

Tiroid Orbitopatiye Bağlı Üst Göz Kapağı Retraksiyonunda M. Levator Palpebra Superioris'in Histopatolojisi

HISTOPATHOLOGY OF M. LEVATOR PALPEBRAE SUPERIORIS IN THYROID-RELATED UPPER EYELID RETRACTION

Dr.Gölge ACAROĞLU,^a Dr.Pergin ATİLLA,^b Dr.Sevda MÜFTÜOĞLU,^b Dr.Şule GÖKA,^a Dr.Orhan ZİLELİOĞLU,^c Dr.Esin FIRAT^d

^aSSK Göz Hastalıkları Merkezi, ^c2. Göz Kliniği, ^d1.Göz Kliniği,
^bHistoloji–Embriyoloji AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Tiroid orbitopatiye bağlı üst göz kapağı retraksiyonunun patogenezi konusunda ip uçları aramak üzere, M. Levator Palpebra Superioris'te (levator kasında) oluşan histopatolojik yapı değişikliklerini incelemek.

Gereç ve Yöntemler: Üst kapak retraksiyonunun düzeltilmesi amacıyla cerrahi uygulanan inflamatuvar olarak inaktif evredeki altı tiroid orbitopati olgusundan alınan levator kası örnekleri Hematoksilin-Eozin, Verhoeff-van Gieson ve Mallory-Azan ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Histopatolojik bulgular, aynı amaçla ameliyat edilen travma sekeli olgunun bulguları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Histopatolojik kesitlerde değişik oranlarda atrofi gösteren çizgili kas liflerinin, yoğun bir endomysium ile sarılı olduğu izlendi. Kas demetlerinin kollajen fibrillerden zengin fibröz bir bağ dokusu içinde yer aldığı ve bol miktarda yağ dokusu ile infiltre olduğu görüldü. Yapılan özel boyamada, fibröz bağ dokusu içindeki elastik fibrillerin azalmış olduğu görüldü. Öte yandan travmatik olgunun çizgili kas demetlerinde normal çap ve yapı, ayrıca bol miktarda kollajen içeren fibröz bağ dokusuna karşın minimal yağ dokusu infiltrasyonu gözlemlendi.

Sonuç: Tiroid orbitopatiye bağlı üst kapak retraksiyonunda fibrozis ve bağ dokusu elastisitesinin azalması ile birlikte, levator kasında yağ infiltrasyonu, kas liflerinde atrofi ve endomysial hipertrofi olduğu saptandı. Bu bulguların her birinin kapak retraksiyonunun patogenezinde rolü olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Üst kapak retraksiyonu, tiroid orbitopati, m. levator palpebra superioris, histopatoloji

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2004, 13:124-128

Summary

Objective: To histopathologically examine M. Levator Palpebrae Superioris (levator muscle) in thyroid-related upper lid retraction in order to collect some evidence of pathogenesis.

Material and Methods: Six samples of levator muscle were obtained from patients undergoing surgery for thyroid-related upper lid retraction. Specimens were stained with Haematoxylin Eosin, Verhoeff-van Gieson and Mallory-Azan, and observed under light microscope. Results were compared with the specimen obtained from a patient operated for post-traumatic upper lid retraction.

Results: Striated muscle fibers were infiltrated by fatty tissue. These fibers were surrounded by thick endomysium and showed varying degrees of atrophy. Bundles of muscle fibers were in a dense fibrotic connective tissue, mostly devoid of elastic fibers. The post-traumatic case demonstrated a collagen-rich connective tissue, and normal striated muscle fiber structure with only minimal fat infiltration.

Conclusion: Fibrosis, decreased elasticity of the connective tissue, fatty infiltration of the levator muscle, along with atrophy and endomysial hypertrophy of the muscle fibers may each play a role in the pathogenesis of thyroid-related upper lid retraction.

