

Kearns-Sayre Sendromu Olgusu

Dr. Çetin AYDIN, Dr. Mustafa TAHTASIZ, Uz. Dr. Serdar BAYATA, Uz. Dr. Nursen POSTACI,
Doç. Dr. Murat YEŞİL

Atatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Kearns-Sayre Sendromu (KSS) ilerleyici kardiyak ileti sistemi bozukluğu, iki taraflı göz kapağı düşüklüğü ve kronik eksternal oftalmopleji, göz dibinde anormal dejeneratif pigmentasyon ile giden ve nöromusküler hastalıklar grubunda değerlendirilen bir mitokondriyal miyopatidir.

Senkop ile başvuran ve EKG'sinde değişen derecede AV blok ile birlikte sol ön hemiblok ve sağ dal bloğu bulunan hastada bu sendrom saptanarak kalıcı pacemaker takıldı.

Anahtar kelimeler: Kearns-Sayre sendromu, AV ileti bozukluğu

Kearns ve Sayre ilk kez 1958 yılında anormal retinal pigmentasyon, eksternal oftalmopleji ve kalp bloğu triadı saptadıkları iki hastayı yayınladılar (1). Bristowe 1886 yılında ilerleyici eksternal oftalmopleji ile birlikte Adams-Stoke atakları olan dört olgu tanımlamıştır (2). 1946'da Sandifer benzer vakalarda bulunan dal bloklarına dikkat çekmiştir (3). Kearns-Sayre Sendromunda (KSS) kardiyak tutulumun spesifik olarak ileti yollarında olduğu bildirilmektedir (4,5,6). Ancak literatürde bazı olgularda beraberinde kardiyomyopati geliştiği bildirilmekte olup bu nedenle kalp transplantasyonu yapılan iki olgu yayınlanmıştır (4,7,9).

Kardiyak ileti sisteminde genellikle ilerleyici infranodal iletim bozukluğu, sol ön hemiblok (SÖH), sağ dal bloğu (SğDB), AV tam blok (AVTB) ile birlikte hızlanmış AV nodal iletim bulunur. İnftranodal iletim bozukluğu his demetinin distal bölümünde ve ileti sisteminin ana dallarında görülür (5,6). Bu hastalar, kardiyak ileti sistemindeki bozukluk nedeniyle ani ölüm riski altında olup, uygulanan kalıcı pa-

cemakerlerle yaşam süreleri uzatılabilmektedir (4,5). KSS mitokondriyal miyopatiler grubunda değerlendirilmekte olup, bunlar arasında en sık görülenidir. Mitokondriyal miyopati ilk defa 1962 yılında Luft ve ark. tarafından elektron mikroskopunda anormal kas mitokondrilerinin gösterilmesi ile tanımlanmıştır (9). Gerçek insidansı bilinmemektedir. Kadın-erkek oranı hemen hemen eşit bulunmaktadır (5). Başlangıcı genellikle 20 yaşından öncedir (10,11,12). Literatürde 65 yaşında kardiyak ileti bozukluğu gelişen 1 olgu mevcuttur. En erken kalp bulguları 7 aylık bir çocukta saptanmıştır (13). Hastalık bazı yayınlarda anneden otozomal dominant veya ressesif olarak geçen mitokondriyal mutasyona bağlanırken, özellikle son yayınlarda aile anamnezinin olmayışı gözönüne alınarak akkiz bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (5,6,11,14). Hastaların %80'inde mitokondri genomunda geniş bir delesyon vardır. Saptanan mitokondriyal DNA mutasyonu spontan ya da homolog rekombine mitokondriyal DNA değişikliğine bağlı olabilir.

OLGU BİLDİRİSİ

N.Ç., protokol no:15208, 22 yaşında kadın hasta, çalışırken senkop geçirmiş. Muayenede hipotansiyon ve bradikardi saptanarak kliniğimize sevk edilen hastanın anamnezinde: Çocukluğundan itibaren boy ve ağırlık olarak yaşlarına oranla geri olduğu, 10 yıl ilkokula gittiği halde ilkokul 3. sınıftan ayrılmak zorunda kaldığı ve 7 yıl önce yapılan tetkiklerinde sağ böbrekte düşüklük ve taş olduğu saptanmış. Onaltı yaşından itibaren 2 ayda bir menstrüasyon görmeye başlayan hastanın, 4 yıl önce göz kapaklarında düşüklük ve ardından da göz hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkmış. Soy geçmişi özellik arz etmiyordu.

