



Progresif Oftalmopleji, Gastrointestinal ve Otonom Tutulumla Giden Mitokondriyal Miyopati Olgusu⁺

Fazilet Hız*, Ülgen Kökeş*, Meral Çınar*, Turgut Karagöl*,
Serdar Aykaç*, Deniz Yücel*

*Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Bilimsel Zemin: Mitokondriyal miyopatiler kalıtsal ya da edinsel olabilir ve genellikle 20 yaşından önce görülür. Multisistem tutulumu, oftalmopleji, egzersiz intoleransı en sık görülen bulgulardır. Kearns-Sayre, MELAS, MERRF, NARP, MNGIE, CPEO alt tiplerinde olabilir.

Amaç: Genetik inceleme yapılamayan, biyopsi sonucu mitokondriyal miyopati saptanan olgu, klinik olarak progresif eksternal oftalmopleji, gastrointestinal ve otonom bulgularıyla CPEO ve MNGIE birlikteliğini düşündürdü. Olgu, mitokondriyal miyopati alt gruplarının birlikte görülebilme olasılığını vurgulamak için sunuldu.

Olgu: 33 yaşında erkek olgu, erken çocukluk döneminden itibaren ses kısıklığı, katarakt, egzersiz intoleransı, progresif proksimal kas güçsüzlüğü, bilateral ptoz, nazone konuşma, disfaji, kusma, diyare, vertigo, senkop yakınmalarıyla incelendi. Öykü, laboratuvar, elektrofizyolojik inceleme, görüntüleme ve biyopsi sonuçlarıyla mitokondriyal miyopati ile uyumluydu.

Yorum: Mitokondriyal miyopatilerde, alt grupların belirlenmesi için biyokimyasal inceleme ve dokuda genetik inceleme gereklidir. Buna rağmen mitokondriyal miyopatilerde bugün için kesin tedavi bulunmamaktadır. Yaşamı tehdit eden bu grup hastalıklar hakkında, hastaların bilinçlendirilmesi yaşam planları açısından önemli olup erken tanı önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Progresif Eksternal Oftalmopleji, Mitokondriyal Miyopati, RRF

Mitochondrial Myopathy Case with Progressive Ophthalmoplegia, Gastrointestinal and Autonomic Involvement

Scientific Background: Mitochondrial myopathies can be hereditary or acquired and generally seen before 20 years old. Multisystem involvement, ophthalmoplegia, exercise intolerance are the most common symptoms. Can be found in Kearns-Sayre, MELAS, MERRF, NARP, MNGIE, CPEO subtypes.

Objective: The case who could not be investigated genetically and who was diagnosed as mitochondrial myopathy after the biopsy; made us think about CPEO and MNGIE association with clinically findings like progressive ophthalmoplegia, gastrointestinal and autonomic involvements. The case is reported to emphasize the possibility of the coexistence of mitochondrial myopathy subgroups.

Case: 33 years old male case examined with findings of hoarseness, cataract, exercise intolerance, progressive proximal muscle weakness, bilaterally ptosis, nasal voice, dysphagia, vomiting, diarrhea, vertigo and syncope. The case was consequent with mitochondrial myopathy with history and results of laboratory, electrophysiological, imaging techniques and biopsy.

Conclusion: Biochemical analysis and tissue genetic analysis are necessary to determine subgroups of mitochondrial myopathies. Nevertheless, there are no certain treatment for mitochondrial myopathies currently. It is important to raise awareness of patients about this group of life threatening diseases and early diagnosis is important.

Key Words; Chronic Progressive External Ophthalmoplegia, Mitochondrial Myopathy, RRF

+44. Ulusal Nöroloji Kongresinde Poster Bildiri Olarak Sunulmuştur.

