

Mitokondrial Sitopatiler

Mehmet Okan*

ÖZET. Mitokondrial sitopatiler yaşamın herhangi bir döneminde çok değişken klinik belirtilerle seyreden heterojen bir grup hastalıktır. Hastalıkta özellikle merkezi sinir sistemi ve iskelet kası tutulumu yanı sıra kalp, karaciğer, böbrek, endokrin, hemotopoetik sistem gibi diğer organ ve sistemler de tutulur. Merkez sinir sistemi ve iskelet kasının özellikle tutulması hastalığın mitokondrial myopatiler, mitokondrial ensefalomyopatiler adını da almasına neden olmuştur. Hastalığın tanısı morfolojik ve biyokimyasal testler ve nadiren klinik bulgularla konur.

Anahtar Kelimeler .mitokondrial myopati .mitokondrial hastalıklar .laktik asidemi ve merkez sinir sistemi hastalığı .laktik asidemi ve nöromusküler hastalık.

Mitochondrial Cytopathies

SUMMARY. The mitochondrial cytopathies are a heterogeneous group of disorders characterized by a wide range of clinical presentations. Onset of these disorders may occur at any time of life. The clinical presentation is variable and the symptoms are often nonspecific and or many organs can be affected. They may affect central nervous system, skeletal muscle or both and they may also involve other organs, including the cardiac muscle, liver, and kidney. Nervous system and skeletal muscle seem to be especially vulnerable. Mitochondrial myopathies that affect both skeletal muscle and the brain are termed mitochondrial encephalomyopathies. The diagnosis is based mainly on abnormalities found during morphologic and biochemical investigations of the skeletal muscle, and rarely on clinical findings alone.

Key Words .mitochondrial myopathies .mitochondrial disorders .central nervous system disease with hiperlactatemia .neuromuscular system disease with hiperlactatemia.

Mitokondri vücudun tüm hücrelerinin stoplazmalarında bir veya birden fazla sayıda bulunan ve hücre enerji ihtiyacını karşılayan bir organeldir. Mitokondrial enerji üretiminde bozuklukla ortaya çıkan bir grup hastalığa Mitokondrial Sitopatiler denir. Bu hastalıkların pek çoğu merkez sinir sistemi ve kas tutulumunun klinik bulgularıyla kendilerini gösterdiğinden bunlara mitokondrial myopatiler veya mitokondrial ensefalomyopatiler adı da verilmektedir¹.

Mitokondri; vücutta her hücrede tek veya çok sayıda bulunabilen bir organel olup, kendi DNA ve RNA'sı bulunan hareketli "dinamik" ve şekil değiştirebilir "plastik" bir organeldir. Bu nedenle

vücudun enerji ihtiyacı bulunan bölgelerindeki hücrelerde kümelenebilir, birbirleri ile birleşebilir ya da bölünüp çoğalabilirler. Yaşam süreleri 15-20 gün civarında olan mitokondrielerde yaklaşık 900 civarında enzim vardır². Mitokondri yapısının büyük bir kısmı içinde bulunduğu hücre çekirdek DNA'sı tarafından kodlanırken, az bir kısmını mitokondri DNA'sı kodlar³.

Mitokondrial sitopatiler nükleus veya mitokondrinin genomundaki defekte bağlı olarak mendelian veya maternal geçiş gösteren hastalıklardır. Mitokondrial DNA'nın (mtDNA) kalıtımı maternal (anne) geçişlidir. Ovum sitoplazması sperm sitoplazmasına göre çok daha fazla olduğundan sperm sitoplazmasını dilüe etmekte ve erkek veya dişi fetusun anneye ait özellikleri taşıdığı düşünülmektedir. Bu husus mtDNA'sından kaynaklanan hastalıklarının anlaşılmasında son derece önemlidir⁴. Bu hastalıklar mtDNA'sındaki mutasyonlar sonucu oluşur.

* Dr; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD, Çocuk Nörolojisi BD.

Geliş Tarihi: 02.05.1995

Kabul Tarihi: 29.11.1995

mtDNA ile ilgili hastalıkların geçiş şekline baktığımızda şu özellikleri görürüz.

