

# MİTOKONDRIYAL NÖROGASTROİNTESTİNAL ENSEFALOMİYOPATİ SENDROMU OLGUSU

MITOCHONDRIAL NEUROGASTROINTESTINAL ENCEPHALOMYOPATHY SYNDROME: CASE REPORT

Recep Yevgi Tuba Anık Recep Demir Tülay Yılmaz Fatma Şimşek

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji  
Ana Bilim Dalı, Erzurum

**Yazışma Adresi:**

Recep Yevgi  
Atatürk Üniversitesi Tıp. Fak. Yakutiye  
Erzurum 25200 Erzurum - Türkiye

E posta: recep\_yevgi@yahoo.com

Kabul Tarihi: 04 Mart 2014

Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi  
ISSN: 2146-9601  
e-ISSN: 2147-2238

[bsbd@balikesir.edu.tr](mailto:bsbd@balikesir.edu.tr)  
[www.bau-sbdergisi.com](http://www.bau-sbdergisi.com)

doi: [10.5505/bsbd.2014.78941](https://doi.org/10.5505/bsbd.2014.78941)

## ÖZET

Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MNGIE) nadir görülen otozomal resesif geçişli multisistemik bir hastalıktır. Timidin fosforilaz (TMYP) gen mutasyonu ve timidin fosforilaz enzim aktivitesinde bozulmaya bağlı olarak plazmada timidin ve deoksiüridin düzeylerinde artış olmaktadır. MNGIE pitoz, progresif eksternal oftalmopleji, gastrointestinal dismotilite, kaşeksi, periferik nöropati ve lökoensefalopati gibi klinik bulgularla karakterizedir. Klinik semptomların başlangıcı genellikle birinci ve beşinci dekadlar arasında olmakla birlikte hastaların %60'ında 20 li yaşlardan önce olmaktadır. Yaşam beklentisi bu hastalarda sınırlıdır ve ölüm genellikle üçüncü ve dördüncü dekadlarda kaşeksi ve intestinal komplikasyonlardan olmaktadır. Prevelansı bilinmemektedir. İlk tanımlandığı günden bu yana MNGIE hastalığı ile uyumlu özelliklere sahip 70 den az kişi bildirilmiştir. Bu makalede birçok kez gastroenteroloji kliniğinde tetkik edilmiş ancak tanı konamamış, nadir görülen bir mitokondriyal hastalık olan MNGIE sendromu olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalopati sendromu, Kaşeksi

## SUMMARY

Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE) is a rare autosomal recessive multisystemic disorder. Thymidine and deoxyuridine levels are increased due to thymidine phosphorylase enzyme dysfunction caused by mutations in a nuclear gene coding for the enzyme thymidine phosphorylase (TYMP). MNGIE is clinically characterized by ptosis, progressive external ophthalmoparesis, gastrointestinal dysmotility, cachexia, peripheral neuropathy and leukoencephalopathy. Clinically onset is usually between the first and fifth decades; in about 60% of individuals, symptoms begin before age 20 years. Life expectancy is limited and death usually occurs during the third or fourth decades generally due to cachexia and intestinal complications. The prevalence is unknown. Fewer than 70 individuals with features consistent with MNGIE disease have been reported since it was first described. In this report we represent a MNGIE syndrome case which is a rare seen disease that remained undiagnosed although it was examined several times in gastroenterology department.

**Key words:** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome, Cachexia

## GİRİŞ

Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopatide (MNGIE) TMYP gen mutasyonu timidin fosforilaz enzim aktivitesini azaltarak, timidin ve deoksiüridin substratlarının kanda ve dokuda artmasına neden olmaktadır. Bu maddeler mitokondriyal DNA için toksiktir ve mitokondri DNA yapısını bozmaktadırlar. Şimdiye kadar 60'tan fazla farklı TMYP mutasyonu tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup>

