

## ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI SAF MİTOKONDRIYAL MYOPATİ OLGUSU

### A CASE OF ADULT ONSET PURE MITOCHONDRIAL MYOPATHY

Dilek KAYACAN\*, Seyit Mehmet KAYACAN\*\*, Dilek BOZKURT\*\*\*,  
Semra BİLGE\*\*\*, Fazilet HIZ\*\*\*

#### ÖZET

Mitokondriyopatiler (MKP), nükleer DNA (nDNA) veya mitokondriyal DNA (mtDNA) tarafından kodlanan mitokondriyal proteinlerin veya transfer RNA (tRNA) ve ribozomal RNA (rRNA)nın, mutasyon sonucu (primer) ya da bazı ilaçlar, toksinler, infeksiyonlar vb. ekzojen faktörlerle (sekonder) sentezlenememesi sonucu gelişen ve değişik klinik tablolarla ortaya çıkan bir hastalık grubudur. Olguların %95'inden fazlasında nDNA'daki mutasyonlar sorumludur. Burada erişkin başlangıçlı saf mitokondriyal myopati olgusu sunulmuştur. Kırkaltı yaşındaki erkek hastada son oniki yılda giderek artan efor dispnesi, çarpıntı, her iki gözkapağında düşüklük ve proksimal kas güçsüzlüğü vardı. Hastanın serum CPK, laktat, piruvat ve laktat/piruvat düzeyleri yüksekti. Hafif-orta derecede restriktif tipte solunum yetersizliği vardı. EMG'de myojenik tutulum bulundu. Tanı kas biyopsisinde birçok kas lifinde subsarkolemmal alanda mitokondriyal birikim ["ragged red fiber" (RRF)] görülerek konuldu. Ayrıca bazı kas liflerinde COX aktivitesi de yoktu. Genetik analizinde de "common" delesyon saptandı. Olgumuz klinik ve patolojik olarak sadece kas bulgularının olması nedeniyle erişkin başlangıçlı saf mitokondriyal myopati olarak kabul edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Mitokondriyal myopati, "common" delesyon

#### ABSTRACT

Mitochondriopathies (MCPs) are a group of disorders that are caused by an inability in the synthesis of mitochondrial proteins or transfer RNA (tRNA) and ribosomal RNA (rRNAs) encoded by nuclear DNA (nDNA) or mitochondrial DNA (mtDNA) either due to sporadic or spontaneous mtDNA or nDNA mutations or due to exogenous noxious influences like drugs, toxins or infections and these disorders have various clinical presentations. It is believed that >95% of the MCPs are caused by nDNA mutations. In this paper, we present a case of adult onset pure mitochondrial myopathy. A 46 year-old male had complaints of exertional dyspnea which progressively developed in twelve years, palpitation, bilateral eyelid drooping and proximal muscle weakness. Serum CPK, lactate, pyruvate and lactate/pyruvate levels of the patient were high. There was mild-moderate restrictive respiratory distress. Myogenic pattern was found in EMG. The diagnosis was established by mitochondrial accumulation in subsarcolemmal regions ["ragged red fiber" (RRF)] in many and the lack of COX activity in a small number of muscle fibers. Common deletion has been found in genetic analysis. The patient was accepted as adult onset pure mitochondrial myopathy, as he had only muscle findings clinically and pathologically.

**Key words:** Mitochondrial myopathy, "common" deletion

#### GİRİŞ

Mitokondriyopatiler (MKP), nükleer DNA (nDNA) veya mitokondriyal DNA (mtDNA) tarafından kodlanan mitokondriyal proteinlerin veya transfer RNA (tRNA) ve ribozomal RNA (rRNA)nın mutasyon sonucu (primer) ya da bazı ilaçlar, toksinler, infeksiyonlar vb. ekzojen faktörlerle (sekonder) sentezlenememesi sonucu gelişen ve değişik klinik tablolarla ortaya çıkan bir hastalık grubudur (4, 17, 18). Mitokondriyal proteinlerin çoğu solunum zinciri (SZ) ve oksidatif fosforilasyon

