

Ensefalopati Tablosuyla Gelen Leigh Sendromu

Atiye FEDAKAR *, Belma HALİLOĞLU **

Ensefalopati Tablosuyla Gelen Leigh Sendromu

Leigh sendromu mitokondriyal respiratuvar enzim zincirindeki kusur veya piruvat dehidrogenaz kompleksindeki yetersizlik sonucu beyin, beyin sapı ve omurilikte demyelinizasyon, gliozis, nekroz ve kapiller proliferasyonla karakterize bir subakut nekrotizan ensefalomyelopati tablosudur. Çoğunlukla infantil tipi görülmekle beraber çocukluk ve erişkin tipleri de bulunmaktadır. Genetik geçiş biyokimyasal defekte göre heterojenite gösterir. Klinik bulguları arasında artmış laktata bağlı letarji, beslenme azlığı, taşipne gibi nonspesifik bulgular, gelişme geriliği, hipotoni, intermittan ataksi, anormal göz hareketleri ve nöbetler yer alır. Bu yazıda ensefalopati tablosuyla başvuran Leigh sendromu tanısı alan 3 aylık bir vakamızda olduğu gibi özellikle sütçocukluğu döneminde metabolik tarama normal gelse bile doğumsal metabolik hastalıkların akıldan çıkarılmaması gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Leigh's sendromu, ensefalopati, metabolik hastalık

Çocuk Dergisi 2010; 9(2):94-97

Leigh's Syndrome Presenting with Encephalopathy

Leigh's Syndrome is a subacute necrotizing encephalomyelopathy characterized by capillary proliferation, necrosis, gliosis, demyelination of brain, spinal cord, medulla oblongata, pons and mesencephalon. It's caused by a deficiency in mitochondrial respiratory enzyme cycles or deficiency of an enzyme called pyruvate dehydrogenase. Usually infantile type is seen but childhood and adult types are present too. Genetic inheritance is heterogenic due to biochemical deficiency. Seizures, abnormal eye movements, intermittent ataxia, hypotonia, growth disorder, and some nonspecific findings; lethargy, lack of feeding, tachypnea due to increased lactate are some of the clinical findings. We emphasized that, even if metabolic screening test results are normal, inherited metabolic diseases as seen in our case should be kept in mind.

Key words: Leigh's syndrome, encephalopathy, metabolic diseases

J Child 2010; 9(2):94-97

GİRİŞ

Leigh sendromu, ilk defa 1951 yılında tanımlanmış mitokondriyal respiratuvar enzim zincirindeki defekt veya piruvat dehidrogenaz kompleksindeki yetersizlik sonucu beyin, beyin sapı ve omurilikte demyelinizasyon, gliozis, nekroz ve kapiller proliferasyonla karakterize bir subakut nekrotizan ensefalomyelopati tablosudur ⁽¹⁾. Çoğunlukla infantil tipi görülmekle beraber çocukluk ve erişkin tipleri de bulunmaktadır. Genetik geçiş biyokimyasal defekte göre heterojenite gösterir. Klinik bulguları arasında artmış laktata bağlı letarji, beslenme azlığı, taşipne gibi nonspesifik bulgular, gelişme geriliği, hipotoni, intermittan ataksi, anormal göz hareketleri ve nöbetler yer alır. Bu makalede düzensiz solunum, morarma ve ateş yakın-

masıyla başvuran, hipotonisi ve apneleri saptanan 3 aylık bir vaka sunulmuştur.

VAKA

Üç aylık kız hasta, yaklaşık 1 haftadır sürekli uyuma ve beslenme güçlüğü, son birkaç gündür ise solunum sorunları ve morarmalarının başlaması üzerine hastanemize başvurdu. On gün önce yine bu yakınmalarıyla gittiği bir hastanede ensefalopati ön tanısıyla interne edilmiş, doğumsal metabolik taramaları ve diğer tetkikleri normal gelen hastanın kliniğinin düzelmesi üzerine ayaktan tetkik edilmek üzere taburcu edilmişti. Anne ve baba arasında akrabalık olmayan hastanın 1 kız ve 1 erkek kardeşi sağ ve sağlıklıydı.

Hastanın fizik muayenesinde genel durumu kötü, şuuru kapalı, aksiller ateşi 38.2°C, turgor tonusu hafif azalmış ve santral siyanozu mevcuttu. Boy 57 cm (3-10.p), ağırlık 5,100 g (10-25.p) ve baş çevresi 47

Alındığı tarih: 07.12.09

Kabul tarihi: 09.01.10

* Atlas Hastanesi Pediatri Kliniği, Uzm. Dr.

** İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Uzm. Dr.

cm (>97.p) idi. Solunum sistem muayenesinde; solunum dispneik, taşipneikti (DSS: 60/dk.). Düzensiz solunumu takiben apneleri de mevcuttu. Dinlemekle bilateral kaba raller ve sağ üst zonda krepatasyonlar alınıyordu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde; taşikardikti (KTA: 196/dk.), S1-S2 normal, üfürümü yoktu, tansiyonu 90/60 mmHg ve femoral nabızları bilateral alınıyordu. Gastrointestinal sistem muayenesinde ise 2 cm yumuşak kenarlı hepatomegalisi olup, dalağı nonpalpabl idi. Nörolojik sistem muayenesinde şuuru kapalı ve belirgin hipotonisitesi vardı, ışık refleksi (+/+), derin tendon refleksleri bilateral alınamıyordu ve patolojik refleksi yoktu. Göz dibi muayenesinde ise optik atrofiside mevcuttu. Genitoüriner sistem muayenesi doğaldı.

Laboratuvar bulgularında; Hb:9.3 g/dL, hct:% 29, lökosit:4,700/mm³, trombosit:194,000/mm³, MCV:87 fL, periferik yaymasında % 58.2 lenfosit, % 34.6 PNL idi. Biyokimyasında Na:134 mEq/L, K:3.9 mEq/L, Cl:105 mEq/L, üre:9 mg/dL, kreatinin:0.4 mg/dl, AST:28 U/L, ALT:19 U/L, glukoz:100 mg/dL. Venöz kan gazında pH:7.28, pCO₂:29 mmHg, hCO₃:12 mEq/L idi. Tam idrar tahlilinde özellik yoktu.

Bu fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla hasta entübe edilerek yoğun bakıma alındı. İkinci kez ensefalopati ve sepsis kliniğiyle gelen hastaya seftriakson, iv sıvı tedavisi ve metabolik hastalık şüphesi nedeniyle karnitin başlandı. CRP'nin negatif gelmesi, kan, idrar ve gaita kültürlerinin de steril kalması üzerine sepsis tanısı dışlanan hastanın ensefalopati etiyojisine yönelik istenen biyokimya sonuçları ve tandem-MS'i normaldi. Kranial görüntülemesi de planlanan hastanın genel durumunun kötü olması ve entübe olması nedeniyle manyetik rezonansı (MR) çekilemedi. Lomber ponksiyonda hücresi yok, protein: 15 mg/dL, glukoz: 60 mg/dL, pandy: negatifti. Ayrıca doğumsal metabolik hastalık için beyin omurilik sıvısında (BOS) piruvat, laktat ve aminoasit düzeyleri ile kan amonyak, laktat, piruvat ve aminoasit düzeyleri gönderildi. Plazma amonyak düzeyi 53.3 µg/dL (45-80 µg/dL), idrarda redüktan madde (-), serum laktat düzeyi 51.6 mg/dL (5.7-22 mg/dL), BOS laktat düzeyi 61.9 mg/dL (10-40 mg/dL), serum piruvat düzeyi 1.9 mg/dL (0.3-1 mg/dL), BOS piruvat düzeyi 3.1 mg/dL (0.5-1.7 mg/dL), serum laktat/piruvat oranı 27.1 (normal <20), serum alanin düzeyi

560 µmol/L (131-730 µmol/L), BOS alanin düzeyi 73.3 µmol/L (22-36 µmol/L) saptandı. Solunum düzensizliği, belirgin hipotonisi ile birlikte optik atrofiside olan vakamızın, BOS ve kanda laktat, piruvat düzeyinin yüksek olması nedeniyle Leigh sendromu düşünüldü. Leigh sendromu tanısı koyulan hastanın mevcut tedavisine koenzim Q 1x1 tb, tiamin 1x1 amp eklendi. Ancak, hasta yatışının 22. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

Leigh sendromu mitokondriyal respiratuvar enzim zincirindeki kusur veya piruvat dehidrogenaz kompleksindeki yetersizlik sonucu beyin, beyin sapı ve omurilikte demiyelinizasyon, gliozis, nekroz ve kapiller proliferasyonla karakterize bir subakut nekrotizan ensefalomyelopati tablosudur ^(1,6). İlk kez Denis Leigh ⁽¹⁾, 1951 yılında 7 aylık bir bebeğin otopsi sonucunda subakut nekrotizan ensefalomyelopatiyi tarif etmiştir. Otopside talamus, orta beyin, pons, medulla ve omuriliğin posterior bölümünde simetrik lezyonlar tespit etmiştir. Bazal ganglionun etkilendiğini ise ilk Richter vurgulamış, Montpetit ve ark.'da ^(2,3) bu bulguyu desteklemiştir.

