

## Mitokondrial Hastalıklar; Klinik Özellikleri- Hastaya Yaklaşım

*Uzm.Dr.Filiz KOÇ\**  
*Prof.Dr.Yakup SARICA\**

Mitokondrial sitopatiler, mitokondrial disfonksiyonlar ve/veya. mtDNA defektlerine bağlı multisistemik etkilenmeye neden olan hastalıklar grubudur (Tablo I). Mitokondrial DNA mutasyonlarında önemli bir özellik doku dağılımıdır; çünkü mutant mtDNA her dokuda aynı oranda değildir. Bazı dokularda yüksek oranlardayken, bazılarında hiç bulunmayabilir. Sonuçta bunlar fenotipe de yansiyarak aynı mutasyonun farklı hastalarda, farklı semptom vermesine neden olur. Aynı mutasyon asemptomatikden, ölümcül tabloya kadar değişik yelpazede kendini gösterebilir. Mutasyonlar aynı hastada, zaman içinde farklı doku dağılımı da gösterebilir. Mutant mtDNA zamanla saf normal homoplazmiye veya saf mutant homoplazmiye kayma gösterebilir ve doku dağılımı değişebilir (**Mitotik segregasyon teorisi**). Örneğin bebeklik dönemindeki Pearson sendromunun çocukluk yaşlarda KSS şeklinde klinik bulgu vermesi gibi zaman içerisinde klinik tablo değişebilir<sup>1</sup>.

MtDNA defektlerine ait prevalans tam bilinmemekle birlikte nokta prevalansının 1/50.000 olduğu tahmin edilmektedir. Mitokondrial disfonksiyonlar ve mtDNA mutasyonlar, kulak, kalp, kas, gastrointestinal sistem, endokrin bezler, göz, santral ve periferik sinir sistemi, böbrek, karaciğer, iskelet sistemi gibi pek çok yapıyı etkileyerek tuttuğu yapılara ait klinik semptomlara neden olur ve dolayısıyla tıbbın bütün alanını ilgilendirmektedir<sup>2</sup> (Tablo I).

Tablo I'de mitokondrial sitopatilerin etkiledikleri belli başlı organlar ve bunlara ait semptomlar sunulmuştur.

---

\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

**Tablo I.<sup>3,4</sup> Mitokondrial hastlıkların etkilediği yapılar ve bunlara ait semptomlar**

Etkilenen organ	Semptomlar
Beyin	Gelişme geriliği, mental retardasyon, demans, epilep tik nöbetler, nöropsikiyatrik bozukluklar, atipik serebral felç, migren, inme
Periferik Sinir	Güçsüzlük (intermittant olabilir), nöropatik ağrı, refleks kaybı, gastrointestinal problemler (gastroösefagial reflü, geçikmiş gastrik boşalım, konstipasyon, psödoobstruksiyon vb.), aşırı terleme veya ter yokluğuna bağlı ısı regülasyonuna ait problemler
Kas	Güçsüzlük, hipotoni, kramp, kas ağrısı
Böbrek	Fanconi sendromu, proksimal tubuler etkilenmeye bağlı protein, magnezyum, fosfor, kalsiyum, ve diğer elektrolit kayıplarına ait klinik bulgular
Kalp	Kardiyak iletim defektleri (kalp blokları), kardiomyopati
Karaciğer	Hipoglisemi, karaciğer yetmezliği
Göz	Görme keskinliğinde azalma, körlük
Kulak	İşitme azlığı, sağırılık
Endokrin	Diabet, hipoparatiroidizm, büyüme/multipl hormon eksikliği
Kemik iliği	Sideroblastik anemi/pansitopeni, kazanılmış sideroblastik anemi
Gastrointestinal sistem	Pankreas yetmezliği, Villus atrofisi
Sistemik diğer problemler	Laktik asidoz, kilo kaybı, kısa boy, yorgunluk, intermittant hava açlığını da içeren solunum problemleri

**Mitokondrial Hastalığı Düşündüren Bulgular**

Mitokondrial hastalıktan şüphelenilen olgular üç gruba ayrılabilir;

1. Spesifik mtDNA anormalliklerinin eşlik ettiği, bilinen sendromlara sahip hastalar,
2. mtDNA defektini telkin eden bir grup klinik özellikleri olan hastalar,

3. Patolojik DNA mutasyonuna sahip olabileceği düşünülen atipik klinik prezentasyonu olan hastalar<sup>5,6</sup>.

Birinci grupta; MELAS, MERRF, Leigh sendromu, NARP, LHON gibi mitokondrial sitopatiler karakteristik klinik özelliklere sahiptir. Bu hastalıklar kendine özel mtDNA'da anormalliklere sahiptir<sup>2,5</sup>.