yonda (OF) görev aldığı için bu duruma SZ bozuklukları da denilir. Olguların %95'inden fazlasında nDNA'daki mutasyonlar sorumludur (11). Çocuklarda, kalıtsal metabolik bozuklukların yaklaşık 1/3'ünü MKP'ler oluşturur (20). Erişkinlerdeki mtDNA mutasyonlarının prevalansı tahminen 1/50000'dir (2). Son zamanlarda canlı doğumlarda 4-5/100000 (11), hatta 1/5000-10000 (16) denilmektedir. MKP'lerin erişkinlerdeki en sık görülen nöromusküler bozukluk olduğu kabul edilmektedir. Mitokondriyal hastalık-

Date received / Dergiye geldiği tarih: 02.08.2005

\* İstinye Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sarıyer, İstanbul

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Dahiliye Birimi, Çapa, İstanbul

\*\*\* Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

lar iskelet kasına izole olabileceği gibi çeşitli organ ve sistemleri de etkileyebilen bir hastalık grubudur (5, 17, 20). Mitokondriyal myopatilerin en ılımlı formu kollarda daha belirgin olmak üzere benign proksimal zaafa neden olan formudur (5).

Başlama yaşı erken embriyogenezden geç adolesansa kadar değişebilir (23). Klinik belirtiler kişiye göre değişebilir. Bu da heteroplazminin hızı, mutant yükün ve dolayısıyla doku tutulumunun miktarı ile koreledir (15). Yüksek oksijen ve enerji isteyen ve substrat utilizasyonu fazla olan dokular veya organlar (kas, beyin, kalp, karaciğer ve retina, kulak, barsak, renal tubul gibi epitelyum) belirgin olarak daha çok etkilenir (11, 23).

Burada erişkin başlangıçlı, son oniki yılda giderek artan efor dispnesi, çarpıntı, her iki gözkapığında düşüklük ve proksimal kas güçsüzlüğü bulunan bir erkek hasta sunulmuştur. Bu olgu aracılığıyla MKP'ler gözden geçirilmiştir.

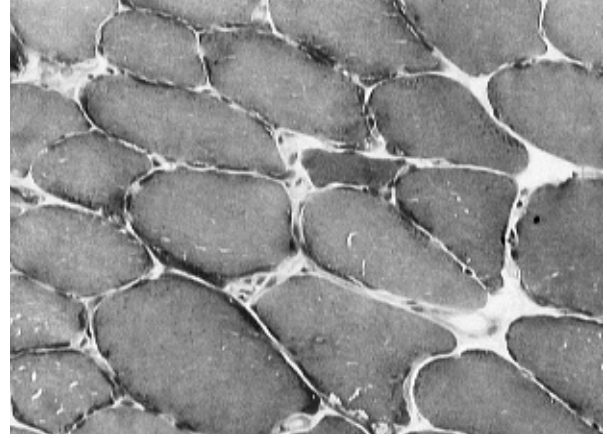
### OLGU

Kırkaltı yaşında erkek hasta, oniki yıldır giderek artan her iki gözkapığında düşüklük, merdiven çıkarken ve uzun mesafeli yürüme esnasında gelişen çarpıntı, nefes darlığı ve çabuk yorulma yakınmaları ile başvurdu. Bir ay kadar önce tansiyon düşürücü bir ilaç aldıktan sonra bayılması üzerine yatırıldığı hastanede akut koroner sendrom ve hipertansiyon tanısı konmuş.

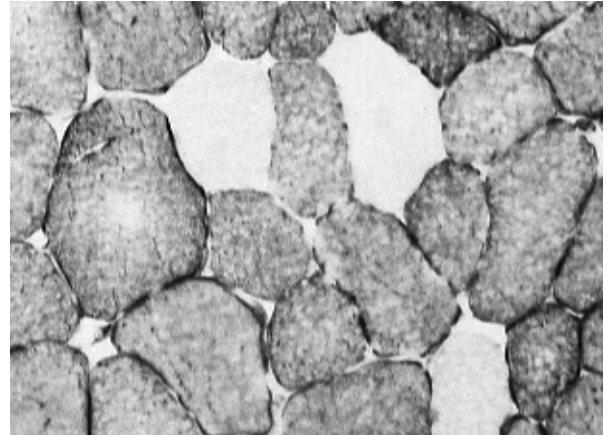
Kötü alışkanlığı yoktu. Metoprolol 100 mg/gün, lisinopril 10 mg/gün, asetil salisilik asid 100 mg/gün kullanmaktaydı.

Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, boyu 152 cm., kan basıncı 110/70 mm Hg, NDS: 104/R, tüm sistem muayeneleri normaldi. Nörolojik muayenesinde; sağ elini kullanan hastanın bilinci açık, kooperasyonu iyi, oryantasyonu tamdı. Ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulguları yoktu. Konuşması ve anlaması normaldi. İki yanlı pupil ortasına yakın ptozu vardı; göz sıkma iki yanlı hafif zayıftı. Gözdibi ve görme alanı normaldi. Göz hareketleri her yöne tamdı. Pupiller izokorikti. Işık refleksi iki yanlı alınıyordu. Fasyal asimetri yoktu. Kornea refleksi iki yanlı alınıyordu. Diğer alt kraniyal sistem muayeneleri normaldi. Motor sistem muayenesinde boyun fleksiyonu 4/5, boyun ekstansiyonu 5/5 idi. Kas gücü üst ekstremitelerde proksimalde 4-/5, distalde 5/5, alt ekstremitelerde proksimalde 4/5, distalde 5/5'di. Boyun ve proksimal kaslarda tonus azalmıştı. Derin tendon refleksleri üst ekstremitelerde azalmış, alt ekstremitelerde normoaktif. Taban cildi refleksi iki yanlı fleksördü. Yürüyüşte hafif lomber lordoz artışı ve çömelip kalkmada zorluk mevcuttu. Sfinkter kusuru yoktu. Duyu, ekstrapiramidal ve serebellar sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar bulguları olarak serumda CPK: 550 U/L (0-170), SGOT: 57 U/L (0-38), SGPT: 43 U/L (0-41), LDH: 763 U/L (240-480), Plazma laktat: 55 mg/dl (5.7-22), pirüvat: 1.43 mg/dl (0.39-0.59), laktat/pirüvat oranı: 38.5, kan myogloblin: 45 ng/ml (<70) bulundu. İdrarda myogloblin yoktu. İdrarda HCO<sub>3</sub>: 14 mEK/L (<20) idi. Tam idrar tahlili normaldi. FSH, LH, GH, T3, sT4, TSH, testosteron, kortizol, DHEA-SO<sub>4</sub>, PTH normaldi. EKG: Sinuzal



**Resim 1. Soleus kas biyopsisi materyali. Birçok kas lifinde subsarkolemmal yerleşimli mitokondriyal birikim “ragged red fiber” (RRF) görülüyor (Modifiye Gomori Trikrom).**



**Resim 2. Soleus kas biyopsisi materyali. Sitokrom oksidaz ile boyalı frozen kesitlerde az sayıda kas lifinde COX aktivitesi hiç yoktu. B1-B2 vitamini ve koenzim Q-10 tedavisi başlandı.**

ritimde, sol ventriküler hipertrofisi vardı. Ritm holteri normaldi. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi ve hafif derecede aort yetersizliği bulundu. Kardiyomyopati saptanmadı. Solunum fonksiyon testinde ZVK: 1.93 L (% 62), ZVK1: 1.67 L (% 64) bulundu. Hafif-orta derecede restriktif tipte solunum yetersizliği olarak değerlendirildi. Kranial MR, EEG ve IQ testi, odiyometri testi normaldi.

Elektromyografide tibialis anterior, rektus femoris, 1. dorsal interosseöz, biceps kaslarında myojen tutulum saptandı. Sinir ileti hızları ve yanıt amplitüdüleri normaldi.

Kas biyopsisinde glikojen, lipid depolanması ve sitokrom oksidaz yokluğu ile giden, birçok kas lifinde subsarkolemmal yerleşimli mitokondriyal birikim gözlemlendi. Mitokondriyal miyopati tanısı konuldu (Resim 1 ve 2).

