

Yaygın İskelet Kası Tutulumuyla Seyreden Bir Kearns-Sayre Sendromu Olgusu

Doç. Dr. Çiğdem GÖKÇE, Doç. Dr. Nadi ARSLAN, Dr. Mustafa TAŞÇI,
Dr. Hüseyin ÇELİKER, Dr. Harika ÇELEBİ, Doç. Dr. Serap ÖZDEN,
Doç. Dr. Bülent MÜNGEN

İç Hastalıkları ve Göz Hastalıkları Nöroloji Ana Bilim Dalları, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Elazığ

ÖZET

Kearns-Sayre sendromu çok nadir görülen ve dış oftalmopleji, retina pigmentasyonu ve kalpte yüksek dereceli AV blok ile kendini gösteren bir hastalıktır. Daha önceki çalışmalarda, gözü ilgilendirmeyen kaslarda elektron mikroskopisi ile bazı değişiklikler gözlenmişse de, bu değişikliklere bağlı olarak gelişmesi beklenebilecek klinik bulgular hakkında yeterli veri sunulmamıştır. Bu bildiriye, 12 yaşında Kearns-Sayre sendromuna ait belirtileri başlayan ve 27 yaşında kalpte tam blokun yanısıra, yaygın iskelet kası tutulumuyla başvuran bir kadın hastanın tanımlanmasıyla, bu nadir görülen sendrom hakkındaki bilgi birikimine katkıda bulunmak, patogenezi konusundaki bilgilerin bir sentezi şeklinde oluşturulan bir hipotetik modeli tartışmaya açmak ve göz kasları dışındaki önemli etkilerini vurgulamak amaçlanmıştır.

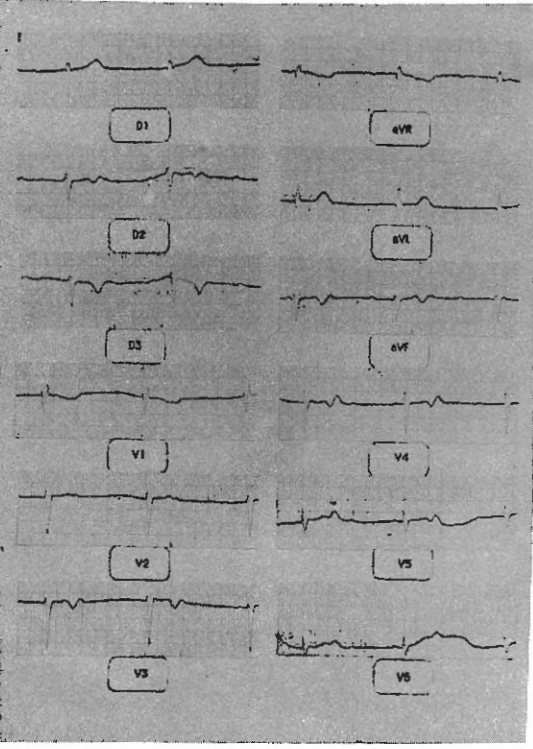
Kearns-Sayre sendromu çok nadir görülen, ilerleyici eksternal oftalmopleji, atipik retina pigmentasyonu ve değişik derecelerde, sıklıkla tam bloka ilerleyen kalp blokları ile karakterize bir hastalıktır. Bu sendromun Kearns ve Sayre (1) tarafından 1958'de tanımlanmasından beri çok sınırlı sayıda, örneğin Schwartzkopf ve arkadaşlarının (2) 1988 sonu saptamasına göre 100'den az, olgu bildirilmiş olmakla birlikte, bulgularının gelişimini yaratan etkenler hakkında önemli bilgiler elde edilmeye başlanmıştır. Özellikle elektron mikroskopisi ile yapılan incelemeler ilginç sonuçlar vermiş ve başlıca iskelet kası hücrelerinde olmak üzere mitokondri düzeyinde

yapısal ve işlevsel değişikliklerin varlığını ortaya koymuştur; ancak iskelet kaslarının tutulmasının klinik sonuçları ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır.

Bu bildiriye, yaygın ve ağır iskelet kası tutulumuyla gelen Kearns-Sayre olgusunun sunulmasıyla, hastalığın daha önce üzerinde pek durulmamış olan bu yönüne dikkat çekilmek ve patogenezi konusundaki bilgilerin bir sentezi şeklinde oluşturulan bir hipotetik model tartışmaya açılmak istenmiştir.

