

Bir halk sağlığı problemi olan şaşılıkların mitokondriyal sitopatilerle birlikteliği

The association of strabismus- a public health problem- with mitochondrial cythopathies

Rahmi DUMAN¹, Ayşegül KAYMAK², Mehmet BALCI¹

ÖZET

Şaşılık gözlerde kayma olarak bilinen sabit veya aralıklı olarak göz hareketlerinde sapma ve azalmış binoküler görme ile karakterize genellikle ambliyopi ile sonuçlanan heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Şaşılığın değişik sınıflamaları mevcuttur. Manifest şaşılıkları; konkomitant ve inkomitant olarak ikiye ayırabiliriz. Konkomitant şaşılık; çocuklarda sık görülen, kayan gözün her bakış pozisyonunda fikse eden göze eşlik ettiği ve kayma açısının her bakış pozisyonunda aynı olduğu bir şaşılık formudur. İnkomitant şaşılık ise erişkinlerde sık görülen, kayma açısının her bakış pozisyonunda farklı olduğu, bir veya birden fazla göz kasının felcine bağlı olarak ortaya çıkan (paralitik) bir şaşılık formudur. Konkomitant şaşılığın genetiği karmaşık yapısından dolayı tam olarak aydınlatılamamıştır. İnkomitant form toplumda daha az görülmesine rağmen, genetiği konkomitant forma göre daha fazla aydınlatılabilmektedir. Mitokondriyal sitopatiler; aneden aktarılan mitokondriyal DNA'nın (MtDNA) silinmesi veya mutasyonu sonucu oluşan ve adenosin trifosfat (ATP) üretiminin bozulmasına yol açan bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Mitokondriyal sitopatilerde oluşan mutasyonlar sonucunda öncelikle kasların yoğun olduğu, oksidatif fosforilasyon ihtiyacının fazla olduğu organlar önemli derecede etkilenmektedir. Göz kapaklarından ekstraoküler kaslara, retinaya kadar tüm görme sistemi yüksek oksidatif fosforilasyona ihtiyaç duymaktadır.

ABSTRACT

Strabismus which is known as misalignment of eyes, is characterized with stable or intermittent aberrance of eye movements along with reduced binocular vision and it is composed of a heterogeneous group of diseases which are generally concluded with amblyopia. There are variable classifications of strabismus. We can separate manifest strabismus into two, as concomitant and incomitant. Concomitant strabismus which is often observed in children is a form of strabismus, in which squinting eye accompanies with fixed eye in every view position and the angle of eye shearing is identical in every view position. Whereas, incomitant strabismus is frequently observed in adults, the angle of eye shearing is different in every view position and it is a paralytic form of strabismus which occurs due to the paralysis of one or more of the eye muscles. The genetics of the concomitant strabismus is not precisely enlightened because of its complicated structure. Although, incomitant form of strabismus is observed in lesser extent in the general population; its genetics are enlightened more compared to the concomitant form of strabismus. Mitochondrial cytopathies are composed of a group of diseases that occur as the result of deletion or mutation of maternally transmitted mitochondrial DNA (MtDNA) and this group of disorders causes the disruption of ATP (adenosine triphosphate) production. In the result of mutations that have occurred in the mitochondrial cytopathies; at the first place are organs which

¹ Dr. Abdurrahman Yurtarslanı Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, ANKARA

² Dr. Abdurrahman Yurtarslanı Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Rahmi DUMAN

Dr. Abdurrahman Yurtarslanı Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hast. Böl., ANKARA

Tel : +90 555 247 35 00

E-posta / E-mail : drrahmi42@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 07.12.2013

Kabul Tarihi / Accepted : 14.01.2014

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2014.34635

Duman R, Kaymak A, Balci M. Bir halk sağlığı problemi olan şaşılıkların mitokondriyal sitopatilerle birlikteliği. Turk Hij Den Biyol Derg, 2014; 71(3): 147-54.