Key Words: Upper lid retraction, thyroid orbitopathy, m. levator palpebrae superioris, histopathology

Üst göz kapağı retraksiyonu (ÜKR), tiroid orbitopatinin (TO) sık rastlanan bir klinik bulgusudur (1). Bu bulgunun tek başına tiroid disfonksiyonuna eşlik etmesi TO tanısını kuvvetle düşündürür ve çoğu zaman tiroid fonksiyonlarının

düzelmesini takiben kaybolur (2). Ancak, üst rektus-levator kompleksinin inflamasyonu, aşırı egzoftalmus veya asimetrik alt rektus kası restriksiyonu ÜKR'nun kalıcı olmasına yol açabilir (3). Bu nedenle ötiroidi sağlandıktan sonra hala

ÜKR bulunuyorsa, kapağa yönelik cerrahi düşünülmeden önce bu nedenler ortadan kaldırılmalıdır. Cerrahi olarak düzeltilmesi gereken ÜKR, teorik olarak kapak retraktörleri ve bunlar arasındaki bağ dokusu sisteminin fibrozisine bağlı olduğu düşünülen geç dönem ÜKR'dur.

Bu durumun cerrahi olarak düzeltilmesi, üst kapağın yeterli miktarda zayıflatılarak normal seviyeye indirilmesine dayanır. Bu çalışmada, üst kapak retraktörleri (M. Levator Palpebra Superioris aponözü ve M. Supratarsalis = Müller Kası) geriltilerek yapılan cerrahi düzeltme sırasında alınan levator kası örnekleri incelendi. Histopatolojik olarak gözlenen değişiklikler etyopatogeneze yönelik olarak yorumlanmaya çalışıldı.

Gereç ve Yöntemler

Ötiroidinin sağlanması ve inflamatuvar bulguların tamamen gerilemiş olmasına rağmen en az 6 aydır ÜKR'nun değişmeden bulunması klinik olarak fibrotik devreye işaret ettiğinden, hastalara cerrahi müdahale yapılmıştı. Altı hastadan, ameliyat sırasında aponözün proksimalinden, levator kasından örnekler alındı. Ayrıca, künt travma sonrası geç evrede oluşan ÜKR nedeniyle aynı operasyonun uygulandığı bir olgu, skatrisiel ÜKR örneği olarak TO olguları ile karşılaştırıldı.

Işık mikroskobu incelemesi için alınan doku örnekleri % 10'luk nötral formalin solüsyonu içinde 72 saat tespit edildiler. Daha sonra solüsyondan çıkarılan dokular yıkanarak dereceli etil alkol serilerinden geçirilip sudan arındılar (dehidratasyon). Ksilolde şeffaflaştırıldıktan sonra parafine gömüldüler. Kesitler, 5 mikron kalınlığında alınıp Hematoksilin-Eozin (HE), elastik fibriller için Verhoeff - van Gieson ve kollajen fibriller için Mallory-Azan ile boyandılar (4). Hazırlanan boyanmış kesitler Olympus-BH2 ışık mikroskobu (Olympus, Tokyo, Japonya) ile incelendikten sonra fotoğrafları çekildi.

Bulgular

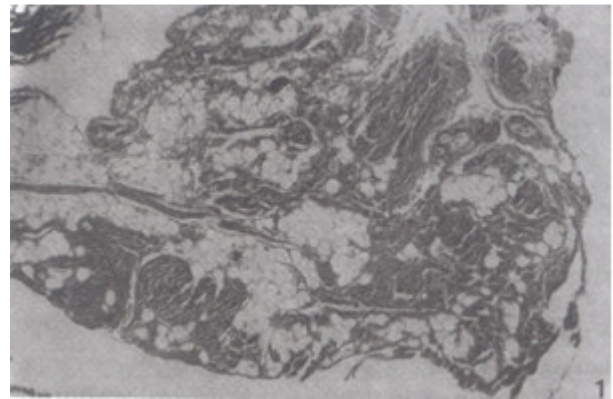
TO hastalarının hematoksilin-eozin ile boyalı doku örneklerinde yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu yoktu. Kollajen fibrillerden zengin fibröz bir bağ dokusu içinde gruplar halinde dağılmış olarak kas demetleri seçildi. Kas demetlerini