## TARTIŞMA

Mitokondriyal myopatiler klinik, biyokimyasal ve son zamanlarda da görüldüğü üzere genetik kriterlere göre sınıflandırılır. Yalnızca bir sınıflandırma yeterli değildir. İki veya daha fazlası kombine edilmelidir.

Solunum zinciri ve OF'de toplam 83 polipeptid olup bunlar 5 komplekste bulunur. Yetmiş tanesi nDNA, 13 tanesi ise mtDNA tarafından kodlanır. Bu 13 polipeptid mtDNA tarafından kodlanan proteinlerin %5'inden azını oluşturur.

Klinik kriterlere göre ise tek bir organ hastalığı veya multisistem bozukluklar olarak sınıflandırılır. MKP'lerin çoğu sporadiktir ve tanımlanmış özel kategorilere uymaz (2). Laktik asidoz olsun veya olmasın myopati en olağan özelliğidir (10). Mitokondriyal myopati hastalarda sıklıkla boy kısalığı, işitme güçlüğü ve ptoz olur (2). En sık rastlanan semptomlar myalji, yorgunluk, güçsüzlük, kas krampları, çift görme, duysal bozukluklar, sağırılık ve ptozdur (1). Egzersiz intoleransı yarısından fazlasında bildirilmiştir. Adult başlangıçlı varyantı vardır. Dikkatli sorgulamada efor dispnesi ve taşikardi gibi egzersiz intoleransı ortaya çıkarılır. Yavaş progresif olup, hastalar yıllarca normal olarak yaşamını devam ettirir (3, 6). Olgumuzda da boy kısalığı, her iki göz kapağında düşüklük ve proksimal kas zaafı ön plandaydı. Nadiren, rekürren egzersiz myoglobüri ile beraber olan fasioskapulohumeral veya "limb girdle" zaafı ile giden bir biçimi de vardır (5, 17). Bazı hastalarda zaaf gelişikten yıllar sonra progresif eksternal oftalmopleji gelişir. Adult pür myopati genellikle ağrısızdır (1). Bu nedenle "limb girdle" veya fasioskapulohumeral distrofi gibi diğer kas hastalıklarını taklit edebilir. Olgumuzdaki gibi çabuk yorulma belirgin olabilir.

Serum CPK düzeyi normal veya hafif yüksektir. Çok yüksek CPK değerleri mtDNA depleksiyon sendromlarında görülür (7). Diğer kas enzimleri de (AST, ALT, LDH, Aldolaz) yükselebilir. Serum laktat ve piruvat düzeyleri istirahatte sıklıkla orta derecede yükselir. Laktat/piruvat oranı da sitoplazmatik indirgenme durumunu gösteren önemli bir ölçüttür. Bu oranın 20'den fazla olması SZ bozukluğunu ve sitrik asit siklusu defektlerini, 10'dan düşük olması ise piruvat dehidrojenaz kompleksi defektlerini düşündürür (11, 20). Olgumuzda serum CPK, laktat, piruvat ve laktat/piruvat düzeyleri yüksek bulunmuştur. BOS'ta laktat yüksekliği de bildirilmiştir (8, 13). Elektromyografide nörojenik veya myojenik bulgular görülür. Normal de olabilir. Myojenik tutulumun olguların 1/3'ünde görüldüğü bildirilmiştir (9). Fakat mitokondriyal myopatinin tanısında yetersizdir. Olgumuzda da myojenik tutulum saptanmıştır.