OLGU BİLDİRİSİ

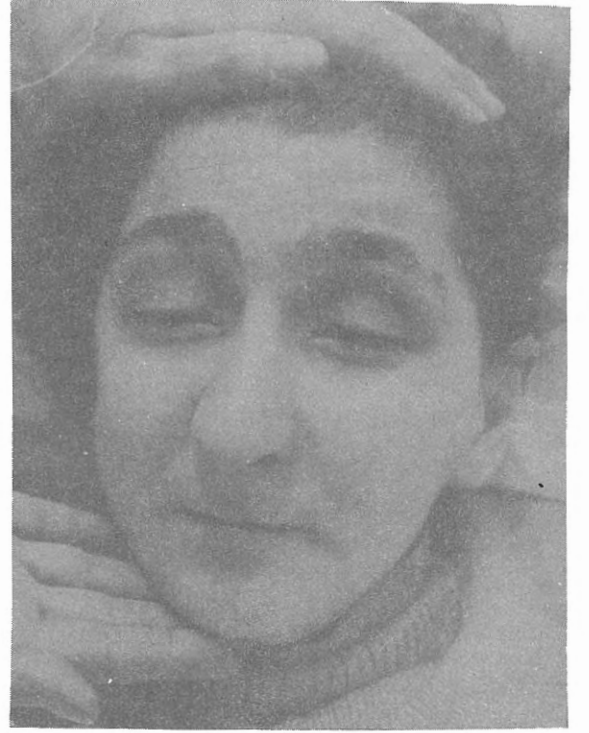
27 yaşındaki kadın hasta (S.A.) halsizlik ve yürüyememe nedeniyle başvurdu. EKG'de ventrikül hızı 38/dakika olan antrioventriküler tam blok (Şekil 1) görülerek yatırıldı. Hastanın 12 yaşından beri göz kapaklarında düşüklükten yakındığı, bu nedenle 1981'de 18 yaşındayken İstanbul üniversitesi'nde incelenerek bilateral semiptosis, göz hareketlerinde her yöne bakışta kısıtlanma, bilateral dismetri ve disdiadokokinezi, ataksik yürüyüş, üst ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde azalma, alt ekstremitelerde proksimalde kuvvet kaybı (1-2/5), EMG'de yüz kaslarında myojenik hasar saptandığı ve progressif eksternal oftalmopleji tanısı aldığı öğrenildi. 1984'de 21 yaşında gözlerini hiç hareket ettiremez duruma gelmesinin yanısıra bulanık görme, kuvvetsizlik, adet görememe, gelişme geriliği ve iştme azlığı nedeniyle aynı kuruma tekrar başvuran hastada önceki bulgulara ek olarak retinada papilla çevresi dışındaki alanlarda pigmenter dejenerasyon ve



Şekil 1. Hastanın başvurusunda çekilen EKG'de, atrioventriküler tam blok izlenmektedir.

EKG'de sol anterior hemiblok bulunduğu ve Kearns-Sayre sendromu olduğuna karar verildiği anlaşıldı; bu başvurusunda kuvvet azlığının daha belirgin (2-4/5) duruma geldiği proksimal ekstremitte kaslarında EMG'de myojenik tutulumla rastlandığı, ayrıca mental yeteneklerinde azalmanın saptandığı öğrenildi. (Bu bilgiler ailesinden ve elindeki hastane çıkış özellerinden elde edildi.)

Hastanemize başvurusunda yapılan muayenesinde boy 1.48 cm ağırlık 41 kg, genel durumu kötü, halsizlik nedeniyle yatağa bağımlı durumda; kan basıncı 110/80 mmHg; nabız 36/dakika, düzenli; solunum 24/dakika, ateş 36.4°C; sekonder seks özellikleri gelişmemiş olarak saptandı. Oftalmolojik ve nörolojik muayenede bilateral eksternal total oftalmopleji; m. orbicularis ocululilerde minimal fonksiyon; pupillalar izokorik; göz dibinde arterlerde inceleme, retinada atipik pigmentasyon, koroidde skleroz; konuşma dizartrik; boyunda kuvvet kaybı; tüm ekstremitelerde proksimalde, sol üst ekstremitede ayrıca distalde kuvvet kaybı (4-5/5); yüz, bo-



Şekil 2. Hastanın yüz kaslarının atrofisi ve bilateral ptosisi görülmüştür.

yun, hipotenar ve proksimal ekstremitte kaslarında belirgin, tüm diğerlerinde, göğüs kasları dahil olmak üzere, hafif atrofi; soldaki biceps dışındaki derin tendon refleksleri (-); bilateral istemli tremor, dismetri ve disdiadokinezi; yürüyüş ancak iki taraflı destekle, çok yavaş ve ataksik; çömeldiği yerden kalkış kendi üzerine urmanır biçimde ve yine yardımla; mental yetenekleri azalmış bulundu. Şekil 2'de hastanın yüz kaslarının hareket azlığı ve atrofisinden kaynaklanan ifadesiz yüz görünümü ve bilateral ptosisi izlenmektedir. (Fotoğraf, ailesinin bilgili onayı alınarak çektilmiştir).

