

Erişkin Başlangıçlı Pür Mitokondrial Miyopati

Early Pur Mitochondrial Myopathy in Adult

Emrah Aytaç¹, Selçuk Çomoğlu¹, Bülent Kurt²

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH 2.Nöroloji Kliniği, Ankara

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji AD, Ankara

Özet

Mitokondriyal hastalıklar genellikle mitokondriyal DNA (mtDNA) veya nükleer DNA (nDNA) mutasyonları sonucu gelişir. Mitokondriyal miyopatide bulgular sıklıkla iskelet kası ile sınırlı olup, ekstremitelere ait yavaş ilerleyici kas güçsüzlüğü yanısıra ekstraoküler kas zayıflığına bağlı oftalmoplejiye sık rastlanır. Kas güçsüzlüğü özellikle proksimal kaslarda belirgin olmakla birlikte distal tutulum da görülebilir. Biz bu yazıda son 10 yıl içerisinde yavaş ilerleme gösteren, izole kas tutulumu ile seyreden ve kas biyopsisi sonucunda ragged red lifler saptanan erişkin başlangıçlı mitokondriyal miyopati tanısı konulan bir vakayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Mitokondriyal miyopati, ragged red lifler, Mitokondriyal DNA, Erişkin başlangıç

Abstract

Mitochondrial disease usually occur as a result at mitochondrial DNA (mtDNA) or nucleer DNA (nDNA) mutations. Findigs in mitochondrial myopathy are often limited with skeletel muscle symptoms, slowly progresive muscle weaknes at extremities and oftalmoplegy due to extaocular muscle weaknes are common. Muscle weaknes is prominent in the proximal muscles but distal muscle involvement is propable. In this article, we present a patient diagnosed as adult onset mitochondrial myopathy with slow progress in 10 years , regged red fibers in muscle biopsy and isolated muscle involvement

Key words: mitochondrial myopathy, ragged red fibers, mitochondrial DNA, Adult onset

GİRİŞ

Mitokondriyal hastalıklar ilk olarak 1871 yılında Theodor Leber'in erişkin başlangıçlı bir optik nöropati vakasını bildirmesi ile tanımlanmıştır (1). Mitokondriyal hastalıklar birçok organ ve sistem tutulumu ile farklı klinik bulgularla seyredebileceği gibi tek organ tutulumu ile de seyredebilir (2). Nitekim, tek başına iskelet kası, retina veya pankreas tutulumu ile seyreden vakalar bildirilmiştir (1). Hastalar sıklıkla nonspesifik semptomlarla veya mitokondriyal hastalıkların tipik kliniği ile prezente olurlar (3). Mitokondriyal hastalıklarda klinik fenotip ve anormallikler terminal mitokondriyal enerji metabolizması ile birliktelik gösterir (4).

Mitokondriyal hastalıklar genellikle mtDNA veya nDNA mutasyonları sonucu oluşur. DNA mutasyonları maternal, otozomal dominant, otozomal resesif olabileceği gibi çeşitli toksinler, ilaçlar ve enfeksiyonlara bağlı da gelişebilir (1,4,5). Erişkinlerdeki mtDNA mutasyonlarının prevalansı tahminen 1/50000'dir. Olguların % 95'inde nDNA mutasyonları sorumlu tutulurken mitokondriyal ensefalomiyopatilerde mtDNA problemleri söz konusudur (5). Mitokondriyal miyopatide bulgular sıklıkla iskelet kası ile sınırlı olup, kas güçsüzlüğü özellikle proksimal kaslarda belirgin olmakla bununla birlikte distal tutulum da görülebilir.

Bu makalede her iki alt ekstremitte proksimal kaslarında son 10 yıl içerisinde yavaş ilerleyici güçsüzlük şikayeti gelişen 50 yaşındaki kadın hastayı sunuyoruz.

