

## Mitokondrial Hastalıklar

**Uzm.Dr.Filiz KOÇ\***

**Prof.Dr.Yakup SARICA\***

**Dr.Deniz YERDELEN\***

Mitokondrial hastalıklar klinik, histopatolojik ve genetik özellikleri dikkate alınarak farklı şekillerde klasifiye edilmişlerdir. Bunun başlıca nedeni her geçen gün mitokondrial hastalıklara ait yeni bir gen mutasyonunun saptanması ve sınıflamaya yeni sendromlar veya bilinen sendromlara alt gruplar eklenmesidir. Biz burada, bu konuda Shaffner'in<sup>1</sup> 1996'da yayınlanmış olan makalesinde belirttiği sınıflandırmadan bağımsız olarak, en iyi tanımlanmış ve göreceli olarak sık görülen mitokondrial sendrom ve hastalıkları *Tablo 1*deki sıralamaya göre gözden geçirmeye çalıştık.

### **I. KEARNS-SAYRE SENDROMU (KSS)**

Sinonimleri; oftalmopleji-plus sendromu, okülokraniosomatik sendrom, kronik progresif eksternal oftalmopleji ve miyopati, ragged red fiber'in (RRF) eşlik ettiği kronik eksternal oftalmopleji olarak da adlandırılan nadir bir hastalıktır.

#### **Patofizyoloji;**

KSS, özel bir fenotipe neden olan mitokondriyal DNA'daki (mtDNA) delesyonlara bağlı olarak ortaya çıkar<sup>2-8</sup>. Delesyonların olduğu gene OMİM'de (insandaki online mendelian kalıtımda) 530.000 numarası verilmiştir.

KSS da dahil olmak üzere belli hastalıklarda mtDNA heteroplazmi yani bir tek hücre içinde mutant ve doğal mtDNA karışımı söz konusudur ve mitokondrial DNA delesyonları görülür. Delesyonların, germ hücre mutasyonları olarak veya embriyo gelişiminin çok erken döneminde oluştuğuna inanılmaktadır. Delesyonların büyüklüğü (1.3-8 kb) ve mitokondrial

---

\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

Tablo I<sup>1</sup>:

- 
- I. KEARNS-SAYRE SENDROMU**
  - II. MELAS SENDROMU** (Mitokondrial Ensefalopati, Laktik asidoz, Stroke-Like episodlar)
  - III. PEARSON SENDROMU**
  - IV. MERRF SENDROMU** (Miyoklonik Epilepsi, Ragged-Red Fibers)
  - V. NARP** (Nöropati, Ataksi, Retinitis Pigmentosa)
  - VI. LEIGH SENDROMU**
  - VII. MNGIE** (Myopathy and external ophthalmoplegia; Neuropathy; Gastrointestinal; Encephalopathy)
  - VIII. LEBER'İN HEREDİTER OPTİK NEROPATİSİ (LHON)**
  - IX. ALEXANDER HASTALIĞI**
  - X. MENKES HASTALIĞI**
  - XI. ALPER HASTALIĞI**
  - XII. BARTH SENDROMU**
  - XIII. LUFT HASTALIĞI**
  - XIV. COSTEFF SENDROMU**
  - XV. MITOKONDRIAL SOLUNUM ZİNCİR ANORMALLİKLERİ**
    - a. Kompleks I eksikliği
    - b. Kompleks II eksikliği
    - c. Kompleks III eksikliği
    - d. Kompleks IV eksikliği
    - e. Kompleks V eksikliği
  - XVI. KARNİTİN EKSIKLİĞİ**
  - XVII. FAMILİAL REKÜRREN RABDOMİYOLİZ**
  - XVIII. FRIEDREICH ATAKSİSİ**
  - XIX. SPASTİK PARAPAREZİ**
  - XV. KARTILAJ-SAÇ HIPOPLAZİSİ (KSH)**
- 

genom içindeki pozisyonları değişkenlik gösterir. Buna rağmen en sık görülen yerler, gen üzerindeki 8469 ve 13.147 (sıcak delesyon noktaları) pozisyonlarıdır. Bu 4.9 kb'lık mutasyon KSS'li olguların 1/3'ünü oluşturur. Delesyonlar bütün hücrelerde bulunur; nadiren delesyondan çok rastlantısal DNA duplikasyonları da oluşabilir. Duplikasyonlar, delesyon oluşumu aracılığı

ile hastalığa neden olabilir. Delesyonun büyüklüğü değişmesine rağmen benzer fenotiple sonuçlanır. Bu olay mitokondrial DNA transkripsiyonun polisistronik olması ile ilişkilendirilmiştir; yani ağır ve hafif zincirin üzerindeki bütün genler iki büyük öncü RNA olarak transkript edilir. Daha sonra transfer RNA da (tRNA) dahil olmak üzere ayrı RNA zincirlerine parçalanır. Mitokondriyal genomun herhangi bir yerindeki delesyon, delesyondan etkilenmemiş genin transkripsiyonu veya translasyonunu etkileyebilir. Olguların çoğu sporadiktir<sup>2-8</sup>.

### **Klinik Bulgular**

Klinik tablo, semptomların 20 yaşından önce başlaması, kronik progresif eksternal oftalmopleji ve retinada pigmenter dejenerasyon ile karakterize üçlü bir triaddan oluşur. Bu bulgulara kardiyak iletim defektleri (bradikardi, senkop, konjestif kalp yetmezliği), miyopati (iskelet kaslarında güçsüzlük, kronik ve progresif seyirli göz hareketlerinde kısıtlılık ve pitoz, disfaji), santral sinir sistemi tutulumuna ait bulgular (ataksi, demans ve/veya ansefalopati, mental retardasyon, distoni), gece körlüğü, katarakt, bilateral sensörinöral işitme kaybı ve proksimal renal tubuler asidoz eşlik edebilir<sup>2-10</sup>. Beyin omurilik sıvısında (BOS) protein düzeyinde artış (>100 mg/dL) patognomoniktir<sup>2-10</sup>. Diabet, büyüme geriliği, hipoparatiroidizm, hipogonadizm gibi endokrinopatiler görülebilir. Yapılan çalışmalarda, KSS'li hastaların pitüiter bezlerinin GnRH'a (gonadotropik relasing hormon) responsif olduğu, yani pitüiter-gonadal aksdaki defektin hipotalamik düzeyde olduğu gösterilmiştir. Hastaların yaklaşık % 38'inde boy kısadır. Harvey ve Barnett, beyindeki spongioform değişikliklerin kısa boydan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir<sup>9</sup>. Tanji ve ark. ise hastalardaki serebellar ataksinin patogenezinde, dentat nükleustaki Purkinje hücrelerinin bağlantı bozukluğunun rolü olabileceğini öne sürmüştür<sup>10</sup>.

**Laboratuvar Bulguları** Serum kreatin kinaz (CPK) düzeyi normal veya orta derecede artmış olabilir. Kan laktat ve piruvat düzeyi yüksektir. Kan laktat düzeyi normal olsa bile BOS laktat düzeyi yükselmiştir. BOS protein düzeyi

artmıştır. Tanı kandan veya daha iyisi kas örneğinden mtDNA delesyonu saptanarak konur. Hastalığa endokrinopatiler eşlik ettiği için serum glukoz düzeyine, tiroid fonksiyon testlerine, kalsiyum, magnezyum ve serum elektrolitlerine bakılmalıdır. Yüksek sodyum ve düşük potasyum düzeyi hiperaldosteronizmi telkin eder ki bu durum olguların % 3'ünde görülebilir.

Nörogörüntüleme yöntemlerinden magnetik rezonans görüntüleme (MRG); normal olabileceği gibi serebral ve/veya serebellar atrofi görülebilir. T2 ağırlıklı MRG'de subkortikal beyaz cevherde (simetrik veya asimetrik), beyin sapı, globus pallidus, talamus ve serebellumda yüksek sinyal artışı görülebilir<sup>8</sup>. Bu yapılar izole olarak etkilenebileceği gibi kombine olarak da tutulabilir. EKG'de iletim defektleri ve P-R intervalinde uzama saptanabilir. Elektroretinografi retinal dejenerasyonun değerlendirilmesinde, odimetri ise sensörinöral sağırılığın değerlendirilmesinde yardımcı tanı yöntemleridir.

Kas biyopsisi; modifiye Gomori trikrom boyası ile RRF gösterilebilir. RRF subsarkolemmal alanda anormal mitokondrilerin birikimine bağlı olarak ortaya çıkar. Kasın histokimyasal analizlerinde sitokrom C oksidaz eksikliği görülebilir. Buna rağmen, RRF KSS'na spesifik olmayıp diğer mitokondriyal hastalıklarda da kas biopsisinde gözlenen bir bulgudur.

Beynin histopatolojik incelemesinde, gri ve beyaz cevherde spongioform dejeneratif değişiklikler gözlenebilir. Bu değişiklikler, serebrum ve serebellumda beyaz cevherde, beyin sapında daha çok gri cevherdedir. Nöronal kayıp, beyin sapı ve serebellumda demyelinizasyonla birlikte ortaya çıkabilir. Globus pallidus ve talamusda kalsiyum birikimi saptanabilir.

### **Tedavi**

KSS'de görülen multisistemik problemler etyolojiye göre tedavi edilir. Ekzersiz, myopatili hastalarda kaslarda konsantrik kısalmaya yol açarak kas hücrelerinin rejenerasyonunda rol alan öncü hücrelerin (satellit hücrelerin) proliferasyonuna neden olarak iyileşmeye kısmen yardımcı olur. Satellit hücreler, mutant mtDNA içerirler. Eğer prolifer olurlarsa normal mtDNA ile mutant DNA oranı normal DNA lehine artarak klinik yarar sağlayabilir.

Etkisi geçici olmasına rağmen CoenzimQ (CoQ) ve vitamin desteği bu olgularda yararlı olabilir. CoQ 10 verilmesi normal kalp fonksiyonunu destekler, antioksidan koruma sağlar. Coenzim Q 10- flavoproteinler arasında ve hücre solunumda elektron taşıyıcıdır. Yetişkin dozu; 150-300 mg/gün peroral (po) iki- üç dozda, pediatrik dozu; 30-100 mg/gün (po) iki veya üç dozda, yada 3 mg/kg/gün (po) 2-3 dozda verilebilir. Hastalarda yan etki olarak hipersensitivite görülebilir. Warfarin ile kullanımında INR düzeyini azaltabilir. Hipolipidemik ilaçların plazma düzeyini azaltabilir. Diabetli hastalarda insülin gereksinimi azaltabilir. Hamilelikte, güvenilirliği gösterilmemiştir. KSS progresif bir hastalıktır, ölüm 3.-4. dekatta ortaya çıkar.

## II. MELAS SENDROMU

MELAS sendromu ilk kez Pavlakis ve ark. tarafından 1984'te tanımlanmıştır. mtDNA'daki mutasyonların neden olduğu inme benzeri episodlar, laktik asidoz, mitokondriyal miyopati ve multisistem organ tutulumu ile karakterize progresif nörodejeneratif hastalıklardan biridir<sup>11,12</sup>. Bu hastalıkta görülen akut gelişimli nörolojik defisitler inmeyi taklit edebilir. Bu nedenle stroke – like episodlar (inme benzeri) olarak tanımlanırlar<sup>11,12,13</sup>. Hastalık her iki cinsde aynı oranda görülür.

### Patofizyoloji

MELAS sendromundaki mitokondriyal mutasyonlar, ciddi oksidatif mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açar ve tüm vücuttaki hücreleri özellikle yüksek oranda oksijen kullanan nöron, kas ve endokrin hücrelerini etkiler. Hücre hasarının gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte mitokondrinin iç membranda yer alan solunum zincirindeki enzimatik disfonksiyonunun, yoğun serbest radikallerin akümülyasyonuna ve hücrenin ihtiyaçları için gereken enerji üretiminin yetersizliğine neden olduğu ileri sürülmektedir.

