

Parsiyel Sitokrom C Oksidaz Eksikliği ile İlişkili Leigh Sendromu: Olgu Sunumu

PARTIAL CYTOCROM C OXIDASE DEFICIENCY RELATED LEIGH SYNDROME: A CASE REPORT

Uluç YİŞ¹, Orkide HÜDAOĞLU¹, Semra KURUL¹, Handan ÇAKMAKÇI², Erdener ÖZER³, Eray DİRİK¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Leigh sendromu en çok "sitokrom c oksidaz" eksikliği sonucu ortaya çıkan ve erken süt çocukluğu döneminde nöbet, gelişme geriliği, hipotoni, solunum bozuklukları ve laktik asit yüksekliği ile karakterize bir mitokondrial ensefalomyopati'dir. Enzim eksikliği parsiyel olan vakalarda klinik seyir ve laboratuvar bulguları daha farklı olabilmektedir. Bu yazıda altı aylıkken dirençli nöbetler ve psikomotor gerilik ile getirilen, yenidoğan döneminde laktik asit ve kraniyal MRG tetkiki normal olmasına rağmen izlemde laktik asiti yükselen ve kortikal atrofi gelişen parsiyel "sitokrom c oksidaz" eksikliği ile ilişkili Leigh sendromlu bir vaka sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Parsiyel sitokrom c oksidaz eksikliği, Leigh hastalığı, psikomotor retardasyon

SUMMARY

Leigh disease is a mitochondrial encephalomyopathy that is frequently caused by "cytochrom c oxidase" deficiency and is characterised with seizures, psychomotor deficiency, hypotonia, respiratory arrest and lactic acidosis in the early infancy period. Patients who have partial deficiency of the enzyme have different laboratory and clinical findings. We report a case with partial "cytochrom c oxidase" deficiency associated Leigh Syndrome who was admitted with refractory seizures and psychomotor retardation when she was 6-months-old with a raised lactic acid and cortical atrophy although the lactic acid level and cranial MRI were in normal ranges in her newborn period.

Key words: Partial cytochrom c oxidase deficiency, Leigh disease, psychomotor retardation

Uluç YİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Çocuk Nöroloji BD

35340, İnciraltı, İZMİR

Tel: (232) 412 3668

e- posta: ulyis@yahoo.com

Mitokondrial solunum zinciri bozuklukları sonucu ortaya çıkan mitokondrial ensefalomyopatiler çocukluk çağı nörometabolik hastalıkları içinde önemli bir yer tutmaktadır. Leigh sendromu (subakut nekrotizan ensefalomyopati), "sitokrom c oksidaz" eksikliği sonucu ortaya çıkan bir mitokondrial ensefalomyopati'dir (1). Erken süt çocukluğu döneminde başlayan nöbet,

gelişme geriliği, hipotoni, ataksi ve solunum durmaları en sık karşılaşılan bulgular olsa da hastalar farklı lokalizasyon ve ağırlıktaki genetik defektler nedeniyle çok farklı klinik tablolarla başvurabilmektedir (2). Kan ve beyin omurilik sıvısında (BOS) laktik asit düzeylerinin yüksek bulunması tanıya ulaşmada önemli ipuçları olmakla beraber bu bulgular her olguda bulunmayabilir

(1). Nöroradyolojik olarak bazal ganglion tutulumu önemli bir özellik olsa da bazı olgularda bu bulgunun da saptanmayabileceği bildirilmektedir (3,4). Bu hastalıklara erken tanı konulması hem tedaviye erken başlanması hem de prenatal tanı verilmesi yönünden önemlidir.