Bu yüzden göz ilk etkilenen organlardan birisidir. Mitokondriyal sitopatilerde en sık gözlenen bulgular ise şaşılık ve pitozistir. Mitokondriyal DNA mutasyonları ve silinmeleri sonucu oluşan özel şaşılık tipleri ise kronik progressif eksternal oftalmopleji (KPEO) ve Kearns-Sayre Sendromu (KSS)'dur. Şaşılıkta genetiğin rolünün aydınlatılması hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin tedavi protokolleri geliştirilmesine basamak olacaktır. Mevcut tedavi yöntemleri ile tedavide yetersiz kaldığımız olguları daha sıkı takip etmemizi ve farklı tedavi yöntemleri geliştirmemizi sağlayacaktır. Bu derlemede; klinikte çok kolay birbirine karışabilecek olan inkomitant şaşılıkların bir bölümünü oluşturan mitokondriyal sitopatilerle birlikte görülen şaşılıkların klinik ve genetik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Mitokondri, DNA, şaşılık, oftalmopleji, eksternal, kronik, progressif

contain high proportion of muscle and have excessive oxidative phosphorylation requirement, are affected significantly. All visual system, from eyelids to extraocular muscles and retina, needs excessive oxidative phosphorylation. For this reason, the eye is one of the organs that is affected primarily. Most frequently observed findings in mitochondrial cytopathies are strabismus and ptosis. Specific strabismus types that are formed in the result of mitochondrial DNA mutations and deletions are Chronic Progressive External Ophthalmoplegia (CPEO) and Kearns-Sayre Syndrome (KSS). The enlightening of the role of genetics on strabismus is going to be a step toward better understanding of disease pathogenesis and for creating more effective treatment protocols. Additionally, this will provide us to develop distinct treatment methods; and to follow-up cases more tightly, which are not treated efficiently with existing treatment methods. In this review, we purposed to compile the clinical and genetic features of strabismus that is observed with mitochondrial cytopathies, which constitute the one part of inkomitant strabismuses that can be very easily intermingled with each other.

Key Words: Mitochondria, DNA, strabismus, ophthalmoplegia, external, chronic, progressive

GİRİŞ

Gözlerde kayma olarak bilinen şaşılık, herhangi bir bakış yönünde iki gözün görme eksenlerinin paralel olmaması durumuna denilir. İki göz arasında koordinasyon eksikliği sonucu oluşan şaşılık; sabit veya aralıklı olarak göz hareketlerinde sapmaya neden olur. Sonuçları bakımından yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilen şaşılık heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Şaşılık görülme sıklığı; beyaz ırkta %2-4, Afrika ve Asya'da ise %0,6'dır (1). Amerika ve Avrupa'da ezotropy, Afrika ve Asya'da ekzotropy daha sık görülmektedir (2).

Şaşılığın çok çeşitli sınıflandırmaları mevcuttur. Şaşılık, primer olarak karşımıza çıkabildiği gibi sendromik formlar olarak da görülebilmektedir.

Sendromik olarak ortaya çıkan şaşılıkların kalıtım paterni, primer olarak görülen şaşılıkların

kalıtım paterninden daha iyi açıklanmıştır. Özellikle mitokondriyal DNA mutasyonları ve silinmeleri sonucu oluşan kronik progressif eksternal oftalmopleji (KPEO) ve Kearns-Sayre Sendromunun (KSS) kalıtımı konusunda çok fazla veri elde edilmiştir.

Mitokondriyal Sitopatiler İle İlişkili Şaşılıklar

Mitokondriyal sitopatiler; çocukluk çağında başlayan laktik asidoz, anemi, miyopati, nörolojik anormallikler, endokrin bozukluklar, böbrek hastalıkları, sensörinöral işitme bozuklukları ve renal distrofi ile karakterize bir grup hastalıktan oluşmaktadır. İskelet kası biyopsilerinde gözlenen ragged-red lifler (düzensiz kırmızı) ve anormal mitokondriyal yapı hastalığın önemli patolojik bulgularıdır (3).

Anneden aktarılan mitokondriyal DNA (MtDNA)'nın silinmesi veya mutasyonu solunum zincirinde kritik önemi olan adenosin trifosfat (ATP) üretimi için gerekli olan proteinlerin yapısının bozulmasına ve mitokondriyal yetmezliğe sebep olmaktadır. MtDNA'daki silinme veya mutasyonlar aynı zamanda oksidatif fosforilasyonun bozulmasına da yol açmaktadır.

