

**OLGU SUNUMU****CASE REPORT****GENÇ İNME NEDENİ OLARAK MELAS SENDROMU****A. Filiz KOÇ, Ali ÖZEREN, Yakup SARICA, Suzan ZORLUDEMİR, Figen ÖZCAN****Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Patoloji Anabilim Dalı, ADANA****ÖZET**

MELAS Sendromu; mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, tekrarlayan inme benzeri epizodlarla karakterize nadir görülen mitokondrial bir hastalıktır. Nöbetler, baş ağrısı, bulantı, kusma, egzersiz intoleransı ve ragged red fiber görülür. 20 yaşında, sağ elini kullanan erkek hasta letarji ve sol hemiparezi bulguları ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde 3 aydır konvülsiyonu vardı. Radyolojik incelemesinde, sol anterior frontal, temporo-parietal ve posterior oksipital bölgede akut-subakut enfarktı mevcuttu. Öykü, fizik ve nörolojik muayene, görüntüleme, histopatolojik çalışmalar sonucunda olgu MELAS sendromu olarak tanıandı. Genç inmenin ayırıcı tanısında MELAS dikkatle göz önünde tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** MELAS, klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular

**STROKE IN YOUNG ADULT WITH MELAS SYNDROME**

MELAS syndrome, a rare mitochondrial disorder, is characterized by mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, recurrent stroke-like episodes. Seizures, headaches, nausea and vomiting, exercise intolerance, and ragged-red fibers may be seen.

A 20 year-old right handed male was admitted to our department with lethargy and left hemiparesis. In past history, he had convulsion for three months. He had acut-subacute infarct at left anterior frontal, temporo-parietal and posterior occipital region. Based on history, physical and neurological examinations, neuroimaging, histopathological studies, he was diagnosed as MELAS syndrome. This very rare finding has been demonstrated in this paper. In differential diagnosis of young stroke we must carefully consider MELAS.

**Key Words:** MELAS, clinical, radiological and histopathologic findings

**GİRİŞ**

MELAS sendromu ilk kez Pavlakis ve ark tarafından 1984'te tanımlanmış olup mtDNA'daki mutasyonların neden olduğu inme benzeri epizodlar (stroke-like episodes), laktik asidoz, mitokondriyal miyopati ve multisistem organ tutulumu ile karakterize, progresif nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Bu hastalıktaki akut gelişimli nörolojik defisitler inmeyi taklit edebilir (1,2,3).

Bu makalede akut gelişimli sol hemiparezi nedeniyle kliniğimize yatırılan ve MELAS tanısına varılan genç erkek olgu klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularıyla sunulmuştur.

**OLGU**

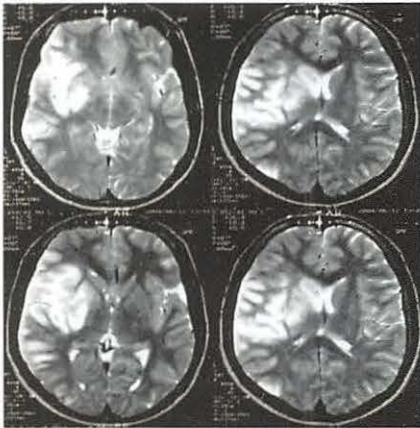
20 yaşında erkek hasta akut gelişimli bilinç bozukluğu ve sol yan güçsüzlüğü nedeniyle kliniğe başvurdu. Yaklaşık 3 ay önce bir kez bilinç bozukluğunun eşlik ettiği kısa süreli tüm vücutta kasılma yakınmasının olduğu, bir ay önce ise parmak uçlarında morarma yakınması nedeniyle başka bir merkezde hospitalize edildiği, klopidogrel ve asetilsalisilik asit kombinasyonundan

oluşan antiagregan tedavi aldığı ve halen kullandığı bildirildi. Özgeçmişte ve soygeçmişte özellik yoktu.

Fizik muayene; Ateş: 36,5°C, TA: 100/60 mmHg, Nabız; 72/dk, Solunum 20/dk idi. Nörolojik muayene; Bilinç stuporöz, sağda 3. kranyal sinir parezisi [sağda semipitoz, primer pozisyonda sağ göz dışa deviyeye, sağa içe, yukarı ve aşağı bakışlar kısıtlı, pupiller anizokorik (sağ pupil >sol pupil), sağda ışık refleksi yok], solda yüzü de içine alan 1/5 düzeyinde flask hemiparezi saptandı. Babinski solda pozitif idi.