oluşturan kas liflerinin etrafında ve fibröz bağ dokusu içinde yaygın olarak bol yağ hücresi izlendi (Resim 1). Belirgin olarak gerek kas dokusu ve çevresindeki bağ dokusunda, gerekse yağ dokusu içinde tüm dokuda yaygın geniş lümenli ve kan ile dolu çok sayıda kan damarı dikkati çekti. TO'li hastalarda kas fasiküllerinin farklı çaplardaki kas liflerinden oluştuğu görüldü. İrili ufaklı çaplarda görülen kas liflerinden büyük çaplı olanları daha az sayıda idi. Atrofik olarak değerlendirilen küçük çaplı kas liflerinin çoğunluğu oluşturduğu görüldü. Bu kas fasiküllerindeki küçük çaplı atrofik kas tellerinin birkaç normal kas hücresi ile birlikte artmış endomisiyum ile sarılı oldukları gözlemlendi (Resim 2).

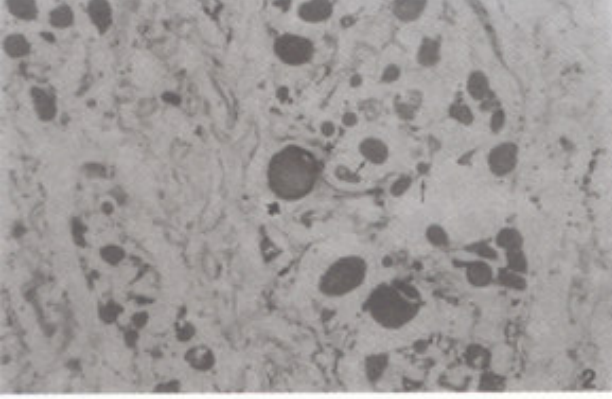
Aynı doku kesitlerinin kollajen fibrillere yönelik olarak yapılan Mallory-Azan boyamalarında kollajen fibrillerin belirgin olarak kas fibrilleri etrafında ve yağ hücrelerinin arasında yoğunlaştığı gözlemlendi (Resim 3).

Bağ dokusundaki elastik lifleri özgün olarak siyah renge boyayan Verhoeff - van Gieson boyaması ile elastik fibrillerin ise normale oranla daha azalmış olarak dağılım gösterdikleri görüldü. (Resim 4).

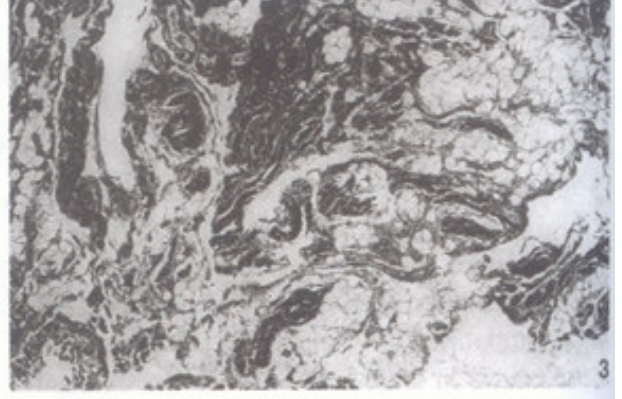
Eski travmaya bağlı ÜKR olduğu düşünülen olgunun hematoksilin-eozin ile boyanmış doku örnekleri ise normal histolojik görünüm veren ve normal çapta kas hücrelerinden oluşmuş, birbirleriyle bağlantılı kas dokusu içerdiği, az sayıda yağ