MELAS'lı hastalarda inme benzeri epizodların mekanizması tam bilinmemektedir. Bir MELAS hastasının beyin otopsi dokusunun elektron ve

ışık mikroskopik incelemesinde, intraserebral küçük damarların endotelial hücrelerinde çok sayıda genişlemiş mitokondriler ile karakterize 'mitokondrial anjiopati'saptanmıştır<sup>14,15</sup>. Serebral anjiografi ile stroke-like epizodların iskemik infarktın farklı bir mekanizma ile oluştuğunu düşündüren herhangi bir patoloji gösterilememiştir<sup>15</sup>. Beyin tutulumunu açıklamak için 2 ana hipotez ileri sürülmüştür:

- 1) Vasküler hipotez: endotelyumun metabolik hasarı, küçük damar oklüzyonu ve sekonder nöronal ölüme neden olur.
- 2) Nöronal metabolizmadaki defekt hipotezi: mitokondrial disfonksiyon sonuçta anaerobik metabolizma ve asidoza bağlı nöronal ölüme yol açar. PET ve SPECT çalışmalarında beynin etkilenmiş alanlarında hipoperfüzyon ve glukoz ve oksijen kullanımı arasındaki farklılıkta bu görüşü destekler.

Bu hastalarda konvansiyonel MRG'de iskemik inmeden ayırt edilemeyen genellikle oksipital ve aporietal loblarda, hem beyaz hem de gri cevheri içine alan sinyal değişiklikleri tesbit edilir<sup>16,17</sup>. Bilindiği gibi Proton MR spektroskopisi (H MRS) beyindeki biyokimyasal bozuklukları göstermek için kullanılan yeni bir yöntemdir. Bu teknikle nöronal kayba işaret eden uzun süreli laktik asit artışı ve N-asetil aspartat (NAA) yokluğu gösterilebilir. NAA sadece nöronların mitokondrilerinde sentez edilir ve nöronal marker olarak kullanılabilir. SSS'deki nöronlar son derece sınırlı rejenerasyon kapasitesine sahip olduklarından NAA'da bir azalma genellikle irreversible nöronal kayıp olarak ifade edilir. NAA'nın inmedeki rolü halen belirsiz olsa da bazı araştırmacılar NAA konsantrasyonunun inmeli olgularda prognozu tahmin ettirebileceğini ve nörolojik semptomları yansıtabileceğini belirtmiştir. Bir çalışmada MELAS'lı olgular H MRS (magnetik rezonans spektroskopisi) ile takip edilmiştir. Takip periodunda azalmış NAA sinyallerinin düzeldiği ve NAA azalmasının neden olduğu mitokondrial disfonksiyonun reversibl olduğu bildirilmiştir. Ancak metabolik olarak düzelmiş beyin dokusunun MELAS'da fonksiyon görüp görmeyeceği belli değildir<sup>18,19,20</sup>.

MELAS'lı hastalarda genetik heterojenite görülür. Tipik MELAS

hastalarının yaklaşık % 80'inde mtDNA'nın 3243 nükleotid pozisyonunda tRNA Leu (UUR)'da heteroplazmik nokta mutasyonu bulunur. mtDNA'nın 3242 pozisyonundaki bu gende A-G (A'nın G'ye dönüşümü) mutasyonu ortaya çıkar. Bu güne kadar on mutasyon bildirilmiştir. Bunlardan en sık görülenleri, mtDNA'nın 3291, 3271, 3256 ve muhtemelen 3252 pozisyonlarındaki mutasyonlardır<sup>21-24</sup>.

### **Klinik Bulgular**

MELAS'ın semptom ve bulguları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir; fakat hastalık genellikle 4- 15 yaşları arasında başlar. Literatürde 3 aylık bir bebekte MELAS bulguları rapor edilmiştir<sup>25</sup>. Başlıca özellikleri, 40 yaş öncesi inme benzeri epizodlar, migrenöz baş ağrısı, nöbetlerle karakterize ensefalopati, demans, laktik asidoz veya kas biyopsisinde RRF'ların varlığıdır.

Klinik bulgular, erken infantil dönemde gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği yakınması ile başlayabilir. Bu hastalarda progresif seyir gösteren, apati ve demansa yol açan ensefalopatik tablo bulunabilir. Yakınmalar, miyopatiye bağlı güçsüzlük, çabuk yorulma, eksersiz intoleransı ile de başlayabilir. Nörolojik muayenede yukarıdaki bulgulara ek olarak ataksi, tremor, myoklonus, distoni, görme alanı defektleri, oftalmopleji ve pitozis ve kortikal körlük eşlik edebilir. Ayrıca sensorinöral sağırılık, diabetes mellitus (DM), kardiyak iletim defektleri, intestinal psödoobstrüksiyon da görülebilir (13). Nöbetler tonik – klonik veya myoklonik olabilir. Serebellar ataksi, genellikle MELAS'lı hastalarda inmeden yıllar önce ortaya çıkabilir. Ancak, dikkatli bir fizik muayene genellikle diğer organlardaki tutulum bulgularını ortaya koyar ki bu hastaları diğer serebellar ataksilerden ayırır<sup>1</sup>.

Hirano ve Pavlakis bu hastalığın klinik bulgularını;

- a.kardinal bulgular,
  - b.sık rastlanan bulgular ve
  - c.diğerleri olmak üzere üç kategoriye ayırmışlardır<sup>12</sup>.
- a. Kardinal bulgular;; klinik olarak inme, nöbetler, laktik asidoz, RRF, eksersiz intoleransı ve semptomların 40 yaşından önce başlamasıdır.

- b. Sık rastlanan bulgular; demans (% 90), ekstremitelerde güçsüzlük (% 89) ve erken dönemde normal gelişme, kısa boy, hemiparezi veya hemianopsi, başağrısı, bulantı ve kusma, işitme kaybı, BOS proteininde artışıdır.
- c. Diğer bulgular ise; miyoklonus, serebellar işaretler, periferik nöropati, kardiyomiyopati, pigmenter retinopati, oftalmopleji, optik atrofi, nefropati, kardiyomiyopati, Wolf-Parkinson-White sendrmu, hirsutizm ve kutanöz purpuradır.

MELAS'da görülen semptomları gözden geçirdiğimizde;

**a. İnme benzeri episodlar;**

İnme, 45 yaşın altındaki olgularda ortaya çıkarsa 'genç inme' olarak adlandırılır ve hastalığın ana özelliklerinden biridir. Episodlar, başağrısı, bulantı-kusma ile başlayabilir. Olgularda migrenöz baş ağrısı ve/veya nöbet ile ilişkili olabilen geniş veya küçük damarlara ait bulgular görülür; konvulsyonlar, vizuel anormallikler, uyuşma, hemipleji ve afazi ile ortaya çıkabilirler. Bu episodları, birkaç saatten birkaç haftaya kadar süren geçici hemipleji ve hemianopsi takip edebilir.

İnme nedenini, özellikle hasta yaşlıysa diğer birçok inme nedeninden ayırmak güç olabilir ve miyopati, ataksi, kardiyomiyopati, diabetes mellitus, retinitis pigmentosa, proksimal renal tübüler defektler veya laktik asidemi ve hiperalanineminin tespiti tanıda yardımcı olabilir. Olguların tümünde bu bulgular olmayabilir. Bu durumda biyokimyasal ve genetik çalışmalar tanıda yardımcı olur. Genç idiopatik inmeli olguların kan örneklerinde mtDNA'nın 3243 pozisyonundaki A-G mutasyonu araştırılmalıdır.

Stroke-like epizodlar genellikle temporal, parietal ve oksipital bölgelerde ortaya çıkar<sup>15,16,17</sup>. Nörogörüntüleme teknikleri ile inmeye ait bulgular dışında fokal serebral ve serebellar atrofi, nadiren bazal ganglionlarda kalsifikasyon görülebilir.

İnme sonrası yapılan nörogörüntüleme yöntemlerinde saptanan patolojik değişiklikler hastanın takip periodunda (başlangıçtan itibaren birkaç ay içinde) kaybolabilir ve/veya başka bir lokalizasyonda yeniden ortaya çıkabilir<sup>26</sup>.



İnme benzeri lezyonların tedavisi güçtür ve her MELAS'lı hastada prognoz farklıdır. MELAS'da genellikle iskemik inme görülür. Fakat bu hastalar heparinize edilirken dikkatli davranılmalıdır. Penisson-Besnier ve ark. iskemik inmeye bağlı nörolojik komplikasyonlara sahip G13513A mutasyonlu MELAS'lı bir olguya düşük moleküler ağırlıklı heparin sağaltımı uygulamışlardır. Takip periodunda intrakranyal kanama gelişmiş ve burdan yola çıkarak MELAS'da kanamaya eğilimin artabileceğine işaret etmişlerdir<sup>27</sup>.

#### **b. İşitme kaybı**

MELAS'da sık görülen bir bulgudur. Geniş hasta serilerinde hastaların en azından %50'sinde hafif ile ciddi arasında değişen sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır. MELAS'lı 18 olguda yapılan odyolojik incelemeler sonucu işitme kaybının tamamıyla kohlear lezyona bağlı olduğu görülmüştür. Bu durum kohleanın oksidatif strese çok hassas bir organ olması ile ilişkilidir<sup>28</sup>.

#### **c. Diyabetes mellitus**

Polidipsi, poliüri diyabetin varlığını gösterebilir. Bu olgularda, tip I veya insüline bağlı diyabet görülse de genellikle tip II DM tanımlanmıştır. mtDNA'nın 3242 pozisyonundaki gende görülen mutasyon DM gelişim riskini önemli oranda artırır. Yetişkin başlangıçlı DM'lu (tip II DM) rastgele seçilmiş hastaların % 1'inde bu mutasyon bulunur.

#### **d. Migrenöz baş ağrısı**

Serotonerjik nörotransmisyonun migren patofizyolojisindeki önemi genellikle kabul edilmiş olsa da migrenin genetik ve moleküler temeli halen bilinmemektedir. MELAS-migren arasındaki ilişkiyi gösteren ilk bulgu migrenin klinik özelliklerinin, mt tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 3243'de nokta mutasyonu ile gelişen ve etyolojik olarak iyi tanımlanmış MELAS sendromunun klinik özelliklerini akla getirmesidir. İkinci bulgu, daha sıklıkla posterior serebral alanlarda infarktların ve nadiren komplike migren'in MELAS'ın tanımlayıcı semptomu olmasıdır<sup>29,30</sup>. Hirano ve ark. MELAS olgularının % 70'inde bulantı-kusma ile birlikte baş ağrısı tanımlamışlardır<sup>29</sup>. Gerçekte MELAS'lı birçok hasta, mitokondrial ensefalomiyopati tanısı almadan önce ilk olarak malign migren olarak tanınır.

Her olguda MELAS sendromunun tüm bulguları görülmeyebilir ve bu hastaların oligosemptomatik akrabalarında asıl semptom migren olabilir.

**e. Miyopati**

Fizik muayenede güçsüzlük ve hipotoni ile miyopati düşünülür. Proksimal kas grupları, distal kas gruplarından daha fazla etkilenir. Kaslar inceler ve hastada miyopatik yüz görünümü ortaya çıkar.

**f. Palpitasyon ve nefes darlığı**

Wolff-Parkinson-White sendromu gibi kalp iletim bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. EKG'de anormallikler saptanır. Bu olgularda dilate kardiyomiyopati tanımlanmakla birlikte, nefes darlığı hipertrofik kardiyomiyopatiye bağlıdır.

**g. Gastrointestinal sistem bulguları**

Akut başlangıçlı pankreatit, iskemik kolit, ve intestinal obstruksiyonlar gibi gastrointestinal sisteme ilişkin bulgular görülebilir.

**h. Deri belirtileri**

Kutanöz purpura, hirsutizm, pullanma, kaşıntı, diffuz eritem ile giden retiküler pigmentasyona ait cilt bulguları görülebilir.

**i. Psikiyatrik bozukluklar**

Depresyon gibi psikiyatrik belirtiler ender de olsa görülebilir. Bu durum A3243G mutasyonu ile ilişkili olabilir<sup>31</sup>. Suzuki ve ark, MELAS'lı bir olguda işitsel halüsinasyon, perseküsyon sanrıları ve disorganize davranışlar patterni gibi şizofreniform semptomlar tanımlamıştır<sup>32</sup>.

**j. Diğer belirtiler**

Pek çok olguda kısa boy MELAS'ın ilk bulgusu olabilir. Ekstremitelerde ortaya çıkan uyuşma, karıncalanma ve ağrı yakınmaları periferik nöropatinin bulgularıdır. Oligüri, MELAS'lı olgularda görülebilir ve nefrotik sendromun başladığına işaret eder.