Mitokondriyal sitopatilerde oluşan mutasyonlar öncelikle kasların yoğun olduğu organları etkilemektedir. Yüksek oksidatif fosforilasyon ihtiyacı olan göz kapaklarından ekstraoküler kaslara, retinaya kadar tüm görme sistemi mitokondriyal hastalıklardan önemli derecede etkilenmektedir.

Mitokondriyal DNA mutasyonları sonucu oluşan özel şaşılık tiplerini Kronik Progressif Eksternal Oftalmopleji (KPEO) ve Kearns-Sayre Sedromu (KSS) olarak sınıflamak mümkündür.

Kronik Progressif Eksternal Oftalmopleji Genetiği

KPEO; tipik olarak genç erişkinlik yıllarında başlayan, yavaş ilerleyen, ilerleyici pitozis ve göz kaslarının paralizisi ile karakterize bir hastalıktır. Bulgular genellikle bilateral ve simetrikdir. Ancak bazı hastalarda aşağı bakış kısmen korunmuştur. Pitozis genellikle ilk bulgudur. Oftalmoplejinin yanı sıra pigmenter retinopati ve iskelet kası güçsüzlüğü de izlenebilir.

KPEO; mitokondriyal DNA bölgesinin delesyonu veya nokta mutasyonları sonucu sistemik anomaliler veya izole organ yetmezliklerine sebep olabilen klinik olarak heterojenite gösteren bir grup hastalıktır (3).

Sistemik bozukluk eşlik etmeyen lokalize formlarında mtDNA'daki delesyon ekstraoküler kaslarla sınırlı iken sendromik olan formlarında delesyon çeşitli dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (3).

KPEO; sporadik olarak görülebildiği gibi maternal, otozomal dominant veya resesif olarak kalıtsal aktarılmaktadır. Kalıtsaldaki bu çeşitlilik kodlanan

nükleer proteinlerin mitokondriyal DNA replikasyon veya onarımını farklı oranlarda etkilemesi ile açıklanmaktadır.

Sporadik vakalarda MtDNA'da delesyon genellikle görülmekte iken, maternal olarak kalıtılan formlarında mtDNA'nın nokta mutasyonları daha fazla görülmektedir.

KPEO ile ilişkili üç genin de mtDNA'nın replikasyonu veya onarımında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar, dominant KPEO'da üç otozomal gende mutasyon tespit edilmiştir. Bunlardan birincisi kasa özgül adenin nükleotit translokazı kodlayan adenin nukletit translokator-1 (ANT1) genidir (4). ANT1'in protein ürünü bir mitokondriyal ATP/ADP değiştiricidir. ANT1 mutasyonlarının mitokondriyal deoksiniükleotit havuzunda dengesizliğe neden olarak mtDNA replikasyonu doğruluğunu etkileyip mutant mtDNA birikimine neden olabileceği ileri sürülmektedir (4).

İkincisi ise twinkle helikaz kodlayan chromosome 10 open reading frame 2 (C10orf2) genidir (5). Twinkle protein, 5'-3' DNA helikaz olup özellikle mitokondriyal tek iplikli DNA-bağlayıcı protein 1 ile uyarıldığı bilinmektedir (6).

Üçüncüsü ise polimeraz gammanın alfa alt birimini kodlayan polimeraz gamma (POLG) genidir (7). İnsan mitokondriyal DNA'sının iki alt birimi DNA polimeraz gamma ile çoğaltılır ve POLG (alfa alt birimi kodlayan) mutasyonu varlığında hata eğilimli DNA sentezinin olduğu görülmektedir (8).

Ayrıca POLG ve C10orf2'da aynı zamanda oluşan resesif mutasyonlar ile iki genli kalıtım sporadik olarak da bildirilmiştir (9). Bu durum POLG ve C10orf2 tarafından kodlanmış proteinlerin bir şekilde birbirleriyle etkileşime girdiğini düşündürmektedir. Mitokondriyal sitopatiler ile ilişkili şaşılıklarda aydınlatılan lokus ve genler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalığın resesif formunda ise nadiren de olsa KPEO olmayan vakalarda bildirilmiştir (7).