Mitokondriyal hastalıklar, kalıtsal veya edinsel olabilmektedir. Bu hastalıklarda genetik defekt, mitokondriyal DNA ile nükleer DNA'nın mutasyonlarıdır. Mutasyonlar, oksidatif fosforilasyonu etkileyerek, ATP miktarını azaltıp, multisistemik belirtilere neden olurlar.¹

OLGU

33 yaşında erkek, erken çocukluk döneminde başlayan ses kısıklığı, katarakta bağlı görme bozukluğu, egzersiz intoleransı, 13 yaşından itibaren ise aktivite ile belirginleşen 5 yıldır progresyon gösteren yaygın kas güçsüzlüğü ile değerlendirildi. Son iki ayda kilo kaybı

(10 kg), bilateral pitoz, nazone konuşma, pollakiüri, noktüri, ara ara olan disfaji, vertigo, kusma, ishal ve senkop yakınmaları olduğu öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde;

Bilateral katarakt operasyonu, öz iki erkek kardeşinin doğuştan zeka ve işitme özürü olduğu, sonradan yatağa bağımlı hale geldiği ve 3. dekata kadar yaşadığı, üvey erkek kardeşlerinin ise sağ ve sağlıklı olduğu öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde, nazone konuşma, bilateral pitoz, eksternal oftalmopleji mevcuttu. Bilateral masseter kasında atrofinin belirgin olduğu miyopatik yüz görünümü, proksimal kaslarda hafif güçsüzlük vardı (Resim 1).



Resim 1. Bilateral pitoz görünümü

DTR (derin tendon refleksleri) bilateral canlı, aşil refleksleri hipoaktif. Fundus normal, vizyon iki taraflı 2/10 (konjenital katarakta sekonder, düzeltilmesiz) idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

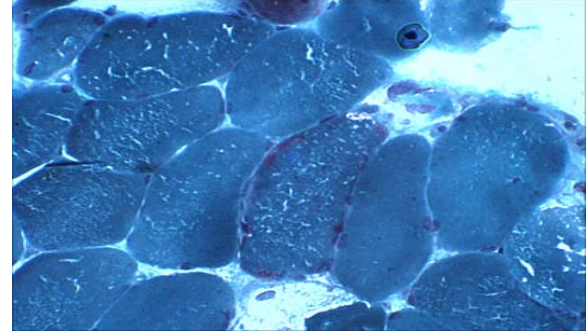
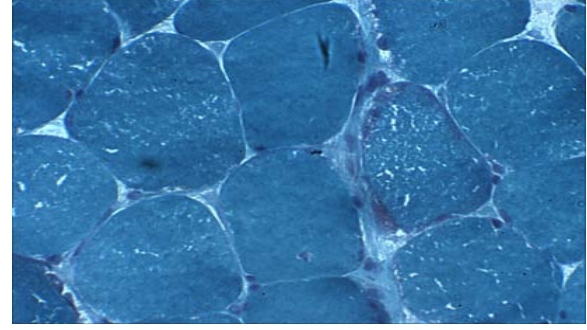
İncelemelerinde; Tam kan biyokimyası, hemogramı, hormon incelemeleri, Folik asit, B12, vaskülit testleri, sedimantasyon, ASO, CRP, RF, laktik asit, aldolaz, myoglobülin, CK-MB değerleri normal, CK değeri hafif yüksekti. Kranial MRG (manyetik rezonans görüntüleme) incelemesi normaldi. EMG (elektromiyografi) incelemesinde; yüz kaslarında belirgin olan ekstremitte proksimal kaslarını da içeren miyojenik tutulum gözlemlendi. Ardı sıra uyarım testinde dekrement saptanmadı.

Deltoid kas biyopsisinde; kas lifleri arasında çap farkı, çok sayıda kas lifi içinde mitokondriyal agregatlar, RRF (ragged red fiber)'lar saptandı. Liflerden bazıları COX negatif. Tanı, mitokondrial myopati ile uyumlu bulundu (Şekil 1-4). Sural sinir biyopsisi normaldi.

