

MERRF Olgusu Sunumu

MERRF Case Report

Ayten Ceyhan Dirican, Yavuz Altunkaynak, Arzu Şanlı Türk, Belgin Mutluay, Sevim Baybaş

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

"Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers" (MERRF) miyoklonus, tonik-klonik nöbetler, demans, serebellar bulgularla seyreden progresif miyoklonik epilepsi (PME) sendromlarından biridir. Miyopati, nöropati, optik atrofi, sağırılık, kardiyomiyopati, pigmenter retinopati, kısa boy, laktik asidoz, diabetes mellitus klinik tabloya eşlik edebilir. Ortalama yaşam süresi 10 yıldır. Spesifik bir tedavisi yoktur. Bu yazıda, kısmen uzun sürümlü ve diğer sistemik bulguları olan, medikal tedaviye iyi yanıtı, miyokloni ve epileptik nöbetlerin ön planda olduğu, geç tanı alan bir MERRF olgusu sunuldu. Otuz yedi yaşındaki olgunun kas biyopsisinde çok sayıda "ragged-red" subsarkolemmal veya intrasitoplazmik mitokondriyal agregat içeren, glikojen ve nötral lipid birikintisine yol açmayan lifler saptandı. Miyokloni ve nöbetlerle gelen olgularda iyi anamnez alınarak ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalı, nadir de olsa altta PME sendromlarından biri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Miyoklonik epilepsi; EEG; MR spektroskopisi.

Summary

"Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers" (MERRF) is a progressive myoclonic epileptic syndrome characterized by myoclonus, tonic-clonic seizures, dementia and cerebellar signs. Myopathy, neuropathy, optic atrophy, deafness, cardiomyopathy, pigmented retinopathy, short stature, lactic acidosis or diabetes mellitus can accompany this syndrome. Mean life expectancy for these patients are approximately 10 years, without any known specific treatment. We report a 37 years-old female patient with a late diagnosis of MERRF. The clinical presentation consisted of myoclonus and epileptic seizures with a good medical control. Skeletal muscle biopsy revealed multiple ragged-red fibers, containing subsarcolemmal and intracytoplasmic mitochondrial aggregates without glucogen or neutral lipid deposits.

Key words: Myoclonic epilepsy; EEG; MR spectroscopy.

Giriş

Mitokondriyal hastalık tanımlaması ilk kez 1960 yılında İsveç'te yapılmıştır. Luft ve arkadaşlarının 'tiroid bozukluğuna bağlı olmayan bir metabolizma hastalığı' olarak tanımladığı^[1] mitokondriyal hastalıkların günümüze kadar birçok alt tipi belirlenmiştir. İyi tanımlanmış mitokondriyal hastalıklardan biri olan "Myoclonic epilepsy and ragged red fibers" (MERRF) başlangıç yaşı çocukluktan erişkin döneme kadar değişebilen, nadir görülen, yavaş seyirli progresif miyoklonik epilepsi (PME) sendromlarından biridir. Az sayıda sporadik olgular bildirilmekle birlikte, bu sendrom maternal ge-

çişli genetik bir hastalıktır. MERRF'nin t-RNA (Lys)'yı kodlayan gendeki nokta mutasyon sonucu oluştuğu bilinmektedir.^[2] Mitokondriyal DNA nedeniyle aileler arasında ve aynı aile içinde fenotipik farklılıklar (mutant mtDNA miktarı ve dağılımına bağlı) bulunabilir. Olguların %90'ında A8344G geninde mutasyon saptanmıştır. Bunun dışında dört farklı gende nokta mutasyonları ve multipl mt-DNA delesyonları bulunan olgular bildirilmiştir. Miyoklonus, tonik-klonik nöbetler, demans, serebellar bulgular asıl klinik tabloyu oluşturur. Nadir olarak miyopati, nöropati, optik atrofi, sağırılık, kardiyomiyopati, pigmenter retinopati, kısa boy, multipl boyun bölgesi lipomları, laktik asidoz ve diabetes mellitus

kinik tabloya eşlik edebilir. Ortalama yaşam süresi 10 yıldır. Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur, ampirik olarak antioksidan vitamin kombinasyonları, koenzim Q ve L-karnitin kullanılabilir.