MNGIE kliniği heterojen olmakla birlikte genellikle ilk olarak gastrointestinal dismotiliteye bağlı semptomlar ortaya çıkar. Pitoz, oftalmoparezi, periferik nöropati, proksimal kas güçsüzlüğü lökoensefalopati eşlik eden diğer klinik bulgulardır. Hastalık çocukluk çağında bulgu verip genellikle 20'li yaşlarda tanı almaktadır. Mortalite üçüncü-dördüncü dekatlarda, kaşeksi ve gastrointestinal komplikasyonlar nedeniyle olur.<sup>3</sup> Plazmada ve dokuda biriken toksik maddelerin mitokondriyal DNA üzerindeki kümülatif etkisini önlemek ve mitokondriyal hasarı mümkün olduğunca azaltmak

adına erken tanı önem taşımaktadır. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, timidin fosforilaz içeren taşıyıcı eritrositlerle tedavi, toksik substansların uzaklaştırılması için hemodiyaliz gibi birçok tedavi yöntemi önerilmiştir. Henüz tam tedavi edilemese de erken tanı ve tedavi prognozu olumlu etkilemektedir.<sup>4,5</sup>

Biz bu makalede erken dönemde tanı konulması zor ve atlanma ihtimali yüksek olan, kaşeksi ve nörolojik semptomların bir arada olduğu, nadir görülen MNGIE sendromlu bir olguyu sunduk.

## OLGU

Yirmisekiz yaşında bayan hasta yaklaşık bir yıl önce başlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık zaman zaman ishal olma ve kilo kaybı şikayetleri ile gastroenteroloji bölümüne başvurmuş. Hasta gasatroenteroloji kliniğinde gluten enteropatisi ön tanısı ile tetkik edilmiş Antigliadin antikorları ,anti-endomisyal antikorlar negatif olarak değerlendirilmiş.Hastaya endoskopi ve kolonoskopi yapılmış olup alınan mide, duodenum ve kolon biyopsileri normal olarak değerlendirilmiştir. Hasta da Glutensiz Diyet'e yanıt alınamamıştı.

Hasta son 3 aydır ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma, aşırı terleme ve kilo kaybı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde son 3 ayda 12 kilogram (kg) kaybetmişti. Soygeçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesinde; şuur açık, oryante, koopere, pupiller izokorik, ışık refleksi ve kornea refleksi normaldi. Bilateral göz hareketleri her yöne serbest olarak değerlendirildi.Horizantal ve vertikal nistagmusu mevcuttu. Derin tendon refleksleri dört ekstremitede de alınmıyordu. Eldiven çorap tarzında hipoestezisi mevcuttu. Alt ekstremitelerde pozisyon ve vibrasyon duyusu bozuk ve allodinişi mevcuttu. Bilateral taban cildi refleksi lakayttı. Hasta 42 kg ağırlığında 165 santimetre boyunda(BMI:15.4 kg/m<sup>2</sup>) ve kaşektik görünümdeydi.

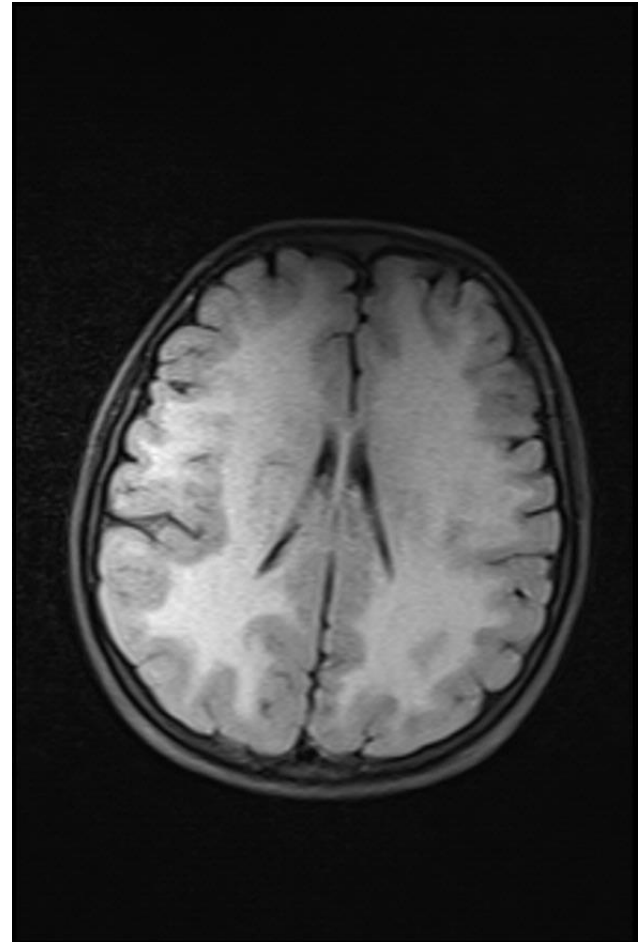
Rutin laboratuvar testleri normaldi. Brucella, testleri, vaskülit belirteçleri, tiroid fonksiyon testleri, folik asit ve B12 vitamin düzeyi normaldi. Periferik yayması normaldi. Beyin omurilik sıvısında(BOS) mikroprotein: 38 mg/dl, glukoz: 46 mg/dl, klor: 127 mmol/L olarak normal sınırlardaydı. BOS'ta hücre yoktu. Aril Sülfataz A düzeyi normaldi (Aril sülfataz A:123 nmol/mg protein/h (50-128 nmol/mg protein/h). Hastada TYMP gen mutasyonu bakılamadı.