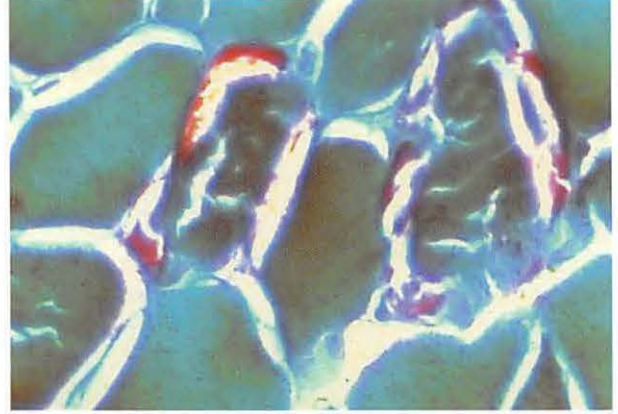
Laboratuvar; CBC, SGOT; 86 U/L (normal değer; 5-40), SGPT; 131 U/L (normal değer; 5-40), CPK; 453 U/L (normal değer; 24-195) olup diğer biyokimya paneli normaldi. Serum laktik asit düzeyi yüksek [62,4 mg/dl (normal değer; 10-20)], piruvik asit düzeyi ise normaldi. Romatoid faktör (RF), LE hücresi, ANA, anti-DNA, antimikrozomal antikor (AMA), antikardiyolipin G ve M düzeyleri ile herpes IgG ve M de dahil olmak üzere enfeksiyöz süreçler negatifti. Faktör V Leiden düzeyi ile diğer pıhtılaşma faktörleri, antitrombin III, protein C, S düzeyleri, tiroid fonksiyon testlerini de içeren hormon profili, EKG transtorasik ekokardiyografi, karotis ve vertebral

renkli Doppler normaldi. EEG'de sağ frontoparietal alanda belirgin ancak karşı hemisferde de izlenen yavaş aktivite düzensizliği gösteren bulgular saptandı. Serebral BT'de supratentoryel lokalizasyonda sağ temporal lobdan başlayarak parietalde vertekse kadar uzanım gösteren, gri ve beyaz cevher yerleşimli, anterior frontale ve posteriorda oksipitale doğru uzanan, meadialde kapsüle interna, kapsüle interna arka bacağı ve tüm bazal ganglionları içerisine alan, sağ periventriküler beyaz cevhere doğru uzanan içerisinde yer yer korunmuş parenkim alanları da bulunan akut-subakut infarkt alanları izlenmiştir. Lezyonun kitle etkisine bağlı olarak sağ lateral ventrikül komprese olup orta hat yapıları sola doğru sift etkisi gözlenmiştir. Kontrastlı MRC' de sağ frontal lobun arka kesimini, insuler korteksi, subinsuler beyaz cevheri ve temporal lobun hemen tamamına yakını ve parietal lob ile anterior oksipital lobu kısmen içeren, geniş, T1'de düşük sinyalli, bazal ganglionlara yakın kesiminde yüksek sinyalli düzensiz alanlar içeren, ayrıca vertekse yakın giral yüksek sinyalli bir komponenti de bulunan T2' de heterojen yüksek sinyalli lezyon görüldü (şekil 1). İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası patolojik kontrast tutulumu izlenmemiştir. Sağda ventrikül üzerine ödem etkisine sekonder genişleyen serebral parenkimin bası etkisi gözlenmiştir. Servikal MR anjiyografi normaldi. Sağ biceps kasından yapılan biyopside modifiye trikrom boyalarında dağınık "ragged red lifler" (RRF) saptanmış olup oksidatif enzim boyalarında (NADH ve Süksinik dehidrogenaz) bazı liflerde



Şekil 1: Kontrastlı MRC' de sağ frontal lobun arka kesimini, insuler korteksi, subinsuler beyaz cevheri ve temporal lobun hemen tamamına yakını ve parietal lob ile anterior oksipital lobu kısmen içeren geniş infarkt alanları.

daha belirgin olmak üzere artmış, enzim aktivitesi saptanmıştır (şekil 2).



Şekil 2: Kas biyopsisinde "ragged red lifler" (modifiye trikrom boyası x 400).

Olguya antiödem tedavi başlandı [mannitol 500 cc/gün, deksametazon 32 mg/gün]. Olguya, yatışından sonra gözlenen progresyon nedeniyle antikoagülan (heparin 24.000 U/gün heparin ve coumadin 5mg/gün) sağaltım başlandı. Hastanın klinik tablosu stabil duruma geldikten sonra antikoagülan sağaltım durdurularak, sağaltıma antiagregan (asetilsalisilik asit 300 mg/gün) ile devam edildi. Taburcu olmadan önceki nörolojik muayenesinde bilinç ılımlı konfü, konuşma dizartrik ve solda yüzü de içine alan 2/5 düzeyinde flask hemiparezi ve hemihipoestezisi mevcut olup Babinski solda pozitif.