**Laboratuvar Bulguları**

Serum ve BOS laktik ve piruvik asit düzeyleri bakılmalıdır. Laktik asidoz, bu hastalığın önemli özelliklerinden biridir. Kanda laktik asit seviyesi normal fakat BOS'da yüksek olabilir. Solunum zincir defektlerinde, laktik asit ve piruvik asit arasındaki oran yüksektir. Olguların bir kısmında CPK değerleri hafif yada orta şiddette artmış olarak bulunur. CPK düzeyi episodlar sırasında yada sonrasında artmaya eğilim gösterir.

İskelet kasında respiratuar zincir enzim aktivitesinde değişiklikler saptanabilir. MELAS'lı olgularda respiratuar zincirdeki kompleks I aktivitesinde eksiklik olduğu gösterilmiştir. Bazı hastalarda kompleks I ve IV'ün kombine eksikliği saptanabilir.

Kan, iskelet kası ve saç foliküllerinden mtDNA analizi yapılabilir. MELAS'ın ciddi klinik bulgularına sahip olgularda mtDNA mutasyon oranı % 80'den fazladır.

Stroke like episodları değerlendirebilmek için BT ve/veya kranyal MRG incelemeleri yapılmalıdır. Positron emission tomografi (PET), azalmış serebral metabolizmayı gösterir. Bu olgularda kortikal bölgede serebral kan akımı artabilir. *N*-isopropyl-p-[123-I]-iodoamfetamin ile yapılan single-photon emission computed tomografide (SPECT) parietooksipital bölgede akumülasyon gözlenebilir. EKG, ventriküler aritmilerle birlikte iletim defektlerinin, preeksitasyon sendromları ve iletim bloklarının saptanmasında yardımcı olabilir. Ekokardiogram, kardiyomiyopatinin saptanmasına yardım eder ve MELAS'lı olgularda sık rastlanan bir bulgu değildir. EEG; genellikle anormaldir, epileptik diken dalga formasyonu görülür.

#### **Histolojik Bulgular:**

Hematoksilen-eozin ile boyanan kas biyopsilerinde, myopatik değişiklikleri telkin eden tip 1 ve tip 2 lif boyutlarında farklılıklar bulunur. Ragged red lifler MELAS'ın tipik özelliğidir. RRF, trikrom ve parlak kırmızı boyaları ile bazen sitoplazmik yapılarda izlenirler; sitokrom oksidaz boyası ile genellikle pozitifdir. Periodik asid-schiff nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) dehidrogenaz, tetrazolyum redüktaz veya süksinik dehidrogenaz ile boyama artmış

subsarkolemmal aktiviteyi gösterir. Elektron mikroskopide, bazı olgularda parakristalin yapıların bulunduğu mitokondri sayı ve büyüklüğünde artış görülür.

### **Prognoz**

MELAS yüksek morbiditeye ve mortaliteye sahiptir. Ensefalopati, hemipleji ve hemianopsi gibi stroke like episodlar ciddidir. İnfarktle birlikte fokal ve jeneralize konvülzyonlar görülebilir. Ensefalopati demansiyel tabloya doğru progresyon gösterebilir: hasta kaşektik hale gelir ve kaybedilir. Bu olgularda diğer yüksek mortalite nedeni hipertrofik kardiyomiyopati, atrioventriküler blok veya Wolff-Parkinson-White sendromu gibi iletim defektlerine bağlı kardiyak tutulumlardır. Bazı olgularda Leigh sendromuna ait klinik bulgular görülebilir. Olgular fokal segmental glomeruloskleroza bağlı renal yetmezlik tablosuna girebilir ve kaybedilebilir.

### **Tedavi**

Kontrollü hiçbir çalışma ile etkinlikleri kanıtlanmamış olsa da farklı destekleyici tedavi yaklaşımları vardır. Diyet uygulamasının etkisi tam olarak bilinmemektedir. Mitokondrial hastalılarda dikarboksilik asidüri ve uzun-zincirli yağ asid oksidasyon bozukluğu olabilir. Birçok hastada gözlenen iyileşme muhtemelen beslenme ile ilişkilidir. Mitokondrial miyopatili hastalarda, kısa yürüyüşler aerobik kapasitede iyileşme, istirahat laktat ve postegzersiz laktat düzeylerinde düşme ile sonuçlanabilir. MELAS'lı ve diğer OXPHOS bozukluğu olan hastalarda, vitaminler ve diyet destekleri ATP üretimini artırmak ve bu hastalığın ve diğer metabolik ensefalopatilerin progresyonunu yavaşlatmak veya durdurmak için uygulanabilir.

### **III. PEARSON SENDROMU**

İlk kez 1979 yılında Pearson ve ark. tarafından tanımlanan multisistem etkilenmesi ile giden mitokondriyal sitopatilerden biridir<sup>33</sup>. Ender görülen bu hastalık refrakter sideroblastik anemi, pansitopeni, oksidatif fosforilasyon defekti, pankreas ekzokrin salgı yetmezliği ve değişik derecelerde karaciğer,

böbrek ve endokrin yetmezlik ile karakterize fatal bir hastalıktır. Patogenezi karmaşık olup halen tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik çalışmalarla mtDNA'nın büyük bir parçasının delesyonu veya kaybının rol oynadığı gösterilmiş olmakla birlikte sporadik olgular da bildirilmiştir<sup>33-40</sup>.

Pearson sendromu, progresif bir hastalık olup klinik bulgular yaşa bağlı değişkenlik gösterir. Hasta doğumda normal fakat düşük doğum ağırlıklı, soluk ve anemikdir. Bu olgularda hidrops fetalis de rapor edilmiştir. Anemik yeni doğan transfüzyona gereksinim duyabilir. İnfantil ve erken çocukluk döneminde; gelişme geriliği, kronik diyare, ve progresif hepatomegali ortaya çıkar. Daha sonraki dönemde hastalarda bulantı – kusma, elektrolit imbalansı, laktik asidoz, karaciğer yetmezliği gelişir. Zamanla laktik asidoz dirençli hale gelir<sup>34,35,41</sup>.

Hastalığın en önemli bulgusu, kemik iliği yetmezliği olup hematopoetik immatür hücrelerin vakuolizasyonu ile karakterize makrositik sideroblastik anemi ortaya çıkar. Anemi dirençlidir ve hastalar transfüzyona bağımlı olabilir. Nötropeni ve trombositopeni de anemiye eşlik edebilir. İkinci önemli bulgusu ise fibrosis ve asiner atrofiye bağlı ekzokrin pankreas disfonksiyonudur. Bu tablo kronik diyare ve malabsorbsiyona neden olur. Bu bulgular yanısıra oksidatif fosforilasyon defektine bağlı dirençli laktik asidemi görülebilir ve diğer organlar etkilenebilir. Karaciğerin etkilenmesine bağlı transaminazlar yükselir, hiperbilirubinemi, hiperlipidemi, ve karaciğerde yağlanma meydana gelir. Bazı hastalarda karaciğer yetmezliği ortaya çıkar. Böbrek tutulumu sık olup Fanconi sendromu gibi tubulopatiler gelişebilir. Sıklıkla büyüme hormon eksikliği, hipotiroidizm, ve hipoparatiroidizm gibi endokrin bozukluklar kliniğe eşlik eder. Pankreas endokrin bezleri fonksiyonel kalmakla birlikte diyabetes mellitus gelişen birkaç hasta rapor edilmiştir. Dalakda atrofi ender de olsa bildirilmiştir ve refrakter aneminin saptanması ile tanınır. İleri yaşlarda bu hastalarda KSS'a ait klinik bulgular görülebilir<sup>34-41</sup>. Pearson sendromlu bazı olgularda 3-Metilglutanoik asitüri saptanmış ve bunun bu hastalığın tanısında önemli bir ip ucu olabileceği öne sürülmüştür<sup>41</sup>.

**Laboratuvar;**

Nötropeni, makrositik anemi ve trombositopeni (aplastik anemi) görülür. Tanı, kemik iliği aspirasyon biyopsisi ile konulur. Kemik iliğinde hematopoetik kırmızı serinin immatür hücrelerinde aşırı demir birikimi ve vakuoller görülür. Ayrıca hedef dokularda hücrel hasara neden olan sideroblastoz ve hemosiderozla kendini gösteren anormal demir metabolizması da tanıda önemli bir ip ucu olabilir.

Pankreatik isoamilaz, lipaz ve tripsinojen düzeyi ölçülür. Gaitanın mikroskopik incelemesi, yağ ve nitrojen analizi yapılır. Serum laktik asit düzeyi bakılır. Laktatın piruvata oranı artmış olabilir. İdrar analizinde; 3-metilglutanik asidüriyi içeren kompleks organik asidüri saptanabilir. Bazı olgularda böbrekte proksimal tübüler disfonksiyon görülebilir. Genetik incelemelerde mtDNA'da mutasyon ya da kayıp saptanır.

**Ayırıcı tanıda;** bakır, riboflavin ve fenilalanin eksikliği, kloromfenikol gibi ilaç kullanımı, X'e bağlı sideroblastik anemi ve Diamond-Blackfan anemisi gibi kemik iliği yetmezliği yapan bazı anemiler ve sendromlar göz önüne alınmalıdır.

**Tedavi**

Spesifik tedavisi yoktur. Hastalar genellikle transfüzyona bağımlı hale gelir. Transfüzyon sıklığını azaltmak için eritropoetin kullanılabilir. Pankreatik enzim replasmanı malabsorbsiyonu önleyebilir. Yağda eriyen vitaminler verilebilir. Nötropenik olgularda alınan kültürlerle uygun antibiyotik sağaltımı uygulanır. Dalak atrofisi, bakteriyel sepsis riskini artırabilir. Ciddi nötropeniye önlemek veya tedavi etmek amacıyla granulosit koloni stimule edici faktör kullanılabilir. Hastayı hidrate etmek, elektrolit imbalansını düzeltmek, altta yatan ve klinik tablonun kötüleşmesine neden olan enfeksiyon gibi süreçleri tedavi etmek hastanın yaşam kalitesini artırır ve yaşam süresini uzatır. Karaciğer yetmezliği açısından dikkatli olunmalıdır. Metabolik asidozu olan hastalarda kronik bikarbonat replasmanı ve dikloroasetik asit kullanılmalıdır. Hipotiroidi, hipoparatiroidi, diyabetes mellitus, büyüme hormonu eksikliği gibi

endokrinopatisi olan olgularda altta yatan nedene göre tedavi edilmelidir.

Ölüm genellikle infantil veya erken çocukluk döneminde nötropeniye bağlı sepsis, metabolik kriz ve karaciğer yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar.

#### **IV. MERRF (*Miyoklonik Epilepsi Ragged Red Fibers*)**

Fukuhara ve ark. ilk defa 1980 yılında myoklonik epilepsi ve RRF'lı olgu bildirmişlerdir<sup>42</sup>. Rosing ve ark. (1985) ise geniş bir ailede benzer bulgular tanımlamış ve otozomal dominant, otozomal resesif ve X2e bağlı geçişi ekarte ederek bu hastalığın maternal geçişli olduğunu belirtmişlerdir<sup>43</sup>.

Shoffner ve ark. ilk defa 1990 yılında mitokondriyal DNA'da tRNA-Lys geninde missens mutasyonu tanımlamışlardır<sup>44</sup>. Bu nokta mutasyonu tRNA-Lys'in mitokondriyal genini ve dolayısıyla oksidatif fosforilasyon için gerekli olan protein sentezini bozar. Shoffner ve Wallace (1992) yılında nukleotid 8344'da A → G'ye mutasyonun MERRF'li olguların

% 80-90'ında olduğunu öne sürmüşlerdir (45). Biyokimyasal olarak bu mutasyon, özellikle sitokrom c oksidaz'daki NADH-CoQ redüktaz (kompleks 1)'de olmak üzere multipl eksikliklere neden olur.

Bu hastalık maternal olarak kalıtılmasına rağmen aile ağacına göz atıldığında çok heterojen olduğu görülür. Buda normal ve mutant DNA heteroplazmisi ile uyumlu bir durumdur. Matsuaka ve ark. (1991) iskelet kasındaki biyokimyasal defektin sıklıkla seğmetal olduğunu ve bununda kas hücresinde mutant ve normal mitokondriyal DNA'nın rastlantısal dağılımı ile ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir<sup>46</sup>. Lertrit ve ark. (1992) MERRF'li bir olguda 6 dokuda 8344 mutasyonunu çalışmış ve hepsinde (serebellum, serebrum, pankreas, karaciğer, kas ve kalpte) heteroplazmi gözleyerek mutasyona uğramış mitokondriyelerin 3 primer embriyonik tabaka oluşumundan önce ortaya çıktığı sonucuna varmışlardır<sup>47</sup>.