İkinci gruptaki pek çok mitokondrial hastalık bu şekilde kendini göstermez. Çoğu yeni olgular sporadiktir ve klinik özel bir sendroma uymaz<sup>1</sup>. Bununla beraber belli klinik özellikler bir takım klinik bulgularla grup halinde ise bu bize mitokondrial hastalığı telkin edebilir. Bir miyopatinin yavaş progresif olması veya ondulan seyir göstermesi, olaya laktik asidozun eşlik etmesi sık görülen bir bulgudur<sup>7,8</sup>. Miyopati, sağırılık ve ataksi gibi SSS'i tutuluş bulgularının birlikte görülmesi metabolik defekti akla getirir. Hastalarda bilateral sensörinöral işitme kaybı ve pitoz görülür ve sıklıkla kısa boyludurlar. Fundoskopik muayenede pigmenter retinopati (tipik retinitis pigmentosa görünümü nadirdir) ve optik atrofi görülür. Tekrarlayıcı ve araya giren viral hastalıklarla birliktelik gösteren metabolik hastalıkların başlangıcından önce doğum ve gelişim normal olabilir. Hastalar, nöbet ve demansa neden olan subakut ensefalopati, tekrarlayan inme benzeri episodlar veya ekstremit ve eksternal oküler kasları etkileyen miyopati ile doktora başvurabilir. Piramidal trakt bulguları, ataksi, myoklonus, diabetes ve periferik nöropati bulguları olabilir<sup>1</sup>.

Üçüncü grup ise tanımlanması en zor olanıdır. Nörologlar mitokondrial hastalıkları tanıdıkça, bu hastalıklarla ilgili bilgiler arttıkça, diğer nedenlerle açıklanamayan nörolojik hastalıklarda bu hastalık grubunu düşünmektedir. Yaşlı hastalarda rekürren inmeler, kore, fokal distoni, izole spinoserebellar sendrom ve periferik nöropati, patolojik mtDNA mutasyonunun tek bulgusu olabilir. Ayrıca, mitokondrial hastalıklarda patojenik mtDNA mutasyonu, renal hastalıklar, gastrointestinal dismotilite (disfaji ve psödoobstrüksiyon), endokrinopati (özellikle hipoparatiroidizm ve DM) ve hipertrofik kardiyomyopatiye de neden olabilir<sup>9-13</sup>. Bir veya daha fazla ektranörolojik

bulgularla birlikte açıklanamayan multisistem nörolojik hastalıkların varlığı ileri incelemeyi gerektirir. Ancak, bu hastaların birçoğunda mitokondrial hastalığa yönelik spesifik araştırma genellikle diğer tanılar dışlandıktan sonra başlar.

### **MİTOKONDRIAL HASTALIKLARIN NÖROLOJİK SEMPTOMLARI**

Beyin ve kas aerobik ihtiyaçları en fazla organlar olduğundan mitokondrial hastalıklarda en sık nörolojik sendromlar karşımıza çıkar<sup>14</sup>.

Nörolojik olarak psikomotor regresyon, hipotoni, beyin sapı disfonksiyonu (apne, oftalmoparezi, nistagmus, rekürren kusmalar), ekstrapiramidal bulgular, nöbet ve optik atrofi ile karakterize Leigh hastalığı 1951'de tanımlanmıştır<sup>19</sup>.

İlk kez Olson ve ark (1972) mitokondrial anormallikler ve nörolojik sendromlar arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir<sup>16</sup>. MERRF ve MELAS ilk olarak 1980'lerin başlarında maternal geçişli mitokondrial hastalık olarak tanımlanmış daha sonra mtDNA mutasyonları ile ilişkileri gösterilmiştir<sup>14</sup>.

Zeviani ve ark.'ları (1988) ise mtDNA delesyonlarının Kearns- Sayre sendromunun nedeni olduğunu bildirmişlerdir<sup>17</sup>.

Wallace ve ark. (1988) mtDNA'daki bir mutasyonun, hızlı bilateral vizüel kayıp, migren, epilepsi, ve multipl skleroz benzeri nörolojik tutulum ile birlikte ya da olmadan Leber'in Herediter Optik Nöropatisi'nin (LHON) nedeni olarak tanımlamış, Parker ve ark, (1989) mitokondrial elektron transport aktivitesindeki bir defektin bu sendroma yol açtığını bildirmişlerdir<sup>18,19</sup>.

Çocuklukta nörolojik bulgular nonspesifik olabileceği gibi gelişim basamağında gecikme ve mental retardasyon görülebilir. Mitokondrial hastalığı olan çocuklar bir ensefalopatiyi taklit eder şekilde uzun süre stabil nörolojik tablo sergileyebilir ve sonradan akut veya yavaş progresif olarak klinik durum kötüleşir.

Munnich ve ark, (1996) çocukların % 80'inde mitokondrial hastalıkların 2 yaş öncesi Tulinius ve ark, (1991) ise çocukların % 66'sında 1 yaş öncesi başladığını belirtmişlerdir<sup>20,21</sup>.

Gilberg ve Coleman (1992), metabolik hastalıklarla ilgili yazılarında, otizm ve laktik asidoz birlikteliğini tanımlamıştır<sup>22</sup>. Lombard (1998), SSS'de

mitokondrial disfonksiyonun otizmin etyolojisi olabileceğini öne sürmüştür<sup>23</sup>.

Jackson ve ark. (1995), Zavioni ve ark. (1996) mitokondrial hastalık tanısında beyin görüntülemesinin önemini vurgulamıştır<sup>24,25</sup>.

Mitokondrial hastalıklarda, santral, periferik ve otonomik sinir sistemi tutulumu açısından nörolojik bulgular heterojendir. Burada mitokondriyal sitopatilere bağlı ortaya çıkan genel nörolojik semptomlar gözden geçirilmiştir.