Tablo 1. Mitokondriyal sitopatiler ile ilişkili şaşılıklarda aydınlatılan lokus ve genler

Hastalık	OMIM numarası	Kalıtım	Lokus	Gen
KPEO 1	157640	OD	15q26.1	POLG
KPEO 2	609283	OD	4q35.1	ANT1 (SLC25A4)
KPEO 3	609286	OD	10q24.31	C10orf2
KPEO 4	610131	OD	17q23.3	POLG2
KPEO 5	613077	OD	8q22.3	RRM2B
KSS	530000	Mt	-	Mt DNA Delesyonları

KPEO: Kronik Progressif Eksternal Oftalmopleji, KSS: Kearns-Sayre Sendromu

OD: Otozomal Dominant, OR: Otozomal Resesif.

POLG: Polimeraz Gamma, ANT1: Adenin Nükleotit Translokator-1, C10orf2: Chromosome 10 open reading frame 2

RRM2B: Ribonükleotit Redüktaz M2B

Bu tablo OMIM kaynak alınarak hazırlanmıştır.

Kronik Progressif Eksternal Oftalmopleji Kliniği

KPEO'yu klinik olarak 5 ana grupta toplamak mümkündür (tip 1-2-3-4 ve 5). Eksternal optalmopleji ve pitozis bütün tiplerin ortak özelliğidir. Katarakt, tip 1 ve tip 3'de sıklıkla, glokom ise tip 5'de nadiren de olsa izlenmektedir (10-11). Tip 4'de ise tek vakada kortikal körlük tanımlanmıştır. KPEO'nun resesif formunda ise bir hastada optik atrofi, diskromatopsi ve zayıf görme bildirilmiştir (12) (Tablo 2). KPEO tiplerinin sistemlere göre özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

İşitme kaybı tip 4 ve resesif form dışında diğer tüm tiplerde farklı formlarda gözlenebilmektedir (Tablo 2).

Gastrointestinal sistemde en sık bulgu disfajidir. Tip 4'de ise bir grup hastada karaciğer hastalığı, kabızlık, gecikmiş mide boşalması, gastroözofageal reflü bildirilmiştir. Kardiyovasküler sistem tutulumu heterojen olup tip 3'e nadiren bradikardi, aritmi ve kardiyomiopati eşlik ederken; resesif formda kardiyomiopati, mitral kapak prolapsusu ve mitral kapak yetmezliği eşlik edebilmektedir (Tablo 2).

Genitoüriner sistem tutulumu tip 1 ve tip 2'de gözlenirken, solunum sistemi tutulumu ise resesif formda gözlenir. Pes kavus tip 1 ve resesif

formda gözlenebilen bir özelliktir. Nörolojik tutulum tip 2 dışında tüm tiplerde gözlenir. Primer amenore, sekonder amenore, prematur menapoz, hipergonadotropik hipogonadizm, sekonder seks karakterlerinde azalma sadece tip 1'de ve bir grup hastada bildirilmiştir (13). Diabetes mellitus, erken over yetmezliği, hipogonadizm ve tiroid hastalığı ise nadiren tip 3'e eşlik edebilmektedir (Tablo 2).

Laboratuvar bulguları normal olan tipler; tip 2 ve tip 5 iken serum laktat düzeyinde artma tip 1, 3 ve 4'de gözlenmektedir. Serum kreatin kinaz düzeyinde artma tip 4 ve resesif formda izlenmektedir (14-15). Alkol alımına bağlı rabdomiyoliz tip 1'e spesifik bir özelliktir (14). Artmış BOS proteini resesif formun, anormal karaciğer enzim yüksekliği ise tip 4'e ait bir özelliktir (Tablo 2).

Nadir bir hastalık olan KPEO tipleri kısaca özetlenecek olursa tip 1 son derece değişken fenotipe sahiptir, yetişkin yaşta başlar ve ilerleyici bir hastalıktır. İtalya ve Finlandiya'da insidansı 1/100.000'dir. Hastalar sıklıkla KPEO ek olarak sistemik bulgularda içermektedir. Hipogonadizm büyük bir İsveç ailede rapor edilmiştir (16). DNA polimeraz gamma (POLG) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.

Tablo 2. Mitokondriyal sitopatiler ile ilişkili şaşıtlıkların sınıflaması.