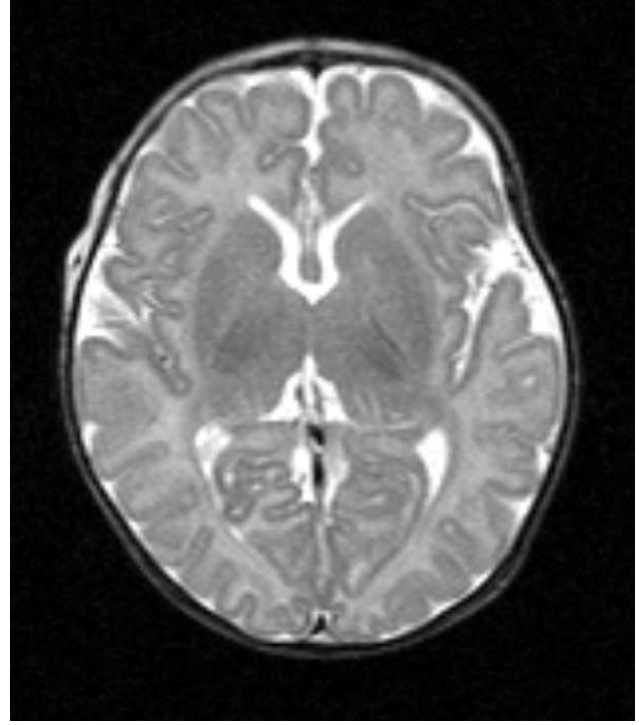
Bu yazıda epilepsi ve gelişme geriliği nedeniyle getirilen, yenidoğan döneminden itibaren dirençli nöbetleri olan, yenidoğan döneminde kan laktik asit düzeyi normal olmasına rağmen izlemde yükselen ve kas biyopsisinde immunohistokimyasal olarak parsiyel sitokrom c oksidaz boyanması saptanan, bu klinik ve laboratuvar bulguları ile Leigh sendromu tanısı alan altı aylık kız hasta nadir görülmesi ve farklı klinik ve radyolojik özellikleri olması nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altı aylık kız hasta başını tutamama, oturamama ve sık nöbet geçirme yakınmaları ile getirildi. Hastanın sorunsuz bir hamilelik sonrası zamanında 3000 gram normal vajinal yolla komplikasyonsuz doğduğu, annenin 25, babanın 27 yaşında olduğu ve aralarında akrabalık bulunmadığı, postnatal 3. günde tüm vücutta klonik tarzda nöbetlerin başladığı, EEG'sinde multifokal epileptiform deşarjların olduğu ve hastaya bu nedenle fenobarbital tedavisi başlandığı, bu dönemde yapılan rutin laboratuvar incelemelerin normal bulunduğu, metabolik tetkiklerinden TANDEM Mass, idrarda organik asit, idrar-kan aminoasit kromatografisi, laktik ve pirüvik asit, amonyak, BOS ve eş zamanlı kan şekerinin ve kan gazının normal olduğu, kranial USG, kranial MRG tetkikinde ve göz bakısında özellik saptanmadığı, nöbetlerin devam etmesi üzerine fenobarbital tedavisine ek olarak iki aylıkken klonazepam ve üç aylıkken lamotrijin başlandığı ve nöbetlerin kontrol altına alındığı fakat kısa bir süre sonra nöbetlerinin tekrar başladığı, halen başını tutamadığı ve desteksiz oturamadığı öğrenildi (Resim 1).

Fizik muayenede vücut ağırlığı 7000 gram (25-50P), boyu 70 cm (25-50P) ve baş çevresi 42 cm (25-50P) olan hastanın obje izlemi, baş kontrolü yoktu ve desteksiz olarak oturamıyordu. Nörolojik muayenesinde aksiyal hipotonisi mevcuttu ve alt ekstremitelerde

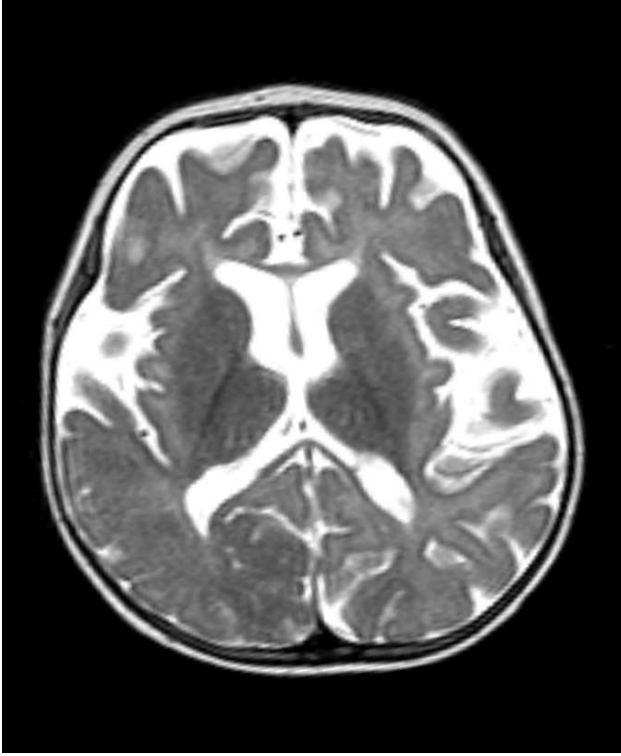
derin tendon refleksi artmıştı. Dismorfik bulgusu olmayan hastanın diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.