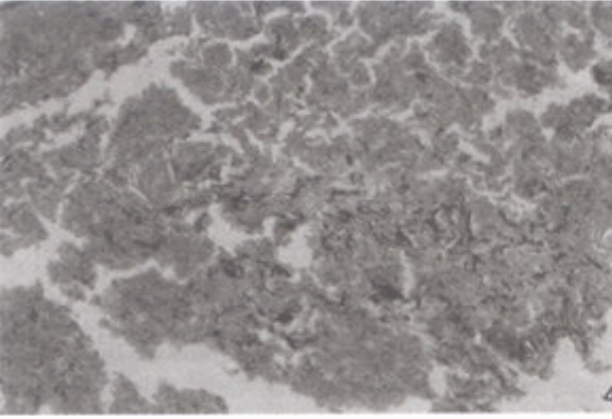
Resim 1. TO olgusunun ışık mikrogramında; yaygın olarak yağ hücreleri ile infiltre kas fasikülleri, vasküler yapılar ve yoğun bağ dokusu izlenmektedir (HE, X 4).



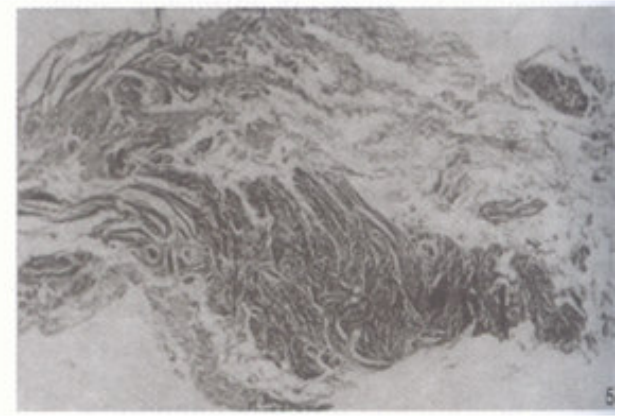
Resim 2. TO olgusundan alınan daha büyük büyütmede irili ufaklı birbirinden farklı çaplardaki kas hücrelerinin enine kesitleri görülmektedir (HE, X 20). Normal çaplı kas lifi kalın ok ile, atrofik kas lifleri ince oklar ile, artmış endomisyal doku “+” ile gösterilmiştir.



Resim 3. TO olgusunda kollajen fibriller kas fibrilleri etrafında ve yağ hücrelerinin arasında yoğun olarak gözlemlendi (Mallory-Azan, X 4).



Resim 4. TO olgusunun özel boyamasında bağ dokusu içinde azalmış siyah renkli elastik fibriller izlenmektedir (Verhoeff - van Gieson, X 10).



Resim 5. Travma sonucu ÜKR gelişen olgunun ışık mikroskopunda kas hücrelerinin yoğun fibrotik bağ dokusu içinde fasiküller halinde normal yapılarını korudukları ve yağ dokusu infiltrasyonunun olmadığı izlenmektedir (HE X 4).(Resim 1 ile karşılaştırmız)

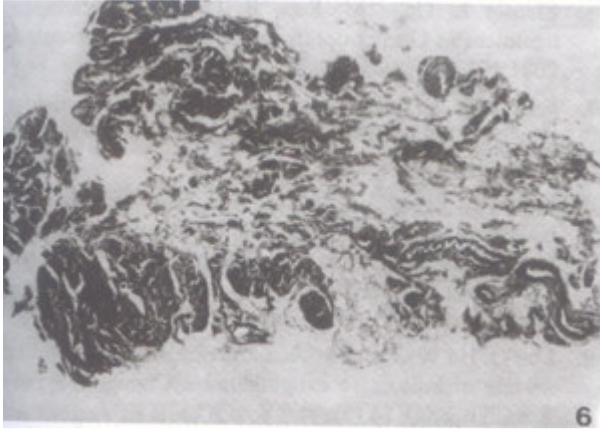
hüresi ile birlikte yoğun fibröz bağ dokusu içinde yer aldığı izlendi (Resim 5). Örnekte herhangi bir hüresel infiltrasyon görülmedi. Belirgin olarak kas dokusu ve çevresindeki epimisyum ve perimisyum içinde geniş lümenli çok sayıda kan damarı yaygın olarak dikkati çekti.