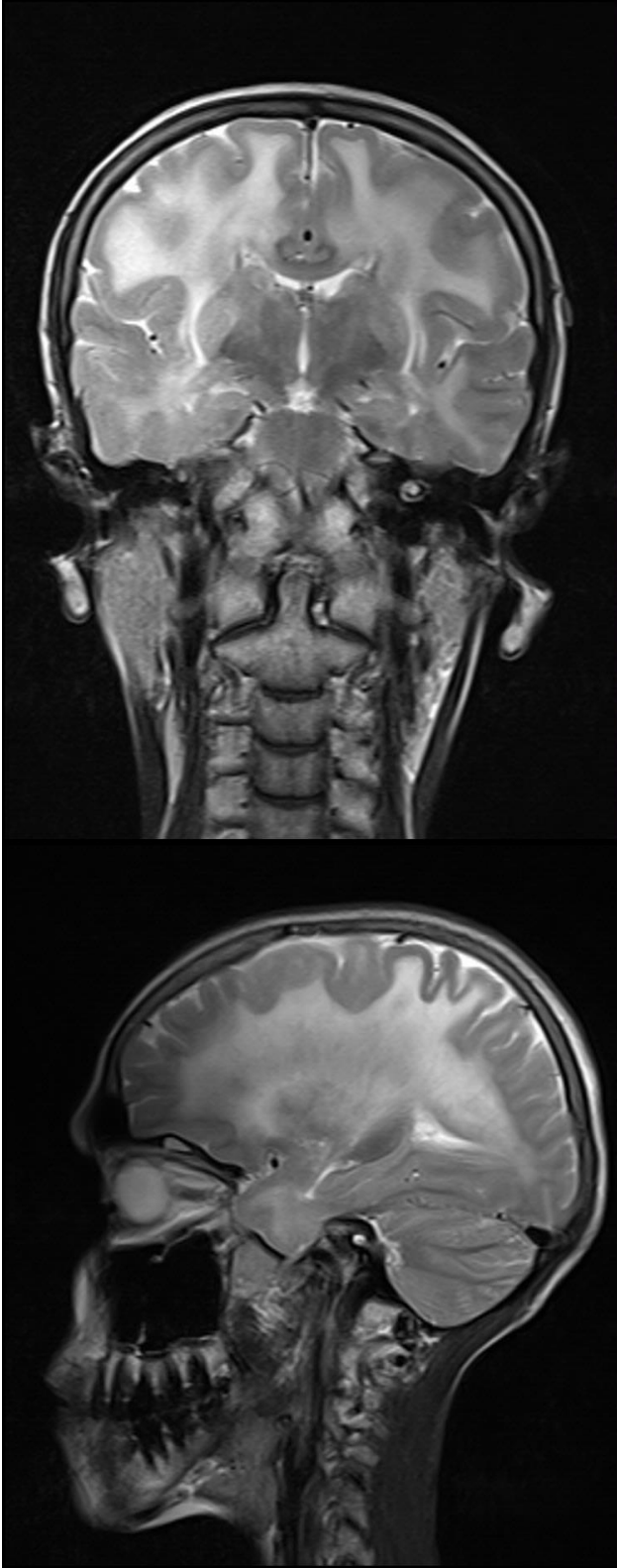
Batın ultrasonografisi, elektroensefalografi (EEG), elektrokardiografi (EKO) ve protein elektroforezi normaldi. Göz muayenesinde retinitis pigmentosa izlenmedi. Odyometrisinde sol kulakta hafif iletim tipi işitme kaybı izlendi. Mini mental test skoru: 29/30 idi.