## TARTIŞMA

15-45 yaş arasındaki genç erişkinlerde inme nadir olarak görülür. Genç erişkinlerde inme oranı o toplumun genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları, çevre koşulları gibi özellikleri ile sıkı bir ilişki gösterir. Avrupa toplumlarında inme yaşla doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Bu toplumlarda genç inme tüm inme gruplarının %5'inden azını oluşturur. Örneğin İtalyan araştırmacılar, genç inme insidansının yaklaşık 10/100.000 olduğunu bildirmişlerdir (4).

Etyolojide kardiyembolik inme, nonaterosklerotik valvülopatiler, ateroskleroz, koagülopatiler, kafa ve boyun travmaları, spontan arteriyel diseksiyon, faktör Leiden V. mutasyonu, vaskülopatiler, migren, hamilelik, venöz sinus trombozu, ilaç kullanımı gibi oldukça geniş spektrumda nedenler gözlenirken, çok ender de olsa MELAS gibi mitokondriyal hastalıklar da rol

oynayabilir (5,6,7).

MELAS sendromundaki mitokondrial mutasyonlar, ciddi oksidatif mitokondrial fonksiyon bozukluğuna yol açar ve tüm vücuttaki hücreleri, özellikle yüksek oranda oksijen kullanan nöron, kas ve endokrin hücrelerini etkiler. Hücre hasarının gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte mitokondrinin iç membranında yer alan solunum zincirindeki enzimatik disfonksiyonunun yoğun serbest radikallerin akümülyasyonuna ve hücrenin ihtiyaçları için gereken enerji üretiminin yetersizliğine neden olduğu ileri sürülmektedir (8,9). MELAS'da klinik bulgular herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir; fakat hastalık genellikle 4-15 yaşları arasında başlar (10). Başlıca özellikleri, 40 yaş öncesi inme benzeri epizodlar, migrenöz baş ağrısı, nöbetlerle karakterize ensefalopati, demans, laktik asidoz veya kas biyopsisinde RRF'ların varlığıdır. Hirano ve Pavlakis bu hastalığın klinik bulgularını; kardinal bulgular, sık rastlanan bulgular ve diğerleri olmak üzere üç kategoride sınıflandırmışlardır (11). Kardinal bulgular inme, nöbetler, laktik asidoz, RRF, eksersiz intoleransı ve semptomların 40 yaşından önce başlamasıdır. Sık rastlanan bulgular demans, ekstremitelerde güçsüzlük ve erken dönemde normal gelişme, kısa boy, hemiparezi veya hemianopsi, baş ağrısı, bulantı ve kusma, işitme kaybı, BOS proteininde artıştır. Diğer bulgular ise miyoklonus, serebellar işaretler, periferik nöropati, kardiyomiyopati, pigmenter retinopati, oftalmopleji, optik atrofi, nefropati, Wolf - Parkinson - White sendromu, hirsutizm ve kutanöz purpuradır.

MELAS'lı hastalarda inme benzeri epizodların mekanizması tam bilinmemektedir. Bir MELAS hastasının beyin otopsi dokusunun elektron ve ışık mikroskopik incelemesinde, intraserebral küçük damarların endotelial hücrelerinde çok sayıda genişlemiş mitokondriler ile karakterize 'mitokondrial anjiopati' saptanmıştır (12,13,14). Serebral anjiografielerde vaskülopatik bulgu gösterilememiştir (13). Beyin tutulumunu açıklamak için vasküler ve nöronal metabolizmada defekt olmak üzere iki ana hipotez ileri sürülmüştür. Vasküler hipoteze göre endoteliumun metabolik hasarı, küçük damar oklüzyonu ve sekonder nöronal ölüme neden olmaktadır. Nöronal metabolizmadaki defekt hipotezinde ise mitokondrial disfonksiyon sonuçta anaerobik metabolizma ve asidoza bağlı nöronal

ölüme yol açtığı ileri sürülmüştür. PET ve SPECT çalışmalarında beynin etkilenmiş alanlarında hipoperfüzyon ve glukoz ve oksijen kullanımı arasındaki farklılıkta bu görüşü destekler niteliktedir (12-14). İnme benzeri epizodlar, baş ağrısı, bulantı-kusma ile başlayabilir. Olgularda migrenöz baş ağrısı ve/veya nöbet ile ilişkili olabilen geniş veya küçük damarlara ait bulgular görülür; konvulsiyonlar, görsel anormallikler, duysal yakınmalar, hemipleji ve afazi ile ortaya çıkabilirler. Bu epizodları geçici hemipleji ve hemianopsi izleyebilir. İnme benzeri epizodlar genellikle temporal, parietal ve oksipital bölgelerde ortaya çıkar. (12-14). İnme benzeri lezyonların tedavisi güçtür ve her MELAS'lı hastada prognoz farklıdır.