Bu yazıda, oldukça geç tanı konan ve göreceli olarak hafif klinik bulgularla seyreden, kliniğimizde tanısı konan ve takip edilen MERRF olgusu, klinik, elektrofizyolojik, radyolojik ve biyopsi incelemeleriyle birlikte literatür bilgileri eşliğinde sunuldu.

Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşında kadın hasta, kollar ve bacaklarda sıçrama yakınması ile başvurdu. Öyküsünde, 19 yaşında bilinç kaybı, kollarında bacaklarda kasılma ile kendini gösteren 3-4 dk süren jeneralize tonik klonik nöbetlerin başladığı öğrenildi. Eş zamanlı ayda 1-2 kere özellikle sabahları belirginleşen kollarında sıçramalarının olduğu belirtildi. Yirmi üç yaşında ilk kez doktora başvuran hastaya primidon tedavisine başlandığı ve tedavi sonrası jeneralize tonik-klonik nöbetlerinin tekrarlamadığı bildirildi. Ancak son 10 yılda dengesizlik ve konuşmada güçlük şikâyetleri çıkmıştı ve miyoklonileri devam ediyordu. Son dönemde düzenli ilaç kullanmamıştı ve başvurudan iki gün önce iki kez jeneralize tonik klonik nöbet geçirmişti.

Özgeçmişinde miyadında vajinal yolla doğduğu, motor mental gelişiminin normal olduğu öğrenildi. İlkokul mezunu olan hasta, 3 yıl tekstil işinde çalışmış ancak son 10 yıldır yakınmaları nedeniyle çalışmıyordu. Travma, enfeksiyon, ateşli hastalık öyküsü yoktu. Anne-baba akrabalığı yoktu. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Nörolojik muayenesinde, yüksek kortikal fonksiyonları yerliydi. Hafif dizartrik konuşuyordu. Kraniyal sinirler ve kas gücü muayenesi normal değerlendirildi. Kemik- veter refleksleri üst ekstremitelerde hipoaktif, alt ekstremitelerde alınamadı. Üstte belirgin olmak üzere tüm ekstremitelerde miyoklonileri vardı. Serebellar sistem muayenesinde hafif dismetri ve gövde ataksisi vardı. Tek çizgi üzerinde desteksiz yürüyemiyordu.

Rutin biyokimyasında karaciğer enzimlerinde hafif artış gözlemlendi. Hipokrom mikrositer anemisi vardı. EEG'de her iki hemisferde hafif orta derecede biyoelektrik aksama ve ön bölgelerde belirgin zaman zaman rudimenter dikenlerin eşlik ettiği yavaş dalga paroksizmlerinin varlığı gösterildi.

Jeneralize tonik-klonik nöbet, miyokloni, serebellar bulgularından oluşan ve yavaş da olsa progresif seyreden klinik tablonun, ilk olarak PME sendromlarından biri olabileceği düşünüldü ve bu yönde incelemeler yapıldı. Rutin yüksek kortikal fonksiyon muayenesi normal iken, nöropsikometrik incelemesinde verbal akıcılıkta azalma, planlama yeteneğinde bozukluk, dikkat ve dikkatini sürdürme yeteneğinde bozuklukla kendini gösteren frontal aksa ilişkin bellek bozukluğu ve hafif-orta derecede verbal-nonverbal bellek bozukluğu saptandı.

Göz muayenesinde retina damarları kıvrımlı, grade 2 aterosklerotik idi ve primer optik atrofi bulguları mevcuttu. Kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme incelemede serebral ve serebellar atrofi mevcuttu.

Görsel uyandırılmış potansiyellerin incelemesinde patoloji saptanmadı. Difüzyon MR'de patoloji yoktu.

Bazal ganglionlara yönelik yapılan MR spektroskopide (MRS) özellik saptanmadı. EMG'de motor ve duysal liflerin hafif etkilendiği kronik polinöropati bulguları tesbit edildi.

Taniya yönelik olarak yapılan kas biyopsisinde çok sayıda "ragged-red", subsarkolemmal veya intrasitoplazmik mitokondriyal agregat içeren, glikojen ve nötral lipid birikintisine yol açmayan lifler mevcuttu (Şekil 1).