### **1.BAŞAĞRISI**

Baş ağrısı, mitokondrial hastalıklarda en sık görülen semptomlardan biridir. Bu hastalarda auralı ve aurasız migren görülebilir. Serotonerjik nörotransmisyonun patofizyolojik önemi genellikle kabul edilmiş olsa da migrenin genetik ve moleküler temeli halen çok net bilinmemektedir. Migrenli ailelerde yapılan çalışmalarda herediter faktörlerin migrenin etyolojisinde önemli rol oynadığı görülmüştür ancak genetik geçiş şekli henüz tanımlanmasa da maternal geçiş eğilimi var gibi görünmektedir<sup>27</sup>.

Migrende bozulmuş enerji metabolizması söz konusudur. Bu defektin muhtemelen genetik temeli vardır ancak henüz tanımlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda sadece bilinen mtDNA geniş alan delesyonları ve nokta mutasyonları dışlanabilmiştir. Baş ağrısı belki de başka bir mtDNA nokta mutasyonu ile ilişkilidir ancak bu tüm mitokondrial genom sekanslanarak tespit edilebilir. Ayrıca, migren otozomal kodlanan solunum zinciri genleri ile de ilişkili olabilir<sup>26,31</sup>.

Migrenöz baş ağrıları MELAS'da siktir. Hirano ve ark.(1992) değerlendirdikleri MELAS'lı olguların % 73'ünde bulantı ve kusmanın eşlik ettiği baş ağrısı tanımlamışlardır<sup>26</sup>.

Biyokimyasal analizlerde; uzamış aura veya inme benzeri epizodları olan migrenli hastaların iskelet kası ve trombositlerinde mitokondrial enzim aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Sangiorgi ve ark. (1990), auralı veya aurasız migreni olan hastalarda mitokondrinin fonksiyonunda bozukluk saptamıştır<sup>28</sup>. 31 p-MRS (fosfor 31 kullanılan magnetik rezonans spektroskopisi) ile yapılan birçok çalışmada farklı formda migreni olan

hastaların beyin ve kasında enerji metabolizmasında defekt tespit edilmiştir<sup>29,30</sup>.

MERRF'de başağrısı MELAS'dan daha iyi dökümente edilmemesine rağmen başağrısı bu olgularda da görülebilir. MtDNA'nın 8344 bp'de mutasyonu olan MERRF'li olgularda özellikle hemikranial başağrısı görülür<sup>32</sup>. mtDNA delesyonları ile ilişkili olan kronik progresif eksternal oftalmopleji ve KSS'da başağrısı sıklığı hakkında bir bilgi yoktur.

## **2.İNME**

Serebral infarktların % 12'si 45 yaş altında ortaya çıkar ve etyoloji olguların yaklaşık üçte birinde saptanamaz. Bu yaş grubunda mitokondrial hastalıklar, iskemik inmeye neden olabilir ve klinik tablo diğer iskemiye yol açan nedenlerden klinik olarak ayırt edilemeyebilirler. Laktik asidoz mitokondrial hastalığa eşlik edebilir fakat herhangi bir nedenle oluşan serebral iskemide kan ve BOS laktat düzeyinin artabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenlerle inme etyolojisinde olası mitokondrial hastalık düşünülen bir kişide ayrıntılı bir anamnez, biyokimyasal çalışma, bilinen mutasyonlar için kan incelemesi yapılmalıdır. Kas biyopsisi genellikle gereklidir. İskelet kası DNA'sından yapılan moleküler genetik çalışma en iyi tanısal bilgiyi sağlar. Direkt mitokondrial gen sekansı da gerekebilir.

Mitokondrial hastalıkların neden olduğu inmeli olguların çoğunda, mtDNA'da 3243 nükleotid pozisyonlarında A-G mutasyonu bulunur ancak inme benzeri epizodlar diğer mtDNA mutasyonlarının da bir özelliği olabilir. Kanda A3243G mutasyonu taramalarında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir.

Doğru tanı ile gereksiz tedaviler ve bunların yan etkilerinden uzaklaşmış olunur. Mitokondrial hastalığa sekonder gelişen inmelerde henüz spesifik bir tedavi olmasa da inme nedeni olarak mitokondrial hastalıklar gösterilebilirse hasta yönetimi ve hastalığın prognozu etkilenebilir<sup>33</sup>.

## **3.SAĞIRLIK**

Bilateral işitme kaybı tek başına veya mitokondrial ensefalopatinin bir

parçası olarak mtDNA hastalıklarının iyi tanımlanmış bir özelliğidir. Mitokondrial hastalıkta, işitmede bozulma metabolik olarak aktif yapılar olan stria vaskülaris veya saçsı hücrelerinde eksik enerji salınımı sonucu end-organ disfonksiyonuna bağlı olarak gelişebilir. Chinnery ve ark. (2000) odituar yolaklarla ilişkili hiçbir santral patoloji bulamadıkları için işitme bozukluğunun kohlear orijinli olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca santral nörolojik bulguları olan hastalarda işitme kaybının santral komponenti de olabilir.