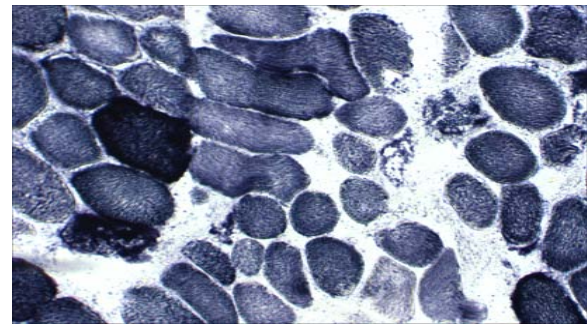
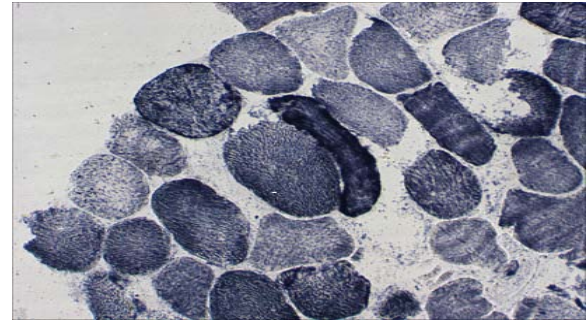
Zeka testi, kraniyografi, EEG (elektroensefalografi), endoskopi, odyometri, baryumlu özefagus grafisi, batın USG (ultrasonografi) normaldi.

Solunum fonksiyon testlerinde hafif obstrüktif ve restriktif patern vardı.

Ekokardiografi hafif mitral valve prolapsusu, minimal mitral ve triküspit yetersizlikle uyumluuydu.



Şekil 1-2. Deltoid kas biyopsisi materyali. SDH(+) süksinik dehidrojenaz RRF. (İstanbul Tıp Fakültesi Nöromusküler hastalıklar laboratuvarında değerlendirildi.)



Şekil 3-4. Deltoid kas biyopsisi materyali. Birçok kas lifinde subsarkolemmal yerleşimli mitokondriyal birikim "ragged red fiber" (RRF) görülüyor (Modifiye Gomori Trikrom) (İstanbul Tıp Fakültesi Nöromusküler hastalıklar laboratuvarında değerlendirildi.)

Olgu mitokondriyal miyopati alt tipini belirlemek amacıyla planlanan genetik analizi, maddi imkansızlıklar nedeniyle gerçekleştirilemedi.

TARTIŞMA

Metabolik miyopatiler, glikojen, lipid depo hastalıkları ile mitokondriyal hastalıkları içermektedir. Genetik metabolik miyopatilerde, olgumuzdaki gibi kas zaafı ve egzersiz intolerans birlikteliği önemli bir bulgudur. Bu gruptaki hastalıkların bazıları yalnızca kas dokusuna özgü patolojik değişiklik oluştururken; birçoğu vücudun başka sistemlerini de etkilemektedir. Kandaki bazal ve egzersiz sonrası laktat, piruvat ve amonyak düzeyleri bu hastalıklarda ayırıcı tanı yaptırabilir.¹⁻⁴ Mitokondriyal miyopatilerin en ılımlı formu, kollarda daha belirgin olmak üzere benign proksimal zaafa neden olan formudur.^{5,6} Başlama yaşı erken embriyogenezden geç adolesana kadar değişebilir.⁷ Klinik belirtiler kişiye göre değişir. Bu da heteroplazminin hızı, mutant yükün ve dolayısıyla doku tutulumunun miktarı ile koreledir.⁸ Erişkinlerdeki mtDNA mutasyonlarının prevalansı tahminen 1/50000'dir.²⁻⁹ Kalıtsal veya edinsel olabilen mitokondriyal hastalıklar, genellikle yalnızca kas dokusunu ilgilendirmeyen, multisistemik hastalıklardır. Kalıtsal olanlarda genetik geçiş nükleer gen defektlerine bağlı olarak veya mitokondriyal DNA defektlerinin maternal yoldan aktarımı ile olur. Bazı olgular sporadiktir. En sık etkilenen dokular, enerjiye en çok gereksinimi olan iskelet kası, düz kas, kalp kası ile retina, karaciğer, böbrek ve beyin dokularıdır.