Mitokondriyal myopatilerde en önemli inceleme kas biyopsisinin enzim histokimyasal analizidir (5, 16). Diğer testler normal olsa bile bu inceleme tanıya yardımcıdır. Ancak kas biyopsisinin normal olması, özellikle tRNA mutasyonlu hastalarda, MKP'yi dışlamalıdır. Işık mikroskopisinde modifiye Gomori trikrom boyaması ile mitokondride subsarkolemmal birikim "ragged red fiber" görülür. Sitokrom C oksidaz (COX) ile yapılan immunohistokimyasal analizde ise kas liflerinde COX eksikliği (COX negatif lifler) gözlenir. Sıklıkla COX pozitif ve negatif lif mozaiki birlikte görülür. Olgumuzda bu iki bulgu da (RRF ve COX negatif lifler) gösterilmiştir. Sük-

sinik dehidrojenaz ile mitokondriyal proliferasyonlu kas lifleri daha koyu boyanır. Bu nedenle SDH mitokondriyal proliferasyonu saptamada çok duyarlıdır. "Ragged red fiber" ile birlikte mitokondriyal proliferasyon tipik olarak tRNA genlerinde deleksiyon, depleksiyon veya nokta mutasyonu olan hastalarda (MELAS, MERRF) bulunur (4). Oysa RRF, yapısal genlerdeki mtDNA nokta mutasyonlu hastalarda (LHON, NARP, Leigh) hiç görülmez (22). Düşük COX düzeyi nükleer gen defektini düşündürür (7). Normal COX boyanması MKP'yi dışlamaz. COX negatif kas lifleri 40 yaşın üzerinde normaldir ve oranı yaşla giderek artar. Elli yaşın altında COX negatif lif oranı >%2 ise veya herhangi bir yaşta >%5 ise kuvvetle SZ bozukluğunu düşündürür (22).

Kalıtıl patern yaygın değildir. Genellikle tek bir vaka veya ailede sporadik olarak görülür. Çeşitli mtDNA defektleri tanımlanmıştır. Genetik kriterlere göre mtDNA'da deleksiyon, duplikasyon ya da nokta mutasyonlar vardır. Erişkin başlangıçlı mitokondriyal myopatilerde görülen mtDNA mutasyonu genellikle deleksiyon ya da nokta mutasyonu şeklindedir (12, 14, 19). Olgumuzda da "common" deleksiyon görülmüştür. Ancak nadir de olsa hiçbir defekt de görülmeyebilir (21).

Mitokondriyal myopatileri klinik kriterlere göre; Kearns-Sayre sendromu (KSS), kronik progresif eksternal oftalmopleji (KPEO), mitokondriyal ensefalopati-laktik asidoz-stroke benzeri episodlar (MELAS), myoklonus-epilepsi-ragged red fiber (MERRF), pür myopati ve diğer sendromlar (ensefalopati, Leigh's ensefalopatisi, kardiyomyopati, "nörojenik zaaf-ataksi-retinitis pigmentosa" NARP) olarak ayırabiliriz.

KSS'nun kardinal özelliği; progresif eksternal oftalmopleji, pigmenter retina dejenerasyonu ve 15 yaşından önce başlamasıdır. Ayrıca kalp bloku, BOS'da artmış protein, ataksi, myopati, demans, kısa boy, sensorinöral işitme kaybı ve diyabetes mellitus vardır. Kas biyopsisinde COX negatif lifler ve RRF vardır. Genetik analizde mtDNA'da duplikasyon ya da deleksiyon vardır. Ptozu olan hastamızda klinik tablonun adult başlangıçlı olması, progresif eksternal oftalmoplejinin, retinitis pigmentosa, kalp bloku, sensori-nöral işitme kaybı ile ataksi ve demansın olmaması ile Kearns-Sayre sendromu düşünülmeyebilir.

Olgumuz adult başlangıçlı olması, ensefalopati, stroke benzeri episodun olmaması ile MELAS'dan; adult başlangıçlı olması, myoklonus, epileptik nöbetinin olmaması ile MERRF'den; ensefalopati, kardiyomyopati, NARP'nın (nörojenik zaaf-ataksi-retinitis pigmentosa) olmaması ile diğer sendromlardan ayrıldı.