Patofizyolojisinde, serebral mitokondriyal enerji üretimindeki nöropatolojiye bağlı bir bozukluk olabileceği üzerinde durulmuştur. Asıl biyokimyasal bozukluk i) mitokondriyal respiratuvar enzim zincirindeki kusurlar özellikle sitokrom oksidaz (cox) kompleks IV ve I'deki yetersizlik ve ii) piruvat dehidrogenaz (PDH) enzim kompleksi ile piruvat karboksilaz enzimindeki eksikliklerdir. Bu bozukluklar taze kas dokusu ve deri fibroblast kültürleri kullanılarak histokimyasal çalışmalarla tespit edilebilir ^(4,6). Ancak, hastamızın biyokimyasal analiz yapılamamıştır.

Genetik geçiş biyokimyasal kusurların farklı olması nedeniyle heterojenite gösterir. Mendelian, maternal (mitokondriyal DNA mutasyonu), X'e bağlı (PDH enzim kompleksindeki E1; α ketoasit dekarboksilaz eksikliğinde) veya sporadik geçiş olabilir. En önemlilerinden biri SURF 1 genidir ve mutasyonunda cox enzim yetersizliği sonucu Leigh sendromu oluşur. Maternal geçiş ise ortalama % 20 vakada rastlanmakta ve kompleks V içindeki mitokondriyal ATPaz 6 genindeki mutasyondan kaynaklanmaktadır ^(4,6).

Leigh sendromu enzim aktivitesine göre prenatal dönemden erken çocukluk dönemine kadar değişik semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Ciddi enzim eksikliklerinin görüldüğü prenatal tip letal laktik asidoz, korpus kallosum agenezisi ve beyaz cevherde kistik lezyonlar gibi konjenital beyin malformasyonlarıyla, infantil tip bazal gangliada patolojik tutulum, psikomotor gerilik, hipotonisite ve kronik laktik asidozla, çocukluk tipi ise özellikle erkeklerde görülür. Yüksek karbonhidratlı beslenme sonucu oluşan intermitten ataksi ile ortaya çıkmaktadır ve genellikle zekâları normaldir ⁽⁶⁾. Sunulan vakada hipotonisite, beslenme azlığı ve uykuya meyil mevcut olup infantil tip grubuna girmektedir. Başvuru yakınmaları açısından Pincus ⁽⁵⁾ 78 vaka taramış ve hastalığın ilk ortaya çıkış yaşına göre 2 gruba ayırmıştır: 12 aylıktan önce başvuranlar ve 18 aylıktan sonra başvuranlar. Birinci grupta psikomotor geriliği (% 64, karşı grup % 25), kusma (% 60, karşı grup % 12), kilo kaybı (% 48, karşı grup % 0) ve halsizlik (% 48, karşı grup % 12) daha sık rastlanmıştır. İkinci grupta ise hareket bozuklukları (% 38, karşı % 2), koma (% 12, karşı grup % 0), nistagmus ve görme kusurları (% 12, karşı grup % 0) daha fazla görülmüştür.

Fizik muayenede respiratuvar sisteme ait intermitten hiperpne, apne, dispne, Cheyne-Stokes solunumu görülebilir. Nörolojik sistem muayenesinde hipotonisite, ataksi, koreoatetoz, progresif ensefalopati, derin tendon reflekslerinin alınamaması, Babinski'nin bilateral pozitifliği, tremor, spastik dipleji/kuadripleji, mikrosefali ve tonik-klonik nöbetler, oftalmolojik muayenede eksternal oftalmopleji, pitozis, optik atrofi ve diskonjuge göz hareketleri gözlenebilir ⁽⁸⁾. Dismorfizm karakteristik olup, sık rastlanmamaktadır. Fetal alkol sendromuna benzer frontal "bossing", dar alın ve uzun filtrumdan oluşan bir görünüm olabilir ⁽⁶⁾. Vakamızın fizik muayenesinde patolojik olarak apne, dispne, hipotoni, ensefalopati tablosu ve optik atrofi mevcuttur.