Farklı klinik tablolarla kendini gösteren mitokondriyal miyopatide semptomların görülme sıklığı, kronik progresif oftalmopleji (%91.2), pitoz (%95.6), işitme kaybı (%72.7), disfaji (%60.0), ekstremitte güçsüzlüğü (%74.1) ve solunum kaslarında zaafdır. (%75.0)¹. Bu semptomları taşıyan heterojen hastalık gruplarının ortak özelliği kas mitokondri anormalliği bulunan "ragged red" lifler olan, MELAS (Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz, inme epizodları, işitme kaybı, motilite bozukluğu, kilo kaybı), MERRF (Miyoklonik epilepsi, "ragged red" lifler), Kearns Sayre sendromu (Kronik, progresif oftalmopleji, retinal dejenerasyon, kalp bloğu, işitme kaybı ve BOS'ta protein artışı), CPEO (Kronik progresif eksternal oftalmopleji, semptomatik birçok mitokondriyal miyopati bulgusu, ragged red lifler), MNGIE (Miyo-nöro-gastrointestinal sendrom, ensefalopati) NARP (Genç yetişkinlerde görülen nöropati, ataksi, retinitis pigmentosa, sensöriyal nöropati, demans), Leigh sendromu (Maternal kalıtım, bazal ganglia ve beyin sapında karakteristik simetrik lezyonlar), Friedreich ataksisidir.^{2-5-10,11}

Bu sendromların dışında, mutasyona veya klinik bulguya göre adlandırılmış çok sayıda mitokondriyal hastalık olduğu bilinmektedir. Olgumuzda da olduğu gibi, en iyi tanımlanmış mitokondriyal hastalıklarda ptoz ve

oftalmopleji sık görülen bir bulgudur. Kas zaafı değişik derecelerde olabilir. Egzersizle yorulma, geri planda olsa da, bulunabilir. Serum CK düzeyi çoğunlukla normal, bazen hafif yüksektir. EMG normal veya miyopatik olabilir. Kas biyopsisinde "ragged red" liflerin (RRF) bulunması, enzim histokimya ile mitokondriyal agregatların varlığı veya sitokrom oksidaz üretiminin olmamasının gösterilmesi genel olarak bu grup hastalığın tanınmasına yardımcı olur. Ancak bazı durumlarda bu histopatolojik bulguların bulunmayacağına bilinmesi önemlidir. Pitoz, ara ara belirginleşen yutma güçlüğü, nazone konuşma, progresif kas zaafı, egzersiz intoleransı, kilo kaybı, otonom belirtiler açısından olgu; ilk planda nöromusküler kavşak hastalığı, muskuler distrofi, paraneoplastik sendrom ve metabolik miyopatileri düşündürdü.

Laktik asit seviyesinin, endokrin incelemelerinin ve sedimantasyonun normal olması, CK'nın hafif yüksek, tümör markerlarının negatif bulunması, emg incelemesinin miyojen olması ve ardı sıra uyarım testinde dekrement yanıtın gözlenmemesi ile olguda kas hastalıkları ayırıcı tanısına gidildi. Kas biyopsi sonucunun mitokondriyal miyopatiyi desteklemesi üzerine, mitokondriyal miyopatinin alt tipleri gözden geçirildi.