OLGU

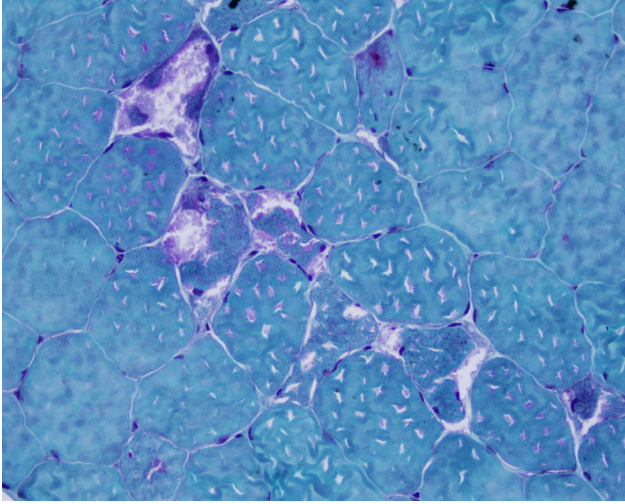
50 yaşında kadın hasta, yaklaşık 10 yıl önce başlayan bacaklarda güçsüzlük ve merdiven çıkmada zorlanma şikayetleri, son 3-4 yıl içerisinde giderek artmış ve son 1 yıl içerisinde oturduğu yerden kalkamaz ve yardımsız yürüyemez duruma gelmiş. Öz ve soy geçmişinde bilinen

herhangi bir hastalık öyküsü bulunmuyordu. Fizik muayenesi normal olan hastanın nörolojik muayenesinde; sol üst ekstremitte distal 4+/5 kas gücünde, proksimal 4/5 kas gücünde, sağ üst ekstremitte distal 3+/5, proksimal 4/5 kas gücünde, her iki alt ekstremitte proksimal 3/5, distal 5/5 kas gücünde idi. Seviye veren his kusuru ve sfinkter kontrol bozukluğu yoktu. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde azalmış, yürüyüş myopatik özellikte lomber lordozu artmıştı. Diğer nörolojik muayene bulguları ise normaldi.

Laboratuvar bulgularında patolojik olarak CPK:336 U/L (26-140), AST:80 U/L (0-40), ALT:79 U/L (0-41), LDH: 542 U/L (307-414) ile yüksekti. Plazma laktat düzeyi 9,3 mg/dl (4,5-19,8), tam idrar tahlili normal olup myoglobinüri yoktu. FSH, LH, TSH, T3, T4 değerleri normal aralıktaydı. EKG sinüs ritminde olup EKO sonucu normal değerlendirildi. Kranial MR ve EEG testleri normal olan hastanın işitme kaybı yoktu. Yapılan EMG sonucu miyopati ile uyumlu olan hastanın kas biyopsisi yapıldı ve biyopsi sonucunda atrofik dejenerer lifler, merkezi nükleuslarda artma ve liflerin modifiye gomori trikrom (MGT) boyalı kesitlerinde ragged red lifler izlendi. Biyopsi sonucuna göre hastaya mitokondriyal miyopati tanısı konuldu.

TARTIŞMA

Mitokondriyal hastalıklarda mtDNA ve nDNA mutasyonları sonucu protein sentezi, glikolizis, yağ asidi oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyonun etkilenmesi sonucunda çeşitli klinik tablolar ortaya çıkar (1,6). mtDNA yapı olarak nDNA'dan farklılık gösterir ve mutasyonlara nDNA'dan daha fazla yatkındır. Mutasyonların birçok nedeni olmakla birlikte heteroplazmik patolojik mtDNA mutasyonları ve tRNA nokta



Resim. liflerin mGT ile boyalı kesitlerinde regged red liflerin görünümü

mutasyonları sonucu alıcı kök arası uyuşmazlıklar sık görülen mutasyon nedenleridir (4,7).

Mitokondriyal miyopatiler uzun dönem nükleotid anoloğu kullanımı veya kazanılmış somatik mutasyon sonucu açığa çıkabilir, kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı ile kendini gösterir (1). Bununla birlikte; izole adult başlangıçlı miyopatilerde ağır çok beklenen bir bulgu değildir. Mitokondriyal miyopatilerde ilk belirtiler çoğunlukla doğumla birlikte başlasa da, erişkin yaşlarda başlayan olgular da bildirilmiştir (5,8). İlk semptom genellikle proksimal kaslardan başlayan güçsüzlüktür ve çoğu zaman myastenia gravis ile karışır (4). Önemli laboratuvar testi yüksek serum pürivat, laktat, alanin ve karnitin değerleridir. Laktatın pürivat'a oranının 20'den yüksek olması çoğu zaman beklenen bir bulgudur. Normal laktat ve laktat/pürivat oranı da olgumuzda olduğu gibi görülebilir (1-5). Serum CPK değeri normal veya yüksek saptanabilir.