İzleme alınan hastada atropine ve isoproteronole cevaben kalp hızının yeterince artmadığı gözlenmiş; hipotansiyon ve serebral beslenme yetersizliği gelişmeden pacemaker takılmasının uygun olacağı, ayrıca, yakın zamanda mekanik solunum desteği gerekebileceği kendisine ve ailesine açıklanmıştır. Ancak, ailesi tarafından pacemaker önerisi reddedilerek taburcu edilmiştir.

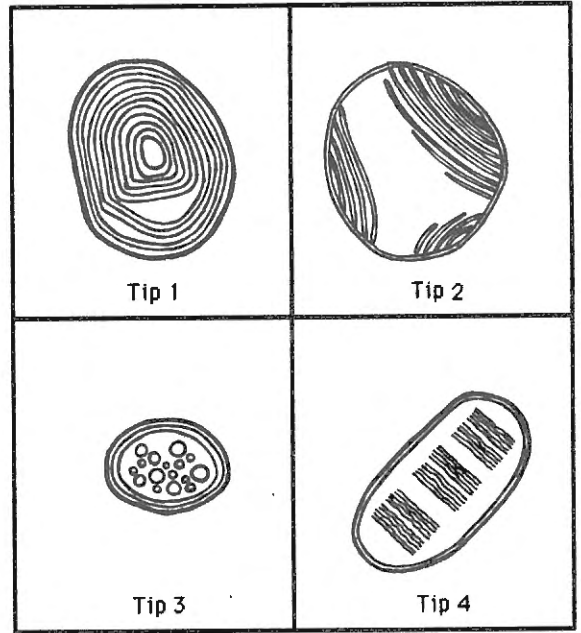
TARTIŞMA

Kearns-Sayre sendromu, progressif eksternal oftalmoplejiyle seyreden durumlardan biri olup, klasik olarak oftalmopleji, retinada pigmentasyon ve kalpte bloktan oluşan bir bulgular üçlüsü olarak tanımlanmıştır (1). Ancak, hastamızda olduğu gibi, boy kısalığı, işitme azlığı, serebellar ataksi, mental gerilik, yüz, farinks ve perifer kaslarında kuvvetsizlikle de kendini gösterebilir (2,3). Ayrıca, laktik asidoz, glukoz intoleransı ve diğer endokrin bozukluklar ve serebrospinal sıvıda protein artışı da eşlik edebilir (3,5). Bu bilgilerin ışığında, Kearns-Sayre sendromunun kapsamının yukarıda anılan klasik bulgular üçlüsüyle sınırlı olmayıp, çok daha geniş bir çerçevede ele alınması gerektiği söylenebilir. Nitekim, iskelet kaslarının kalp kasına oranla daha sık olarak hücre düzeyinde önemli değişiklikler gösterdiği anlaşılmaya başlanmıştır.

Kearns-Sayre sendromunda iskelet kası liflerinde tırtıklı-kırmızı (ragged-red) olarak adlandırılan bir görünüm olduğu uzun süredir bilinmekteydi (6); son yıllardaki çalışmalarla bu durumu yaratan etkenlerin, liflerindeki güve-yeniğini andıran ve vakuollerden oluşan defektlerin yanısıra, sitoplazmalarındaki dağılıma ve submembranöz bölgelerindeki, Gomori trikrom boyasıyla kırmızı boyanan madde birikimi olduğu belirlenmiştir (7,9). Elektron mikroskopisi ile kas liflerinde mitokondrilerin sayıca arttığı (mitokondriosis olduğu), ancak sıklıkla yapısal açıdan anormal oldukları ortaya çıkarılmıştır; mitokondrilerdeki bu değişiklikler nedeniyle, Kearns-Sayre sendromu artık mitokondrial myopatiler arasında sınıflanmaya başlanmıştır. Kearns-Sayre ile ilgili olarak bildirilen anormal mitokondri tipleri başlıca 4 çeşittir (2, 7-8):