Normal duyma, ses sinyal transdüksiyonu ve iç - dış saçsı hücreleri arasındaki etkileşim için gerekli iyon gradientini sağlayan stria vaskülaris ile sağlanır. Stria vaskülaris ve saçsı hücreleri metabolik yönden oldukça aktif olduklarından özellikle mitokondrial disfonksiyona hassas olabilirler. Memelilerde stria vaskülaris ve saçsı hücreler postmitotiktir ve bu hücrelerdeki mutata mtDNA miktarı, iskelet kası gibi diğer postmitotik dokulardakine benzerlik gösterir. Chinnery ve ark (2000) sağırılığın şiddetinin iskelet kasındaki mutant DNA yüzdesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir<sup>34-37</sup>.

mtDNA tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> A3243G mutasyonu ilk kez Goto ve ark (1990) tarafından MELAS'lı hastalarda tanımlanmıştır. Yüksek oranda A3243G mutasyonu olan kişiler ciddi işitme bozukluğu yönünden risk altındadır. A3243G mutasyonlu hastaların iç kulak yapılarında hassasiyet ve A1555G mutasyonu taşıyanlarda ise aminoglikozid ototoksisitesine karşı artmış duyarlılık olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum A3243G mutasyonu olanlarda aminoglikozid ile tedavi sırasında akılda tutulmalıdır ve kohlear fonksiyonu daha fazla bozabilecek aminoglikozid antibiyotikler gibi ototoksik ajanlardan kaçınılmalıdır. Son zamanlarda presbiakuzinin etyolojisinde mitokondrianın rolüne toksin ve gürültü ile indüklenen odituar hasar sonrası saçsı hücrelerinin devamlılıklarına dikkat çekilmektedir<sup>38,39,40</sup>.

Bu hastalarda odyometri, mitokondrial hastalıkların tipik multisistemik tutulumu açısından bir ip ucu olabilir. Otoakustik emisyon ve konuşma odyometrisi, mtDNA defektli bir kişide primer kohlear defektin olup olmadığını tespit etmede yardımcıdır, ancak odyometrinin hafif veya daha şiddetli işitme

kaybı olan hastalarda yararı kısıtlıdır. MtDNA hastalığı ve işitme kaybı olanların kohlear implanta yanıtları iyi olsa da santral nörolojik tutulum iyileşmeyi kısıtlayabilir ve ayrıntılı nöroradyolojik tarama gerekebilir.

#### **4. ENSEFALOMİYOPATİLER**

Beyin fonksiyonel aktivitesini, glukoz-oksijen tüketimi ve kan akımındaki uygun dengeler sayesinde sürdürür. Beyin laktat düzeyindeki artış, hipoksi veya iskemi gibi her zaman patolojik durumları yansıtmakla birlikte son veriler fizyolojik beyin aktivitesinin beyin laktat düzeyini yükseltebileceğine işaret etmektedir. Mitokondrial ensefalomiyopatiler, mtDNA mutasyonları veya nükleer gen defektleri ile ilişkili, sayıları gittikçe artan ve klinik olarak heterojen hastalık grubudur.

Geniş biyokimyasal ve klinik değişkenliğe neden olan ensefalomiyopatilerde patojenik mekanizma halen anlaşılammıştır. Mekanizma ne olursa olsun mitokondrial ensefalomiyopatilerde son ortak basamak solunum zinciri bozukluğundan kaynaklanan enerji üretiminde defektlerdir.

Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, morfogenez ve doku hemostazı için gerekli gelişimsel olarak korunan bir mekanizmadır. Farklı morfolojik ve biyokimyasal özelliklere neden olan spesifik genlerin aktivasyonuna gerek duyar. Bu değişiklikler; selüler proteazların (kaspazlar) aktivasyonu, kromatin kondensasyonu, oligonükleozomal DNA degradasyonu ve hücre volüm kaybı veya inflamatuvar yanıtı neden olmayan hücre fragmentasyonudur. Yakın zamanlarda apoptozun nörolojik hastalıklar dahil patolojik hadiselerde de önemli rol oynadığını destekleyen veriler elde edilmiştir. Olaylar dizisi kritik olarak mitokondrial seviyede regüle edildikleri gösterilen birçok pro ve inhibe eden faktörler tarafından modüle edilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar genetik olarak mitokondrial ensefalomiyopati tanımlanmış hastaların kas örneklerinde apoptozun varlığını araştırmışlar ve mtDNA defektleri ile ilişkili hastalıklarda apoptozun potansiyel patojenik rol oynadığını göstermişlerdir<sup>38,39</sup>.



### **5. EPİLEPTİK NÖBETLER**

Epileptik nöbetler, SSS'i tutan pek çok mitokondrial hastalığın klinik semptomu olabilir. Jeneralize nöbetler, RRF ve miyoklonik epilepsinin (MERRF) ana semptomudur<sup>41</sup>. Parsiyel nöbetler, laktik asidoz, inme benzeri episodlar ve ensefalopati ile karakterize MELAS sendromunda sık görülür<sup>42</sup>. Bununla birlikte tipik olmayan rekürren nöbetlerle birliktelik gösteren mitokondrial ensefalopatiler (ME) heterojen klinik ve nöropatolojik özelliklerle infantil dönemde ortaya çıkar. Nöbetler infantil ME'in en erken bulgularından biridir ve yaklaşık olguların yarısında ilk anlamlı bulgudur. Erişkinlerdekine benzer şekilde infantlarda da gerçek jeneralize nöbetler son derece enderdir ve genellikle parsiyel nöbetler görülür. İktal ve interiktal dönem EEG'de fokal veya multifokal epileptik odak saptanır<sup>43</sup>.

Pek çok çalışmada mitokondrial ensefalopatiye eşlik eden miyoklonik nöbetlerin A8344G mtDNA muatsyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buda genetik defektin epileptik fenotipin patofizyolojisinde spesifik rolü olduğunu düşündürmektedir<sup>44,45</sup>.