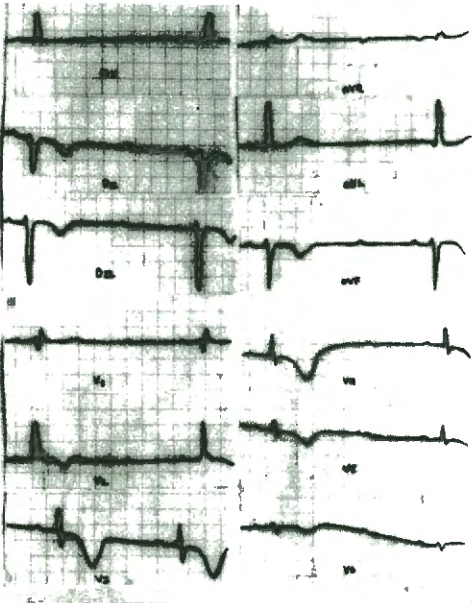
Fizik muayenesi: Kol ve bacak kaslarında atrofi, göz kapaklarında düşüklük vardı (Şekil 1). Boyu 152 cm olup, 31,5 kg ağırlığındaydı. Arter kan basıncı 100/70 mmHg, kalp atım sayısı dakikada 29 ve düzenliydi. Dinlemekle ek ses ve üfürüm saptanmadı. Nörolojik incelemede; üst ekstremitelerde kaslarında daha belirgin olmak üzere proksimal kaslarda zayıflık ve güçsüzlük saptandı. Patolojik refleks saptanmadı. Oftalmolojik muayenede, göz hareketlerinde



Şekil 1. Hastanın genel görünümü ve yüzü.



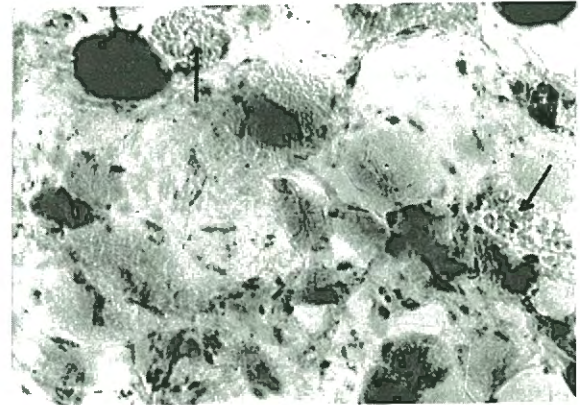
Şekil 2. Hastanın göz dibinde optik dis etrafında anormal pigment birikimi (koyu bölgeler) ve Bruch zarı çatlakları (açık renkli bölgeler) görülmektedir.



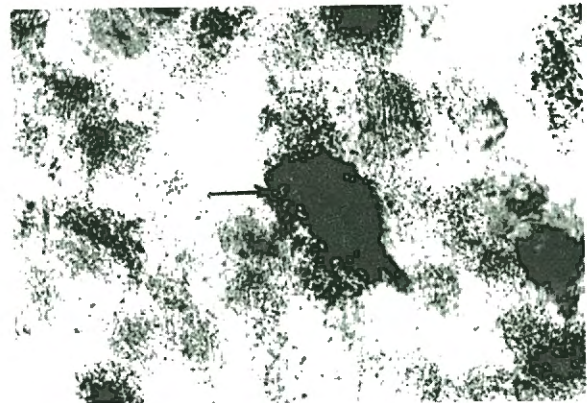
Şekil 3. Hastanın EKG'sinde 3:1 iletili AV blok.

her yöne genel bir kısıtlılık hali ve göz kapağı düşüklüğü tespit edildi. Görme keskinliği her iki gözde 0.8 düzeyinde olup ön segment ve pupil reaksiyonları normaldi. Diplopi yoktu. Fundus bakısında, özellikle optik diskin çevresinde ve arka polde pigmenter değişiklikler (retinitis pigmentosayı hatırlatır şekilde) ve angiod streak'lere (Bruch zarı çatlakları) rastlandı. Optik disk temporalleri soluk bulundu (Şekil 2).

Fluoresan fundus anjiyografisinde Bruch zarı çatlakları ve pigmenter değişiklikleri teyit eden bulgular dışında başka patoloji görülmedi. Retinanın damar yapısı normaldi. Humrey bilgisayarlı görme alanında ise özellikle optik diskin çevresinde pigmentasyon artışı bulunan bölgelerle uyumlu stokom ve kör noktada genişleme saptandı. Jinekolojik muayenede aksiller ve pubik kıllanma normal, meme gelişimi Tanner sınıflamasına göre 4. derecede, overler normal olarak değerlendirildi. Oligohipomenore saptandı. Klinik olarak hipognodizm düşünüldü.



Şekil 4. Hastanın deltoid kas biyopsisinde görülen parçalanmış kırmızı lifler (Haematoxylin-EosinX440).