KALITIM	CPEO1		CPEO2		CPEO3		CPEO4		CPEO5		CPEO-R	
	OD	OD	OD	OD	OD	OD	OD	OD	OD	OR	OR	OR
BAŞ-BOYUN	Sensörinöral işitme kaybı Ekstral optalmopleji Pitozis Geç başlangıçlı katarakt	İşitme kaybı Eksternal optalmopleji Pitozis	İlerleyici işitme kaybı (bazı hastalarda) Eksternal optalmopleji Pitozis Katarakt (nadiren)	Bazı hastalarda yaşamla bağdaşmaz Eksternal optalmopleji Pitozis Kortikal körlük (1 hasta)	İşitme kaybı Eksternal optalmopleji Pitozis (bazı hastalarda) Glokom (nadir)	Eksternal optalmopleji Pitozis Optik atrofi (1 hasta) Diskromotopsi (1 hasta) Zayıf görme (1 hasta)						
GASTRO İNTESTİNAL SİSTEM	Disfaji Gastroparezi Gastrointestinal psödoobstrüksiyon	Disfaji	Disfaji	Karaciğer hastalığı (bazı hastalarda) Kabızlık (bazı hastalarda) Gecikmiş mide boşalması (bazı hastalarda) Gastroözofageal reflü (bazı hastalarda)	Disfaji (bazı hastalarda) Gastrointestinal bozukluklar	Disfaji						
KARDİYO VASKÜLER SİSTEM		Bradikardi (nadiren) Aritmi (nadiren) Kardiyomiopati (nadiren)					Mitral kapak prolapsusu Mitral yetmezlik Kardiyomiopati (bazı hastalarda)					
GENİTOÜRİNER SİSTEM	Testiküler atrofi Prematür ovaryan yetmezlik											
SOLUNUM SİSTEMİ												Kas güçsüzlüğü nedeniyle solunum yetmezliği
İSKELET SİSTEMİ												
KAS YUMUŞAK DOKU	Egzersiz intoleransı Progresif kas güçsüzlüğü Kas atrofisi EMG'de miyopatik değişiklikler Kas biyopsisinde ragged red fiber (düzensiz kırmızı lifler) görüntüsü Elektron mikroskobu anormal şekilli mitokondriler ve subsarkolemmal birikimleri	Yüz kas güçsüzlüğü Genel kas güçsüzlüğü (nadir) Egzersiz intoleransı (nadir) EMG miyopatik değişiklikler Kas biyopsisi düzensiz kırmızı lifler	Egzersiz intoleransı Yorgunluk Kas zayıflığı, ilerici Ekstremitte kas güçsüzlüğü Proksimal kas güçsüzlüğü Kas ağrısı EMG miyopatik değişiklikler Düzensiz kırmızı lifler	Egzersiz intoleransı Progresif kas güçsüzlüğü Kas ağrısı Yüz kas güçsüzlüğü Ekstremitelerde kas güçsüzlüğü Kas biyopsisi sitokrom C oksidaz azalmış aktivite	Egzersiz intoleransı Kas yorgunluğu Proksimal miyopati Kas biyopsisi Sitokrom C oksidaz azalmış aktivite Düzensiz kırmızı lifler	Ciddi mitokondriyal miyopati, Kas zayıflığı, üst ve alt ekstremitte Kas zayıflığı, proksimal Kas zayıflığı, distal Yüz kaslarında zayıflık Dizartri Disfoni Genel kas atrofisi Egzersiz intoleransı EMG miyopatik değişiklikler Miyotonik deşarj Fibrilasyon Kas biyopsisi görülen düzensiz kırmızı lifler Lif boyutu artan deşim kas biyopsisi görülen Merkezi çekirdekleri ile nekrotik ve atrofik lifler kas biyopsisi görülen Sitokrom C oksidazda azalmış aktivite Anormal şekilli mitokondrilerde subsarkolemmal birikimleri						

Tablo 2. Mitokondriyal sitopatiler ile ilişkili şaşılıkların sınıflaması (devamı).