Elektromiyografi (EMG) incelemede, sekonder aksonal değişikliklerin eşlik ettiği demiyelinizan polinöropati ile uyumlu bulgular izlendi. Bilateral görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyel (BAEP) incelemesi normaldi.

Hastanın kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral serebral hemisferlerde derin beyaz cevherden subkortikal U fiberlerine doğru simetrik uzanım gösteren, konfluens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensiteler izlendi(Şekil 1). T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensite değişiklikleri bilateral talamusalarda, bazal ganglionlarda, eksternal ve internal kapsül düzeyi ile pons seviyesinde de devamlılık göstermekteydi. Ayrıca serebellar vermiste T2 ağırlıklı görüntülerde simetrik hiperintensiteler izlendi. Hasta mevcut kranial MRG bulgularıyla lökoensefalopati olarak değerlendirildi.

**Şekil 1:** MNGIE sendromu tanılı olgu, Kranial MRG, T2 FLAIR ağırlıklı aksiyel,T2 ağırlıklı sagittal ve koronal görüntüler, derin beyaz cevherden subkortikal U fiberlerine doğru simetrik uzanım gösteren hiperintensiteler





### TARTIŞMA

EMG incelemesinde demiyelinizan polinöropati izlenen, yaklaşık 3 aydır parestezik yakınmaları mevcut hastada, ilk planda kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati (CIDP) ve Guillan-Barre sendromu (GBS) gibi periferik sinirlerde demiyelinizasyonla seyreden polinöropatiler düşünülmüştü. Yakınmaların 3 ay gibi uzun bir süredir devam ediyor olması GBS'den ziyade CIDP ile uyumluuydu. CIDP'de genel olarak, ekstremitelerin distal ve proksimallerini simetrik olarak tutan kas kuvvetsizliği olmakla birlikte; GBS'den farklı olarak, kas kuvvetsizliği aylar içerisinde progresyon gösterir. Tendon refleksleri simetrik olarak azalmış veya kaybolmuştur. Vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma tespit edilebilir. Olguların %90'ında BOS'ta hücre artışı olmaksızın protein yükselmesi (*albuminositolojik disosiyasyon*) mevcuttur. Hastamızda distal ekstremitelerde hakim duysal kayıp, arefleksi ve pozisyon duyusunda bozulma gibi muayene bulguları CIDP ile uyumlu iken BOS incelemesinde protein düzeylerinin normal olması nedeni ile bu tanıdan uzaklaşıldı.

Polinöropati ve pozisyon duyusunda belirgin kayıpla sonuçlanan bir diğer durum B12 vitamin eksikliğidir. B12 vitamin eksikliğinde beyin, omurilik, optik sinirler ve periferik sinir sistemi etkilenebilir. Hastalar ekstremitelerinde paresteziler ve yorgunluk hissinden yakınır. Nörolojik muayenesinde arka kordon, piramidal traktusların tutulması ve polinöropati bulguları saptanabilir. Klinik bulgular kısmen uyumlu olmakla birlikte B12 vitamin düzeyinin normal olması nedeni ile bu tanıdan uzaklaşıldı.

Demiyelinizan polinöropatiye ek olarak kranial MRG de yaygın lökoensefalopati bulgularının tespit edilmesi Metakromatik Lökodistrofi(MLD) ve MNGIE sendromunu akla getirdi.

MLD; Arilsülfataz A (ASA) enzimi eksikliği ile karakterize otozomal resesif geçen bir lizozomal depo hastalığıdır.<sup>6</sup> ASA enzim eksikliği periferik ve santral sinir sisteminde sülfatid depolanmasına bağlı olarak demiyelinizasyon yapan bir metabolizma bozukluğudur.<sup>7</sup> Hastalığın başlangıç yaşına göre geç infantil, juvenil ve erişkin tip olmak üzere üç formu vardır.<sup>6</sup> Erişkin başlangıçlı MLD, şizofreni benzeri klinik tablo, demans, nöbet geçirme, mental gerileme ve ekstrapiramidal bulgular ile başlayabilir. Kranial MRG'de yaygın subkortikal demiyelinizasyon görülebilir. VEP, BAEP ve SSEP'de anormal uzama olabilir. BOS protein miktarında artma görülebilir. Sinir biyopsilerinde metakromatik granüllerin görülmesi tanıyı destekler, ancak kesin tanı lökosit veya fibroblastlarda enzim aktivitesinin ölçümüne dayanır.<sup>8-11</sup>