Şekil 5. Mitokondrilerin kas lifi içinde anormal birikimi (Succinate dehydrogenaseX440).

Laboratuar bulguları: EKG'de 3:1 iletili Mobitz tip 2 blok (2.º tip 2 AVB) ile birlikte SÖH ve ŞğDB vardı. Sinüs düğümünün hızı 85/dk iken ventrikül hızı 29/dk idi (Şekil 3). Telegrafi normaldi. Ekokardiyografik tetkikte yapısal bozukluk saptanmadı. LV duvar hareketleri ve sis-

tolik fonksiyonları normal bulundu. Efor testi yapılmadı. Batın ultrasonografisinde sağ böbrek düşük, alt polde 8 mm çapında taşla uyumlu olabilecek ekojenite görüldü. Diğer batın organları normaldi. Kranial tomografide iki taraflı oküler kaslarda minimal atrofi dışında patoloji saptanmadı. Prostigmin testi negatif bulundu. EEG ve EMG sonuçları normaldi. Zeka testinde IQ: 80 bulunarak, donuk sınır zeka olarak değerlendirildi. Odiyometrik incelemede bilateral sensorionöral işitme kaybı saptandı (sol kulak 18 dB, sağ kulak 13 dB). Hastanın sağ deltoit kasından yapılan biyopsi mitokondriyal miyopati ile uyumlu bulundu (Şekil 4,5).

Beyin omurilik sıvısında (BOS) protein seviyesi normal sınırlardaydı. Hormon seviyeleri ve diğer rutin tetkikleri normal bulundu. Hastanın kardiyak ritmi, kliniğimizde yattığı süre içinde 2:1 ve 3:1 geçişli AV blok şeklinde değişiklikler gösterdi. Hastaya gelişinde acil olarak geçici pacemaker takıldı. Ritm bozukluğunun devam etmesi üzerine, ekonomik nedenlerle VVI kalıcı pacemaker takıldı.

TARTIŞMA

Bu sendromda Kearns-Sayre tarafından tarif edilen bulgulara ilave olarak kardiyomiyopati, fiziksel, mental ve seksüel gelişme geriliği, çocukluktan itibaren başlayan ve üst ekstremitte proksimal kaslarında daha belirgin olan kuvvet azlığı, zayıflık, sensorimotor işitme kaybı, göz kaslarında atrofi, vestibuler ve serebellar defisit, 3.4. ve 6. kafa çiftlerinde fonksiyonel yetersizlik, duyu kaybı, refleks anormallikleri, overlerde anormallik, bazal ganglionlarda kalsifikasyon, BOS'da 100 mg/dl'nin üzerinde protein seviyesi tespit edilmektedir (15,16). Genellikle ilk belirti göz kapağı düşüklüğü olup bunu oftalmopleji takip eder. Retinal pigmenter dejenerasyon ve kalp bloğu daha sonra gelişir. Gelişme geriliği 5 yaşından itibaren başlar (11,13).

Bu hastaların kas biyopsilerinden ve otopsiyelerinden yapılan histopatolojik incelemelerde Gomori'nin modifiye rikrom boyası ile karakteristik parçalanmış kırmızı lifler (ragged red fiber) görülür. Elektron mikroskopunda çok sayıda aşırı genişlemiş mitokondriler saptanır (4,6). Aynı zamanda bu mitokondrilerde birçok krista rüptürü, vakuolizasyon, aşırı glikojen birikimi görülür (4,11). Bu kaslarda interstisyel dokuda fibrozis artışı, granülasyon ve vakuolizasyonla giden ciddi atrofi oluşur (4,14). Serebral dokuda, özellikle göz hareketleriyle ilgili bölümde diffüz kaba vakuoller bulunduğu bildirilmektedir (11,14). Miyokarda spesifik olmayan dejenerasyon, perinükleer vakuolizasyon, nükleer pleomorfizm,

özellikle subendokardiyal bölgede diffüz ya da fokal fibrozis bulunur (4,5,14).

His demeti ve distal bölümünde yaygın vakuolizasyon, yağ ve fibröz dokuda artış bulunur (5,14). Retinadaki pigmenter dejenerasyon optik disk çevresinde, ince noktalar ve beneklenmeler şeklinde görülür. Görme keskinliği normal ya da azalmıştır. Kör noktada genişleme bulunur. Optik disk normaldir (12,17). Fluoreasan anjiyografide, Bruch zarı çatlaklığına bağlı anjioid streaks tablosu gelişebilir (17). Mitokondriyal miyopati hastalarda kalp tutulumu %20'nin altında bulunmaktadır. Kas biyopsileri ile mitokondriyal miyopati saptanan 66 vakalık bir seride kalp tutulumu olan 11 olgu vardı. Bunlarda miyokardiyal disfonksiyon bulunmaksızın anormal EKG bulguları vardı. Bu 11 olgunun hepsinde ST ve T değişiklikleri olup; 9 hastada iletim bozukluğu saptandı (4).