Hastalık geç adolesan yada erken erişkin döneminde belirti vermeye başlar. Miyoklonus (% 60), epilepsi (%45), ataksi gibi serebellar tutulum bulguları, progresif demans, sensörinöral işitme kaybı, polinöropati,

hipoventilasyon, optik atrofi, kısa boy, kalp ve böbrek yetmezliği ve lipomata görülen klinik bulgulardır.

Laboratuvar; Laktik asidoz saptanabilir. EEG'de epileptiform aktivite saptanır. Kas biyopsisinde COX negatif RRF'lar görülebilir.

Tedavisi yoktur ve kalp ve böbrek yetmezliğine bağlı hastalar kaybedilir.

#### **V. NARP (Nöropati, Ataksi, Retinitis Pigmentosa)**

NARP sendromu, duysal nöropati, serebellar ataksi, retinitis pigmentosa, demans, nöbet, gelişme geriliği ve proksimal kas güçsüzlük ile karakterize bir hastalıktır. Kerrison ve ark. (2000), NARP'da retinopatinin progresif olduğunu bildirmişlerdir<sup>48</sup>.

Mitokondrial H(+) – ATPaz'ın 6. subünitesini kodlayan gendeki mutasyonla oluşur (MTATP6;516060). İlk kez Holt ve ark. (1990), gelişme geriliği, retinitis pigmentosa, nöbet, ataksi, nörojenik proksimal kas güçsüzlüğü ve duysal nöropatisi olan bir ailede MTATP6 geninin 8993 nukleotidinde nokta mutasyonu olduğunu saptamıştır<sup>49</sup>. Buradaki mutasyon mtDNA'nın % 90'ını içine alacak kadar çok geniş ise (aşağıda daha ayrıntılı olarak anlatılacağı gibi) Leigh sendromunun nöropatolojik ve radyolojik bulgularıyla birlikte fatal infantil ansefalopati görülebilir. Leigh ve NARP sendromu aynı ailde görülebilir<sup>50,51</sup>.

Laboratuvar; ENG'de duysal nöropati saptanır. Serum laktik asit düzeyi normaldir.

Tanı; klinik ve elektrofizyolojik bulgular yanında DNA analizi ile konur.

#### **VI. LEİGH SENDROMU**

Leigh sendromu (LS) (subakut sklerozan ensefalopati), ilk defa 1951 yılında tanımlanmış infant veya çocukluk çağının nörodejeneratif bir hastalığıdır<sup>52</sup>. X'e bağlı resesif, otozomal resesif, otozomal dominant veya maternal kalıtımla geçer. Hastalık genellikle bir yaşında başlar, hızlı progresif seyir göstererek aylar içinde yada daha yavaş seyirle yıllar içinde ölümle sonlanır.

İnfantil yada erken çocukluk çağında klinik bulgular hipotoni, bulantı,



ataklar halinde ortaya çıkan ataksi, koreoatetoz ve hiperventilasyon ile karakterizedir. Ensefalopati tablosu gelişir ve hasta ile verbal iletişim bozulur. İşitme kaybı, ataksi, nistagmus gibi serebellar bulgular, distoni, oftalmopleji, görme kaybı, hipertoni, apne nöbetleri, anoreksi, subklinik periferik nöropati klinik tabloya eşlik eder. Progresyon hızlı olup hastalar 2 yaş civarında kaybedilirler<sup>52-55</sup>.

**Laboratuvar bulguları;** BOS laktat düzeyi kandan daha yüksektir. Kas biyopsisinde COX negatif lifler tanıda yardımcı olur. SSS'in patolojik incelemesinde; fokal, özellikle beyinsapı ve talamusa lokalize bilateral simetrik spongiform lezyonlar görülür. MRI ile T2 ağırlıklı kesitlerde simetrik hiperdens lezyonlar izlenir. Hastalık piruvat dehidrogenaz kompleksi, piruvat karboksilaz, sitokrom C oksidaz (kompleks IV), NADH-CoQ redüktaz (kompleks I) defektlerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kompleks IV eksikliği en sık görülen biyokimyasal defektir<sup>54,55</sup>. Mitokondride solunum zincirinde görev alan bu enzimlerin eksikliği serum, BOS ve idrarada laktat ve piruvat düzeyinini yükselmesine neden olur.

LS'da tanımlanan farklı mutasyonlar, değişik klinik bulgulara yol açarken hastalığın gidişi de bu mutasyonlarla ilişkilidir. Nukleer mutasyona bağlı ortaya çıkan LS, kompleks I, II, IV (sitokrom oksidaz eksikliği) ve V'deki değişik enzimlerin eksikliğine bağlıdır ve mutasyon hangi enzimi ilgilendiriyorsa ona özgü klinik bulgular ortaya çıkar. Bunlara sırasıyla göz atacak olursak;

#### **Kompleks I;**

- a. Kromozom 11q13 üzerinde lokalize ubiquinon oksidoredüktaz (NDUFS8) proteinindeki mutasyona bağlı olarak otozomal resesif kalıtımla geçer. Klinik bulgular doğumda başlar. Bebek hipotoniktir. Nöbet öyküsü vardır. DTR canlı olup drowsiness, kardiyomiyopati saptanabilir. Laboratuvar incelemelerinde; kan ve BOS'da laktat düzeyi artmıştır. Kranyal MRG'de beyaz cevher, putamen ve mezensefalonda hiperdens alanlar görülür. Kas biyopsisinde RRF'ler görülmez. Beynin

histopatolojik incelemesinde spongioform değişiklikler, kapiller proliferasyon ve endotelial şişme, demiyelinizasyon, gliosis görülür<sup>56-60</sup>.

- b. Kromozom 19p13 üzerinde lokalize ubiquinon oksidorediktaz Fe-S protein 7 (NDUFS7) mutasyonuna bağlı ortaya çıkar. Bulgular bir yaşında başlar. Ebeveynler tekrarlayıcı vasıfda kusmadan yakınırılar. Nörolojik muayenede hemiparezi, hipotoni ve DTR canlılığı saptanır. Laboratuvar incelemesinde piruvat ve laktat düzeyleri normaldir. Kranyal MRG'de kaudat nükleus, putamen ve dentat nükleusda simetrik lezyonlar saptanır<sup>61</sup>.
- c. Kromozom 11q13 üzerindeki NADH-Ubiquinone Oksidorediktaz flavoprotein 1 (NDUFV1) eksikliğine bağlı otozomal resesif kalıtımla geçen tipte; klinik bulgular birkaç aylıkken tekrarlayıcı vasıfda kusmalarla başlar. Şaşılık, hipotoni, miyoklonik epilepsi, psikomotor gerilik, ve ensefalopati klinik bulgulara eşlik eder<sup>62,63,64</sup>. Bu mutasyonun infantil dönemde ortaya çıkan progresif spastisite ve demans tablosunun eşlik ettiği, megalensefali tablosu ile prezente olan Alexander hastalığına yol açabildiği bildirilmiştir<sup>65</sup>.

### **Kompleks II;**

Kompleks II'de rol oynayan suksinat dehidrogenaz, piruvat karboksilaz, piruvat dekar- boksilaz ve piruvat dehidrogenaz eksikliği LS'na neden olabilir<sup>66-68</sup>.

İlk kez Bourgeron T. ve ark. (1995) yılında suksinat dehidrogenaz flavoprotein subunit geninde sitozinin tirozine transisyonu ile ortaya çıkan iki Leigh sendromlu olgu bildirmişlerdir (69). Klinik bulgular yaşamın ilk dokuz ayında psikomotor gecikme ile başlar. Yürüme geçir ve hastada gövde ataksisi vardır. Laktat düzeyi serum ve BOS'da ılımlı düzeyde artmıştır. Kranyal MRG'de bazal ganglionlarda nekrotik lezyonlar görülür (68,69).

Piruvat karboksilaz eksikliğine bağlı LS'u sırasıyla Maesaka ve Gilbert ve ark. tarafından bildirilmiştir. Klinik bulgular neonatal veya geç infantil dönemde

başlayabilir. Neonatal dönemde; hastanın nörolojik yönden gelişimi geridir ve kronik laktik asidemi tablosu vardır. Geç infantil dönemde ise laktik asit-piruvik asit düzeyi yanısıra asetoasetatın 3 hidroksibutirata oranı artmıştır<sup>66,67</sup>.

Piruvat dekarboksilaz eksikliği otozomal resesif kalıtımla geçer. Klinik bulgular erken çocukluk döneminde episodik serebellar ataksi, koreoatetoz ile başlar. Laboratuarda; laktik asidoz, karbonhidrat intoleransı görülür. Serum piruvik asit, alanin düzeyi artar, E1-alfa protein düzeyi azalır<sup>67</sup>.

Xp22.2-p22.1'de lokalize piruvat dehidrogenaz kompleksinin E1- alfa sunünitini kodlayan gendeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan LS'da klinik bulgular ataksi, nöbet hiperventilyasyondur<sup>68</sup>.

Dihidrolipoil dehidrogenaz (E3), piruvat ve alfa ketoglutarat dehidrogenazın bir komponentidir. Kromozom 7q31-q32 bölgesine lokalize alfa ketoglutarat eksikliğine bağlı otozomal resesif kalıtımla geçen LS'u bildirilmiştir. Klinik bulgular infantil dönemden erişkin dönemine kadar olan herhangi bir periyotta motor gelişimde gerilik, kusma ve hipoglisemi atakları, karın ağrısı, hipotermi, ve/veya miyoglobüri ile başlayabilir. Laboratuarda; laktik-piruvik asit ve dallı zincirli aminoasit düzeyi artar<sup>71</sup>.

#### **Kompleks IV;**

Kompleks IV'de rol oynayan COX eksikliğine bağlı ortaya çıkan LS'u otozomal resesif kalıtımla geçer. Zhu ve ark. COX kompleksinin biyogenezinde SURF1'in (Surfeit-1 protein) rolü olduğunu göstermişlerdir<sup>72</sup>. Klinik bulgular erken infantil dönemde başlar. Nörolojik muayenede ensefalopati, gövde ataksisi, oftalmoparezi, DTR artışı, solunum distresi (apne ve/veya hiperpne) saptanır.

**Laboratuvar;** serum laktik asit düzeyi yüksektir. Kranyal MRG'de basal ganglionlar ve beyinsapında simetrik lezyonlar görülür<sup>71,72</sup>.

Hastalar santral solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilir.

#### **Kompleks V;**

Kompleks V, (ATP sentaz) nukleer DNA tarafından kodlanan 10-16. subünit ve mtDNA tarafından kodlanan ATPaz 6 ve ATPaz 8'i kapsar<sup>73</sup>.

Sık görülen T8993G mutasyonu olanlarda hastalık genellikle 4-5. aylıkken nöbetlerle başlar. Buna retinitis pigmentosa veya optik atrofi bulguları eşlik edebilir<sup>70</sup>.

Ender görülen T8993C'de mutasyonu olanlarda hastalık genellikle 4 yaş civarında başlamakla beraber 5 aylıktan-56 yaşına kadar ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu hastalık ender olup olguların büyük bir bölümünde ataksi görülür. Bu mutasyon tipi genellikle daha çok solunum yetmezliğinin eşlik ettiği juvenil LS'lu olgularda gösterilmiştir<sup>70</sup>.

T9176C mutasyonu; genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan LS'lu olgularda görülür ve bu olgularda bilateral striatal nekrozis görülür<sup>74,75</sup>.

## VII. MNGIE

(Myopathy and external ophthalmoplegia; Neuropathy; Gastro-Intestinal; Encephalopathy)

Miyonörogastrointestinal ensefalopati veya mitokondrial nörogastrointestinal ensefalopati sendromu olarak da adlandırılan bu hastalık, ikinci-beşinci dekadlar arasında progresif eksternal oftalmopleji, psödoobstruksiyon başta olmak üzere gastrointestinal dismotilite, diffüz lökoensefalopati, ince vücut yapısı, periferik nöropati ve miyopati ile karakterizedir. İskelet kası mitokondrial DNA'sında multiple delesyon ve depleksyonların görüldüğü otozomal resesif bir hastalık olup timidin fosforilaz enzimini kodlayan kromozom 22q13.32-qter üzerinde meydana gelen mutasyon ile ortaya çıkar<sup>76-81</sup>.