	CPE01	CPE02	CPE03	CPE04	CPE05	CPE0-R
NÖROLOJİK	Ataksi Disatri İstirahat tremoru Rijidite Bradikinezi Serebellar ataksi Substansia nigrada Pigmenter nöronlarda azalma Lewy body yokluğu Ataksi Hiporefleksi Aksonal duyuşal nöropati Depresyon	Psikomotor yavaşlama Parkinsonizm (1 ailede tarif edilmemiştir) Yürüme güçlüğü, geç başlangıçlı Ataksi, duyuşal Dizartri (nadir) Demans, geç başlangıçlı Serebral atrofi Hipo veya arefleksi Aksonal duyuşal nöropati (nadir) Depresyon Çekingen kişilik yapısı	Gelişme geriliği (bazı hastalarda) Nöbetler (bazı hastalarda) Hipotoni (bazı hastalarda) Serebellar atrofi (1 hasta)	Dizartri Yürüme ataksi (bazı hastalarda) Hiporefleksi (nadir) Depresyon (bazı hastalarda) Anksiyete (bazı hastalarda)	Yürüme ataksi Ekstremitelerde ataksi 'Steppage', yürüyüş Romberg testi pozitifliği Parkinsonizm Sertlik Bradikinezi Hiporefleksi Arefleksi Titreşim ve propriozeysiyon distal duyu kaybı Duyuşal sinir aksiyon potansiyellerinde azalma Duyuşal aksonal nöropati Duyuşal ataksik nöropati Depresyon Duyuşal istikrarsızlık	
ENDOKRİN ÖZELLİKLER (Sadece Bir Grup Hastada Bildirilmiştir)	Primer amenore Sekonder amenore Prematur menapoz Hipergonadotropik Hipogonadizm sekonder seks karakterlerinde azalma	Diabetes mellitus (çok nadir) Erken over yetmezliği (çok nadir) Hipogonadizm (çok nadir) Tiroid hastalığı (çok nadir)				
LABORATUAR BULGULARI	Serum laktat düzeyide artma Alkole karşılık rabdomiyoliz	Serum laktat düzeyide artma	Serum laktat düzeyide artma Serum kreatin kinaz düzeyide artma Anormal, karaciğer enzimleri	Hafif artmış kreatin kinaz Artmış BOS proteini		
DiĞER	Son derece değişken fenotip Yetişkin başlangıçlı ilerleyici bir hastalıktır. İtalya ve Finlandiya'da insidansı 1/100.000 Hastalar sıklıkla CPE0 ek olarak sistemik bulgularda içerir. Hipogonadizm büyük bir işveç ailede rapor edilmiştir. Tüm CPE0 vakaların yaklaşık %45'inde POLG geninde mutasyon saptanmıştır.	Yetişkin başlangıçlı (50 yaş öncesi) ilerleyici bir hastalıktır. Tüm CPE0 vakaların yaklaşık %4'ünde SLC25A4 geninde mutasyon saptanmıştır.	Disfoni, geç başlangıçlı Yetişkin başlangıçlı (20 ila 40 yaş) Erken başlangıçlı nadiren bildirilmiştir. Son derece değişken organ tutulumu ile giden, şiddetli ilerleyici bir hastalıktır Tüm CPE0 vakaların yaklaşık %35'inde C100RF2 geninde mutasyon saptanmıştır.	Başlangıç yaşı İkinci dekatta Son derece değişken fenotip PEO her zaman mevcut değildir Sando (607.459) otozomal resesif PEO'nun fenotipik çeşitlidir.		
MOLEKÜLER TEMEL	DNA polimeraz gamma (POLG) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur	Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier) member 4 gene (SLC25A4) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.	Twinkle (C100RF2) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.	DNA polimeraz gamma-2 (POLG2) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.	DNA Polimeraz gamma (POLG) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur.	

Bu tablo OMIM kaynak alınarak hazırlanmıştır.

Tip 2 yetişkin başlangıçlı ve ilerleyici bir hastalıktır. Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier) member 4 gene (SLC25A4) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Tüm KPEO vakalarının yaklaşık %4'ünde SLC25A4 geninde mutasyon saptanmıştır.

Tip 3, yetişkin başlangıçlı (20 ile 40 yaş) olup erken başlangıç nadiren bildirilmiştir. Son derece değişken organ tutulumu ile giden ilerleyici bir hastalıktır. Twinkle (C10ORF2) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Tüm KPEO vakalarının yaklaşık %35'inde C10ORF2 geninde mutasyon saptanmıştır (11).

Tip 4'de ise başlangıç yaşı değişken (bebeklik-yetişkin), ilerleyici bir hastalıktır (15). DNA polimeraz gamma-2 (POLG2) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (8).

