

Kearns-Sayre Sendromu

Neslihan ÖZKUL SAĞLAM (*), Yasemin AKARLAR KATIÖZ (*), Osman SAÇAR (**),
Müferret ERGÜVEN (***), Sevil ÖZÇAY (****)

SUMMARY

Kearns-Sayre Syndrome

The mitochondrial encephalomyopathies caused by a disorder in the mitochondrial DNA structure are rare multisystem disease. MERRF (myoclonic epilepsy, ragged-red fibers), MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke like episodes) and KSS (Kearns-Sayre Syndrome) are the well known mitochondrial encephalomyopathies. The criteria for KSS include a triad of (1) onset before age 20 year, (2) progressive external ophthalmoplegia, and (3) pigmentary retinopathy. There must be also be at least one of the following: heart block, cerebellar syndrome, or a cerebrospinal fluid protein above 100 mg/dl. Other nonspecific but common features include demantia, sensorineural hearing loss, and endocrine abnormalities, including short stature, diabetes mellitus, and hypoparathyroidism. The prognosis is poor despite placement of pace-maker. Ragged-red fibers are found in muscle biopsies. Almost all patients have mtDNA deletions.

Key words: Kearns-Sayre Syndrome

Anahtar kelimeler: Kearns-Sayre sendromu

Mitokondriyal DNA'daki bozukluklar nedeniyle oluşan mitokondriyal ensefalomiyopatiler nadir görülen multi-sistemik hastalıklardır. MERRF (myoclonic epilepsi, ragged-red fibers), MELAS (mitochondrial ensefalomiyopathy, lactic acidosis, stroke like episodes) ve KSS (Kearns-Sayre Syndrome) iyi bilinen ensefalomiyopatilerdir (1,2). KSS'da mitokondriyal enerji üreten sisteminde defekt vardır (3). Gerçek sıklık bilinmemektedir (4). Kriterleri (1) 20 yaşından erken başlangıç (2) progresif eksternal oftalmopleji (3) retinitis pigmentosa şeklindeki triaddan oluşur. Ayrıca kalp bloğu, serebellar sendrom ve serebrospinal sıvı proteinininin 100 mg/dl civarında olması bulgularından en az birisi bulunmalıdır (4-7). Diğer nonspesifik bulgular; demans, sensorinöral işitme kaybı, boy kısalığı diabetes mellitus ve hipopara-

tiroidi gibi endokrin bozukluklardır. Hastaların gövde ve ekstremitelerde kaslarında kuvvet kaybı ve disfaji görülmez. Aerobik egzersiz sonucunda kan laktat seviyesinde artış tespit edilir. Kas biyopsisinde düzensiz kırmızı lifler bulunur. Hastaların hemen hepsinde mitokondriyal DNA'da delesyon vardır. Bu durum, sporadik görülen KSS'daki yeni mutasyonları açıklamaktadır. Bu yazıda 10 yaş civarında tanı alan KSS'lu bir hasta sunulmuştur.

OLGU

1 yıl önce göz kapaklarında düşme ortaya çıkan ve farklı göz doktorlarına başvurulan 10 yaş 2 aylık kız hasta aynı şikayetle kliniğimize getirildi. Özgeçmişinde özellik olmayan hasta ikinci dereceden akraba evliliği olan 4 çocuklu ailenin üçüncü çocuğu olup anne, baba ve kardeşler sağ ve sağlıklı idi.

Hastanın fizik muayenesinde ağırlık 20 kg (3. persantil altı), boy 116 cm (3. persantil altı) idi. Her iki gözde pitozis, aşağı, içe ve dışa bakışta kısıtlılık, konjonktiva ve ciltte solukluk, tüm odaklarda eşit duyulan 1/6 şiddetinde kısa sistolik üfürüm dışında patolojik bulgu saptanmadı. Nörolojik muayene göz bulguları dışında serebellar fonksiyonlar dahil normal bulundu. Puberte bulguları gelişmemişti.