MNGIE'de klinik bulgular homojen olup, genellikle 20 yaşından sonra gastrik dismotilite veya ekstraoküler kasların etkilenmesine bağlı semptomlarla başlar. Olguların hemen hepsinde viseral nöropatiye bağlı diyare, episodik intestinal psödoobstruksiyona bağlı bulantı-kusma, erken doyunluk, duodenum ve jejunumda divertiküller bulunur. Bu bulgulara eksternal oftalmopleji, pitozis, retinal dejenerasyon, duysal ağırlıklı nöropati, diastal kas gruplarında güçsüzlük, arefleksi, sensörinöral sağırılık eşlik edebilir. Olgular kısa boylu, ince yapılı ve kaşektiktir. Bütün olgularda

lökoensefalopati ve buna ait kranyal MRI'da T2'de sinyal atışı görülür. Hastalık progresif olup bu olgular ortalama 38 (18-53) yaşında kaybedilir.

Bardosi ve ark. (1987) eksternal oftalmopleji, kronik malabsorbsiyona bağlı malnutrisyon, kas atrofi ve polinöropatisi olan MNGIE sendromlu bir olgunun BBT'sinde beyaz cevherde hipodens alanlar yanısıra hastanın postmortem incelenmesinde; malabsorbsiyon sendromunun morfolojik manifestasyonu olan gastrointestinal skleroderma, göz ve iskelet kaslarında RRF, periferik nöropati, ve menenjial ve periferik sinir damarlarında vasküler anormallikler saptamışlar, karaciğer ve kas dokusunda ise sitokrom c oksidazın parsiyel defektini göstermişlerdir.<sup>80</sup>

Blake ve ark. (1990), çocukluk çağında başlayan intermittant diyare, bilateral pitozis, oftalmopleji, progresif sensörinöral işitme kaybı olan ince, kaşektik ve kısa boylu iki olguda bu bulgulara proksimal kas güçsüzlüğünün eşlik ettiğini, kranyal MRI ile beyaz cevherde sinyal azlığı olduğunu gözlemişler ve kas biyopsisinde RRF'lar saptamışlardır.<sup>81</sup>

#### **Laboratuvar;**

Serum laktik asit seviyesi genellikle yüksektir. Plazma timidin düzeyi normalin 20 katı artmış olarak ölçülür. BOS proteini yüksektir. EKG anormallikleri saptanabilir. EMG'de yalnızca nörojenik bulgular saptanabileceği gibi nörojenik bulgular yanısıra miyojenik değişikliklerde saptanabilir. Kas biyopsisinde mitokondrial değişiklikler yanısıra nörojenik atrofi görülür.

#### **VIII. LHON (Leber'in Herediter Optik Neropatisi)**

LHON, mtDNA'daki pek çok missense mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan, akut yada subakut, santral vizyon kaybı santral skotom ve körlüğe yol açan bir hastalıktır. Onsekizden fazla alelik mutasyon bildirilmiştir. Klinik bulgular genellikle 27-34 (1-70) yaşları arasında başlar. Nörooftalmolojik muayenede; periferik retinal flebit, peripapiller telenjiyektazi, mikroanjyopati, diskde psödoödem, ve vasküler tortiosite saptanır. Gözler bilateral olarak

etkilenebilir veya bir göz etkilendikten yaklaşık iki ay içinde diğer gözün etkilendiği görülür. Progresyon sonrası görme keskinliği 20/50'den ışık persepsiyon yokluğuna kadar değişen bir yelpazede azalma gösterir<sup>81,82,83,84</sup>.

LHON'li bazı hastalarda Wolff-Parkinson-White ve Lown-Ganong-Levine gibi kardiyak iletim defektleri klinik tabloya eşlik edebilir. QT intervali uzayabilir<sup>85</sup>. Derin tendon reflekslerinde değişiklikler, ataksi, duysal nöropati, kortikospinal traktus bulguları, tremor, arka kordon etkilenmesi, ekstrapiramidal sistem bulguları, başağrısı, kusma, sağırılık, fokal veya jeneralize nöbetler nörolojik semptomlar olarak karşımıza çıkar<sup>86,87,88</sup>. Kranyal MRG'de putamende lezyonlar, striatal nekroz, serebral ödem saptanabilir<sup>87</sup>. LHON'de rol oynayan missense mutasyonlardan biri olan np 11778 mutasyonu ilginç olarak bazı multipl skleroz ailelerinde de saptanmıştır<sup>89,90</sup>. İskelet deformiteleri görülebilir. Kas biyopsisinde RRF'lar yoktur, subsarkolemmal artış görülebilir.

#### **IX. ALEXANDER HASTALIĞI**

İlk kez Alexander (1949) tarafından tanımlanan bu hastalıkta klinik bulgular, progresif spastisite ve demansın eşlik ettiği megalensefali ile karakterizedir. Semptomlar, Canavan hastalığının bulgularına benzerlik gösterir. Bu hastalığın infantil, juvenil ve erişkin olmak üzere üç tipi vardır.

Genç hastalarda bulgular nöbet, megalensefali, gelişme geriliği ve spastisite ile prezente olur. Yaşlı hastalarda, kliniğe bulber ve psödobulber semptomlar hakimdir bu bulgulara sıklıkla spastisite eşlik eder. Nörogörüntüleme çalışmalarında beyaz cevherde özellikle frontal bölgede lokalize anormallikler saptanır<sup>91-93</sup>.

Schuelke ve ark. (1999), bu hastalarda NADH ubiquinon oksiredüktaz flavoprotein-1 (NDUFV1)'i kodlayan gende mutasyon tanımlamışlardır<sup>94</sup>. Brenner ve ark. ise glial fibriler asidik protein (GFAP) geninde mutasyon olduğunu göstermişlerdir<sup>95</sup>.

Histopatolojik olarak Alexander hastalığında Rosenthal lifleri görülür. Bu lifler subpial, perivasküler, ve subependimal bölgelerde çok sayıda olup

astrositlerde ve kan damarları ile ilişkili hücrelerde lokalizedir. Demiyelinizasyon mevcuttur. Ayrıca Alexander bir kaç hastada hidrosefali saptamıştır. Iwaki ve ark (1989) bu hastaların beyinlerinde alfa-B-kristalin birikimi olduğunu göstermişlerdir<sup>96</sup>.

#### **X. MENKES HASTALIĞI**

Menkes hastalığı, bakır transportundaki bozukluk ile ortaya çıkan, X'e bağlı kalıtımla geçen nörodejeneratif bir hastalıktır<sup>97</sup>. İlk kez 1962 yılında Menkes ve ark. tarafından tanımlanmış, Danks ve ark. (1972) ise bu hastalığın bakır metabolizmasındaki bozukluk ile ortaya çıktığını rapor etmişlerdir<sup>98</sup>. Menkes geni Xq13.3'de (ATP7A), X kromozomunun uzun kolu üzerinde lokalizedir. Burası 1500 aminoasitten oluşan P tipi ATP'az (Copper exporting ATP'ase) sentezinden sorumlu olup enzim bozuk olduğunda bakırın hücre dışına ve hücre içi membranlarda transportu yapılamaz. Bu nedenle serum bakır düzeyi düşüktür<sup>99</sup>. İnsidansı 1/ 50 000 – 1/ 250 000 olup mutasyon hızı  $1.96 \times 10^{-6}$ 'dır<sup>100</sup>.

Bakır sitokrom oksidaz c, superoksid dizmutaz, lizil oksidaz, tirozinaz, askorbik asit oksidaz, seruloplasmin ve dopamin beta hidroksilazı içeren pek çok enzim sisteminde önemli rol oynar. Bu enzimlerin eksikliği veya fonksiyonlarının bozukluğuna bağlı olarak bakır böbrek, pankreasi kas, intestinal mukoza, ve plasenta gibi organlarda birikir. Sitokrom c oksidaz eksikliğinde, Leigh hastalığının semptomlarına benzer semptomlar ortaya çıkar. Lizil oksidaz eksikliği ile konnektif dokularda frajilite ve vasküler anormallikler gelişir. Melanin biyosentezinde rol oynayan tirozinaz eksikliğine bağlı saç ve ciltte hipopigmentasyon görülür. Monoamin oksidaz eksikliği ise "kinky-hair" adını verdiğimiz saç görünümüne neden olur.

Klinik bulgular, serebral dejenerasyon, nöbetler, iskelet deformiteleri, konnektif doku anormallikleri, göz bulguları, vasküler defektler ve kanama diyatezi ile karakterizedir. Klasik formda, infantil dönemde hasta çocuğun gelişim basamaklarında gerilik, trunkal hipotoni, nöbet yakınmaları ilk

farkedilen belirtilerdir. Hafif formları ise çocukluk veya erken erişkin döneminde normal entellektüel fonksiyonlarla beraber minimal nörolojik semptomlar veyahut da yalnızca mental retardasyon ve otonomik disfonksiyon bulgularıyla başlar.

Bu hastaların fizik muayenelerinde; yuvarlak yüz, basık burun kökü, kubbe damak, multiple konjenital fraktürler ve deformiteler, osteoporoz, diafizler periostal reaksiyon, pektus ekskavatum saptanır. Diş çıkarmada ve çocuğun gelişim basamaklarında gecikme, pitoz, pupil reflekslerinde tenbellik, soluk optik disk, irisde hipoplazi ve hipopigmentasyon yanında ısı değişiklikleri, hipotoni ve nöbetler görülür. Nöbetler genelde myoklonik, ender olarak tonik klonik vasıfıdadır.

Saçlar karışık ve kırılğan görünümde olup saç telinin mikroskopik incelemesinde periyodik daralmalar (monilethrix), kendi eksenini üzerinde dönme ( kinky hair; pili torti), fragmentasyon (trichorrexis nodosa) görülebilir ki bu bulgular hastalık için tipiktir. Konnektif doku anormalliğine bağlı umbilikal ve mesane divertikülleri, hidronefroz, hidroüreter görülebilir<sup>103</sup>. Vasküler defektlere bağlı arteriyel rüptür ve trombozis, damarlarda tortiosite yanısıra gastrik polip ve gastrointestinal sistem kanamaları olaya eşlik edebilir<sup>97-100</sup>.

#### **Laboratuvar;**

Serum bakır <70 µg/dL (80-160), serum serubplesmin <20 mg/dL (20-60)'dir. Plasmada norepinefrin düzeyini azalmış, dopamin beta hidroksilazın azalmış aktivitesine bağlı hidrosifenilalanin (DOPA) ve dihidrosifenilglükol oranını artırmıştır. Bu oran serumda >5 (normal 1.7-3.3), BOS'da >1 (normal 0.3-0.7)'dir. Hipoglisemi görülebilir. BBT ve MRG'de beyaz cevherde demiyelinizasyon, tortios kan damarları, atrofi, subdural hematoma ve efüzyon, serebrovasküler olaylar saptanabilir. Anjiyografi ve MR anjiyoda hem intrakranyal hem de ekstrakranyal damarlarda elongasyon ve tortiosite görülür<sup>101-104</sup>. EEG'de diffüz multifokal spike and wave ve hipsaritmi görülür. Vizuel uyarılmış potansiyel çalışmalarında anormal bulgular saptanır<sup>105</sup>. Kültüre edilmiş fibroblast ve lenfoblastlarda, bakır metabolizmasında bozulma,



artmış bakır birikimi ve bakır salınımında azalma tesbit edilir. Heterozigot taşıyıcılarda da fibroblast bakır metabolizmasında anormallikler görülür. Plesantal bakır düzeyi artmıştır.

Otopside; beyinde diffüz atrofi, nöronlarda fokal dejenerasyon, özellikle serebellumdaki purkinje hücrelerinde kayıp dikkati çeker. Anormal dentritik arborizasyon ve perisomatik proçes, fokal aksonal şişme yanısıra elektronmikroskopik incelemede mitokondrilerin sayısında ve çapında artma ve içlerinde elektrodens inkluzyonlar görülür. Otopside saptanan bu değişiklikler mitokondrilerdeki bakır ilişkili enzimlerin azalması ile açıklanabilir. Kaslarda glukojen artışı yanısıra tip 2 liflerde artış saptanır.