Sonuç olarak olgumuzda adult başlangıçlı ptoz, proksimal myopati ve hafif-orta derecede restriktif tipte solunum yetersizliğinin olması, serumda orta derecede laktat artışının varlığına karşın retinopati, sensorinöral işitme kaybı, ensefalopati, demans, epileptik nöbet, strok benzeri episod, hareket bozukluğu (ataksi, myoklonus, distoni, kore, parkinsonizm), migren, kardiyomyopati, kardiyak blok, endokrinopati, nefropati, kemik iliği ve gastrointestinal sistem tutulumu olmaması nedenleri ile adult başlangıçlı saf mitokondriyal miyopati düşünüldü. Adult başlangıçlı saf mitokondriyal miyopati nadir görülür. Kas biyopsisinde modifiye Gomori Trichrome ile boyalı "frozen" kesitlerde RRF görülmesi ile tanı konulur. Mito-

kondriyal DNA'da delesyon olmayabilir. Burada özellikle vurgulanan erişkin dönemde egzersiz intoleransı ile başlayan myopatilerde mitokondriyal hastalıkların akla gelmesidir.

### KAYNAKLAR

1. Bindoff L, Brown G, Poulton J. Mitochondrial myopathies. *Am J Hum Genet* 1994; 54:385-386.
2. Chinnery PF, Turnbull DM. Clinical features, investigation and management of patients with defects of mitochondrial DNA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:559-663.
3. Cros D, Palliyath S, DiMauro S, Ramirez C, Shamsnia M, Wizer B. Respiratory failure revealing mitochondrial myopathy in adults. *Chest* 1992; 101:824-828.
4. DiMauro S. Mitochondrial myopathies: what next? *J Inher Metab Dis* 1996; 19:489-503.
5. Fadic R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Sem Neurol* 1996; 16:11-22.
6. Fernandez-Sola J, Casademont J, Grau JM, Graus F, Cardellach F, Pedrol E, Urbano-Marquez A. Adult-onset mitochondrial myopathy. *Postgrad Med J* 1992; 68:212-215.
7. Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neuro* 2004; 11:163-186.
8. Finsterer J. Cerebrospinal-fluid lactate in adult mitochondriopathy with and without encephalopathy. *Acta Med Aust* 2001; 28:152-155.
9. Finsterer J, Fuglsang-Frederiksen A. Macro-EMG in mitochondriopathy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:1466-1470.
10. Finsterer J, Jarius C, Eichberger H, Jaksch M. Phenotype variability in 130 adult patients with respiratory chain disorder. *J Inher Metab Dis* 2001; 24:560-576.
11. Gillis L, Kaye E. Diagnosis and management of mitochondrial diseases. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49:203-219.
12. Honjo K, Mimori Y, Morino H, Katayama S, Nakamura S. A case of late onset mitochondrial neuromyopathy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2002; 39:318-321.
13. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AAM, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995; 118:339-357.
14. Johnston W, Karpati G, Carpenter S, Arnold D, Shoubridge EA. Late-onset mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1995; 37:16-23.
15. Leonard JV, Schapira AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet* 2000; 355:389-394.
16. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. *Lancet Neurol* 2002; 1:343-351.
17. Morgan-Hughes JA. The mitochondrial myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology Basic and Clinical*. McGraw-Hill, New York, 1994; pp. 1610-1651.
18. Schapiro AHV, DiMauro S. Mitochondrial Disorders in Neurology. Butterworth Heinemann, Oxford, 1994; pp. 1-76.
19. Silvestri G, Rana M, DiMuzio A, Uncini A, Tonali P, Servidei S. A late onset mitochondrial myopathy is associated with a novel mitochondrial DNA (mtDNA) point mutation in the tRNA (Trp) gene. *Neuromuscul Disord* 1998; 8:291-295.
20. Sperl W. Diagnosis and therapy of mitochondriopathies. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109:93-99.
21. Van Hove JL, Shanske S, Ciacci F, Ballinger S, Shoffner JS, Wallace DC, Hanioka T, Folkers K, Bossen EH, Kussin PS. Mitochondrial myopathy with anemic cardiomyopathy and lactic acidosis: a distinct late onset mitochondrial disorder. *Am J Med Genet* 1994; 51:114-120.
22. Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification. *Eur Neurol* 1996; 36:260-267.
23. Wolf NI, Smeitnik JAM. Mitochondrial disorders. *Neurology* 2002; 59:1402-1405.