

Kearns-Sayre Sendromlu Bir Olgunun Değerlendirilmesi*

Evaluation of a Case of Kearns-Sayre Syndrome

Sami TOYRAN¹, Fahrettin AKAY¹, Eylem ÇAĞILTAY², Murat ATALAY³, Ahmet BAKIR⁴

ÖZ

Bu çalışmada kas biyopsisinde mitokondriyal miyopati tanısı konan bir Kearns-Sayre Sendromu (KSS) vakasını göz bulgularıyla beraber rapor etmek istiyoruz. KSS, bozulmuş oksidatif fosforilasyon ve azalmış ATP üretimine yol açan mitokondriyal DNA (mtDNA) delesyonudur.¹ Hastamız 27 yaşında olup, 4 yaşından beri her iki gözde progresif olarak artan pitoz ve göz hareketlerinde kısıtlılıktan yakınmaktaydı. Konjenital ptoz nedeniyle üç defa opere edildiği ifade edilmektedir. Oftalmik muayenede sağ pitoz, bilateral eksternal oftalmopleji ve atipik pigmenter retinopati tespit edilmiştir. Ayrıca mitokondriyal diyabet tanısı konan hastamız kardiyoloji servisine konsulte edildi. Elektrokardiyogram ortalama 64 atım/dak. sinus ritmi, PR intervali 0.18 sn. ve bifasiküler blok (sol anterior fasiküler bloklü sağ dal bloğu) gösterdi. Mitokondriyal hastalıklar çok nadirdir ve ilk bulgularını göz ve çevresinde verebilir. Bu nedenle morbidite ve mortaliteyi azaltmak için KSS gibi nadir hastalıklar gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kearns-Sayre sendromu, mitokondriyal hastalıklar, göz.

ABSTRACT

In this study, we want to report a Kearns-Sayre Syndrome (KSS) case with a mitochondrial myopathy diagnosis on muscle biopsy with ophthalmologic findings. KSS is a mitochondrial DNA (mtDNA) deletion resulting diminished oxidative phosphorylation and decreased ATP production. Our patient is 27 years old with the complaints of progressive ptosis on both eyes and limitations of eye movements from the age of four. He declares being operated for three times because of congenital ptosis. Ophthalmologic examination revealed right ptosis, bilateral external ophthalmoplegia and atypical pigmentary retinopathy. Our patient has been diagnosed mitochondrial myopathy and has been consulted with cardiology. Electrocardiogram showed mean 64 beats/minute, sinus rhythm, PR interval 0.18 seconds and bifascicular block (right bundle block with left anterior fascicular block). Mitochondrial diseases are very rare and may present with the ophthalmologic findings as the first sign. Because of this, for reducing the morbidity and mortality, rare diseases like KSS should be diagnosed properly.

Key Words: Kearns-Sayre syndrome, mitochondrial disease, eye.

GİRİŞ

Kearns-Sayre sendromu, mtDNA delesyonuna bağlı olarak kronik progresif eksternal oftalmopleji, atipik pigmenter retinopati ve kardiyak iletim defektlerine yol açan mitokondriyal miyopatidir.¹⁻³

Özellikle çocuklarda gözlenen mitokondriyal hastalıklarda tanı koyma güçtür. Hastalık tanı kriterlerini tam anlamıyla taşıyabilir. Hastalar ilk olarak göze bağlı problemler nedeniyle göz doktoruna getirilebilirler. Bu nedenle bu hastalık grubu mutlaka akılda tutulmalı, multisistemik tutulumları nedeniyle olası riskler konusunda uyanık olunmalıdır.

Bu çalışma 37. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde (Antalya 6-10 Mayıs 2015) sunulmuştur.

1- M.D. İzmir Military Hospital, Eye Clinic, İzmir/TURKEY

TOYRAN S., samitoyran@gmail.com

AKAY F., drfakay@yahoo.com

2- M.D. İzmir Military Hospital, Endocrine and Metabolism Clinic, İzmir/TURKEY

ÇAĞILTAY E., eylem723@yahoo.com

3- M.D. İzmir Military Hospital, Cardiology Clinic, İzmir/TURKEY

ATALAY M., muratatalay@yahoo.com

4- M.D. İzmir Military Hospital, Neurology Clinic, İzmir/TURKEY

BAKIR A., dr_cu2001@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 14.05.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 26.06.2015

Ret-Vit 2015;23:353-356

Yazışma Adresi/Correspondence Adress: M.D. Sami TOYRAN
İzmir Military Hospital, Eye Clinic, İzmir/TURKEY

Phone: +90 232 229 97 47

E-mail: samitoyran@gmail.com

OLGU SUNUMU

Çalışmamızda, Kearns-Sayre sendromu tanısı almış 27 yaşında bir erkek hasta, klinik ve laboratuvar bulgularıyla sunulmuştur.