Tedavide 200-1000 µg/d bakır klorüd ve L-histidin tuzları parenteral verilebilir; yararlı olup olmadığı tartışmalıdır.

#### **XI. ALPER HASTALIĞI (Progresif İnfantil Polidistrofi)**

Oksidatif fosforilasyon bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkan, nöbet, demans, spastisite, körlük, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve serebral dejenerasyonla giden ender bir hastalıktır. Otozomal resesif kalıtımla geçer fakat bazen kardeşlerde de görülebilir. Klinik bulgular infantil evrede veya çocukluk döneminde başlar. Hastalığın ilk bulgusu, dirençli nöbetler ve gelişim basamaklarında gecikmedir. Hastalığın primer semptomları, gecikme geriliği, progresif mental retardasyon ve spastisite ve demansdır. Nöbetler epilepsia partialis continua şeklinde olup tekrarlayıcı myoklonik jerkler görülür. Optik atrofide görülebilir, bu sıklıkla körlüğe neden olur. Karaciğer fonksiyonu bozulur ve buna ait klinik bulgular görülür. Çocukluk döneminde hızlı ilerleyen karaciğer yetmezliğine bağlı hastalar kaybedilir. Bazen de kardiyorespiratuar yetmezlik bu hastalarda ölüm nedenidir<sup>106,107</sup>.

Bu hastalığın tam tedavisi yoktur. Nöbetler için antiepileptik ilaçlar kullanılır. Valproatın karaciğer fonksiyonlarını etkileyeceği unutulmamalıdır. Spastisite için fizik tedavi ve antispasmodikler uygulanabilir.

## XII. BARTH SENDROMU

İlk kez Barth ve ark. (1983) tarafından dilate kardiyomiyopati, miyopati, büyüme geriliği ve nötropeni ile karakterize nöromusküler bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Xq28'de lokalize G4.5 tafazzin (TAZ) genindeki mutasyon sonucu X'e bağlı kalıtımla geçer<sup>108,109</sup>. İnsidansı 1/300-400 000'dir.

Hastaların çoğu doğumda hipotoniktir. Yeni doğan döneminde veya yaşamın ilk bir kaç ayında hastalar kardiyomiyopatiyi telkin eden klinik bulgulara sahiptir. Hastaların doğum ağırlığı normal veya hafif düşük olabilir. Hastalarda gelişim basamaklarında gerilik, miyopatik yüz görünümü, paytak yürüme ve Gowers arazi gözlenir. İnfantil evre erken çocukluk döneminde aritmi, dilate kardiyomiyopati, endokardiyal fibroelastosis, viral kardit ortaya çıkabilir. Hastalar ciddi derecede nötropeniktir; nörofil sayısı 500'den az bazen de sıfır olabilir. Kronik diyare görülür. Bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyonlar gelişir<sup>110-113</sup>.

### Laboratuvar;

Bu hastalarda 3-metil glutakonik asidüri seviyesi özellikle ilk altı ay-üç yaş arasında normalin 200 katına kadar yükselir<sup>113</sup>. 3-metil glutakonik asid düzeyi hastalığın diğer özelliklerinin ağırlığı ile ilişkili değildir Hastaların çoğunda düşük kolesterol düzeyi saptanır. Bazı hastalarda kalbin histopatolojik incelemesinde şişmiş lifler, santral granüler materyal, biçimsiz mitokondriler görülür. Kas biyopsisinde nonspesifik değişiklikler, tip I liflerde hafif derecede yağ vakuolizasyonunda artış, ragged red değişiklikler olmaksızın subsarkolemmal mesafede artış görülür. Burada solunum zincirindeki multipl kompleks etkilenmesi sorumlu tutulmakla birlikte spesifik bir mitokondrial lezyon gösterilememiştir. Eksersizle ortaya çıkan laktik asidoz görülür ve bazı çocuklarda plasma karnitin seviyesi hafiften orta dereceye kadar değişen aralıkta azalmıştır.

Tedavide karnitin ve pantotenik asit kullanılabilir<sup>113</sup>. Hastalar konjestif kalp yetmezliği ve bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilir.

### **XIII. LUFT HASTALIĞI**

Genetik geçiş şekli tam olarak bilinmeyen bu hastalıkta klinik bulgular, metabolizma artışı, ateş, sıcak intoleransı, polifaji, polidipsi ve istirahat taşikardisi ile karakterizedir. Eksersiz intoleransı ve hafif derecede güçsüzlük bu bulgulara eşlik edebilir. Bu hastalardan yapılan kas biyopsisinde RRF'lar görülür<sup>114</sup>.

### **XIV. COSTEFF SENDROMU**

Costeff sendromu, Irak-yahudileri'nin "optik atrofi plus" sendromu veya metil glutakonik asitüri tip 3 olarak da adlandırılır. İlk kez Hanan Costeff (1993) tarafından Irak yahudilerinde tanımlanmıştır. Otozomal resesif kalıtımla geçer. Etyolojide, solunum zincirinde rol oynayan enzimatik defektler sorumlu tutulmaktadır<sup>115</sup>.

Klinik bulgular infantil optik atrofi, kore, hafif dereceli ataksi, kognitif fonksiyonlarda ılımlı etkilenme ve dizartri ile karakterizedir. Laboratuvar incelemelerinde 3-metilglutanoik asidüri saptanır.

### **XV. SOLUNUM ZİNCİRİ ANORMALLİKLERİ**

#### **a. Kompleks I Eksikliği**

NADH dehidrogenaz (NADH-CoQ- redüktaz) olarak da isimlendirilen kompleks I eksikliğinde klinik bulgular üç başlık altında sınıflandırılabilir.

#### **1. Fatal infantil multisistemik hastalıklar**

Bu hastalıklar ciddi konjenital laktik asidoz, gelişme geriliği, hipotoni, ve güçsüzlük, kardiyomiyopati ile karakterizedir. Neonatal dönemde hastalar kardiyorespiratuar yetmezlik nedeniyle kaybedilir<sup>116</sup>.

#### **2. Myopathy**

Çocukluk veya erişkin döneminde eksersiz intoleransı ve güçsüzlük yakınması ile başlar. İstirahat döneminde de görülen laktik asidoz eksersizle artar.

### **3. Mitokondrial Ensefalomiyopati**

Çocukluk veya erişkin döneminde oftalmopleji, nöbet, demans, ataksi, sensörinöral işitme kaybı, pigmenter retinopati ve istemsiz hareketlerle başlayabilir. Bu heterojen grup MELAS'la overlap gösterebilir (116).

Fatal infantil multisistem hastalıklar dışındaki diğer iki grupta toplanan kompleks I eksikliğinde tiamin, riboflavin, biotin, karnitin, koenzim-Q'un bazı hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>117</sup>.

#### **b. Kompleks II Eksikliği**

Kompleks II eksikliği, süksinat sitokrom c redüktaz ve süksinat dehidrogenaz eksiliğine bağlı ortaya çıkar. Klinik bulgular, ensefalomiyopati, gelişme geriliği, hipotoni, letarji, ataksi ve miyoklonus ile karakterizedir. Laboratuvar incelemelerinde laktik asidoz saptanır.

Riggs ve ark. (1984) süksinat redüktaz c eksikliği olan ensefalopatili hastalar rapor etmişlerdir<sup>118</sup>. Riggs ve ark.(1984) komplek II eksikliği olan iki kardeşte progresif ensefalopati, demans ve kısa boy saptamışlar kas biyopsisinde mitokondrial kümelenme yanısıra aşırı yağ damlacıkları gözlemişlerdir. Bu hastaların kaslarındaki mitokondrilerde süksinat redüktaz c eksikliğini saptamışlardır<sup>118</sup>.

Arpa ve ark. (1994) jeneralize kas güçsüzlüğü, distal kas gruplarında atrofi ve kreatin kinaz düzeyi yüksek süksinat dehidrogenaz eksikliği olan, Brockmann ve ark. (2002) ise motor becerilerde kayıp, spastik paraparezi ve kranyal MRG'de lökoensefalopati gösteren süksinat dehidrogenaz ve süksinat sitokrom c oksiredüktaz eksikliği saptanan hastalar bildirmişlerdir<sup>119,120</sup>.

#### **c. Kompleks III Eksikliği**

Kompleks III eksikliğinde hem sitokrom c redüktaz hem de NADH - sitokrom c redüktaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Dört formu vardır.

##### **1.Fatal İnfantil Ensefalomiyopatiler**

Konjenital laktik asidoz, hipotoni, nöbet akabinde koma ile karasteristiktir. Fatal infantil ensefalomiyopati ilk kez Birch-Machin ve ark. (1989) tarafından rapor edilmiştir<sup>121</sup>. Doğumu takibeden ilk bir kaç saat içinde hipotoni,

jeneralize aminoasitüri, distonik postür, nöbet sonrası komaya giren ve ilk 53. saatte ölen bir hasta bildirmişler ve kasında sitokrom b aktivitesinde % 75 azalma tesbit etmişlerdir<sup>121,116</sup>.

### **2. Geç Başlangıçlı Ensefalomiyopati**

Çocukluktan erişkin dönemine kadar herhangi bir periodda ortaya çıkabilir. Klinik bulgular, güçsüzlük, piramidal bulgular, işitme kaybı, duysal nöropati, pigmenter retinopati, demans, ataksi ve kısa boy ile karakterizedir.

### **3. Miyopati**

Çabuk yorulma nedeniyle eksersiz intoleransı, hiperpne ile karakterizedir. Morgan-Hughes ve ark. (1977), Hayes et al. (1984) pek çok hastada sitokrom b düzeyinde düşme tesbit etmişlerdir<sup>120</sup>.

### **4. Kardiyomiyopati**

İlk kez Papadimitriou ve ark. (1984) tarafından tanımlanmıştır. Klinik bulgular fatal seyirli histiositoid kardiyomiyopati ile karakterizedir<sup>124</sup>.

### **d. Kompleks IV Eksikliği**

Kompleks IV'de sitokrom c oksidaz eksikliği vardır. İki formu bildirilmiştir.

### **1. Miyopati**

İki klinik varyantı vardır.

#### **i. Fatal infantil miyopati**

Bebek doğumda hipotoniktir ve buna güçsüzlük, solunum yetmezliği, laktik asidoz eşlik eder. Kalp, karaciğer ve beyin klinik olarak etkilenmez fakat böbrek tutulumuna bağlı Toni-Fanconi-Debre sendromu görülebilir. Hastalar solunum yetmezliği ile erken dönemde kaybedilir<sup>116</sup>.

#### **ii. Benign infantil miyopati**

İnfantlar yaşamın erken dönemde ciddi güçsüzlük nedeniyle mekanik ventilatöre ihtiyaç duyabilir ve tüple beslenirler. Klinik bulgular yaşamın 2.-3. yılında spontan olarak düzelirler<sup>116</sup>.

## **2. Ensefalomiyopati**

Klinik bulgular, ilk 6-12 yadan sonra başlar. Semptomlar, gelişim geriliği, ataksi, nistagmus, oftalmopleji, optik atrofi, piramidal irritasyon bulguları, distoni, nöbetler ve solunum problemlerinden oluşur<sup>116</sup>.

### **e. Kompleks V Eksikliği**

Kompleks V eksikliği ATP sentaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Klinik bulgular yavaş progresif miyopati, RRF ve mitokondrielerde parakristalin inklüzyonlar ile karakterizedir. Clark ve ark. (1983) bu bulgulara ataksi, retinopati, demans, periferik nöropatinin eşlik ettiği bir hasta rapor etmişlerdir<sup>116</sup>.

## **XVI. KARNİTİN EKSİKLİĞİ**

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye transportuna aracılık eden bir kofaktör olup eksikliğinde lipid depo hastalıklarımortaya çıkar. Karnitin eksikliğinin biyolojik etkileri, normal değerinin %10-20'sinin altına ininceye kadar ortaya çıkmaz. Karnitin eksikliği;

1. Primer karnitin eksikliği
  - a. Sistemik karnitin eksikliği
    - i. Primer sistemik karnitin eksikliği
    - ii. Sekonder sistemik karnitin eksikliği
  - b. Miyopatik karnitin eksikliği
2. Sekonder karnitin eksikliği olarak sınıflandırılabilir.