Chakraborty ve arkadaşlarının myastenia gravis (MG) ve mitokondriyal miyopatisi bulunan genç bir erkek olgusunda çocukluktan itibaren diüurnal değişim göstermeyen pitoz ile diüurnal değişim gösteren proksimal kas zaafının birlikteliği saptanmış olup EMG incelemesinde miyopati, ardı sıra uyarımda dekrement yanıt, kas biyopsisinde ise ragged red liflerin gözlenmesi ve serumda asetil kolin reseptör antikörünün pozitif olması ilgi çekiciydi.⁸ Olgumuzda ara ara olan disfaji ve nazone konuşma nedeniyle yapılan ardı sıra uyarım testinde dekrement yanıtın olmaması tanıyı MG'den uzaklaştırdı. Mitokondriyal miyopati alt tiplerinden, MELAS'ta mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, nöbet benzeri epizodlar, migren benzeri baş ağrısı, nöbetlere bağlı kortikal körlük, hemiparezi görülebilir. Serum ve BOS'ta laktat düzeyi artar, bazen laktat/piruvat oranı değişebilir. MERRF ise miyoklonik epilepsi; mitokondriyal miyopati, serebellar ataksi, nöbetler ile seyredir. MILS (maternal kalıtılan Leigh sendromu) bazal ganglia ve beyin kökünde karakteristik simetrik lezyonlarla seyredir. NARP demans, nöropati (sensöriyal), ataksi, retinitis pigmentosa ile genç yetişkinleri etkiler. LHON Leber'in herediter optik nöropatisi, genç erkeklerde akut veya subakut görme kaybı ile görülmektedir. X'e bağlı resesif Barth sendromu, mitokondriyal miyopati, büyüme geriliği, kardiyopati, lökopeniye neden olur. Pearson sendromu (PS) sideroblastik anemi ve ekzokrin pankreas bozukluğu ile gider. Olgumuz yukarıda sayılan hastalıkların bazılarında başlangıç yaşı, bir kısmından

klirik tablosu, laboratuvar ve elektrofizyolojik incelemeleri sonuçları, bir kısımdan da görüntüleme incelemesinin normal olmasıyla ayırt edildi.³⁻¹¹⁻¹⁵

Mitokondrial miyopatinin kronik, progresif oftalmopleji ile giden alt tiplerinden CPEO, KSS (Kearns Sayre sendromu), POLG mutasyonları deęerlendirildięinde;

CPEO alt tipi; mtDNA delesyonu (bazen duplikasyon) sonucu sporadik, maternal kalıtımla aktarılan kronik progresif eksternal oftalmopleji, proksimal ekstremite zayıflığı, ragged red liflerin varlığı ile tanımlanan bir tablodur. Kawai ve arkadaşlarının CPEO tanılı otozomal dominant kalıtılan olgularında, %62 oranında kronik progresif eksternal oftalmopleji, blefaropitoz, proksimal kas atrofisi ve güçsüzlük, %25 işitme kaybı ve %17 ataksi vardı. Retinal dejenerasyon olmayan olgularda kardiyak tutulum ise çok nadirdi.¹ Olgumuzda z erkek kardeşlerde daha ağır tablolarla giden kas güçsüzlüğü, işitme kaybı ve mental retardasyonun bulunması, hastalığın hızla progresyon gösterip 3. dekatta ölümlle sonuçlanması; bununla birlikte babanın 2. evliliğinden olan erkek kardeşlerinin normal olması, akraba olmayan ebeveynleri de göz önüne alınınca maternal bir geçişin varlığını akla getirdi. Kas biyopsisi mitokondrial miyopatiyle uyumlu olan olgunun klinik tablosu CPEO' u düşündürdü.³⁻¹¹⁻¹⁷

Diğer alt tip Kearns Sayre sendromu(KSS), kronik progresif eksternal oftalmopleji, retinal dejenerasyon, kalp bloğu, işitme kaybı ve BOS'ta protein artışı, pigmenter retinopati, ataksi, demans, laktik asidozis ile seyrederek. Olgumuzda retinopati, demans ve laktik asidozun bulunmamasıydı.¹⁴