Hasta ilk defa 4 yaşlarında ailesi tarafından sağ göz kapağında düşme nedeniyle doktora götürüldüğünü mevcut bulguların sabah uyandığında daha az olduğunu, çift görme, baş ağrısı, yutma güçlüğü olmadığını, şikayetinin başlamasından bir yıl önce kafa travması geçirdiğini, çekilen EEG'de patoloji saptanması üzerine fenobarbital tedavisi başlandığını ifade etmiştir. Hastanın eski kayıtlarından doğumunun normal yoldan ve zamanında olduğu, akraba evliliği olmadığı, doğum ağırlığının beklenenden daha düşük (2500 g) ve Apgar skorunun 10 olduğu, ABO uyumsuzluğu yüzünden uzamış sarılık geçiren hastaya doğumu sonrası üç kez kan transfüzyonu yapıldığı görülmüştür. Sağ gözde ptoz, yukarı bakışta çift görme, sağ gözde yorulma fenomeni bulgularıyla götürüldüğü hastanede oküler myasthenia tanısı konduğu ve ptoz nedeniyle üç defa ameliyat edildiği, EMG, beyin ve toraks tomografilerinin normal olduğu, tensiyon testinin negatif olduğu, 8 yaşlarında asetil kolin reseptör antikor araştırması yapıldığı ancak müspet bulgu elde edilemediği anlaşılmaktadır.

Hastaya yakın bir zamanda mitokondryial delesyon ve duplikasyonlar açısından multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve kapiller elektroforezle fragman analizi yapılmış, 717. ve 2672. nükleotitler arasında heteroplazmik delesyon olduğu ve bu mutasyonun KSS ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Beyin manyetik rezonans görüntüleme; frontoparietal derin beyaz cevher içinde bazal ganglionlar düzeyinde milimetrik boyutta T1 hipo, T2 hiperintens odaklar, beyin sapında pons posteriorunda tegmentum çevresinde ve medulla oblongata posterior sütununda hiperintens alanlar izlenmiştir. Hastanın yaşı ve lezyonların lokalizasyonları göz önüne alındığında görünüm mitokondryial myopati ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.

Odyogramında yüksek frekanslarda ileri derecede olmak üzere bilateral orta derecede sensörinöral işitme kaybı, EKG'de abnormal sol aks deviasyonu, sol anterior fasiküler blok, repolarizasyon anomalisi ile birlikte sol ventrikül hipertrofisi tespit edilmiştir. Transtorasik ekokardiyografide hiçbir patolojik bulgu tespit edilmemiştir. 24 saatlik holter ekokardiyografide taşı-bradiaritmisi ya da atriyoventriküler blok göstermeyen hasta profilaktik pacemaker implantasyonu için elektrofizyoloji servisine refere edilmiştir.

Glikolize hemoglobin (%7.10-9.81, normal değer: %4-6) ve açlık kan şekeri yüksekliği (185-255 mg/dl, normal değer: 70-115 mg/dl) dışında laktik asit, pirüvik

asit değerleri dahil sedim, CRP, tam kan, tam idrar ve rutin biyokimyasal tetkiklerin tamamı normal bulunmuştur. Prolaktin seviyesi yüksek (29.01-36.45 ng/ml, normal değer: 4.04-15.2 ng/ml), testostereon, FSH, LH, GH, Aldosteron, T3,T4, TSH düzeyleri normal bulunmuştur.

EMG değerlendirmesinde; alt ekstremit motor sinir iletim çalışmalarında bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdlerinde zayıflama, orta derecede ileti yavaşlaması ve kaslarda miyojenik özellikler yanısıra nörojenik özellikler gözlenmiştir. Yani myopatiye ek olarak aksonal motor etkilenme de söz konusu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca EEG epileptik özellik göstermiştir.