### **1. Primer karnitin eksikliği**

#### **a. Sistemik karnitin eksikliği**

Primer karnitin eksikliği, böbrek ve kasta plasma membran karnitininin transportundaki defette bağlı olarak ortaya çıkar. Plasma membran karnitin transportunun yokluğu idrarda karnitin kaybına ve intrasellüler karnitin birikiminde azalmaya neden olur. OCTN2 isimli gendeki mutasyonlar bu olaylardan sorumlu tutulmuştur<sup>125,126</sup>.

Primer karnitin eksikliğinde klinik bulgular hepatomegali, transaminazlarda yükselme ve hiperamoneminin eşlik ettiği hipoketotik hipoglisemik ensefalopati tablosu ile başlar. Progresif kardiyomyopati, kas güçsüzlüğü, gastrointestinal dismotiliteye bağlı karın ağrısı ve diyare, hipokrom mikrositer anemi ve tekrarlayıcı enfeksiyonlar bu bulgulara eşlik edebilir. Özellikle primer karnitin eksikliğinde amonyak seviyesi ve serum CK düzeyi yükselebilir. Laktat düzeyi artabilir. Protrombin zamanı uzayabilir<sup>125</sup>.

Primer karnitin eksikliği ve uzun ve çok uzun zincirli yağ asirleri eksikliğinin neden olduğu sekonder karnitin eksikliğinde teled kardiyotorasik indeks artmıştır. Primer karnitin eksikliğinde EKO'da kalpte büyüme ve sol ventrikül duvar kalınlığında artış, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi, sivri T dalgası saptanır. Translokaz eksikliği ve karnitin palmitoil transferaz II eksikliğinin letal neonatal formlarında kardiyak aritmiler ortaya çıkar. Kranyal USG ve MRG'de glutarik asit tip II'de kistik lezyonlar görülebilir<sup>125</sup>.

Fibroplastlarda azalmış karnitin eksikliğini gösterip primer karnitin eksikliği tanısını güçlendirmek için cilt biyopsisi yapılabilir.

Primer karnitin eksikliğinde karnitin verilir. Hasta aç kalmamalı ve stressden uzak tutulmalıdır. Karnitin kullanımı plazma karnitin düzeyini yaklaşık normale getirirken kas karnitin düzeyi yavaşça yükselir. Kas fonksiyonu karnitin eksikliği olan hastalarda kas karnitin seviyesi kontrolün %10'unun hafif altında kalmasına rağmen normalleşebilir. Kardiyomyopati sıklıkla karnitin tedavisine iyi cevap verir. Yağ asidi oksidasyon bozukluğu olanlarda karbohidrattan zengin yağdan kısıtlı diyet (kalinin % 30'u yağdan gelmeli) sık sık yenmelidir. Uzun zincirli yağ asidi eksikliği olanlarda orta zincirli yağ (trigliserid) verilir. Sabahları pişmemiş mısır nişastası verilerek hipoglisemi önlenir. Büyümenin kısıtlanmasını ve dermatiti önlemek için linoleik asit gibi esansiyel yağ asitleri verilir. Yağ asit oksidasyon bozukluklarında ve diğer asidürlerde karnitin kullanımı karnitin eksikliğini düzeltmek ve toksik ara ürünlerin atılımına zin vermek için kullanılır. Tedavinin diğer amacı CoA seviyesini yükseltmektir. Karnitin eklenir eklenmez güç,

kardiak fonksiyon ve büyüme düzelir; eğer kardiak fonksiyon düzelmişse fiziksel aktivite kısıtlanmamalıdır<sup>127</sup>.

Akut metabolik dekompenzasyonun tedavisinde; normal glukoz konsantrasyonunu sağlamak için %10'luk dekstrozlu mayi, 10mg/kg/dk veya daha yüksek hızda verilmelidir. Glukoz infüzyon hızı, sadece kan glukoz seviyesine dayanarak ayarlanırsa, dokulardaki glikojen deposu azalmış olduğundan karbohidrat ihtiyacı yeterince karşılanmış olmaz. Eğer hastada karnitin eksikliği biliniyorsa intrevenöz (IV) karnitin verilir. Ayrıca uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu etkileyen bir defektin varlığı ekarte edilmelidir<sup>127</sup>.

Primer karnitin eksikliğinde replasman tedavisi ile prognoz çok iyi olup bu hastalara tanı konamaz ise hastalar aritmi, kalp yetmezliği veya ani ölüm ile kaybedilebilir.

#### **b. Kas karnitin eksikliği (Miyopatik karnitin eksikliği)**

Kas karnitin eksikliği, kas karnitin düzeylerinde ciddi azalma ve normal serum karnitin düzeyi ile karakterizedir. Etyolojide karnitin plazmadan kasa geçişindeki defekt sorumlu tutulmakla birlikte buradaki temel biyolojik defekt halen saptanmamıştır. Kas karnitin eksikliğinde kas karnitin düzeyi aşırı miktarda azalmıştır.

Semptomlar, kaslarla sınırlı olup diğer sistemlere ait bulgular görülmez. Klinik bulgular yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkabileceği gibi ikinci-üçüncü dekatta da görülebilir. Hastalar değişik derecelerde proksimal kas gruplarında güçsüzlük, eksersiz intoleransı veya miyaljiden yakınıdır. Kas tonusunda azalma ve atrofi yanısıra DTR'ler azalmış veya abolik olabilir. Kardiyomiyopati görülebilir. Miyopatik karnitin eksikliğinde kas karnitin konsantrasyonu ölçülebilir<sup>125</sup>.

#### **2. Sekonder Karnitin eksikliği**

Plasma veya dokularda karnitin eksikliği ile karakterize olan sekonder karnitin eksikliği, genetik metabolik hastalıklarda olduğu gibi akkiz durumlarda veya iyatrojenik olarak ortaya çıkabilir. Beta oksidasyon hastalıkları veya



karnitin siklusuna ait hastalıklar, değişik mekanizmalarla sekonder karnitin eksikliğine neden olabilir. Yağ asidi oksidasyon basamaklarının birindeki blokaj açıl CoA ara ürünlerinin birikimine neden olur. Karnitinle transesterifikasyon açıl karnitin oluşumuna ve serbest CoA'ın salımına neden olur ve bu açıl karnitinler idrarla hemen atılırlar. Açıl karnitinler böbrek hücrelerinde karnitin transport seviyesinde .karnitin alımını inhibe ederler. Yağ asidi oksidasyon defektleri, anne sütü ile beslenen infantlar doğumdan hemen sonra anne sütü yeterli değilse katabolik bir durumla karşı karşıya kalabilirler. Hipoketotik veya nonketotik hipoglisemiye bağlı akut metabolik dekompanseasyon genellikle infantil dönemde ortaya çıkar. Kalp ve iskelet sistemine ait bulgular ise daha sonra görülür. Metabolik kompensasyon atakları, açıklık ve viral enfeksiyonlarla tetiklenir ve klinik olarak nöbet, apne, bilinç değişiklikleri ve kardiorespiratuar arrest meydana gelir. Hastalarda ensefalopati, hepatomegali, büyüme-gelişme geriliği, veya nonspesifik gastrointestinal problemler görülebilir<sup>126</sup>.

Fanconi sendromunun eşlik ettiği genetik hastalıklarda (Lowe sendromu, sistinozis) böbrek yolu ile aşırı artmış karnitin kaybından dolayı sekonder karnitin eksikliği görülebilir. Lizünürük protein intoleransında idrarda lizin itrahi artmıştır. Karnitin biyosentezi için gereken lizinin artmış itrahi sonuçta karnitin yetmezliğine neden olmaktadır. Propionik asidemi, metilmalonik asidemi gibi diğer metabolik hastalıklarda da sekonder karnitin eksikliği görülebilir.

Aminoasidopatiler (isovalerik asidemi, propionik asidemi, metilmalonik asidemi, glutarik asidemi tip I, 3-hidroksimetilglutaril-CoA'iyaz eksikliği gibi), metabolik blok yerinde intermediate açıl CoA'ın birikimine katkıda bulunur. Bu açıl karnitin esterlerinin oluşumu ile ortaya çıkar ve hücrelerin dışına taşınır plasma ve idrarla dışarı atılır. Karnitin atılımında eşğin düşmesi plazma ve doku karnitin düzeyinin düşmesine neden olur.

Çocuklarda üre siklusu defektine bağlı (ornitin transkarbamilaz, karbamoil fosfat sentaz eksikliği gibi) karnitin eksikliği görülebilir Bu olayın primer metabolik defektle mi ilgili yoksa karaciğer hastalığının başlangıç

semptomlarından biri mi olduğu veya benzoat tedavisiyle mi ilişkili tam bilinmemektedir. Hipotoni ve hepatomegali olabilir. Kardiak hipertrofi bulguları gallop veya üfürüm olabilir. Daha az sıklıkla pigmenter retinopati, periferik nöropati, kardiak aritmiler, miyoglobinüriler görülebilir. Glutarik asitürü tip II veya karnitin palmitoil transferaz eksikliğinde orta yüz hipoplazisi, ve frontal bossing (Zellweger benzeri) ve karın duvarına ait konjenital anormallikler görülebilir.

Solunum zincir defekti karnitin eksikliğine neden olabilir; çünkü karnitin alınımı ATP'ye bağımlı bir olaydır

Yatrojenik nedenlerle (valproat, zidovudin, pivampisilin, emetin gibi) sekonder karnitin eksikliği görülebilir. CoA'ın valproik asit ve metabolitleri tarafından sekestrasyonu yanısıra valproik asit ve metabolitlerinin yağ asit oksidasyonunu inhibe etmeleri karnitin eksikliğine yol açar. Kültüre fibroplastlarda, valproik asidin in vitro plasma karnitin alımını azalttığı gösterilmiştir. Böylece böbreklerden karnitin atılımı serum karnitin düzeyinde düşmeye dolayısıyla kaslara karnitin alımında da azalmaya neden olur ve kas karnitin düzeyi düşer. Örneğin, AIDS'li hastalarda verilen zidovudinin kaslarda mitokondrial bozukluklara neden olduğu görülmektedir.

Sekonder karnitin eksikliğine neden olan karnitin siklusunun bazı defektlerinde (karnitin palmitoil transferaz II gibi) karaciğer, kas ve kalp etkilenir. LCHAD eksikliği gibi diğer yağ asidi oksidasyon hastalıkları karaciğer tutulumuna neden olur. Biyokimyasal parametreler metabolik asidozu telkin eder. Karnitin eksikliğinde üre karnitinle yarıştığından hiperürisemi görülür. Sekonder karnitin eksikliğine yol açan solunum zinciri defektlerinde de tanıyı doğrulamak için kas biyopsisi yapılabilir ve histopatolojik olarak yağ infiltrasyonu görülebilir. Karaciğer biopsisinde ise mikroveziküler lipid birikimi saptanır.

Yağ asit oksidasyonu eksikliğine bağlı sekonder karnitin eksikliğinde fiziksel aktivite kısıtlaması gerekli olabilir. Bunlar rabdomiyoliz ve miyoglobinüri riski yüksek olan durumlar ( karnitin palmitoil transferaz II, çok uzun zincirli açıl dehidrogenaz, VLCAD eksikliği), ve kardiyomiyopatisi olan

(LCHAD eksikliği, VLCAD eksikliği gibi) olgulardır. Fiziksel aktivite sırasında sık sık yemek ve iyi hidrasyon önerilir.

Sekonder karnitin eksikliğinde prognoz nedene bağlıdır. Translokaz eksikliği ve CPT-II eksikliğinin infantil formlarında prognoz kötüdür. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları uzun yaşamı engellediği için bu hastalar aç kalmamalı ve uygun diyet verilmelidir. Aminoasidopatisi ve organik asidemisi olan sekonder karnitin eksikliği olan hastalarda ilgili proteinden kısıtlı diyet verilmelidir. Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defektlerinde karnitin tedavisi tartışmalıdır. Çünkü aritmi oluşumuna ve membran disfonksiyonuna neden olan uzun zincirli açıl karnitinlerin oluşumuna neden olur.