POLG geni mutasyonları (SANDO, MIRAS) ise, otozomal dominant veya resesif progresif eksternal oftalmopleji, psikiyatrik semptomlar ve parkinsonizm ile seyretmekteydi. Olgumuzda psikiyatrik semptomlar ve parkinsonizm yoktu.⁵ Olgumuzun oftalmopleji, proksimal kas zaafına ek olarak gastrointestinal ve otonom bulgularının varlığı MNGIE (Miyo-nöro-gastrointestinal sendrom, ensefalopati)'yi düşündürdü. Bununla birlikte olgumuzda ensefalopati yoktu.¹⁵

Sonuç olarak, genetik inceleme yapılamayan olgu, maternal geçişli progresif eksternal oftalmoplejiyi düşündürmekle birlikte; ek olarak gastrointestinal ve otonom bulguların da bulunması mikst mitokondrial miyopati tablosunu akla getirdi.

Mitokondrial miyopatilerde, alt grupların belirlenmesi için biyokimyasal inceleme ve dokuda genetik inceleme gereklidir. Buna rağmen mitokondrial miyopatilerde bugün için kesin tedavi bulunmamaktadır.¹⁸ Yaşamı

tehdit eden bu grup hastalıklar hakkında, hastaların bilinçlendirilmesi yaşam planları açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kawai H, Akaike M, Yokoi K, Tamaki Y, Saito S. Mitochondrial myopathy with autosomal dominant inheritance-report of a family and review of the literature. Rinsho Shinkeigaku 1993;33(2):162-8.
2. Nonaka I. Mitochondrial diseases. Neurol Neurosurg 1992;5(5):622-32.
3. Vedanarayanan VV. Mitochondrial disorders and ataxia. Semin Pediatr Neurol 2003;10(3):200-9.
4. Ben Yaou R, Lafort P. Misdiagnosis of mitochondrial myopathies: a study of 12 Thymectomized patients. Rev Neurol 2006; 162 (3): 339-46.
5. Mak SC, Chi CS, Chen CH, Shian WJ. Clinical manifestation of mitochondrial diseases in Children. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 1993;34(4):247-56.
6. Fadie R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. Sem Neurol 1996; 16:11-22.
7. Wolf NI, Smeitnik JAM. Mitochondrial disorders. Neurology 2002; 59: 1402-5.
8. Chakraborty PP, Mandal SK. Mitochondrial myopathy associated with myasthenia gravis in a young man. J Clin Neurosci 2007;14(7): 705-8.
9. Chinnery PF, Turnbull DM. Clinical features, investigation and management of patients with defects of mitochondrial DNA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 559-663.
10. Chu CC, Huang CC. Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. Eur Neurol 1997;37(2):110-5.
11. Driscoll PF, Larsen PD, Gruber AB. MELAS syndrome involving a mother and two children. Arch Neurol 1987;44(9): 971-3.
12. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. Ann Neurol 1992;31(4):391-8.
13. Kawai H, Akaike M, Yokoi K. Mitochondrial encephalomyopathy with autosomal dominant inheritance: a clinical and genetic entity of mitochondrial diseases. Muscle Nerve 1995;18 (7): 753-60.
14. Marie SK, Carvalho AA. Kearns-Sayre syndrome "plus". Classical clinical findings and dystonia. Arq Neuropsiquiatr 1999;57(4):1017-23.
15. Hirano M, Nishigaki Y. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes. Neurologist 2004;10(1): 8-17.
16. Lee WT, Wang PJ. Cytochrome c oxidase deficiency in fibroblasts of a patient with mitochondrial encephalomyopathy. J Formos Med Assoc 1996; 95(9): 709-11.
17. Longo N, Schrijver I, Vogel H. Progressive cerebral vascular degeneration with mitochondrial encephalopathy; Am J Med Genet A 2008 1;146(3): 361-7.
18. Gillis L, Kaye E. Diagnosis and management of mitochondrial diseases. Pediatr Clin N Am 2002; 49: 203-19.

Yazışma Adresi: Uz.Dr. Ülgen KÖKEŞ
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği.
Sırselvililer cad. Beyoęlu/ İSTANBUL
Tel: 0 533 569 02 97
E mail: kokestr@gmail.com