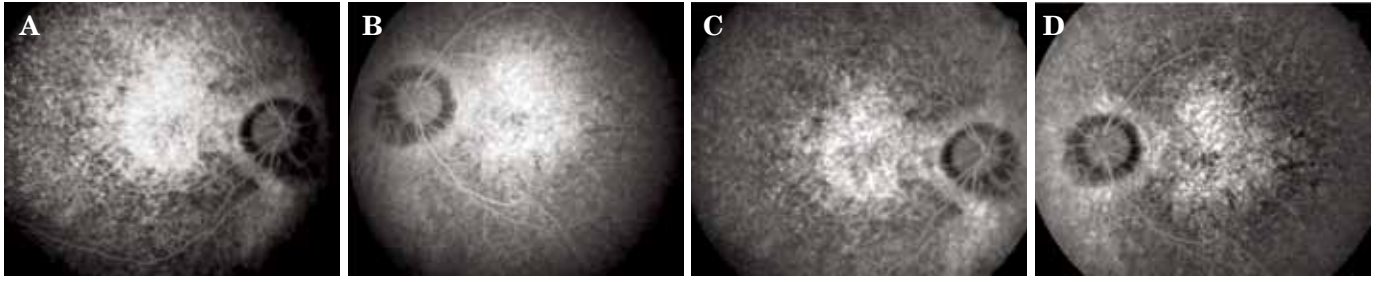
Sol deltoid adaleden kas biyopsisi yapılarak Hematoksilin&Eosin ve Gomori trikrom boyaları uygulanmıştır. Kas liflerinin büyüklük ve şekilleri normal, kısmen atrofik, liflerin yapısında ise bol miktarda "ragged red" formasyonu görülmüştür. Vasküler yapılar, bağ dokusu tabii olup hücrel reaksiyon tespit edilmemiştir. Yine bulgular mitokondryial myopati ile uyumlu değerlendirilmiştir.

KSS tanısıyla göz polikliniğimize konsültasyon amacıyla refere edilen hasta sağ taraftan bir, sol taraftan iki kez olmak üzere üç defa ptoz ameliyatı geçirdiğini ifade etmektedir. Göz muayenesinde harici kısımlarda sağda pupili kapatan ptoz ve her iki gözde tüm bakış pozisyonlarında hareket kısıtlılığı mevcuttu. Direk/ indirek pupil ışık reaksiyonları tabiidir. Sağ göz görme derecesi -3.50x1800 tashihle 0.4, sol göz görme derecesi +1.00 (-3,00x1800) tashihle 0.4'dür. Biyomikroskopik muayene tabii olup her iki gözde arka kutupta belirgin olmak üzere tuz-biber gibi granüler dağılım gösteren ve retina pigment epitel hücrelerinde (RPE) atrofinin eşlik ettiği atipik pigmenter değişimler izlenmiştir (Resim 1).



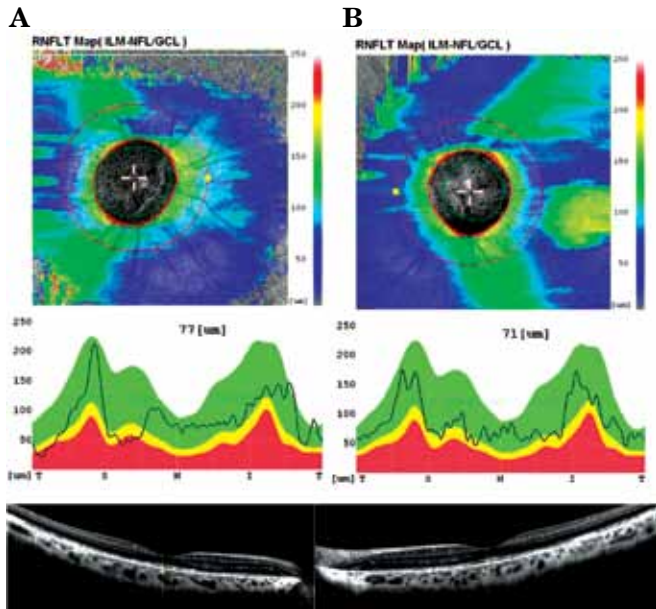
Resim 1: KSS vakasının her iki göz renkli fundus fotoğrafları. Retina tigris görünümünde, peripapiller koryoretinal atrofi, diffüz tuz-biber tarzında pigmentasyon anomalisi ve fovea refleksleri silik izlenmektedir.