Hastamızın demiyelinizan polinöropatisinin olması, kranial MRG bulgularının metakromatik lökodistrofi ile benzer olması bu hastalık ile uyumlu iken hastanın aril sülfataz A düzeyinin normal olması, demans, nöbet geçirme, mental gerileme, spastik paraparezi, ve ataksi gibi klinik bulguların olmaması; VEP ve BAEP incelemesinin normal olması ve mini mental testinin normal olmasından dolayı bu tanıdan uzaklaşıldı.

MNGİE sendromu, sindirim ve sinir sistemi başta olmak üzere vücudun pek çok bölümünü etkileyen OR bir hastalıktır. Genelde infant dönemde ortaya çıkmakla beraber 20'li yaşların başlarında klinik belirtileri ortaya çıkabilir. Hastaların hepsinde görülen gastrointestinal sistem (GİS) belirtisi sindirim kanalındaki kas ve sinirlerin düzenli çalışmamasına bağlı gastrointestinal dismotiliteye bağlıdır. GİS belirtileri disfaji, yemek sonrası bulantı, kusma, gastrointestinal blokaj, diyare, abdominal ağrı, konstipasyon, kilo kaybı ve kas kitlesinde azalma (kaşeksi) şeklindedir. MNGİE sendromunun ikinci sıklıkta görülen nörolojik sistem belirtileri hissizlik, dengesizlik, alt ekstremitelerde kas gücü kaybı, uyuşmalar, pitozis, oftalmopleji ve sağırılık şeklinde olabilir.

Hastamızın yaklaşık 8 aydır gastrointestinal şikayetlerinin bulunması, kaşektik olması, demiyelinizan polinöropatisinin bulunması, beyin MRG bulgularının MNGİE sendromu ile benzerlik göstermesi, pitozunun bulunması, Aril sulfataz A düzeyinin normal olması, daha önce yapılmış olan endoskopi ve kolonoskopilerinin normal olması nedeniyle hastamızda MNGİE sendromu düşünüldü. Hastada TYMP gen mutasyonu bakılmadı.

Sonuç olarak, özellikle gastrointestinal şikayetler, kaşeksi ve nörolojik tutulumu bulunan genç hastalarda yıllarca süreceksiz gereksiz tetkik ve tedavi yöntemlerinin uygulanmasını önlemek ve erken tanı koymak açısından MNGİE sendromu ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2011;134(11)
2. Libernini L, Lupis C, Mastrangelo M. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: novel pathogenic mutations in thymidine phosphorylase gene in two Italian brothers. *Neuropediatrics* 2012;43(4):201
3. Hirano M, Silvestri G, Blake DM., Lombes A, Minetti C, Bonilla E, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994; 44(4): 721
4. Halter J, Schüpbach WM, Casali C, Elhasid R, Fay K, Hammans S, et al. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):330.
5. Moran NF, Bain MD, Muquit MM, Bax BE: Carrier erythrocyte entrapped thymidine phosphorylase therapy for MNGIE. *Neurology* 2008;71(9):686.
6. Barth ML, Fensom A. Prevalence of common mutations in the arylsulphatase A gene in metachromatic leukodystrophy patients diagnosed in Britain. *Hum Genet* 1993;91(1):73-77.
7. Tannesen T, Vrang C. Atypical metachromatic leukodystrophy? Problems with the biochemical diagnosis. *Hum Genet* 1984;67(2):170-3.
8. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology* 2006;67(5):859-63.
9. Bosch EP, Smith BE. Disorders of Peripheral Nerves. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in Clinical Practice*. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann 2000:1661-2, 1741-2, 2076-7.
10. Biffi A, Capotondo A, Fasano S, del Carro U, Marchesini S, Azuma H, et al. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy reverses neurological damage and deficits in mice. *J Clin Invest* 2006;116(11)
11. Selcuki D, Bakar E, Kömürçülü N. Nadir görülen bir geç distoni nedeni: erişkin başlangıçlı metakromatik lökodistrofi (olgu sunumu). *Gülhane Tıp Dergisi* 2009;51(1):45-8.