### **6. KARDİYOMİYOPATİ**

MtDNA defektleri özellikle çocuklarda kardiyomiyopati nedenlerinden biri olup genellikle kötü prognoza sahip kalp yetmezliği ile gider. Kearns-Sayre sendromunda (KSS), kardiyak iletim defektleri görülür<sup>46,47</sup>. Berenberg ve ark. (1977), KSS'lu olguların % 57'sinde kardiyak etkilenmeye ait klinik bulguların ortaya çıktığını rapor etmişlerdir. Bu hastalıkta senkop atakları, Adams-Stokes sendromu, kardiyak arrest, ve konjestif kalp yetmezliği, iletim defektleri gibi kardiyak semptomlar görülür. İletim defektleri değişkendir ve uzamış intraventriküler iletim defekti, dal bloğu ve komplet AV blok ile karşımıza çıkabilir<sup>48</sup>. Kalp bloğu olguların % 20'sinde ölüm nedenidir. Pacemaker yaşam süresini uzatabilir. Patolojik çalışmalar KSS'da distal His demeti, demet dalları ve infranodal iletimlerde etkilenme olduğunu göstermiştir<sup>49,50,51</sup>. Genişlemiş, anormal yapıda mitokondri kümelenmeleri ve miyofibriler kayıp iskelet kaslarında olduğu gibi kalp kasında da gösterilmiştir.

MERRF sendromunda kardiyak tutulum ender olmakla birlikte hafif kardiyomiyopati ve dilate kardiyomiyopatinin eşlik ettiği olgular bildirilmiştir<sup>52</sup>. Anan ve ark.(1995), iki MERRF'li olguda duvar hareket bozukluğunun eşlik ettiği asimetrik septal hipertrofi saptamışlardır. Bu olgulardan birinde iki yıl sonra sol ventrikül dilatasyonu gelişmiştir<sup>46</sup>. Anormal mitokondri fonksiyonu veya mitokondrial kümelemeye bağlı kontraktıl elementlerin azalması bu hastalarda progresif kardiyolojik değişikliklere neden olabilir.

MELAS'lı olgularda ise hipertrofik kardiyomiyopati ve sol ventrikül hipertrofisi, Wolf-Parkinson-White (WPW) sendromu, ST-T depresyonu, konjestif kalp yetmezliği görülebilir<sup>53-58</sup>. Nishizawa ve ark.(1987) hipertrofik kardiyomiyopatisi olan ve konjestif kalp yetmezliğinden ölen bir MELAS olgusu rapor etmişlerdir<sup>54</sup>.

### **7. MİTOKONDRIAL HASTALIKLARDA YAŞ VE ÖLÜM NEDENİ**

Mitokondrial hastalıklarda ölüm nedenleri hakkında bilgimiz sınırlıdır. KSS'de ani ölüm sıklıkla komplet kalp bloğuna bağlanır. Diğer nedenler beynin yoğun spongi (süngerimsi) dejenerasyonu ve konjestif kardiyomiyopatidir. MELAS ve MERRF'de mortalite genellikle status epileptikus ile ilişkilendirilir, ancak kantitatif veri yoktur. Ek olarak, fatal kardiyomiyopati ve renal yetmezlik MELAS'da, fatal pnömoni ve pyelonefrit MERRF'de bildirilmiştir. Bu nedenle MELAS'da mortalitede medikal nedenler nörolojik nedenlerden daha önemlidir. Kronik progresif eksternal oftalmopleji'de (CPEO) ölüm nedenleri hakkında bilgi yoktur<sup>59,60,61</sup>.

Ölüm nedenleri mitokondrial hastalıkların tedavisi için ip ucu olabilir. Nedenin tedavi edilemediği durumlarda semptomatik tedbirler bu hastalıkların tedavisinde tek yoldur. Nöbetin, kardiyopulmoner disfonksiyonun, aspirasyon pnömonisinin tedavisi gibi. Ayrıca premortem klinik tanı dışında asıl ölüm nedeninin tespiti için mitokondrial hastalıklarda otopsi çalışmaları gereklidir.