Floressin anjiyografide non spesifik olarak her iki gözde arka kutupta özellikle santral retina bölgesinde RPE'de erken hipo- ve hiperpigmentasyonla birlikte macula bölgesinde fotoreseptör kaybı sonucu erken fazda hiperflorasan, geç fazda hipoflorasan görünüm alınmıştır (Resim 2).



Resim 2: KSS vakasının her iki göz erken faz (A,B) FFA 'da makular bölgede hiperflorasans, RPE atrofisine bağlı olarak granüler tarzda pigmentasyon, geç faz (C,D) FFA'da hiperflöresan foveaya doğru azalarak devam ettiği görülmektedir.

Optik koherens tomografide retina kalınlığında azalma, RPE ve fotoreseptör tabakasında atrofi ve hiper-reflektivite izlenmiştir (Resim 3).



Resim 3: KSS vakasının her iki göz erken faz (A,B) FFA 'da makular bölgede hiperflorasans, RPE atrofisine bağlı olarak granüler tarzda pigmentasyon, geç faz (C,D) FFA'da hiperflöresan foveaya doğru azalarak devam ettiği görülmektedir.

TARTIŞMA

Kearns-Sayre Sendromu ilerleyici kardiyak ileti sistemi bozukluğu, iki taraflı göz kapağı düşüklüğü, kronik eksternal oftalmopleji, göz dibinde anormal dejeneratif pigmentasyon ile seyreden bir mitokondriyal miyopatidir.

Mitokondriyal genomdaki delesyonların lokasyonu ve büyüklüğü çok değişkenlik göstermektedir. Mutasyonlar, oogenez veya blastokist evresinden önceki erken embriyogenez sırasında oluşur. Mutant mitokondriler zigotta otonom olarak bölünerek çoğalır ve embriyoda her üç germ yaprağına dağılarak sistemik bulguları oluşturur. Kas dokusundan yapılan analizlerde olguların %80 kadarında mtDNA delesyonları gösterilmiştir. Ancak sunulan olgudaki gibi periferik kandan ekstrakte edilen mtDNA'larda mutasyon gösterilemeyebilir. Bu olgulardaki negatif sonuç;

mutant DNA dağılımındaki heterojeniteye ve mutasyonun organ spesifik oluşuna bağlanmaktadır. Ayrıca mtDNA delesyonu gösterilememiş olgular da vardır.⁴

mtDNA'da çok sayıda delesyon ve/veya duplikasyonlar oluşmakta, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif fosforilasyonun yapılamaması sonucu yetersiz ATP üretimi ve dolayısıyla dokularda enerji gereksinimleri karşılanamamaktadır. Bu problemler apoptoz ve nekroz yoluyla hücre kaybına yol açmaktadır.⁵ Mutant mtDNA normal moleküller içinde de olabilir (heteroplasm) ve mutant/ normal mtDNA oranı klinik ciddiyeti belirlemektedir. Bizim vakamızda göz haricinde sistemik semptomların az olmasının nedeni heteroplazmik mutasyon olmasından kaynaklanabilir. Tüm dokular içinde en çok enerji gereksinimi santral sinir sistemi, retina, kalp kası ve çizgili kas benzeri dokulardır. Bu farklı düzeyde etkilenme sonucu klinik bulgular da farklıdır. Kalp iletim defektleri, serebellar ataksi, miyopati, endokrin patolojiler, nörosensoriyal tipte işitme kaybı, katarakt ve renal tubuler asidoz da sık görülen bulgulardandır. Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), kalp iletim defektleri hastalığın sık görülen ve önlenebilen letal komplikasyonlarından birkaçıdır.⁶⁻⁸

KSS'de özellikle kalp iletim defektleri %57 oranında senkop ve kalp yetmezliğine ve %20 oranında hastanın ölümüne yol açabilir.⁷ Komple ve inkomple sağ dal blokları, fasiküler blok, sol dal bloğu ve nonspesifik intraventriküler ileti bozuklukları görülebilir. Ventriküler ileti defekti gösteren KSS'li hastalar hızlı progresyon gösterip tam AV blok ile ölümcül seyreder. Riera ve ark.,⁹ sol fasiküler septal bloğu olan bir KSS vakası bildirmişler, ayrıca santral bilateral sensörinöral işitme kaybı, ataksi, asimetric pitoz, eksternal oftalmopleji ve ilerleyici müküler zayıflık gibi patolojilerin beyin omirilik sıvısında artan proteinler ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.