Bu veriler ışığında, hastada aile öyküsünün olmaması nedeniyle sporadik MERRF hastalığı düşünüldü. Herhangi bir antiepileptik kullanmayan hastaya levetirasetam (500 mg) tedavisine başlandı ve tedricen arttırıldı. Jeneralize tonik klonik nöbet gözlenmedi, miyoklonilerinde azalma oldu. Hasta poliklinik takibine alındı.

Tartışma

MERRF, tüm yaş gruplarında görülebilen, genetik heterojenite gösteren PME sendromlarından biridir. İlk olarak klasik semptomlarıyla birlikte 1980 yılında Fukuhara tarafından tanımlanmış,^[4] 1990'da ise Shoffner hastalığına neden olan mitokondriyal DNA'daki mutasyonu saptamıştır.^[2] MERRF'in insidansı ile ilgili olarak bir çalışma yoktur. Prevalansı ise Kuzey Finlandiya çalışmasında 0.5-1.5/100000 olarak bulunmuştur.^[5] Türkiye'de ise, bu yönde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer mitokondriyal hastalıklar gibi MERRF'de de maternal kalıtım söz konusudur. Mitokondri-

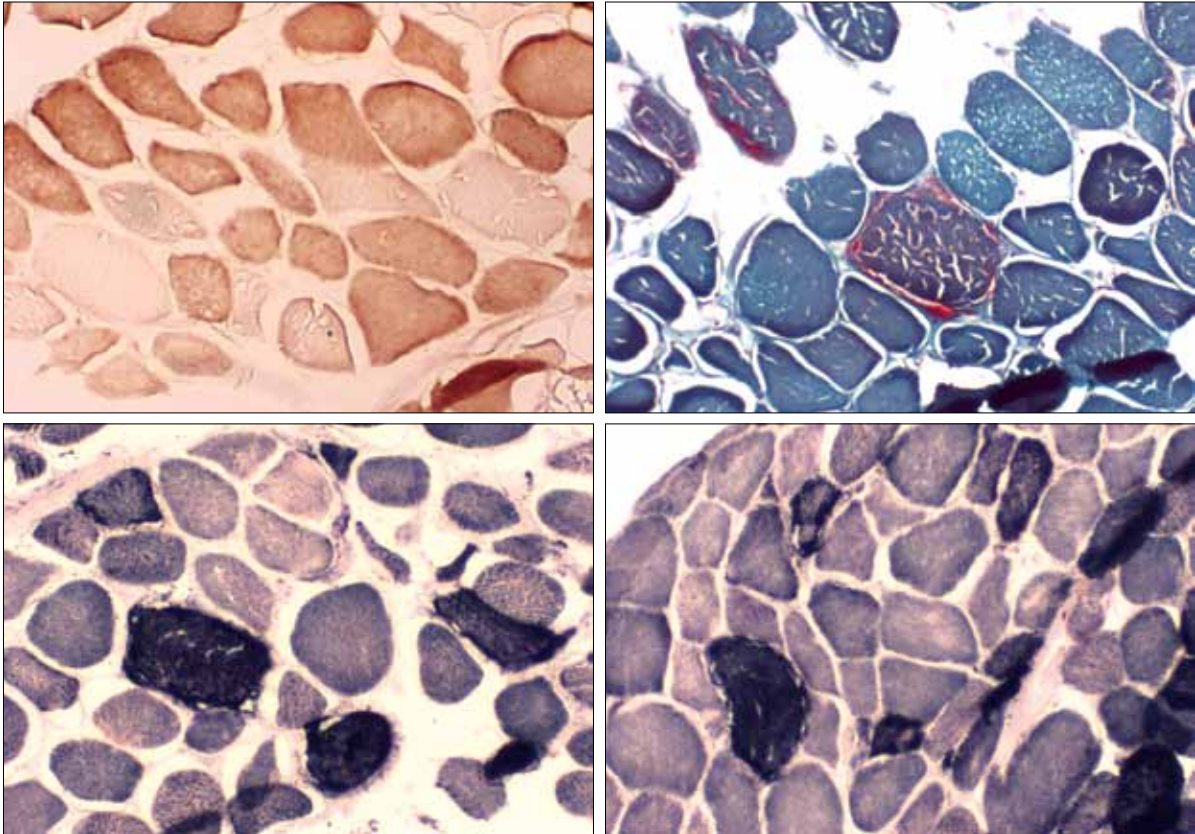
yal DNA'nın tRNA Lys genindeki nt 8344'de nokta mutasyonu olguların %90'unda saptanmıştır.^[2,6] Daha nadir olarak nükleotid 8356, 8363 ve 8361'de de mutasyonlar saptanabilir.^[7-9] Nokta mutasyonlarının farklılığı ile klinik prezentasyon arasında paralellik kurulmaya çalışılsa da bu konudaki bilgiler yetersizdir.