Tip 5, ikinci dekatta ya da genç yetişkin dönemde başlar. Ribonukleotit redüktaz, M2 B (RRM2B) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur (17). Resesif form ise genelde ikinci dekatta başlar ve DNA polimeraz gamma (POLG) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Tip 1 ve resesif formda mutasyona uğrayan POLG geni tüm KPEO vakalarının yaklaşık %45'inde görülür (7).

Kearns-Sayre Sendomu (KSS)

KPEO'nun çok ciddi sistemik bir varyantı olarak kabul edilen Kearns-Sayre sendromu ökülökraniosomatik hastalık olarak da bilinmektedir. KSS tipik olarak 20'li yaşlarda başlayan bir mitokondriyal miyopatidir. KSS bilateral pigmenter retinopati, kalp iletim anormallikleri ve KPEO'daki klinik bulgular hastalığın klasik triadını oluştururken serebellar ataksi, proksimal kas güçsüzlüğü, nörosensöryel sağırlık, diyabet, büyüme hormonu eksikliği, hipoparatiroidi veya diğer endokrinopatiler görülebilir (18-19).

Hastalığa ait bu üçlü triad ilk defa Thomas P. Kearns tarafından 1958 yılında iki hastada tanımlanmıştır (20-21). 1988 yılında yapılan bir çalışma ile KSS ve mitokondriyal delesyonlar arasındaki bağlantı ortaya konmuştur (22). Bu çalışmadan

günümüze kadar birçok çalışmada mtDNA delesyonları ile KSS arasındaki bağlantı ortaya çıkartılmıştır (23-25).

Erişkin popülasyonda yapılan iki çalışmada Finlandiya'da 100.000'de 1,6 vakada, kuzey İngilterede ise 100.000'de 1,17 vakada mitokondriyal delesyonlar tespit edilmiştir (26).

KSS hastalarında görülen kalp iletim anormallikleri ise genellikle üçüncü derece (atriyumdan ventriküle tam olarak iletim kaybı) iletim defekti şeklinde gerçekleşir. Hastalarda senkop, bradikardi ve ekzersiz intoleransı şeklinde kendini gösterir. Bu bulguların dışında KSS hastalarında proksimal vücut kaslarında güçsüzlük ve serebellar ataksi görülebilir.

KSS'nin ilk semptomu genellikle tek taraflı ptiazistir veya göz kapağını tek taraflı olarak açmada zorluktur. Hastaların öncelikle posterior funduslarında retina pigment epitelinin depigmentasyonu sonucu tuz-biber görünümünde bir retinopati başlar.

KSS'da mtDNA'daki delesyonların boyutu 1,3-8 kb arasında değişir ve KSS'li hastaların 1/3 ünde görülen en çok silinme ise 4,9 kb olan bölümde oluşur (27).