Laboratuvarında tam idrar tahlili, tam kan sayımı, akut faz reaktanları normaldi. Kan biyokimyasında LDH'nın yüksek (1355 IU/dl) olması dışında özellik yoktu. BOS proteini 95 mg/dl bulunurken diğer BOS bulguları doğaldı. Akciğer grafisi normal; kardiyoloji konsültasyonu sonucunda, telegrafi, EKG ve EKO bulguları (*kardiyomiyopati yok, miyokard kasılması iyi, EF % 60, FS % 31.5, sol ventrikül diastolik çapı 3.6 cm*) normal sınırlar içinde tesbit edildi. Göz konsültasyonunda bizim tesbit ettiğimiz göz bulgularına ek olarak göz dibi muayenesinde retinitis pigmentosa saptandı. Kulak Burun Boğaz konsültasyonunda bilateral seröz otit görüldü ve odometri seröz otit ile uyumlu iletim tipinde işitme kaybını gösteriyordu. EEG normal sınırlarda idi. EMG'de alt ve üst ekstremitelerde ve n. medianusta sinir ileti yanıtları normal bulunurken iğne EMG'sinde orbikularis oris kasında miyojen tutulum bulguları saptandı. Kranyal MRG bulguları normal bulundu. Büyüme gelişme geriliği nedeniyle yapılan tetkiklerinden kemik yaşı kronolojik yaştan 2 yaş geri idi, troid fonksiyon-

ları, antigiliadin antikorları (IgA, IgG) normal bulunurken Klonidinli uyarı testine yanıt alınmadı. Kas biyopsisinde kırmızı düzensiz lifler tesbit edildi.

TARTIŞMA

KSS, genellikle sporadik görülen mitokondriyal enerji sisteminde, yani solunum zincirinde defekt sonucu ortaya çıkan mitokondriyal ensefalopatilerden nadir görülen biridir. Hastamızda mevcut olan, 9 yaşında başlayan progresif eksternal oftalmopleji ve retinitis pigmentosa KSS'nin kriterleri triadı ile tamamıyla uyumlu bulundu. Ayrıca, KSS'nde en az biri bulunması gereken kriterlerden BOS proteininin 100 mg/dl civarında olması da hastamızda mevcut olan bulgulardan biri idi. KSS'nda sıklıkla demans, sensorinöral işitme kaybı ve boy kısalığı, diabetes mellitus, seksüel maturasyonda gecikme ve hipoparatroidi gibi endokrin bozukluklar sıktır (6). Hastamızda boy ve ağırlık 3. persantilin oldukça altında idi. Ayrıca, puberte başlangıç bulguları henüz gelişmemişti. Kulak muayenesinde seröz otit mevcuttu ve bundan dolayı ortaya çıkan iletim tipi işitme kaybı; sensorinöral işitme kaybı ile görülen KSS ile uyumlu değildi (6).

KSS'nde görülen kardiyak patolojiler; kalp blokları, kardiyomyopati ve konjestif kalp yetersizliğidir (4,5,8). Hastamızda herhangi bir kardiyak patoloji tesbit edilmedi. Literatürde bildirilen bazı olgularda olduğu gibi, kardiyak bulgular başlangıçta bulunmazken takiplerinde ortaya çıkabilir (1).

KSS'ndeki göz bulguları; bilateral ptozis, kronik progresif eksternal oftalmopleji, retinitis pigmentosa ve nadiren korneal opasite ve optik nörit şeklindedir (4,6). Hastamızda bunlardan ilk üçü tesbit edilmiştir. Nörolojik bulgular (serebellar defisit, konvülzyon, hemipleji), bildirilen bazı olgularda olduğu gibi, daha büyük yaşlarda ortaya çıkmaktadır (5,9). EMG, KSS'nde normal sinir iletiminin yanısıra miyopatik değişiklikler gösterir (1). Hastamızın EEG'si normal olup EMG'si miyojen tutulum ile uyumlu idi. Sinir ileti hızları da normal bulundu. Kranyal MRG'da patolojik bulgu yoktu.