Mitokondriyal hastalıklarda tanı için Thor-Byrne-ler skalası kullanılabilir. Bununla birlikte bazı vakalar kesin bir kategoriye sokulamaz (9). En önemli tanı yöntemlerinden biri kas biyopsisi olup MGT ile ragged red lifler ve sitokrom oksidaz (COX) ile yapılan immünohistokimyasal incelemede COX aktivitesinin yokluğu saptanır (6).

Elektron mikroskopide; mitokondri sayısında ve boyutunda artış görülür. Elektrofizyolojik incelemede nörojenik ve miyojenik bulgular görülebilir. EMG sonucunda polifazik motor ünit potansiyelleri izlenebileceği gibi normal de olabilir. Nitekim bizim vakamızda miyojenik tutulum saptanmıştı. MRI görüntülerinde sıklıkla nonspesifik metabolik hastalıklarda görülen değişiklikler saptanır, bununla birlikte izole miyopati ile seyreden vakalarda MRI normal saptanabilir. MR spektroskopide laktat yüksekliği ile beraber düşük NAA düzeyleri beklenen bulgulardır (2). Tedavi seçenekleri sınırlı olup uzun süreli ağıktan, soğuk maruziyetinden kaçınılmalı, alkol ve tütün kullanımından uzak durulmalı, enfeksiyonlara karşı önlem alınmalıdır. Diyetten karbonhidratın uzaklaştırılması semptomları kısmen hafifletebilir (1). Bunun dışında koenzim Q 10, idebenon, quinone, vitamin K ve gen terapisi uygulanabilir (10). 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 düşünülmedi. 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 ve izole erişkin başlangıçlı pür mitokondriyal miyopati tanısı konuldu.

Sonuç olarak; Nadir görülüyor olması tanı güçlüğünün bulunması ve erişkin yaşlardada başlayabilmesi nedeniyle akılda tutulmasında yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Clay AS, Behnia M, Brown KK. Mitochondrial disease: a pulmonary and critical-care medicine perspective. *Chest* 2001 Aug; 120(2): 634-48.
2. Hirata K, Nakagawa M, Higuchi I, Hashimoto K. Adult onset limb-girdle type mitochondrial myopathy with a mitochondrial DNA np8291 A-to-G substitution. *J Hum Genet.* 1999; 44: 210-4.
3. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion.* 2008 Dec; 8 :396-413.
4. Massimo Z, Antonella S. Mitochondrial Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2003, 3: 423-432.
5. Kayacan D, Kayacan SM, Bozkurt D. Erişkin başlangıçlı saf mitokondriyal miyopati olgusu. *İst Tıp Fak derg* 2005; 68: 119-22
6. Robert E, Casper D. Adult-Onset Mitochondrial Myopathy Coexistent with Lumbar Disc Disease. *J Bone Joint Surg Am.* 1996; 78: 767-71.
7. Pancrudo J, Shanske S, Coku J, Lu J, Mitochondrial myopathy associated with a novel mutation in mtDNA. *Neuromuscul Disord.* 2007 Aug; 17: 651-4
8. Malgorzata R, Gerard D, Zbigniew Z. Mitochondrial diseases. *Med Sci Monit,* 2000; 6: 817-822.
9. Cohen B, Gold D. Mitochondrial cytopathy in adults: what we know so far. *Cleve Clin J Med* 2001 Sep; 68: 746.
10. Oishi M, Miki K, Morita A, Fujioka K, Aoki S. Mitochondrial encephalomyopathy associated with diabetes mellitus, cataract, and corpus callosum atrophy. *Intern Med.* 2008; 47: 441-4.