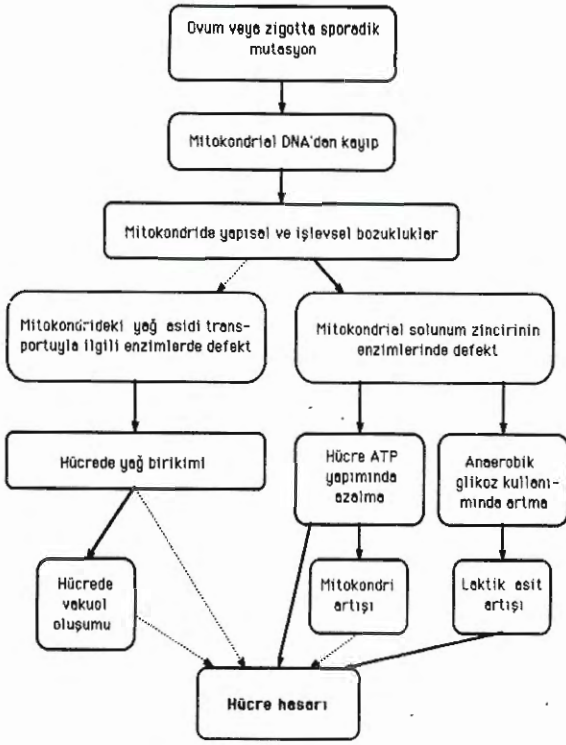
- 1) Dev, konsentrik krista içeren tip
- 2) Büyük, transvers ve paralel krista içeren tip
- 3) Küçük, kristası az sayıda ve en çevrede yerleşmiş olan, çok sayıda vakuol içeren tip
- 4) Parakristalin inklüzyonlar içeren tip

Sonuncu tip, iskelet kasına özgüdür; diğerleri ise hem kalp, hem de iskelet kasında görülebilmektedir. Şekil 3'de bu anormal mitokondri tipleri şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. Kearns-Sayre sendromunda tanımlanan 4 anormal mitokondri tipi şematik olarak gösterilmiştir (açıklamaları için metne bakınız). Şekiller, Schwartzkopff ve ark. (2) ve Niebrój-Dobosz ve ark. (7) tarafından elektron mikroskopisinde rastlanıldığı bildirilen anormal mitokondrilere ait görünümünün şematize edilmesiyle elde edilmiştir.

Son yıllarda yapılan biyokimyasal incelemeler neticesinde, Kearns-Sayre sendromundaki mitokondri bozukluğunun yapısal düzeyde sınırlı kalmayıp, işlev açısından da anlamlı değişikliklere yol açtığı anlaşılmaya başlanmıştır. Mitokondrinin en önemli görevi oksidatif fosforilasyon olduğuna göre, bozulması halinde bu görevin gerçekleştirilmesinde rol alan enzimlerin miktarlarının ve/veya etkinliğinin azalması beklenebilir. Mitokondrial oksidatif fosforiyal sistemi, 5 protein-lipid kompleksinden oluşmaktadır: NADH-koenzim Q oksidoredüktaz (kompleks I), suksinat-koenzim Q oksidoredüktaz (kompleks II), koenzim Q-sitokrom 6, oksidoredüktaz (kompleks III), sitokrom c oksidaz (kompleks IV) ve ATP-sentetaz tarafından kodlanmaktadır (11). Kearns-Sayre olgularında bu komplekslerin her birinin azaldığını (3,8,12-14) ve mitokondride elektron transportunun bozulduğunu (14) gösteren veriler elde edilmiştir. Bunun da ötesinde, Moraes ve arkadaşları (15), Kearns-Sayre sendromu olan 11 olguda mito-



Şekil 4. Kearns-Sayre sendromunun iskelet kası hücrelerindeki (ve diğer hücrelerdeki?) patogenezi ilgilendiren ve daha önce yapılmış çalışmaların bulgularının bir sentezi şeklinde oluşturulmuş hipotetik model şematik olarak sunulmuştur (metne bakınız). Kesikli çizgiler bugünkü bilgilere göre daha az, kesikli olmayanlar ise daha fazla kanıtla desteklenmiş durumdaki etki-tepki ilişkilerini belirtmek için kullanılmıştır.