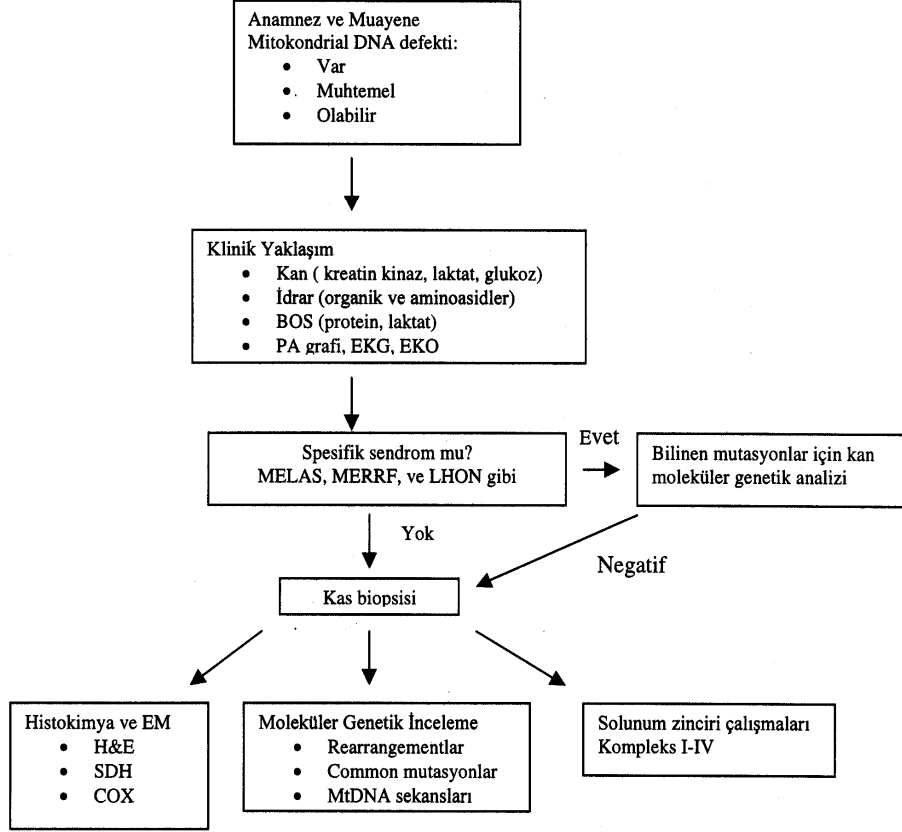
### **Mitokondrial Hastalıktan şüphelenildiğinde hastalar nasıl araştırılmalı?**

Muhtemel mitokondrial hastalığı araştırırken klinik, histokimyasal,

biyokimyasal ve moleküler biyolojik incelemelerin hepsi dikkate alınmalıdır (Şekil 1). Serum kreatin kinaz sıklıkla normaldir, rastgele ve açlıkta bakılan laktat ve pürivat konsantrasyonları genellikle normal sınırlardadır. BOS proteini ve açlık BOS laktatı yüksek bulunabilir. Ancak, nöbet ve inmelerin kendileri de serum ve BOS laktat konsantrasyonlarını artırabilir ve bu sonuçlar her zaman dikkatle yorumlanmalıdır. Mitokondrial hastalığı olanlarda artmış açlık glukozu ve anormal idrar aminoasid profili bulunabilir. Her hastaya iletim defekti, kardiyomiyopati veya aksesuar yolak tönünden EKG çekilmelidir. Kardiorespiratuar tutulumun klinik bulgusu var ise torax radyografisi ve ekokardiografi yapılması düşünülmelidir. Sinir ileti çalışmaları aksonal veya mikst aksonal-demiyelinizan periferik sensorimotor nöropatiyi dışlayabilir ve EMG aktif miyopati bulgusunu gösterebilir<sup>62</sup>. Ancak, diğer metabolik miyopatilerde olduğu gibi klinik miyopati varlığında bile EMG normal olabilir<sup>6</sup>. EEG subklinik nöbetleri veya subakut ensefalopati ile uyumlu olan jeneralize yavaş dalgaları gösterebilir. Kognitif bozukluk, santral nörolojik bulgu, hareket bozukluğu veya anormal EEG'si olan hastalarda serebral görüntüleme yardımcı olabilir. BBT, dağınık hipodansiteleri, bazal ganglion kalsifikasyonunu, jeneralize atrofiyi, MRG ise T2 imajlarda derin beyaz cevher veya gri-beyaz cevher ara bölgesinde yüksek sinyalli alanları gösterebilir. Fonksiyonel görüntüleme, serebral metabolizma veya perfüzyon anormalliklerini dışlayabilir ancak nadiren ayırıcı tanıya yardımcı bilgiler sağlar<sup>1</sup>.

OXPPOS hastalıklarından şüphelenildiğinde fenotip tanımı ve pedigr analizi önemlidir. Klinik olarak uygun olan hastalarda lökosit ve trombosit mtDNA'sında genetik testler tanı için gereklidir. Klinik tablo MELAS, MERRF veya LHON gibi klasik mitokondrial sendromlardan birisini büyük olasılıkla düşündürüyorsa moleküler genetik analiz için kan alınmalıdır. Bilinen mutasyonlara yönelik incelemeler daha invaziv ve pahalı testleri yapmayı engelleyebilir. Negatif sonuçlar da dikkatle yorumlanmalıdır. Klinik şüphesi çok kuvvetli olan, kanda bilinen bir mutasyon tespit edilmeyen hastalar daha

fazla incelenmelidir.



**Şekil 1.** Mitokondrial sitopatili hasta yönetimi.

EM; elektron mikroskopisi, H&E; hemotoksilen eozin, SDH; süksinat dehidrogenaz  
COX; sitokrom oksidaz

Kanda bilinen mtDNA mutasyonu saptanmayan hastalara kas biyopsisi yapılmalıdır. İğne biyopsisi genellikle uygundur ve taze kas mitokondrial defektin histokimyasal bulgusu yönünden incelenmelidir. Genç veya orta yaşlı birisinde, ragged red fiberlerin veya sitokrom c oksidaz (COX) negatif liflerin

bulunması mitokondrial hastalık klinik tanısını destekler. MtDNA defekti olan hastalar tipik olarak COX ile mozaik boyanma özelliği gösterir. COX ile uniform düşük düzeyde boyanma nükleer genetik defekti akla getirir (kesin olmasa da) ve normal COX ile boyanma diğer solunum zinciri komplekslerinin spesifik bir defektini dışlamaz. Elektron mikroskopisi ek bilgi sağlayabilir ancak mitokondrial hastalıklar ile ilişkili morfolojik değişiklikler (anormal mitokondria ve parakristalin inklüzyonları gibi) kısmen nonspesifiktir ve tanı koymada özel bir yardımları olmaz.