Resim 1. Postnatal birinci ayda normal kranial MRG bulguları

Psikomotor retardasyon ve dirençli epilepsi nedeniyle incelenen olgunun 6 aylıkken bakılan BOS aminoasit profili normal iken, metabolik testlerinde arteriyel laktik asit düzeyi 30 mg/dL (normal: 8,1-15,3 mg/dL) olarak bulundu. BOS laktik asit düzeyi 25 mg/dL (normal: 9,9-19,8 mg/dL) olan hastanın tekrarlanan kranial MRG tetkikinde diffüz kortikal atrofi saptandı (Resim 2). Hastada mevcut bulgularla mitokondriyal ensefalopati ön tanısı ile kas biyopsisi yapıldı. Gönderilen kas dokusuna konvansiyonel histokimya yanısıra, enzim histokimya ve immunohistokimya yapıldı. Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde kas fibrilleri minimal atrofi dışında doğal görünümde idi. Masson boyasında "red ragged" fibril saptanmadı. Buna karşın Cox enzimi boyamasında kimi fibrillerde boyanma yoktu. Eş zamanlı olarak

kontrol hastasında pozitif boyanma elde edildi (Resim 3). İmmuno-histokimyasal olarak merozin antikoru ile olumlu boyanma elde edildi. Sonuç olarak histolojik inceleme sonucu, parsiyel COX eksikliği ile ilişkili Leigh sendromu tanısı konan hastaya antiepileptik tedavinin yanında koenzim Q, tiamin, riboflavin, C ve E vitaminlerinden oluşan destek tedavisi başlandı. Şu an dokuz aylık olan ve destek tedavisi ile nöbetlerin sıklık ve şiddeti azalan, baş kontrolünü kazanmasına rağmen halen desteksiz olarak oturamayan olgu tarafımızdan izlenmektedir.

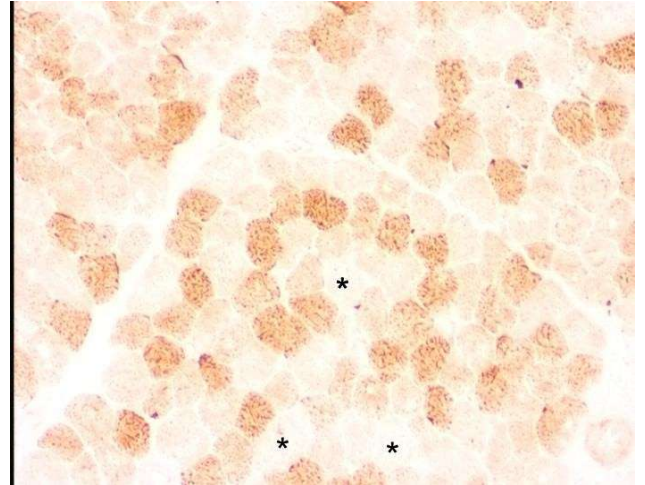


Resim 2. Postnatal altıncı ayda diffüz kortikal atrofi izlenen kraniyal MRG bulguları

TARTIŞMA

Mitokondriyal sitopatiler, respiratuvar zincirde yer alan enzim komplekslerinden birinin veya daha fazlasının eksikliği sonucu oluşan ve kasları, kalbi, santral ve periferik sinir sistemini etkileyebilen multisistem