Bu olgunun kollajen lifleri özgün olarak koyu maviye boyayan Mallory-Azan ile özel boyamasında kas fasiküllerinin etrafında kollajen fibrillerin yoğun olarak bulunduğu izlendi (Resim 6). Yine aynı olgunun Verhoeff-van Gieson boya-

masında da elastik fibrillerin tüm dokuda normal dağılım gösterdiği görüldü.

Tartışma

Tiroid Orbitopati, orbita dokularını tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalıkta sitokinlerin salınımı nedeniyle orbitada fibroblast ve yağ hücresi proliferasyonu ve hücre dışı matriks birikimi olmaktadır. Bunun sonucunda, ekstraoküler kaslarda kalınlaşma olmakta ve orbitada yumuşak doku hacmi artmaktadır. Artan hacim proptozise ve orbita dokularının sabit kemik



Resim 6. Travma sekeli olgunun özel boyamasında koyu mavi renkli kollajen fibrillerin kas fasiküllerinin etrafında yoğunlaştıkları gözlemlendi (Mallory-azan, X 4).

hacim içinde sıkışmasına yol açmaktadır (5). Bu durumun kaçınılmaz sonucu olarak ise, geç dönemde fibrozis gelişmekte ve kas fonksiyonları kalıcı olarak bozulabilmektedir (6).

TO'nin akut inflamatuvar döneminde ÜKR sık bir bulgudur (1). Bu dönemde kanda artmış katekolaminlere bağlı supratarsal kasta aşırı sempatik uyarı, levator kasın ödemi ve hücreyel infiltrasyon ÜKR'ndan sorumlu tutulmuştur (7). Akut dönemde yapılan az sayıda histopatolojik incelemede kas liflerinde dejenerasyon olmadığı gösterilmiştir (8, 9).

İmmünohistokimyasal analizde, çeşitli sitokinler üreten T lenfositlerin hastalığın patogeneğinde en önemli erken rolü üstlendikleri savunulmuştur (10). Pappa ve ark., bu çalışmalarında erken dönemde kas liflerinin intakt olduğunu, fakat yoğun bir CD4⁺ T hücre infiltrasyonunun bulunduğunu, ayrıca T hücrelerine lokal antijenleri sunan makrofajların da yoğunlukta olduğunu göstermişlerdir.

Geç dönemde kalıcı olan ÜKR'nun, levator kasının fibrozisi ve çevre dokulardaki fibrozis nedeniyle oluşan yapışıklıklara bağlı olduğu düşünülmektedir (6, 7, 10). Bu dönemde yapılan histopatolojik incelemelerde kas hücrelerinde sarkoplazma granülasyonu, granüler dejenerasyon, vakuolizasyon ve nekroz görülmüştür. Bazı olgularda kas hücrelerinin tamamen fibrotik dokuyla

yer değiştirdiği gözlenmiştir (9). Bizim çalışmamızda da Mallory-Azan boyamasıyla kollajen fibrillerin artmış olduğunun belirgin gözlenmesi, buna karşın Verhoeff-van Gieson boyası ile elastik fibrillerin azalması fibrotik doku oluşumunu yansıtmaktadır. Ayrıca bu dönemde inflamatuvar hücrelerin sayıca az bulunduğu izlenmiştir (8). Ülkemizde yapılan çalışmada, iç rektus kasının geç dönem ışık mikroskopisinde kas demetleri arasında ödem, demetlerde atrofi, bağ dokusunda fibrozis ve yağ dejenerasyonu görülmüş, fibrotik dokuda mukopolisakkarid birikimi olduğu rapor edilmiştir (11).