Tanıda serum ve BOS laktik ve piruvik asit düzeylerindeki yükseklik uyarıcı bulgudur. Laktik asidoz hastalığın önemli özelliklerinden biridir. Olguların bir kısmında CPK değerleri hafif yada orta şiddette artmıştır. İnme benzeri epizodların değerlendirilmesinde BT ve/veya MRG incelemeleri önem kazanır. EKG, ventriküler aritmilerle birlikte iletim defektlerinin, preeksitasyon sendromları ve iletim bloklarının saptanmasında yardımcı olabilir. EKG, az sayıda olguda kardiyomiyopatinin saptanmasına yardım eder. Hematoksilen-eozin ile boyanan kas biyopsilerinde, miyopatik değişiklikleri telkin eden tip 1 ve tip 2 lif boyutlarında farklılıklar bulunur. Ragged red lifler MELAS'ın tipik özelliğidir. RRF, trikrom ve parlak kırmızı boyaları ile bazen sitoplazmik yapılarda izlenirler. RRF sitokrom oksidaz boyası ile genellikle pozitifdir. Periodik asid-schiff nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) dehidrogenaz, tetrazolyum redüktaz veya süksinik dehidrogenaz ile boyama artmış subsarkolemmal aktiviteyi gösterir.

Olgumuzda MELAS dışında yukarıda sıralan ve genç inme etyolojisinde rol oynayan faktörler anamnez, laboratuvar ve nörogörüntüleme yöntemleri ile dışlanmıştır. Yakınmaların nöbet ile başlaması, akabinde iskemik inmenin ortaya çıkması, serum laktik asit düzeyinin yüksek olması ve kas biyopsisinde RRF'ların görülmesi ile olgu MELAS olarak tanınmıştır. Bu olgu iskemik inmeyle gelen ve etyolojisi net olarak ortaya konulamayan olgularda MELAS sendromunun akılda tutulması gerektiğini bir kez daha hatırlatmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMaura S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16:481-488.
2. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994; 9: 4-13.
3. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992; 31: 391-398.
4. Gandolfo C, Conti M. Stroke in young adults: epidemiology. *Neurol Sci.* 2003 May; 24 Suppl 1:1-3.
5. Chan MT, Nadareishvili ZG, Norris JW. Diagnostic strategies in young patients with ischemic stroke in Canada. *Can J Neurol Sci.* 2000; 27: 120-4.
6. Lanzino G, Andreoli A, Di Pasquale G, Urbinati S, Limoni P, Serracchioli A, Lusa A, Pinelli G, Testa C, Tognetti F. Etiopathogenesis and prognosis of cerebral ischemia in young adults. A survey of 155 treated patients. *Acta Neurol Scand.* 1991; 84: 321-325.
7. Federico F, Calvario T, Di Turi N, Paradiso F. Ischaemic cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol.* 1990; 12: 101-8.
8. Gilchrist JM, Sikirica M, Stopa E, Shanske S. Adult onset MELAS. Evidence for involvement of neurons as well as cerebral vasculature in stroke-like episodes. *Stroke* 1996; 27: 1420-3.
9. Mizukami K, Sasaki M, Suzuki T, Shiraishi H, Koizumi J, Ohkoshi N, Ogate T, Mori N, Ban S, Kosaka K. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992; 83: 449-452. *Neuroradiology* 1990; 32: 77.
10. Goto Y-i, Nonaka I, Horai S. A new mutation in the tRNA-Leu (VUR) gene associated with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1097: 238-240.
11. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis" and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994; 9: 4-13.
12. Mizukami K, Sasaki M, Suzuki T, Shiraishi H, Koizumi J, Ohkoshi N, Ogate T, Mori N, Ban S, Kosaka K. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992; 83: 449-452. *Neuroradiology* 1990; 32: 77.
13. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K, Nishizawa M, Miyatake T. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987; 74: 226-233.
14. Yoneda M, Maeda M, Kimura H, Fujii A, Katayama K, Kuriyama M. Vasogenic edema on MELAS: A serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* 1999; 53: 2182-2184.