cevap alınır (14,15). Karnitine cevap alınamayan hasta grubunda, kas homojenatlarında eklenen

karnitinin bozuk olan yağ asidi oksidasyonunu düzeltmediği gösterilerek, kas içinde karnitin transportunun bozuk olduğu ileri sürülmüştür (9). Bu nedenle kas karnitin eksikliği genetik olarak en az iki farklı formdadır (17) Bizim vakamızda, tedaviye başlamadan önce kas karnitininin düşük olduğu gösterilmiştir.

Karnitin miyopatisinde bugüne kadar kesin bir biyokimyasal defekt gösterilememiştir. Kas homojenatlarına kas karnitini eklenmesine rağmen karnitin transportunun düzeltilememesi, intramitokondriyal B oksidasyonunda bir bozukluk sonucudur (4). Ancak intramitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda rol alan pek çok enzimin olması bu proteinlerin saflaştırılması ve tanınması için yöntemlerin geliştirilmesine yönelik araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. Oral karnitin tedavisine bağlı olarak kas karnitin miktarındaki artış her zaman klinik düzeltme ile korelasyon gösteremeyebilir (11). Bunun aksine ilk tanımlanan sistemik karnitin eksikliği vakasında ise oral tedavi klinik iyileşme ile sonuçlanmış ancak kas karnitininde artış gösterilmemiştir (3). Riboflavin tedavisine cevap alınan bir karnitin eksikliği vakasının tanımlanmış olması (5), bazı hastaların propranolol tedavisinden fayda görmeleri (13) bu antitenin çok değişik varyasyonlarının olabileceğini düşündürmektedir.

Kas lifleri içinde artmış lipid damlaları uzun süren açlık iskemi veya anoksi (14) mitokondriyal miyopatiler (1,7) ve polimiyosit gibi bir çok hastalıkta gösterilmiştir. Oil Red O boyası bir tarama metodu olarak yapılan tüm kas biyopsilerinde özellikle de akiz kas kuvvetsizliği şikayeti ile gelenlerde kullanılmalı, kolaylıkla gözden kaçabilecek olan karnitin eksikliği vakalarının tedavi şansları riske atılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barth PG, Scholte HR, Bendon JA et al: An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 62:327-355, 1983
2. Bradley WG, Jenkison N, Park DC, et al: A myopathy associated with lipid storage. *J Neurol Sci* 16:137-154, 1972
3. Bremer J: Carnitine-metabolism and function. *Physiol Rev* 63:1420-1480, 1983
4. Carrol JE, Brooke NH, Villadiego A, et al: Dysrophic lipid myopathy in two sisters. *Arch Neurol* 43:128-131, 1986
5. Carol JE, Shomate JB, Brooke MH, et al: Riboflavin responsive lipid myopathy and carnitine deficiency. *Neurology* 31:1557-1559, 1981
6. Cornelio F, Dibonatos, Feluchetti D, et al: Fatal cases of lipid storage myopathy with carnitine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psych* 40:170-178, 1977
7. Di Donato S, Cornelio F, Balestrino MR, et al: Mitochondria lipidglycogen myopathy, hyperlactacidemia and carnitine deficiency. *Neurology* 28:110-1116, 1978
8. Di Donato S, Rimoldi M, Cornelio F et al: Evidence for autosomal recessive inheritance in systemic carnitine deficiency. *Ann Neurol* 11:190-192, 1982
9. Engel AG, Angelini C: Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy. *Science* 179:899-902, 1973
10. Engel AG, Seihert RG: Lipid storage myopathy response to prednisone. *Arch Neurol* 27:174-181, 1972
11. Hart ZH, Change CH, Dimauro S, et al.: Muscle carnitine deficiency and fatal cardiomyopathy. *Neurology* 28:147-151, 1978
12. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al: The syndrome of systemic carnitine deficiency. *Neurology* 25:16-24, 1975
13. Martyn C, Jellinek EH, Webb JN: Lipid storage myopathy successful treatment with propranolol. *Brit Med J* 282:1997-1999, 1981
14. Samat HB: *Muscle Pathology and Histochemistry*. Chicago: ASCP Press, 1983, pp 73-76
15. Shahar E, Brand N, Shapira Y, et al: Familial carnitine deficiency: further evidence for autosomal recessive transmission with variable expression. *J Neurol Neurosurg Psych* 51:298-300, 1988
16. Waber IJ, Valle D, Neill C, et al: Carnitine deficiency preseting as familial cardiomyopathy: A treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr* 101:700-705, 1982
17. Willner JH, Dimauro S, Eastwood A, et al: Muscle carnitine deficiency: Genetic heterogeneity. *J Neurol Sci* 41:235-246, 1979

Yazışma Adresi : Kıvılcım GÜCÜYENER
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Nöroloji Ünitesi ANKARA