1. mtDNA'nın replikasyon - transkripsiyonu ile ilgili proteinleri kodlayan **ÇEKİRDEK DNA'sının MUTASYONU** Mendel yasalarına göre olur.

2. **mtDNA'sı ile ilgili MUTASYONLARDA** (Non-mendelian mitokondrial kalıtım) ise maternal geçiş sözkonusudur. Burada;

- Her bir alt kuşak otozomal dominant gibi etkilenir. Ancak her bir kuşakta hastalıktan etkilenen bireylerin sayısı otozomal dominant geçişten daha fazladır.
- X kromozomuna bağlı olarak geçen hastalıklar gibi maternal geçiş sözkonusudur. Ancak burada her iki cins de etkilenir.
- Her bir hücrede pek çok mtDNA bulunduğundan, klinik tablo o hücre içerisindeki mutant/normal mtDNA oranına ve dokunun enerji eşik düzeyine bağlıdır.
- Mitotik hücre bölünmesi sonucu oluşan yeni hücrelerde genotip, buna bağlı olarak fenotip değişebilir³.

Mitokondrial sitopatiler her çeşit semptom ve bulgularla ortaya çıkabilirler (Tablo: I). Bunlar; yaşamın ilk yılı içinde büyüme ve gelişme geriliği, kas güçsüzlüğü, hipotoni ve solunum yetmezliği olabileceği gibi daha ileriki dönemlerde ciddi nöromüsküler bozukluklar, periferik nöropati, myoklonik nöbetler, inme benzeri ataklar, retinopati işitme kaybı, kardiyak, renal, hepatik, endokrin ve hematopoetik sistem bozuklukları şeklinde de olabilir^{3,5,6}.

Bu hastalıkların genel özellikleri şunlardır:

- MİTOKONDRIAL SİTOPATİLER KLİNİK, MORFOLOJİK, BİYOKİMYASAL VE GENETİK AÇIDAN HETEROJEN HASTALIKLARDIR. HER TÜRLÜ ORGAN, DOKU VE SİSTEMİ TUTABİLİRLER.**
- TİPİK VEYA PATOGNOMONİK BULGULARI YOKTUR.**
- İNSİDANSLARI TAMBİLİNMEMEKTEDİR. HER NE KADAR NADİR GÖRÜLEN HASTALIKLAR OLARAK BİLİNİRLERSE DE HER GEÇEN GÜN DAHA İYİ VE DAHA FAZLA SAYIDA TANINMAKTADIRLAR.**
- HER YAŞTA HER ÇEŞİT KLİNİK BULGU VE SEYİRLE GÖRÜLEBİLİRLER.**
- TAM BİR TANI ALGORİTMASI HALEN YERLEŞMİŞ DEĞİLDİR.**
- AYNI GENOTİPİK MUTASYON BULUNAN FARKLI KİŞİLERDE KLİNİK OLARAK DEĞİŞİK FARKLI HASTALIK BULUNABİLİR.**
- KLİNİK OLARAK AYNI BULGUYU VEREN**

Mitokondrial Sitopatilerde Klinik Yaklaşım

- | | |
|--|--------------------|
| A) BAŞLANGIÇ YAŞI | : Her yaş. |
| B) KLİNİK SEYİR | : Statik |
| | : Reversible |
| | : Hızla ilerleyici |
| C) CİNSİYET | : Erkek |
| | : Bayan |
| D) İNSİDANS | : Net veri yok. |
| E) COĞRAFİK DAĞILIM | : Net veri yok. |
| F) SEPTOM VE BULGULAR : | |
| 1. Santral Sinir Sistemi | |
| – Ataksi | |
| – Retinal degenerasyon | |
| – Sensorionöral kayıp | |
| – Mental retardasyon | |
| – Optik atrofi | |
| – Havale | |
| – Myoklonus | |
| – Stroke benzeri ataklar | |
| – Ensefalopati | |
| 2. Kas | |
| – External oftalmopleji | |
| – Egzersiz intoleransı | |
| – Halsizlik - güçsüzlük | |
| – Kas erimesi | |
| – Hipotoni | |
| – Myopatik özellikler | |
| 3. Kalp | |
| – Kardiyomyopati | |
| – Kalp bloğu | |
| – Çarpıntı | |
| – Taşikardi | |
| 4. Endokrin | |
| – Diabet | |
| – Kısalık (Dwarfism) | |
| – Hipoparatiroidi | |
| – Hipermetabolizma | |
| 5. Böbrek | |
| – Renal tübülopati | |
| – Myoglobülinüri | |
| – Asidüri | |
| 6. Pankreas | |
| – Egzokrin pankreas disfonk. | |
| 7. Metabolik | |
| – Ketoasidoz / hipoglisemi | |
| – Ketoasidotik koma | |
| – Laktik asidoz | |
| 8. Hematolojik | |
| – Pansitopeni | |
| – Makrositik anemi | |
| 9. Deri | |
| – Pigmentasyon | |
| – Deri döküntüleri | |
| 10. Karaciğer | |
| – Karaciğer yetmezliği | |
| 11. Genel | |
| – Halsizlik, yorgunluk | |
| – Mental fonksiyonlarda azalma / gerileme | |
| – Kusma | |
| – Demans | |
| – Pozitif aile öyküsü | |
| – Çok geniş spektrumlu semptom ve bulguları (ateş vb.) | |