MERRF patogenezinde kabul edilen görüş, nokta mutasyonlarının ATP üretimi üzerinden hücre enerji metabolizmasını bozduğu ve yaptığı yapısal değişikliklerle ve kas hücrelerinde apoptozu indükleyerek hastalığı ortaya çıkardığı yönündedir. Genel olarak mitokondriyal ensefalopatilerde beyinde dört değişik histopatolojik bulgu görülmüştür. Bunlar spongioform dejenerasyon, nöronal kayıp, gliozis ve demiyelinizasyondur.^[10] MERRF'de özellikle serebellum, beyin sapı ve spinal kord tutulumu spesifiktir. Serebellum'da özellikle dentat nükleus, beyin sapında inferior oliver nükleus ve red nükleus, spinal kordda ise Clark nükleusunda patolojik değişiklikler daha belirgindir.

Hastalığın, tipik olarak ikinci dekada olmak üzere değişik yaş gruplarında da başlayabileceği bildirilmiştir.^[11]

Klinik olarak miyoklonus, tonik-klonik nöbet, demans, serebellar bulgular görülür. Nadir olarak miyopati, nöropati, optik atrofi, sağırılık, kardiyomiyopati, pigmenter retinopati, kısa boy, multipl boyun bölgesi lipomları, laktik asidoz, diabetes mellitus klinik tabloya eşlik edebilir.^[3] Migren, diğer tüm mitokondriyal hastalıklarda olduğu gibi MERRF sendromunda da sıktır. Bizim olgumuzda ana klinik tabloyu miyokloni ve GTKN'ler oluşturmaktaydı. Hafif derecede demansiyel süreç ve serebellar bulgular eşlik ediyordu.

EEG'de temel aktivitede ilerleyici yavaşlama, jeneralize 2-5 Hz diken-dalga, çoklu diken-dalga veya keskin dalga deşarjları, nadiren de fokal bulgular görülür. Fotosensitivite sık değildir, ancak bazen arka bölgelerde belirgin epileptiform deşarjları tetikleyebilmektedir.^[3] Bizim olgumuzda da benzer olarak zemin aktivitesinde yavaşlama ve epileptiform deşarjlar saptanmıştır.



Şekil 1. "Ragged-red", subsarkolemmal veya intrasitoplazmik mitokondriyal agregat içeren, glikojen ve nötral lipid birikintisine yol açmayan lifler.

MR incelemelerinde en sık serebellum, superior serebellar pedikül ve beyin sapı atrofi görülür. Bazı hastalarda kortikal atrofi bulguları eşlik edebilir. Difüzyon MR'da superior serebellar pedikülde fraksiyonel anisotropi azalabilir.^[12] MRS'de bazal ganglia ölçümlerinde N-asetil aspartat/kreatin oranı azalırken kolin/kreatinin oranı artabilir.^[13] Bizim hastamızda kraniyal MR'de serebellar atrofi göze çarparken difüzyon MR'de ve MRS incelemesinde anlamlı patoloji saptanmadı.

Hastalık tanısı klinik bulguların varlığında kas biyopsisi ile konur. Bizim de hastamızın kas biyopsisi MERRF açısından (+) sonuç verdi. Literatürde tanıyı kesinleştirmek için genetik inceleme önerilmektedir. Biz genetik incelemeyi hasta ve yakınlarının istememesi nedeniyle yapamadık.