hastalıklarıdır. Leigh sendromu ise klinik, nöroradyolojik ve patolojik bir tanım olup sıklıkla "sitokrom c oksidaz" eksikliği sonucu ortaya çıkan ve santral hipotoni, ataksi, gelişme geriliği, oftalmopleji ve respiratuvar disfonksiyon ile karakterize bir mitokondriyal ensefalomyopatidir (1). Leigh sendromlu hastalarda "sitokrom c oksidaz" aktivitesi %80–90 oranında azalmakta ve bu eksiklik tüm dokuları etkilemektedir (5,6). Nörodejenerasyon hızı değişken olup vakalar genellikle ilk dekatta kaybedilmektedir (5,6). Literatürde nadirde olsa parsiyel "sitokrom c oksidaz" eksikliği olan vakalar tanımlanmıştır (7–9). Parsiyel "sitokrom c oksidaz" eksikliği olan vakalar genellikle ergenlik döneminde distoni ve koreatetoz gibi hareket bozuklukları, ataksi, ilerleyici psikomotor retardasyon ve dirençli epilepsi etiyolojisi araştırılırken tanı almaktadır. Vakamızda yenidoğan döneminde nöbet ve gelişme geriliğine neden olabilecek diğer metabolik hastalıklar ve serebral disgenезiler metabolik tetkiklerin ve kraniyal görüntülemenin normal olması nedeniyle dışlanmıştır.



Resim 3. Cox boyasında fibrillerin bir kısmında (*) total olarak boyanma yoktu (20x).

Leigh sendromunda ve diğer mitokondriyal ensefalomyopatilerde kan ve beyin omurilik sıvısında

laktik asit yüksekliği önemli bir bulgu olsa da bu artış laboratuvar olarak her zaman tesbit edilemeyebilmektedir (1). Bunun nedeni tam olarak açıklanamasa da beyin omurilik sıvısı ve kan laktat ölçümleri teknik nedenlerle sıklıkla hatalı olabilmektedir. Bu nedenden ötürü mitokondriyal ensefalomyelopati düşünülen hastalarda kan ve beyin omurilik sıvısında laktat yüksekliği saptanıyorsa ölçümler tekrar edilmeli, tanı histopatolojik veya genetik inceleme ile mutlaka desteklenmelidir. Leigh sendromu tanısında diğer destekleyici bir bulgu da manyetik rezonans spektroskopide laktat pikinin gösterilmesi olabilir. Vakamızda da izlemde manyetik rezonans spektroskopisi çalışması planlanmıştır. Vakamızın ilk aylarda bakılan laktik asit değerinin normal bulunup daha sonra yükselmesi hastanın yaşının ilerlemesi ile birlikte enerji gereksiniminin artması ve defektif oksidatif fosforilasyon sonucu bu ihtiyaçların karşılanamaması ile de ilişkili olabilir. Her ne kadar olgunun kas biyopsi materyalinde "sitokrom c oksidaz" aktivitesi biyokimyasal olarak ölçülmemiş olsa da immunhistokimyasal incelemesinde parsiyel olarak eksiklik saptanmıştır. Hastalığın kötü prognoz göstergelerinden olan respiratuvar disfonksiyonun ve oftalmoplejinin vakamızda olmaması "sitokrom c oksidaz" eksikliğinin parsiyel olması ile ilişkili olabileceği gibi bazal ganglion ve beyin sapı tutulumu olması ile de ilişkili olabilir.

Leigh sendromlu olgularda nöroradyolojik olarak bazal ganglion, beyaz cevher, subtalamik, beyin sapı ve serebellar dentat nükleus tutulumu önemli bir özellik olarak bildirilmektedir (3). Bazı vakalarda bu tutulumlara ek olarak kortikal atrofi de bildirilmiştir (10). Olgumuzda Leigh sendromu için beyinde tipik tutulum yerlerinin aksine izlemde sadece kortikal atrofi gelişmesi ilginç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum enzim aktivitesinde tam yerine kısmi eksiklik olması, yaşla birlikte beynin artan metabolik ihtiyaçlarının karşılanamaması veya sık tekrarlayan nöbet aktivitesinin bir sonucu olabilir.

Leigh sendromunda konvulziyon sık olarak görülse de dirençli nöbetler çok olağan bir bulgu değildir. Vakada saptanan dirençli nöbetlerin sebebi primer olarak gri cevher tutulumu ile ilişkili olabilir. İzlemde

nöroradyolojik olarak kortikal atrofi gelişmesi de bu görüşü destekleyen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mitokondriyal sitopatiler için "ragged red fiberler" önemli bir patolojik özellik olsa da gösterilememeleri tanıyı ekarte ettirmemektedir (1). Vakamızda olduğu gibi Leigh sendromlu hastalarda asıl patognomik bulgunun "sitokrom c oksidaz" eksikliğinin immunohistokimyasal olarak gösterilmesi olup "ragged red fiberler" in tanı için gerekli bir bulgu olmadığı bildirilmektedir (1).