Tanıda en önemli laboratuvar bulguları; kan ve BOS'da yüksek laktat ve piruvat düzeyi, serum, idrar ve BOS'da hiperalaninemi, idrar ve serumda alfa-ketoglutarat yüksekliğidir. Ayrıca hiperamonyemi ve nonspesifik aminoasit yüksekliği olabilir. Kesin tanı anormal enzim fonksiyonu veya enzim eksikliği gösterilerek koyulur. Görüntüleme yöntemi olarak MR'da ventriküllerde genişleme, serebral atrofi, hid-

ransefali, korpus kallosumun kısmi veya tamamen yokluğu olabilir. Özellikle progresif nörolojik semptomları olan bir hastanın MR'ında simetrik kistik lezyonlar, simetrik korteks, bazal ganglia, serebellum tutulumu ve jeneralize hipomyelinizasyon saptanması Leigh sendromu için oldukça anlamlıdır ⁽⁸⁾. Vakamızın laboratuvar bulgularında patolojik olarak, kan ve BOS'da yüksek laktat ve piruvat düzeyi, BOS'da hiperalaninemi saptandı.

Diğer mitokondriyal sitopatilerde olduğu gibi etkili bir tedavisi olmayıp, özellikle tiamin pirofosfat afinitesiyle ilişkili mutasyonlara bağlı vakalar başta olmak üzere tiamin, karnitin ve lipoik asit gibi PDH enzim kofaktörleri kullanılmaktadır. Ayrıca uzun vadede çok etkili olmamakla beraber ketojenik diyet (minimal karbonhidrat ve maksimum yağ) başlanır ve metabolik asidozun tedavisi yapılır ^(6,7,9). Son dönemlerde bu tedavilere ek olarak E1 kinaz inhibitörü olan Dikloroasetat (DCA) kullanılmaktadır ^(6,10,11). Vakamıza yattığı ilk günden itibaren doğumsal metabolik hastalık şüphesi nedeniyle karnitin başlandı ve Leigh sendromu tanısı konulduktan sonra tedaviye tiamin, koenzim Q ve ketojenik diyet eklendi. Temin edilemediği için DCA başlanamadı. Hastamız yatışının 22. günü kardiyopulmoner arrest nedeniyle kaybedildi.

Sonuç olarak, Leigh sendromu genetik geçişi heterojenite gösteren mitokondriyal respiratuvar enzim zincirindeki kusur sonucu oluşan subakut nekrotizan ensefalomyelopati ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu metabolik hastalıkta olduğu gibi sepsis ve ensefalopati gibi nonspesifik bulgularla karakterize bu vaka özellikle sütçocukluğu döneminde metabolik tarama normal gelse bile doğumsal metabolik hastalıkların akıldan çıkarılmaması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. **Leigh D.** Sub acute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951; 14:216-21.
2. **Richter RB.** Infantile subacute necrotizing encephalopathy (Leigh's Disease): its relationship to Wernicke's encephalopathy. *Neurology* 1968; 18:1125.
3. **Montpetit VJA, Anderman F, Carpenter S, Zborowska-Sluis D, Giberson HR.** Subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Brain* 1971; 94:1-30.
4. **Barnes LA, Barnes EG.** Metabolic diseases. In: Barnes EG, ed. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. St. Louis; Mosby Co 1997; 623-4.
5. **Pincus JH.** Subacute necrotizing encephalopathy (Leigh's Disease): a consideration for clinical features and etiology.

- Dev Med Child Neurol 1972; 14:78-87.
6. **Chen Y.** Defects in metabolism of carbohydrate. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders 2004; p.479-80.
 7. **Sarnat HB.** Metabolic myopathies. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders 2004; p.2072.
 8. **Johnston MV.** Encephalopathies. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders 2004; p.2027.
 9. **Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y.** Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. J Neurol Sci 2002; 201(1-2):33-7.
 10. **Stacpoole PW, Barnes CL, Hurbanis MD, et al.** Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. Arch Dis Child 1997; 77(6):535-41.
 11. **Fouque F, Brivet M, Boutron A, et al:** Differential effect of DCA treatment on the pyruvate dehydrogenase complex in patients with severe PDHC deficiency. Pediatr Res 2003; 53(5):793-9.