T hücre aktivasyonu ile üretilen interferon-gamma (IFN- γ) ve diğer sitokinlerin fibroblast aktivasyonuna neden olmakta, T hücreleri ortamdan çekildikten sonra fibroblastik aktivite ön plana çıkmaktadır. Fibroblastların yoğun bir şekilde salgıladığı glükozaminoglikan (GAG)'lar nedeniyle ekstraoküler kas kalınlaşması ve takiben geç dönemde fibrozis ve kas disfonksiyonları oluşmaktadır (10).

Bizim çalışmamızda, cerrahi olarak düzeltilme endikasyonu olan ÜKR'ları ele alındığı için tüm olguların geç dönem bulgularını taşıması doğaldır. Olgularda ortak bulgular olarak dikkati çeken en belirgin özellikler; yoğun ve vaskülarize fibröz bağ dokusunun bulunması, kas dokusu içine infiltrat olan bol miktarda yağ hücrelerinin görülmesi, birbirinden ayrılmış kas liflerinde incelme (atrofi) ve kas lifleri etrafındaki endomisyumda kalınlaşmadır.

Bu bulgular eski travma nedeniyle ÜKR gelişen bir olgunun bulguları ile karşılaştırıldığında, vasküler yapılar ve kollajen fibrillerden zenginlik açısından benzerlik gösteriyordu. Buna karşın travmatik olguda kas lifleri normal histolojik yapıda idi ve kas dokusu arasında yoğun yağ hücresi infiltrasyonu bulunmuyordu. Mallory-Azan boyası ile kollajen fibrillerin artarak fibröz doku oluşturduğu, Verhoeff -van Gieson boyası ile ise elastik fibrillerin belirgin olarak azaldığı, kontrol olgusu ile kıyaslandığında açıkça görülmekteydi.

Bu bulgular TO'ye bağlı ÜKR'nda levator kası disfonksiyonunun sadece fibrozise bağlı olmadığı

ğını düşündürmektedir. Levator kasının belirgin yağ infiltrasyonu, kas liflerinin atrofi ve endomisyal kalınlaşma nedeniyle elastisitesini kaybetmesi, ayrıca bağ dokusundaki elastik liflerin azalması, fibrozise eşlik eden diğer faktörlerdir.

Bu hastalığın patogenezinin açıklığa kavuşması için, hastalığın farklı evrelerinde levator kası kompleksinin yapısında oluşan değişikliklerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, Jakobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA ve ark. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(3): 284-90.
2. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(6): 292-795.
3. Wesley RE, Bond BJ. Upper eyelid retraction from inferior rectus restriction in dysthyroid orbit disease. *Ann Ophthalmol* 1987; 19:34-6.
4. Raphael S.S. Lynch's medical laboratory technology. 3rd ed Vol II, Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1976: 924 – 1021.
5. Hatton MP, Rubin PA. The pathophysiology of thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15 (1): 113-9.
6. Clauser L, Galie M, Sarti E, Dallera V. Rationale of treatment in Graves ophthalmopathy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108 (7): 1880-94.
7. Feldon SE, Levin L. Graves ophthalmopathy. Aetiology of upper eyelid retraction in Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 484-5.
8. Matos K, Nose VV, Manso PG, Ho RF, Marback E, Nakanami C ve ark.. Correlation between clinical and histological analyses in retroocular connective tissues and extraocular muscles from patients with Graves' ophthalmopathy. *Endocr Pathol* 2000; 11(2): 185-94.
9. Luo Q, He W, Tang L. Ultrastructure study on extraocular muscle of infiltrative exophthalmos. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih* 2000; 36 (5): 366-8.
10. Pappa A, Lawson JMM, Calder V, Fells P, Lightman S. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84 517-22.
11. Pazarlı H, Gündoğan S, Kayalı H, Özkan G, Özbay G. Endokrin oftalmopatide ışık ve elektron mikroskopisi bulguları. *T Oft Gaz* 1985; 15: 95-8.

Geliş Tarihi: 14.04.2004

Yazışma Adresi: Dr. Pergin ATİLLA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji AD
06100, ANKARA