MERRF'de yaşam süresi 4-30 yıl arası değişmekle birlikte ortalama 10 yıldır. Olgumuzda ise, hastalık başlangıcından yaklaşık 20 yıl geçmesine rağmen klinik bulgular nispeten hafif seyretmiştir. Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur, ampirik olarak antioksidan vitamin kombinasyonları, koenzim Q ve L-karnitin kullanılabilir. Bizim olgumuzda da Koenzim Q ile tedavisine başladık. Nöbetleri önlemede kullanılacak sodyum valproatın enzim induksiyonu yoluyla mitokondriyal hastalığı kötüleştirebileceği klasik bir bilgidir. Biz nöbetleri önlemek amacıyla levitirasetam tedavisi uyguladık ve hastanın jeneralize tonik-klonik nöbetleri tekrarlamadı ve miyoklonilerinde belirgin azalma oldu. Hasta üç aylık tedavi sürecini takiben özbakımı artmış bir şekilde bağımsız olarak yaşamını devam ettirebiliyordu.

Bu olguda, semptomların başlangıcından yaklaşık 20 yıl geçmesine rağmen nispeten klinik tablo hafif seyretmiştir. Yine unutulmaması gereken bir konu da hastalığın başlangıcında, diğer semptomların geri planda olduğu, EEG'de temel aktivitenin bozulmadığı dönemlerde, idyopatik jeneralize epilepsi sendromlarıyla PME'lerin karışabileceğidir. Bu olguda da nöbetler ve miyokloniler dışında semptomlar silik kalmış ve subklinik bulgularla seyretmiştir. Tanı açısından oldukça geç kalınmıştır. Bu nedenle miyokloni ve diğer nöbetlerle başvuran olgularda dikkatli öykü alınması ve ayrıntılı nörolojik muayene yapılmasının nadir de olsa PME sendromlarının tanı konması açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak MERRF düşündüğümüz ve kas biyopsisi ile tanı koyduğumuz hastayı, hastalığın geç tanılması, kısmen uzun sürümlü olması, di-

ğer sistemik bulgularının azlığı ve nöbetlerin medikal tedaviye iyi yanıtı nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Kaynaklar

1. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest* 1962;41:1776-804.
2. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell* 1990;61(6):931-7.
3. Wiedemann FR, Bartels C, Kirches E, Mawrin C, Wallesch CW. Unusual presentations of patients with the mitochondrial MERRF mutation A8344G. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(8):859-63.
4. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? Light-and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. *J Neurol Sci* 1980;47(1):117-33.
5. Remes AM, Kärppä M, Moilanen JS, Rusanen H, Hassinen IE, Majamaa K, et al. Epidemiology of the mitochondrial DNA 8344A>G mutation for the myoclonus epilepsy and ragged red fibres (MERRF) syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(8):1158-9.
6. Whittaker RG, Turnbull DM. A diagnostic tattoo. *Clin Genet* 2009; 75(1):37-8.
7. Silvestri G, Moraes CT, Shanske S, Oh SJ, DiMauro S. A new mtDNA mutation in the tRNA(Lys) gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet* 1992;51(6):1213-7.
8. Ozawa M, Nishino I, Horai S, Nonaka I, Goto YI. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers: a G-to-A mutation at nucleotide pair 8363 in mitochondrial tRNA(Lys) in two families. *Muscle Nerve* 1997;20(3):271-8.
9. Rossmanith W, Raffelsberger T, Roka J, Kornek B, Feucht M, Bittner RE. The expanding mutational spectrum of MERRF substitution G8361A in the mitochondrial tRNA(Lys) gene. *Ann Neurol* 2003;54(6):820-3.
10. DeVivo DC, DiMauro S. Mitochondrial diseases. In: Swaiman, Ashwal, editors. *Principles of pediatric neurology*. 3rd ed. St Louis: Mosby Inc; 1999. p. 494-509.
11. Sachs B. On arrested cerebral development, with special reference to its cortical pathology. *J Nerv Ment Dis* 1887;14: 541-553.

12. Ito S, Shirai W, Asahina M, Hattori T. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(2):392-5.
13. Chuang CS, Lo MC, Lee KW, Liu CS. Magnetic resonance spectroscopy study in basal ganglia of patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. *Neurol India* 2007;55(4):385-7.