FARKLI BİREYLER ARAŞTIRILDIĞINDA FARKLI mtDNA MUTASYONLARI BULUNABİLİR.

Klinik gidiş progressif veya duraklamalarla giden progressif şekildedir. Myopatinin şiddeti ve klinik gidişi değişkenlik gösterir. Kas semptomları ile ilgili spesifik klinik bir seyir tanımlanamaz. Vakaların bir kısmında progressif eksternal oftalmopleji ve pitoz görülebilir. Kardiyak tutulum mitokondrial hastalıkların bazılarında önemli bir özelliştir. Bu; disritmi, taşikardi veya hipertrofik nonobstruktif kardiyomyopati şeklinde kendini gösterebilir⁷. Kas biyopsisinde modifiye Gomori trikrom boyası ile kas liflerinde fazla miktarda kırmızı boyanan bir materyal "RAGGET RED FIBER" saptanır. Mitokondrialarda ise değişik yapıda kristaller veya lipid inklüzyonları görülür^{2,5,8}.

Laboratuvar

Mitokondrial sitopatilerin laboratuvar olarak tanısı kas biyopsisinin mitokondrial DNA analizi, elektronmikroskopisi, enzim histokimyası, respiratuvar zincir fonksiyonunun spektrofotometrik ve oksimetrik analizini içeren morfolojik ve biyokimyasal çalışmalar gibi özel araştırmalar gerektirir⁵. Ciddi metabolik asidoz olmadıkça rutin biyokimyasal araştırmalar bu hastalığın tanısında yardımcı değildir. Hastaların çoğunda plazma ve BOS laktik asit seviyeleri artış gösterir^{3,5,9}. Ancak laktik asit seviyeleri normal sınırlarda da olabilir¹⁰. Plazma pirüvik asit / laktik asit oranı bu hastaların bazılarında tanıda yardımcı olup, bu oranın orta derecede artmış olması hastalığı destekleyici bir bulgu olarak kabul edilebilir¹¹. Laktik asidozlu hastalarda pürüvat'ın alanin'e dönüşümü nedeniyle **HİPERALENİNEMİ** görülebilir⁴. Tanı koydurucu nitelikteki laboratuvar bulgusu yukarıda belirtilen morfolojik ve biyokimyasal çalışmalara ek olarak kas biyopsisindeki ragged red fiberlerin görülmesidir¹². Tanıda yardımcı diğer laboratuvar tetkiklerinden işitsel, görsel ve somatosensoryel uyarılmış potansiyellerindeki uzamış latans değerleri, bilgisayarlı beyin tomografisi veya magnetik rezonans serebral ve serebellar atrofi, lokoansefalopati, bazal çekirdeklerde kalsifikasyonlar görülmesi şeklindedir¹³.

Tedavi

Mitokondrial sitopatilerin bugün için bilinen radikal bir tedavisi yoktur. Ancak kofaktör olarak görev alan Coenzyme Q 10, Ascorbate, Phylloquinone (K1), Menadione (K3), Riboflavin, Thiamine, Carnitine gibi ajanlar değişik başarı oranları ile kullanılmaktadırlar.