SONUÇ

Mitokondriyal DNA'nın silinmesi veya mutasyonu sonucu oluşan ve ATP üretiminin bozulmasına yol açan mitokondriyal sitopatilerde, kasların yoğun olduğu, oksidatif fosforilasyon ihtiyacının fazla olduğu görme sistemi gibi organlar önemli derecede ve ilk olarak etkilenmektedir. Mitokondriyal sitopatilerin tanısı ve tedavisi zor olan progresif bir grup hastalıktan oluşmaktadır. Genetik bağlantısı iyi aydınlatılmış olan bu hastalıklardan elde edilen genetik bilgiler, genetik bağlantısı konusunda daha az fikir sahibi olduğumuz birçok kas hastalığının ve toplumda sık görülen diğer şaşılıkların patofizyolojisinin anlaşılması konusunda bize yol gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Frandsen AD. Occurrence of squint. *Acta Ophthalmol*, 1960; 62 (Suppl): 27-51.
2. Abrahamsson M, Magnusson G, Sjostrand J. Inheritance of strabismus and the gain of using heredity to determine opulations at risk of developing strabismus. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999; 77 (6): 653-57.
3. Michaelides M, Moore AT. The genetics of strabismus. *J Med Genet*, 2004; 41 (9):641-6.
4. Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, Kytälä A, Zeviani M, Comi G, et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science*, 2000; 289 (5480): 782-85.
5. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, Nikali K, Yuan QP, Tariq M, et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet*, 2001; 28 (3): 223-31.
6. Korhonen JA, Gaspari M, Falkenberg M. Twinkle has 59 to 39 DNA helicase activity and is specifically stimulated by mitochondrial single-stranded DNA binding protein. *J Biol Chem*, 2003; 278 (49): 48627-32.
7. Van Goethem G, Dermaut B, Löfgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet*, 2001; 28 (3): 211-2.
8. Copeland WC, Ponamarev MV, Nguyen D, Kunkel TA, Longley MJ. Mutations in DNA polymerase gamma cause error prone DNA synthesis in human mitochondrial disorders. *Acta Biochim Pol*, 2003; 50 (1) : 155-67.
9. Goethem GV, Löfgren A, Dermaut B, Ceuterick C, Martin JJ, Broeckhoven CV. Digenic progressive external ophthalmoplegia in a sporadic patient: recessive mutations in POLG and C10orf2/Twinkle. *Hum Mutat*, 2003; 22 (2): 175-6.
10. Pepin B, Mikol J, Goldstein B, Aron JJ, Lebuissou DA. Familial mitochondrial myopathy with cataract. *J Neurol Sci*, 1980; 45: 191-203.
11. Fratter C, Gorman GS, Stewart JD, Buddles M, Smith C, Evans J, et al. The clinical, histochemical, and molecular spectrum of PEO1 (Twinkle)-linked adPEO. *Neurology*, 2010; 74: 1619-26.
12. Milone M, Wang J, Liewluck T, Chen LC, Leavitt JA, Wong LJ. Novel POLG splice site mutation and optic atrophy. *Arch Neurol*, 2011; 68 (6), 806.
13. Melberg A, Arnell H, Dahl N, Stalberg E, Raininko R, Oldfors A, et al. Anticipation of autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia with hypogonadism. *Muscle Nerve*, 1996; 19: 1561-69.
14. Van Goethem G, Martin JJ, Lofgren A, Dehaene I, Tack P, Van Zandycke M, et al. Unusual presentation and clinical variability in Belgian pedigrees with progressive external ophthalmoplegia and multiple deletions of mitochondrial DNA. *Europ J Neurol*, 1997; 4: 476-84.
15. Young, MJ, Longley MJ, Li FY, Kasiviswanathan R, Wong LJ, Copeland WC. Biochemical analysis of human POLG2 variants associated with mitochondrial disease. *Hum Molec Genet*, 2011; 20: 3052-66.
16. Melberg A, Holme E, Oldfors A, Lundberg PO. Rhabdomyolysis in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. *Neurol*, 1998; 50: 299-300.
17. Fratter C, Raman P, Alston CL, Blakely EL, Craig K, Smith C, et al. RRM2B mutations are frequent in familial PEO with multiple mtDNA deletions. *Neurol*, 2011; 76: 2032-34.
18. Harvey JN, Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992; 37 (1): 97-103.
19. Berio A, Piazzini A. Multiple endocrinopathies (growth hormone deficiency, autoimmune hypothyroidism and diabetes mellitus) in Kearns-Sayre Syndrome. *Pediatr Med Chir*, 2013; 35 (3): 137-40.
20. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *AMA Arch Ophthalmol*, 1958; 60: 280-9.
21. Pfeffer G, Sirrs S, Wade NK, Mezei MM. Multi-system disorder in later-onset chronic progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci*, 2011; 38 (1): 119-23.
22. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurol*, 1998; 51 (6):1525-a.
23. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet*, 1988; 331: 885.
24. Lertrit P, Imsumran A, Karnkirawattana P, Devahasdin V, Sangruchi T, Atchaneeyasakul LO, et al. A unique 3.5-kb deletion of the mitochondrial genome in Thai patients with Kearns-Sayre syndrome. *Hum Genet*, 1999; 105 (1-2) 127-31.
25. Phadke M, Lokeshwar MR, Bhutada S, Tampi C, Saxena R, Kohli S, et al. Kearns Sayre Syndrome-case report with review of literature. *Indian J Pediatr*, 2012; 79 (5): 650-4.
26. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, Langping H, Wittlaker RG, Taylor RW, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol*, 2008; 63 (1): 35-9.
27. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *New Eng J Med*, 1989; 320: 1293-99.