Elektrofizyolojik çalışmalar His bandında ventriküler aktivasyon zamanında uzama göstermiştir. Hastamızda bifasiküler blok yani sol anterior fasiküler bloklu sağ dal bloğu mevcuttu ve profilaktik pacemaker implantasyonu önerilmiştir. Hastamızın eko-kardiyografik bulguları tabii idi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve ejeksiyon fraksiyon değerleri yakın takibe alınmıştır.

Mitokondriler hücrenin enerji santralleri olup, atasal bir ökaryotik hücreye entegre olan bir prokaryottan köken alır ve bakteriler gibi otonom çoğalma kapasitesine sahiptirler.¹⁰ Özellikle mutasyona bağlı defektif mitokondrilerin varlığında, hücrenin enerji ihtiyacını karşılamak üzere mitokondriler sürekli olarak bölünerek çoğalmaktadır. Ancak bu çoğalma yeni defektif mitokondrilerin oluşması dışında yarar sağlamamaktadır. Sonuç olarak hücrenin enerji gereksiniminin karşılanamamasına bağlı klinik bulgular gelişirken, defektif mitokondriler kümeler halinde birikirler (ragged red lifleri).

Defektif mitokondri birikiminin yoğun olduğu mitokondriyal hastalıkların tanısında ragged red lifleri büyük önem taşımaktadır. Özellikle çocuklarda mitokondriyal miyopatilerde çizgili kas dokusunda çok miktarda ragged red lifleri şeklinde mitokondriyal depozitler görülür.¹¹

Biriken defektif mitokondriler belli bir yoğunluğa ulaşıncaya hematoksilen eozin kesitlerde bile seçilebilir. Aynı birikim "frozen" kesitlere uygulanan modifiye Gomori trikrom boyasıyla kırmızı tortular şeklinde görülmekte ve böyle kas lifleri "ragged red" lif olarak adlandırılmaktadır.¹¹ Vakamızın patolojik preparatlarında bol miktarda ragged red lifleri izlenmiştir.

KSS gibi enerji metabolizmasını etkileyen hastalıklarda %38 oranında sıklıkla büyüme gelişme yetersizliği de görülmektedir. Yine, KSS hastalarında %20 hipogonadizm, %13 hipoinsülinizm %6 hipoparatiroidizm ve %3 hipotiroidizm bildirilmiştir.¹² Bizim vakamızın erken çocukluk dönemlerinden beri boy-kilo değerlerinin normal seyretmesi, Tip 1 DM dışında endokrinolojik patoloji tespit edilememesi nedeniyle tanı, oküler myasthenia gibi lokal tutulmuş bu nedenle KSS tanısı geç konulmuş olabilir.

mtDNA mutasyonları vakamızda olduğu gibi DM ile birliktelik gösterebilir (mitokondriyal diyabet). Beta hücre fonksiyonu olmayan bir hasta rapor edilmiştir.¹³ KSS'li bir hastanın pankreatik dokusu tip 1 DM'li bir hastanın dokusuyla karşılaştırılmıştır. KSS'deki adacıklar küçük, düzenli ve özellikle glukagon içeren hücrelerden oluşmaktaydı. Beta hücrelerinin varlığı gösterilememiştir. Bu veriler KSS'de diyabetin erken evresinde beta hücre kayıplarının adacık yapısına minimal hasar verdiğini göstermektedir. mtDNA'nın yol açtığı disfonksiyon, glukozun stimüle ettiği insulin sekresyonu enerji bağımlı olduğu için pankreatik adacık hücrelerinde hem gelişimsel hem de fonksiyonel etki yaratmaktadır.¹³ Vakamız yaklaşık 10 yıldır tip 1 DM hastalığı nedeniyle takip edilmekte ve insulin tedavisi almaktadır.

KSS'nin etkin bir tedavisi yoktur. Mitokondriyal fonksiyonları optimize etmek adına vitamin kofaktörlerinden oluşan kokteyl hazırlanabilir. Bu kokteyl ubiquinol 100 mg (3x1), vitamin E 400 IU (1x1) ve aşırı yorgunluk durumlarında kreatin monohydrattan (alternatif enerji kaynağı ve antioksidan) 5 g (2x1) oluşmaktadır.