Moleküler genetik analizleri ile birlikte mitokondrial solunum zinciri çalışmaları da yapılmalıdır. Mitokondrial çalışmalar tercihen taze (donmuş değil) iskelet kasında yapılır. Multipl kompleks eksiklikleri intramitokondrial protein sentezini (tRNA gen mutasyonu gibi) etkileyen mtDNA defektini akla getirir. İzole kompleks eksiklikleri ilişkili polipeptid kodlama alanında patojenik bir nokta mutasyonuna işaret eder ve izole kompleks II eksikliğinin (bu çok nadir olsa da) her zaman nükleer genetik temeli olmalıdır<sup>63</sup>.

Patojenik mtDNA defektini destekleyen klinik, histokimyasal veya biyokimyasal veriler varsa, mitokondrial genom rutin olarak sekanslanır. Bu işleme tRNA genlerinin sekanslaması ile başlanır çünkü birçok bilinen patojenik mtDNA nokta mutasyonu bu alanlarda meydana gelir. Başlangıç sonuçları negatif ise mitokondrial genomun geri kalanının sekanslamasına devam edilir.

### Kaynaklar

1. Schoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet* 1996;348:1283.
2. Chinnery PF, Turnbull DM. Clinical features, investigation, and management of patients with defects of mitochondrial DNA. *Journal of Neurology, Neurosurg, and Psychiatry* 1999;63:559.
3. <http://www.umdj.org/>
4. <http://www.tsbvi.edu>

5. 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.
6. Moraes CT, Ciacci F, Silvesti G, et al. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscular Disord.* 1993;3:43.
7. Weber K, Wilson Jn, Taylor L, et al. A new mitochondrial DNA mutation showing accumulation with time and restriction to skeletal muscle *Am J Human Gnet* 1997;60:373.
8. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, et al. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. *Brain* 1995;118:339.
9. Hanna MG, Vaughan JR, Silburn PA, et al. Two unusual clinical presentations of the mitochondrial DNA A3243G point mutation in adult neurological practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:544.
10. Nelson I, Hanna MG, Alsanjari N, et al. A new mitochondrial DNA mutation associated with progressive dementia and chorea: a clinical, pathological, and molecular genetic study. *Ann Neurol* 1995;37:400.
11. Schoffner JM, Brown MD, Stugard C, et al. Leber's hereditary optic neuropathy plus dystonia is caused by a mitochondrial DNA point mutation. *Ann Neurol* 1995;38:163.
12. Howell N, Kubacka I, Smith R, et al. Association of the mitochondrial 8344 MERRF mutation with maternally inherited spinocerebellar degeneration and Leigh disease. *Neurology* 1996;46:219.
13. Zsurka G, Ormos J, Jvanyi B, et al. Mitochondrial mutation as a probable causative factor in familial progressive tubulointerstitial nephritis. *Hum Genet* 1995;99:484.
14. Nisserkorn A, Zeharia A, Lev Dorit, et al. Neurologic presentations of mitochondrial disorders. *J Child Neurol* 2000;15:44.
15. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951;14:216.
16. Olson W, Engel WK, Walsh GO, et al. Oculocraniosomatic neuromuscular disease with "ragged - red muscle fibers." *Arch Neurol.* 1972;26:741.
17. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988;38:1339.
18. Wallace Dci Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242:1427.

19. Parker WD, Oley CA, Parks JK: A defect in mitochondrial electron transport activity (NADH-coenzyme Q oxidoreductase) in Leber's hereditary optic neuropathy. *N Engl J Med* 1989;20:1331.
20. Munnich A, Rotig A, Chretien D, et al. Clinical presentations of mitochondrial disorders in childhood. *J Inher Metab Dis* 1996;19:521.
21. Tulinius MH, Holme E, Kristiansson B, et al. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. I. Biochemical and morphologic investigations. *J Pediatr* 1991;119:242.
22. Gillberg C, Coleman M. Metabolic disorders, in Gillberg C, Coleman M (eds): *The Biology of the Autistic Syndromes*, 2nd ed. London, MacKeith Press 1992;203.
23. Lombard J. Autism: A mitochondrial disorder? *Med Hypotheses* 1998;50:497-500.
24. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, et al. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain diseases. A study of 51 patients. *Brain* 1995;118:339.
25. Zeviani M, Bertagnolio B, Uziel G, et al. Neurologic presentations of mitochondrial diseases. *J Inher Metab Dis* 1996;19:504.
26. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disorder* 1992;2:125.
27. Russell MB, Hilden J, Sorensen SA, et al. Familial occurrence of migraine without aura and migraine with aura. *Neurology* 1986;36(suppl 1):99.
28. Sangiorgi S, Mochi M, Riva R, et al. Abnormal platelet mitochondrial function in patients affected by migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1990;10:263.
29. Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, et al. Complicated migraine studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Cephalalgia* 1994;14:21.
30. Barbiroli B, Montagna P, Cortelli P, et al. Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in patient affected by migraine with aura. *Neurology* 1992;39:538.
31. Klopstock T, May A, Seibel P, et al. Mitochondrial DNA in migraine with aura. *Neurology* 1996;46:1735.
32. Hammans SR, Sweeney MG, Brockington M, et al. The mitochondrial DNA transfer RNA<sup>lys</sup> A-G<sup>(6344)</sup> mutation and the syndrome of myoclonic epilepsy with ragged red fibres (MERRF). *Brain* 1993;116:617.