kondriyal DNA'da aynı yerde aynı büyüklükte (4.9 kilobazlık) kayıp (deletion) olduğunu ve buna mitokondriyal solunum zincirindeki 4 enzimin azalmasının eşlik ettiğini, bu DNA değişikliğinin diğer mitokondriyal myopatilerde görülmeyip, Kearns-Sayre için spesifik olduğunu göstermiştir. Mitokondriyal DNA, zigotun oluşumu sırasında tamamen ovumun katkısı ile kazanıldığından (11), eksiklik gösteren bu DNA'nın ya hastaların annelerinden alınması, ya da ovum veya zigot aşamasında uğranılan sporadik bir mutasyonla edinilmesi gerekir. Moraes ve arkadaşları (15), Kearns-Sayre sendromu olan 3 hastanın annelerinin iskelet kası hücrelerinde mitokondriyal DNA'nın normal olduğunu ortaya çıkararak, sporadik mutasyonun hastalığın gelişiminden sorumlu olması gerektiğini savunmuşlardır. Nitekim, önceki yayınlarda ailesel olgulara çok nadir rastlanmaktadır (16); bizim hastamızın ailesinden de başka bir hasta yoktu.

İskelet kası mitokondriyelerinin solunum işlevinde, yukarıda özetlenen değişiklikler sonucunda belirgin bir baskılanmanın ortaya çıktığı, mitokondri sayısının bunu dengelemek amacıyla ikincil olarak

arttığı düşünülebilir. Ancak, artan mitokondrielerin bir yarar sağlamadığı, hatta belki zararlı olduğu açıktır, çünkü etkilenen kasın liflerinde sayıca azalma, çaplarında değişiklikler, bütünlüklerinde bozulma, yer yer atrofi veya fibrozis gelişmektedir. İskelet kasında oluşan bu yıkıcı sürecin patogenezi, yukarıdaki bilgilerden yararlanılarak, birbirini izleyen aşamalar halinde tasarlanmaya çalışılmış ve kurulan hipotetik model Şekil 4'de şematik olarak gösterilmiştir.

Kastaki oksidatif fosforilasyondaki azalma sonucunda, anaerobik glikozis artması, birçok hastada gözlenen kan şekeri düşüklüğü, laktik asidoz ve ketozis nedeniyle (8) ve bedensel, zihinsel gelişme geriliğinin etkenlerinden biri olarak düşünülebilir. Mitokondriyal işlev azalmasının bir diğer göstergesi olarak, uzun zincirli yağ asitlerinin transportunda görev gören enzimlerdeki azalma ve buna bağlı geliştiği düşünülen, iskelet kasında bazı hastalarda rastlanan yağ birikimi gösterilebilir (7).

Son yıllarda, bu mitokondriyal değişikliklerin iskelet kasına özgü olmayıp, diğer dokularda da ortaya çıktığını belirten veriler toplanmaya başlanmıştır. Örneğin, Schwartzkopf ve arkadaşları endomyokardial biopsi ile inceledikleri 9 Kearns-Sayre olgusunun hepsinde mitokondriozise, 7'sinde de anormal yapıya mitokondriyalere rastlamış ve mitokondriyal çoğalmaya başlamasının, işlevlerindeki bozulmanın ilk işareti olarak yorumlanabileceğini öne sürmüşlerdir (2).

Hubner ve grubu (17), kalp yetmezliği nedeniyle ölen bir Kearns-Sayre olgusunda iskelet kasının yanı sıra kalpte gerek kas, gerekse iletim sistemi hücrelerinde mitokondriyal artmaya ve anormal biçimlere rastladıklarını açıklamışlardır. Moraes ve arkadaşlarının yukarıda sözü geçen çalışmalarında (15), bazı Kearns-Sayre olgularında lokosit, fibroblast, beyin ve karaciğer hücrelerinde de mitokondriyal DNA'da eksiklikler olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, Kearns-Sayre sendromunun birçok hücreyi ilgilendiren yaygın bir mitokondriyal sitopati olduğunu destekler niteliktedir; bu durumda bu bildiride önerilen patogenetik aşamalar dizisinin, iskelet kası dışı dokular için de, ancak daha sınırlı bir etkilenmeye yol açacak şekilde, geçerli olduğu varsayılabilir.