KSS'nde boy kısalığı büyüme hormonu tedavisine cevap vermez. Hastamızdaki bulgular da bununla uyumlu idi. Çünkü klonidinle yapılan uyarı testine cevap alınamamıştı. Kas biyopsisinde hastaların çoğunda düzensiz kırmızı lifler ve mitokondriyal DNA'da delesyon

tesbit edilir. Hastamızın kas biopsisinde de düzensiz kırmızı lifler gözlenmesi KSS'ünü destekliyordu. Kronik ve progresif ptozis ve göz küresi hareketlerinde kısıtlılık ile karakterize kronik progresif oftalmopleji ve ekstremitte kaslarının biyopsilerinde morfolojik değişiklik olarak sadece mitokondriyal anormallikler tesbit edilen 19 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar üç grupta kategorize edilmiştir: (1) 12 olguda olan bir başka iskelet dışı tutulum olmaksızın basit oküler miyopati, (2) 5 olguda var olan iskelet dışı disfonksiyon ile birlikte oftalmopleji, (2) 2 olguda olan 20 yaştan önce başlangıç, oftalmopleji ve retinitis pigmentosa triadı ve kalp bloğu, BOS paterninin 100 mg/dl civarında olması ve serebellar sendrom bulgularından en az birinin olması ile tanı konabilen KSS'dur (10).

Hastamıza; KSS triadı, BOS proteininin 95 mg/dl olması, EMG'de miyojen tutulumun yanısıra sinir ileti hızlarının normal bulunması ve kas biyopsisinde düzensiz kırmızı lifler tesbit edilmesi ile KSS tanısı kondu. KSS'nde kesin tedavi yoktur. Kardiyak ve nörolojik bulgusu olmadığından hastamıza semptomatik tedavi de uygulanmadı.

Progresif bir hastalık olan KSS'nde prognoz kötüdür. Ani ölüm kardiyak iletim defekti nedeniyle olabilir. Kalp bloğu olanlarda pace-maker takılması gerekebilir. Fakat, buna rağmen hastaların çoğu kardiyak patolojiler nedeniyle ölmektedir (6).

KAYNAKLAR

1. Furuya H, Sugimura T, et al: A case of incomplete Kearns-Sayre syndrome with a stroke like episode. *Kinsho Shinergaku* 37(8):680-4, 1997.
2. Tranchant C, Mousson B, et al: Cardiac transplantation in an incomplete Kearns-Sayre syndrome with mitochondrial DNA deletion. *Neuromuscul. Disord* 3(5-6):561-6, 1993.
3. Consalva D, Villepas F, et al: Severe cardiac failure in Kearns-Sayre syndrome. *Medicina (B.Aires)* 57(1):67-71, 1997.
4. Gross-Jendroska M, Schatz H, et al: Kearns-Sayre syndrome: a case and review. *Eur V Ophthalmol* 2(1):15-20, 1992.
5. Kao Kp: Mitochondrial disease with chronic progressive external ophthalmoplegia: clinical analysis of 19 cases *Chung Hua Hsueh Tsa Chin (Taipei)* 53(2):95-100, 1994.
6. Babürhan G, Ufuk U, Ersin T, Nurgül A: Kearns-Sayre Syndrome: Case Report *J Neurol Sci* 152(2):160-5, 1997.
7. Jertrit P, Imsumran A, et al: A unique 3.5-4b deletion of the mitochondrial genome in patients with Kearns-Sayre syndrome. *Hum Genet* 105(1-2):127-31, 1999.
8. Taanji K, Dimauro S, Bonilla E: Disconnection of cerebellar purkinje cells in Kearns-Sayre syndrome. *J Neurol Sci* 166(1):64-70, 1999.
9. Seyrantepe V, Kale G, Topaloğlu H, et al: Common deletion of mitochondrial DNA in a 5-year old girl with failure to thrive, ptozis, ophthalmoplegia and ragged-red fibers. *Brain Dev* 21(6):413-5, 1999.
10. Behrman Re, Kliegman RM, Arvin AM: *Nelson Textbook of Pediatrics* 548(2):1713-14, 1996.