Mitokondrial Sitopatiler Adı Altında Halen Bilinen Hastalıklar Şunlardır:

1. KEARN-SAYRE SENDROMU

2. MYOKLONİK EPİLEPSİ VE RAGGED RED FIBERS (MERRF)
3. MITOKONDRIAL SİTOPATİ LAKTİK ASİDOZ VE STROKE BENZERİ ATAKLAR (MELAS)
4. SUBAKUT NEKROTİZAN ENSEFALOMYOPATİ (LEIGH HASTALIĞI)
5. KRONİK PROGRESSİF EXTERNAL OFTALMOPLEJİ (PEO)
6. LUFT HASTALIĞI
7. MİMAC (MATERNALLY INHERITED MYOPATY WITH CARDIOMYOPATY)
8. NARP (NOROGENIC MUSCLE WEAKNESS, ATAKSIA, RETINITIS PIGMENTOSA)
9. LHON (LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY)
10. PEARSON'S SENDROME (MARROW-PANCREAS SENDROMU)
11. FETAL INFANTILE RESPIRATORY DEFICIENCY
12. MALIGNANT MIGRAINE
13. DIABETES MELLITUS + SAĞIRLIK
14. DIABETES MELLITUS + KSS
15. DIABETES MELLITUS + PEO

Sonuç olarak; mitokondrial sitopatiler her çeşit semptom ve bulgularla gelebilirler. Birbirleriyle ilişkisiz görülen semptom ve bulguların varlığında ya da takip edilen bir hastanın klinik seyri sırasında primer hastalığı ile ilişkisiz bir semptom veya bulgu ortaya çıktığında mitokondrial sitopatiler hatırlanmalıdır.

Dr. Mehmet OKAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağ. ve Hast. ABD
Nöroloji BD
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Shapira Y, Harel S, Russell A: Mitochondrial encephalomyopathies. A group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Isr J Med Sci* 13: 161-164, 1977.
2. Junqueira CL, Carneiro J, Kelley OR: Basic Histology. In Cell Seventh Edition. London Appleton-Lange 1992, pp 25-65.
3. DiMauro S, Bonilla E, Lambes A, Shanske S, Minetti C, Moraes T: Mitochondrial Encephalomyopathies. In Bodensteiner B.J. (ed). *Neurologic Clinics*. Philadelphia: Saunders Company 1990, 88(3): pp 483-506.
4. Yalaz K: Mitokondrial myopatiler. *Katki, Pediatri Dergisi* 12(7): 57-65, 1991.
5. Tulinius MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson NG, Oldfors A: Mitochondrial encephalomyopathies in

- childhood I. Biochemical and morphologic investigations J Pediatr. 115: 242-250, 1991.
6. Campos Y, Huertus R, Lorenzo G, Bautista J, Gutierrez E, Aparicio M, Alesso L, Arenas J: Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L Carnitine therapy in patient with mitochondrial myopathy. Muscle Nerve 16: 150-153, 1993.
 7. Tulinius MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson NG, Oldfords A: Mitochondrial encephalomyopathies in childhood II. Clinical manifestations and syndromes J. Pediatr. 119: 251-259, 1991.
 8. Carafoly E: Mitochondrial pathology: an overview. Ann. NY Acad Sci. 488: 1-18, 1986.
 9. Pastoris O, Dossena M, Scelsi R, Savasta S, Bianchi E: Infantile Mitochondrial Encephalomyopathies: Report on 4 cases. Eur. Neurol 33: 54-61, 1993.
 10. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA: The clinical features of mitochondrial myopathy Brain. 109: 915-938, 1986.
 11. Zinn AB, Kerr SD, Hoppel LL: Fumarase deficiency. A new cause of mitochondrial encephalomyopathy. N. Engl J. Med. 315: 469-475, 1986.
 12. Sola FJ, Casademont J, Grau MJ, Graus F, Cardellach F, Pedrol E, Marquez VA: Adult-onset mitochondrial myopathy. Postgrad Med. J: 68: 212-215, 1992.
 13. Ohtsuka Y, Amono R, Oka E, Ohtahara S: Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red fibers: A Clinical and electrophysiologic follow-up study on two siblings cases. Journal of Child Neurol. 8: 366-372, 1993.