33. Chinnery PF, Turnbull DM, Walls TJ, et al. Recurrent strokes in a 34-year-old man. *The Lancet* 1997;350:560.
34. Chinnery PF, Howell N, Lightowers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF: the relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:1713.
35. Chinnery PF, Elliott C, Green GR, et al. The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defect. *Brain* 2000;123:82.
36. Chinnery PF, Taylor DJ, Brown DT, et al. Very low levels of the mtDNA A3243G mutation associated with mitochondrial dysfunction in vivo. *Ann Neurol* 2000;47:381.
37. Deschauer M, Müller T, Wieser T, et al. Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Arch Neurol* 2001;58:1885.
38. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289.
39. Mirabella M, Giovanni SD, Silvestri G, et al. Apoptosis in mitochondrial encephalomyopathies with mitochondrial DNA mutations: a potential pathogenic mechanism. *Brain* 2000;123:93.
40. Kuwabara T, Watanabe H, Tanaka K, et al. Mitochondrial encephalomyopathy: Elevated visual cortex lactate unresponsive to photic stimulation—a localized H-MRS study. *Neurology* 1994;44:557.
41. Berkovic F, Carpenter S, Evans A, et al. Myoclonus epilepsy and ragged-red-fibers (MERRF). A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectroscopic and positron emission tomographic study. *Brain* 1989;112:1231.
42. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481.
43. Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001;56:1340.
44. Tulinius MN, Hagne I. EEG findings in children and adolescents with mitochondrial encephalomyopathies. *Brain Dev* 1991;13:167.
45. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, et al. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease: a study of 51 patients. *Brain* 1995;118:339.
46. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995;91:955.



47. Drachman DA. Ophthalmoplegia plus: the neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol.* 1968;18:654.
48. Berenberg RA, Pellock JM, DiMauro S, et al. Lumping or splitting? 'Ophthalmoplegia-plus' or Kearns-Sayre syndrome? *Ann Neurol.* 1977;1:37.
49. Roberts NK, Perloff JK, Kark RAP. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy): report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol.* 1979;44:1396.
50. Clark DS, Myerburg RG, Morales A, et al. Heart block in Kearns-Sayre syndrome: electrophysiologic-pathologic correlation. *Chest.* 1975;68:727.
51. Gallastegui J, Hariman RJ, Handler B, et al. Cardiac involvement in the Kearns-Sayre syndrome. *Am J Cardiol.* 1987;60:385.
52. Seibel P, Degoul F, Bonne G, et al. Genetic biochemical and pathophysiological characterization of a familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF). *J Neurol Sci.* 1991;105:217.
53. Morgan-Hughes JA, Hayes DJ, Clark JB, et al. Mitochondrial encephalomyopathies: biochemical studies in two cases revealing defects in the respiratory chain. *Brain.* 1982;105:553.
54. Nishizawa M, Tanaka K, Shinozawa K, et al. A mitochondrial encephalomyopathy with cardiomyopathy: a case revealing a defect of complex I in the respiratory chain. *J Neurol Sci.* 1987;78:189.
55. Yoneda M, Tanaka M, Nishikimi M, et al. Pleiotropic molecular defects in energy-transducing complex in mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *J Neurol Sci.* 1989;92:143.
56. Kobayashi M, Morishita H, Sugiyama N, et al. Two cases of NADH-coenzyme Q reductase deficiency: relationship to MELAS syndrome. *J Pediatr.* 1987;110:223.
57. Seyama K, Suzuki K, Mizuno Y, Yoshida M, Tanaka M, Ozawa T. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes with special reference to the mechanism of cerebral manifestations. *Acta Neurol Scand.* 1989;80:561.
58. Ciafaloni E, Ricci E, Servidei S, et al. Widespread tissue distribution of a tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> mutation in the mitochondrial DNA of a patient with MELAS syndrome. *Neurology.* 1991;41:1663.
59. Klopstock T, Jaksch M, Gasser T. Age and cause of death in mitochondrial diseases. *Neurology* 1999;53:855.

60. Coulter DL, Allen RJ. Abrupt neurological deterioration in children with Kearns-Sayre syndrome. Arch Neurol 1981;38:247.
61. Tanno Y, Yoneda M, tanaka K, et al. Uniform tissue distribution of tRNA(lys) mutation in mitochondrial DNA in MERRF patients. Neurology 1993;43:1198.
62. Nauman M, Kiefer R, Toyka KV, et al. Mitochondrial dysfunction with myoclonus and ragged-red fibers point mutation in nerve, muscle and adipose tissue in a patient with multiple symmetric lipomatosis. Muscle Nerve 1997;20:833.
63. Taylor RW, Birch-Machin MA, Schaefer J, et al. Deficiency of complex II of the mitochondrial respiratory chain in late-onset optic atrophy and ataxia. Ann Neurol 1996;39:224.

**Yazışma Adresi :**

Uzm.Dr.Filiz KOÇ  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Balcalı-ADANA  
Tel:0322 3386060-3206