Genel popülasyonda sol ön hemiblok ve sağ dal bloğu bulunma insidansı %35'dir (13). KSS'da bulunan ileti bozuklukları en çok bu şekilde karşımıza çıkmakta ve AVTB'a öncülük etmektedir (5). Bazı hastalarda ek olarak kısa P-R bulunabilir. Ondokuz vakalık bir seride 2 olguda AVTB, geri kalan sinüs ritimli 17 olgunun 16'sında SÖH, 14'ünde ise SÖH'e ilaveten SğDB olduğu ortaya konulmuştur (5). Bu bulgular, KSS'da miyokarda yaygın bir hasar olmadığını, spesifik olarak ileti sisteminin tutulduğunu göstermektedir (3).

Nadir olarak görülen P-R uzaması, AV ileti hızlanması ve infranodal ileti gecikmesi arasındaki resiprok etkileşimin sonucu olabileceği ileri sürülmektedir (5). Hastanın ailesindeki diğer kişilerin fizik muayene ve EKG'lerinde patoloji saptanmadı. Akkiz bir vaka olarak kabul edildi. Sunulan bu olguda BOS'daki protein seviyesinin normal olması dışında diğer laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri tipik Kearns-Sayre sendromuna uymaktadır.

Teşekkür: Bu olguyla ilgili değerli katkıları bulunan hastanemiz nöroloji kliniğinden Dr. Figen Eşme'ye, göz hastalıkları kliniğinden Dr. Yasemin Yıldız'a, kliniğimizden Dr. Bülent Tosun'a ve Ege Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Türe Tunçbay'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. **Kearns TP, Sayre GP:** Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complet heart block. Arch Ophthalmol 1958; 60:280
2. **Bristowe JS:** Cases of ophthalmoplegia complicated with various other affection of the nervous system. Brain 1886; 8:313
3. **Sandifer PH:** Chronic progressive ophthalmoplegia of myopathic origin. J Neural Neurosurg Psychiatry 1946; 9:81
4. **Channer KS, Channer JL, Campbell MJ, Rees JK:** Cardiomyopathy in the Kearns-Sayre Syndrome. Br Heart J 1988; 59:486
5. **Roberts NK, Perloff JK, Kork P:** Cardiac conduction in Kearns-Sayre Syndrome. Am J Cardiol 1979; 44:1396
6. **Braunwald E, Perloff JK:** Neurological Disorders and Heart Disease in E. Braunwald (eds). Heart Diseas. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Vol.2 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992; p.1810
7. **Tranchant C, Mousson B, Mohr M, et al:** Cardiac transplantation in an incomplete Kearns-Sayre syndrome with mitochondrial DNA deletion. Neuromuscul Disord 1993; 56:561
8. **Lindal S, Lund I, Torbergesen T, et al:** Mitochondrial diseases and myopathies: A series of muscle biopsy specimens with ultrastructural changes in the mitochondria. Ultrastruc Pathol. 1992; 3:263
9. **Luft R, Ikkos D, Palmieri G, et al:** Case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: A correlated clinical, biochemical an morphological study. J Clin Invest 1962; 41:1776
10. **Braunwald E, Pyeritz RE:** Genetics and Cardiovascular Disease in E. Braunwald (eds). Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine Vol.2 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992; p.1622
11. **Raymond DA, Maurice V:** Principles of Neurology. 4th ed. Printed in Singapore, 1989; p.1114
12. **Lowes M:** Chronic progressive external ophthalmoplegia pigmentary retinopathy and heart block (Kearns-Sayre Syndrome). Acta Ophthalmol 1975; 53:610
13. **Kenny D, Wetherbee J:** Kearns-Sayre syndrome in the elderly: Mitochondrial myopathy with advanced heart block. Am Heart J 1990; 120:440
14. **Clark DS, Myerburg RJ, Morala RR, et al:** Heart block and Kearns-Sayre: Electrophysiologic-pathologic correlation. Chest 1975; 68:727
15. **Gross-Jendrosk M, Schatz H, Mc Donald HR, et al:** Kearns-Sayre Syndrome: A case report and review. Eur J Ophthalmol 1992; 1:15
16. **Legido A, Zimmerman RA, Packer RJ, et al:** Significance of basal ganglia calcification on computed tomography in children. Pediatr Neurosc 1988; 2:64
17. **Kanski J:** Clinical ophthalmologia. British Library Cataloguing in Publication Data Chp:4 1992; p.244