Bu ilginç hastalığın oluşumunu açıklamaya yönelik çabalara katkıda bulunmak için oluşturduğumuz modeli bir yana bırakarak, Kearns-Sayre sendromunda iskelet kası tutulumunun klinik sonuçlarına dönecek olursak, şu noktayı tekrar hatırlatmak gerekmektedir; Kearns-Sayre olgularında iskelet kaslarının tutulduğunu gösteren çok önemli laboratuvar verilerine karşın, bu etkilenmenin hastalar açısından sonuçlarına önceki bildirimlerde yeterince yer verilmediği izlenmektedir. Oysa ki, bildirimize konu olan hastada, tanı konduğu 18 yaşından itibaren giderek ilerleyen ve sonunda hastanın yatağa bağımlı hale gelmesine yol açan iskelet kası hasarı olduğu anlaşılmıştır.

Hastamızdaki kas tutulumunun zamana göre gelişimi, sırasıyla ekstraoküler, yüz, boyun, ekstremiteler ve giderek distallerinin etkilenmesi şeklinde olmuş; tam blokla geldiği aşamada göğüs kaslarının da olaya katıldığı izlenmiştir. Daha önceki olgu bildirimlerinden de iskelet kaslarının hemen daima etkilendiği anlaşılmakta, ancak bunun hastalığın önemsiz bir boyutu gibi ele alındığı görülmektedir.

Büyük olasılıkla, kalp blokunun hastalığın kardinal bulgularından biri kabul edilmesinden ötürü, Kearns-Sayre ile ilgili bildirimlerde kalp tutulumu üzerinde önemle durulmuş, ancak yapısal ve işlevsel düzeyde çok daha fazla etkilendiği giderek anlaşılmakta olan iskelet kaslarının hasarı yeterince vurgulanmamıştır.

Hastamızda, yatağa bağımlılığın büyük ölçüde iskelet kası tutulumuna bağlı olması, daha önce yapılmış ultrastrüktürel ve biyokimyasal çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak, iskelet kası hasarının, Kearns-Sayre sendromunun kalp tutulumu kadar ve hatta daha da fazla ölçüde önem taşıyan ve yeterince yaşayabilen olgularda beklenmesi gerçeken temel bir özgesi olduğunu çarpıcı bir biçimde göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Kearns TP, Sayre GP: Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Arch Ophthalmol 60: 280, 1958
2. Schwartzkopff B, Frenzel H, Breithard G et al: Ultrastructural findings in endomyocardial biopsy of patients with Kearns-Sayre Syndrome. J Am Coll Cardiol 12: 1522, 1988
3. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC: Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 17: 521, 1985
4. Kuriyama M, Suehara M, Maruma M, et al: High CSF lactate and pyruvate content in Kearns-Sayre syndrome. Neurology 34: 253, 1984
5. Boltshauser E, Gauthier G: Diabetes mellitus in Kearns-Sayre syndrome. Am J Dis Child 132: 321, 1978
6. Olson W, Engel WK, Walsh GO, Einaugler R: Oculo-craniosomatic neuromuscular disease with ragged-red fibers. Arch Neurol 26: 193, 1972
7. Niebrój-Dobosz I, Ryniewicz B, Fidzińska A, Badurska B: Lipid storage myopathy in Kearns-Sayre syndrome. Neurology 35: 1582, 1985
8. Rivner MH, Shamsnia M, Swift TR et al: Kearns-Sayre syndrome and complex II deficiency. Neurology 39: 693, 1989
9. Zeviani M, Bonilla E, DeVivo DC, DiMauro S: Mitochondrial diseases. Neurol Clin 7: 123, 1989
10. Hatefi Y: The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. Annu Rev Biochem 54: 1015, 1985
11. Wallace DC: Maternal genes; mitochondrial diseases. Birth Defects 23: 137, 1987
12. Sengers RC, Stadhouders AM, Trijbels JM: Mitochondrial myopathies, clinical, morphological and biochemical aspects. Eur J Pediatr 141: 192, 1984
13. Clark JB, Hayes DJ, Margan-Hughes JA, Byrne E: Mitochondrial myopathies, disorders of the respiratory chain and oxidative phosphorylation. J Inherited Metab Dis 7: 62, 1984
14. Martens ME, Peterson PL, Lee CP et al: Kearns-Sayre syndrome, biochemical studies of mitochondrial metabolism. Ann Neurol 24: 630, 1988
15. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, et al: Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. N Engl J Med 320: 1293, 1989
16. Schnitzler ER, Robertson EC Jr: Familial Kearns-Sayre syndrome. Neurology 29: 1172, 1979
17. Hubner G, Gokel JM, Pongratz D, Johannes A, Park J-W: Fatal mitochondrial cardiomyopathy in Kearns-Sayre syndrome. Virchows Archiv A 408: 611, 1986