Ubiquinol redoks tepkimelerini minimize eder. E vitamini mitokondriyal disfonksiyondan kaynaklanan serbest oksijen radikallerini bloke eder ve keratin tedavisi kas fosfokreatin içeriğini arttırarak adale fonksiyonunu geliştirir.¹²

Hastalık progresyon gösterir ve persistan laktik asidoz tabloya eklenirse α -lipoik asit 300 mg (2x1), karnitin 300 mg (2x1) gibi kofaktörler denenebilir. α -lipoik asit, piruvat dehidrogenazın kofaktörüdür. Piruvat dehidrogenazın aktivasyonunu düzenleyerek plazma laktik asit seviyesini azaltır. Karnitin antioksidandır. Ayrıca selenyum, çinko takviyeli diyet verilebilir. Bir çalışmada sonuç olarak 3 ay içinde yorgunlukta azalma, kilo alma, sıcak soğuk toleransında artış izlendiği bildirilmiştir.¹³

Weitgasser ve ark.,¹⁴ her iki gözde 20 yıldır ilerleyici bilateral asimetric pitozisi olan 52 yaşındaki erkek hasta bildirmişlerdir. 12 yıl önce levator aponevroz cerrahisi geçiren hasta, kronik ilerleyici eksternal oftalmopleji bulguları gösterince KSS tanısı konmuş ve koenzim Q10 ile tedavi edilerek iki göze frontal süspansiyon ameliyatı yapıldığı rapor edilmiştir. Bu vaka, bizim vakamızda olduğu gibi hayatın her döneminde öncelikli olarak oküler tutulumlarla karşımıza çıkabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Vakamızda olduğu gibi ilk bulgularını gözde verebilen KSS, nadir görülen ve kardiyak tutulum yapan multisistemik hastalıktır. Genetik paterninden dolayı tüm aile üyeleri taranmalı ve özellikle kardiyovasküler riskleri açısından uzun dönem takipleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmology and complete heart block. *AMA Arch Ophthalmol* 1958; 60:280-89.
2. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320:1293-99.
3. Carod-Artal FJ, Lopez Gallardo E, Solano A, et al. Mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome. *Neurologia* 2006;21:357-64.
4. Obara-Moszynska M, Maceluch J, Bobkowski W, et al. A novel mitochondrial DNA deletion in a patient with Kearns-Sayre syndrome: a late-onset of the fatal cardiac conduction deficit and cardiomyopathy accompanying long-term rGH treatment. *BMC Pediatr*. 2013;20:13-27.
5. Carpenter S, Karpati G. *Pathology of Skeletal muscle*. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2001;159-79.
6. Barrera-Ramirez CF, Barragan-Campos HM. Cardiac involvement in Kearns-Sayre Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:443-46.
7. Coku J, Forbes T, Kannan S. Kearns-Sayre syndrome presenting as complete heart block. *Pediatr Cardiol* 2008;29:659-62.
8. Puri A, Pradhan A, Chaudhary G. Symptomatic complete heart block leading to a diagnosis of Kearns-Sayre syndrome. *Indian Heart J*. 2012;64:515-7.
9. Riera AR, Kaiser E, Levine P. Kearns-Sayre syndrome: electro-vectorcardiographic evolution for left septal fascicular block of the his bundle. *J Electrocardiol*.2008;41:675-8.
10. Debray FG, Lambert M, Mitchell GA. Disorders of mitochondrial function. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:471-82.
11. Sundaram C, Kanikannan MA, Jagarlapudi MM. Diagnosis of mitochondrial disease. Clinical and histological study of sixty patients with ragged red fibers. *Neurol India* 2004;52:353-58.
12. Holloman CM, Wolfe LA, Gahl WA. Kearns-Sayre syndrome presenting as isolated growth failure. *BMJ Case Rep*. 2013;18:2013.
13. Poulton J, O'Rahilly S, Morten KJ. Mitochondrial DNA, diabetes and pancreatic pathology in Kearns-Sayre syndrome. *Diabetologia*.1995;38:868-71.
14. Weitgasser L, Wechselberger G, Ensat F. Treatment of eyelid ptosis due to Kearns-Sayre syndrome using frontal suspension. *Arch Plast Surg*. 2015;42:214-7.