Günümüzde "sitokrom c oksidaz" eksikliği için nükleer SURF1, SCO2, COX10 ve mitokondriyal CO I, CO II ve CO III genlerinde mutasyonlar olduğu saptanmış olup, tanımlanan mutasyonların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (11). Hastamızın izleminde de bu mutasyonlara yönelik genetik analiz yapılması planlanmıştır.

Sonuç olarak erken süt çocukluğu döneminde nöbet, gelişme geriliği ve hipotonisi olan hastalarda altta yatan metabolik bir anormallik veya serebral disgenezi saptanamıyorsa başlangıç kan laktik asit düzeyi normal olsa bile mitokondriyal sitopatiler akılda tutulmalı izlemde mutlaka kanda, gerekirse beyin omurilik sıvısında laktik asit kontrolü yapılmalıdır. Hastalığın tanıya götürücü spesifik bulgularından olan bazal ganglion tutulumu, oftalmopleji ve respiratuvar disfonksiyon gibi bulguların bazı vakalarda saptanmaması vakamızda olduğu gibi parsiyel "sitokrom c oksidaz" eksikliği ile ilişkili olabilir. Kas dokusunda enzim eksikliğinin biyokimyasal olarak ölçülmesi ve genetik analiz tanıda altın standartlar olsa da ülkemiz koşullarında her zaman mümkün olamamaktadır. Özellikle erken çocukluk çağında mitokondriyal sitopatiler için spesifik olan "red ragged fiber"lerin olamayacağı da akılda tutulmalı ve kuşkulu her vakanın kas materyali "sitokrom c oksidaz" eksikliği açısından ayrıntılı olarak incelenmelidir. Erken tanı tedaviye erken başlanması ve prenatal tanı verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Schmiedel J, Jackson S, Schafer J, Reichmann H. Mito-

- chondrial cytopathies. *J Neurol* 2003; 250: 267–277.
2. Huntsmann JR, Sinclair DB, Bhargava R, Chan A. Atypical presentations of Leigh syndrome: a case series and review. *Ped Neurol* 2005; 32: 334–340.
 3. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroradiology*. Philadelphia; Lippincott Williams&Wilkins 2000.
 4. Topçu M, Saatçi I, Apak RA, Söylemezoğlu F, Akcoren Z. Leigh syndrome in a 3 year old boy with unusual brain MR imaging and pathological findings. *AJNR* 2000; 21: 224–227.
 5. Van Coster R, Lombes A, DeVivo DC, et al. Cytochrom c oxidase associated Leigh syndrome: phenotypic features and pathogenetic speculations. *J Neurol Sci* 1991; 104: 97–111.
 6. Lombes A, Nakase H, Tritschler HJ, et al. Biochemical and molecular analysis of cytochrom c oxidase deficiency in Leigh syndrome. *Neurol* 1991; 41: 491–498.
 7. Goldenberg PC, Steiner RD, Merkens LS, et al. Remarkable improvement in adult Leigh syndrome with partial cytochrom c oxidase deficiency. *Neurology* 2003; 60: 865–868.
 8. Elia M, Musumeci SA, Feri R, et al. Leigh syndrome and partial deficit of cytochrome c oxidase associated with epilepsy partialis continua. *Brain Dev* 1996;18: 207–211.
 9. Van Erven PM, Gabreels FJ, Ruitenbeek W, Renier WO, Ter Laak HJ, Stadhouders AM. A mitochondrial encephalomyopathy with a partial cytochrome c oxidase deficiency of muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:704–708.
 10. Morris SA, Harbord MG. Infant onset subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease). *J Paediatr Child Health* 1993; 29:363–367.
 11. Varlamov DA, Kudin AP, Vielhaber S, et al. Metabolic consequences of a novel missense mutation of the mtDNA *CO I* gene. *Human Molecular Genetics* 2002; 11: 1797-1805.