#### **Karnitin Eksikliği Olan Hastaya Yaklaşım**

Hasta letarji, apne, nöbet ve azalmış bilinç tablosu ile başvurunca hemen kan şekeri ve idrar ketonuna bakılmalıdır İdrarda keton çok düşükse ya da yoksa primer karnitin eksikliğini telkin eder ve hipoglisemi atağı ile birlikte dir. Hipoglisemi olmaksızın tek başına da sekonder karnitin eksikliği ortaya çıkabilir. Hastada amonyak seviyesi, karaciğer fonksiyon testleri, (AST, ALT, GGT,) kan biyokimyası, laktik asit ve kan biyokimyasına, koagülasyon testlerine bakılmalıdır.

#### **XVII. FAMILİAL REKÜRREN RABDOMİYOLİZ**

Rames ve Gardner-Medwin (1992), eksersizle ortaya çıkmayan familyal parosismal rabdomiyolisli iki aile tanımlamış ve bu hastalığın miyoglobininüri, kaslarda güçsüzlük ve böbrek yetmezliğine neden olarak yaşamı tehdit eden bir hastalık olduğunu rapor etmiştir<sup>128</sup>. Otozomal resesif kalıtımla geçen bu hastalık genellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda görülür.

Klinik tablo kas ağrıları ve güçsüzlüğü takiben idrarda myoglobininüri atakları ile karakterizedir. Akut böbrek yetmezliğine yol açtığı için yaşamı tehdit eder. Ataklar, McArdle sendromu, karnitin palmitoil transferaz eksikliği ve fosfogliserat kinaz eksikliğinin değişik varyasyonlarının aksine eksersizle ortaya çıkmaz ve genellikle tekrarlayan enfeksiyon hastalıkları, özellikle üst

solunum yolu enfeksiyonları ile agra ve olur<sup>128</sup>.

Bu hastalar hastalıklarını belirten bir kimliği sürekli üzerinde taşımaktadır. Enfeksiyon atakları uygun antibiyotiklerle tedavi edilmeli, ateşin yükselmesi önlenmeli ve yüksek enerjili içecekler verilmelidir. Hasta anestezi alacaksa malign hipertermiye karşı önlemler alınmalıdır. Ameliyat öncesinde, ameliyat sırasında ve sonrasında hastaya intravenöz dekstroz verilmelidir. Aşırı ve uzun süreli eksersizlerden kaçınılmalıdır. Ataklar sırasında hastalar ventilasyona gereksinim duyabilirler.

### **XVIII. FRIEDREICH ATAKSİSİ**

Friedrich ataksisi (FA), otozomal resesif kalıtımla geçen ataksilerin en sık görülen formudur. 9q13 kromozomunda bulunan frataksin (frataxin X25) geninin tekrarlayan triplet ekspansiyonu sonucu ortaya çıkar. Frataksin mitokondriyal demir içeriğinin düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. Eksikliğinde mitokondrilerde demir birikimi meydana gelir<sup>129-131</sup>.

Bu hastaların endomyokardiyal biyopsi örneklerinde serbest radikal oluşumunu önleyen 3 mitokondriyal respiratuar zincir kompleksi (I, II, III), akonitas ve krebs siklusunda kombine enzim eksikliği olmak üzere dört enzim eksikliği saptanmıştır. Frataksin proteini kalp, iskelet kası, karaciğer, pankreas ve böbrekte fazla miktarda bulunur. Santral sinir sisteminde (SSS) ise sırasıyla spinal kord, serebellum ve serebral kortekste bulunur<sup>129,130</sup>. Friedreich ataksisinde frataksin genindeki triplet ekspansiyon yanısıra % 6 oranında nokta mutasyonu saptanmıştır<sup>129-131</sup>. 17 farklı nokta mutasyonu bildirilmiş olup en sık Ile154Phe mutasyonu görülür. Bu mutasyon Güney İtalyan ailelerde sık olup bulgular ciddi homozigot triplet ekspansiyon kliniğine benzer. Bunu G130V ve M1I nokta mutasyonları izler. G130V nokta mutasyonunda klinik gidiş yavaştır<sup>132</sup>.

FA'in insidensi 1/30 000-50 000, taşıyıcı frekansı 1/60-110'dur. Bulgular genellikle 20 yaşından önce başlar. Fakat literatürde 5.-6. dekatta başlayan olgular da bildirilmiştir. Klinikte ataksi, dizartri, nistagmus gibi serebellar bulgular yanısıra hem kortikospinal traktus hem de II. motor nöron bulguları

görülebilmektedir. Posterior kök ve spinal ganglionda segmental demiyelinizasyona bağlı aksonal nöropati gelişir. Alt ekstremitelerde % 67-88 oranında güçsüzlük ve % 80 oranında vibrasyon ve pozisyon duyusu başta olmak üzere duysal etkilenme saptanır. DTR'ler alınmaz ya da azalmış olarak alınır. Bazı hastalarda ataksi olmaksızın kore ortaya çıkabilir. Pes kavus, skolyoz, kubbe damak gibi iskelet deformiteleri görülebilir.<sup>129-132</sup>

Bu olguların EKG'sinde % 65 oranında patoloji saptanır. Ekokardiyografide hipertrofik kardiyomiopati, subaortik stenoz, hipokinetik dilate sol ventrikül hipertrofisi görülür. Kardiyak semptomları olmayan olgularda yapılan ekokardiyografik incelemede intravenriküler septum kalınlığında, sol ventrikül posterior duvar kalınlığında artma ve sol atriumda dilasyon tesbit edilmiştir.<sup>133</sup>

Laboratuvar analizler sonucu olguların % 39'unda glukoz toleransı bozulmuş olarak saptanırken yaklaşık % 18'inde klinik olarak diabetes mellitus görülür. Diabetes mellitus özellikle erken başlangıçlı, genellikle bulguların 10 yaşından önce başladığı olgularda görülür. Olaya sfinter bozukluğu eşlik edebilir.

Elektrofizyolojik incelemelerde duysal aksiyon potansiyelleri elde edilemez ya da yavaşlamış olarak elde edilir. Motor iletiler normal yada orta derecede yavaşlamıştır. Spinal somatosensoryel evoked potansiyel (SEP) yanıtları elde edilemez ya da uzamış latanslı yanıtlar elde edilir. Olgular ortalama 38 yaşında (21-69) kardiyomiopati nedeniyle kaybedilir.

#### **XIV. SPASTİK PARAPAREZİ**

Hereditör spastik paraparezi (HSPP), klinik ve genetik olarak heterojenite gösteren, progresif spastisite ve alt ekstremitelerde güçsüzlük ile karakterize bir grup hastalıktır. Bu hastalığa ait 17 farklı lokus haritalanmıştır. Bunlardan spastik paraparezi 7 (SPG7) ve SPG13 mitokondrial hastalıklar grubundandır.

##### **a. SPG7**

Spastik paraparezi7, 16q24.3 üzerinde lokalize paraplejin genini kodlayan proteindeki mutasyona sekonder ortaya çıkar. Bu protein mitokondride

lokalizedir Casari ve ark. SPG7 mutasyonu olan olguların kas biyopsilerinde mitokondrial hastalıkların tipik bulgularını gözlemişlerdir<sup>134</sup>.

Klinik bulgular; 3-5. dekatta başlar. Bulgular pür spastik parapaezi ile uyumlu olabileceği gibi komplike spastik parapaeziye ait ek nörolojik veya sistemik bulgularda görülebilir. İtalyan ve Fransız ailelerde sık görülür. Piramidal bulgular yanısıra, derin duyu bozukluğu, alt ekstremitelerde belirgin güçsüzlük, mesane disfonksiyonu, dizartri, disfaji gibi beyinsapı bulguları görülebilir. Peskavus, skolyoz gibi iskelet deformiteleri kliniğe eşlik edebilir<sup>134</sup>.

Laboratuvar; serum kreatinkinaz düzeyi artabilir. Kas biyopsisinde RRF'lar görülebilir. Kranyal MRG'de serebral veya serebellar atrofi görülebilir.

#### **b.SP13**

Fontaine ve ark. otozomal dominant kalıtımla geçiş gösteren ve pür spastik paraplejinin klinik özelliklerini taşıyan Fransız bir ailede 2q24-q34'de mutasyon saptamışlardır. SP13, kromozom 2q24-q34 üzerinde lokalize Heashock 60-kD protein 1 (HSPD1)'deki mutasyona bağlı otozomal dominant kalıtımla geçen bir hastalıktır. HSPD1, mitokondri matriksinde lokalizedir<sup>135</sup>.

Klinik bulgular 2.-6. dekatta başlayan, birinci motor nöron bulguları yanısıra, vibrasyon duyusunda azalma, mesane disfonksiyonu ile karakterizedir. Fransız ailelerde sık görülür<sup>135</sup>.

### **XV. KARTİLAJ-SAÇ HİPOPLAZİSİ (KSH)**

9q21-p12 kromozomu üzerinde lokalize mitokondrial RNA- processing endoribonukleaz komponent genindeki (RMRP), mutasyona bağlı otozomal resesif kalıtımla geçer<sup>136,137</sup>. Ridanpaa ve ark. Finli olan ve olmayan KSH'lı olgularda RMRP geninde 36 farklı mutasyon tanımlamıştır<sup>138</sup>.

Bu hastalık ilk kez McKusick ve ark. tarafından Amish popülasyonunda tanımlanmıştır<sup>139</sup>. Amish popülasyonu yanısıra Finlandiya'da da sık görülür. Hastalarda, kısa ekstremiteler, el, bilek ve ayak bileği gibi eklemlerde hyperextensibility: anterolateral göğüs duvarında Harrison oluşuna benzer görünüm, genu varum gibi iskelet deformiteleri görülür. Biyopsida kartilaj hipoplazisi saptanır. Saç, ince, seyrek, ve açık renklidir.. Polmar ve Pierce,

hücre proliferasyonundaki intensek defektlerden dolayı T- hücre fonksiyonunda bozukluk olduğunu bildirmişlerdir<sup>140</sup>. Bu hastaların fibroblast ve B hücrelerinde de defektif proliferasyon olabilir yani defektif hücre proliferasyonu jeneralizedir. Hastaların çoğunda immunolojik defekt görülür ve immun bozukluğa bağlı suççuğu ve öldürücü varisalla pnömonileri görülebilir. Laboratuarda, lenfopeni yanısıra anemi ve nötropeni de saptanır<sup>141</sup>. Hastalarda malignensi riski artmıştır. Lenfoma sıklığı bu hastalarda artmıştır. Primer karaciğer, duodenum, cilt karsinomu yanısıra virulan viral hepatitler görülebilir. Cilt karsinomları cildin hipopigmentasyonu ile ilişkili olabilir. hipopigmentasyonu ile özellikle Bazı hastalarda aganlionik megakolon yanısıra nöronal displazi, megacolon, ve malabsorbsiyon bulguları bulunabilir.

### Kaynaklar

1. Shoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet* 1996;348:1283.
2. 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.
3. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, et al: Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. 1988. *Neurology* 1998;51:1525-1533.. Chinnery PF, Turnbull DM: Mitochondrial DNA mutations in the pathogenesis of human disease. *Mol Med Today* 2000;6: 425.
5. Elson JL, Samuels DC, Turnbull DM, Chinnery PF: Random intracellular drift explains the clonal expansion of mitochondrial DNA mutations with age. *Am J Hum Genet* 2001;68:802.
6. 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.
7. De Coo IF, Gussinklo T, Arts PJ, et al: A PCR test for progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome on DNA from blood samples. *J Neurol Sci* 1997;149:37.
8. Chu BC, Terae S, Takahashi C, et al: MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiology* 1999;41:759.
9. Harvey JN, Barnett D: Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 97.
10. Tanji K, DiMauro S, Bonilla E: Disconnection of cerebellar Purkinje cells in Kearns-Sayre syndrome. *J Neurol Sci* 1999;166: 64.

11. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMaura S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481.
12. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9:4.
13. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992;31:391.
14. Gilchrist JM, Sikirica M, Stopa E, et al. Adult onset MELAS. Evidence for involvement of neurons as well as cerebral vasculature in stroke-like episodes. *Stroke* 1998;27:1420.
15. Mizukami K, Sasaki M, Suzuki T, et al. Central nervous system changes in mitochondrial encephalomyopathy: light and electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;83:449-452. *Neuroradiology* 1990;32:77.
16. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226.
17. Yoneda M, Maeda M, Kimura H, et al. Vasogenic edema on MELAS: A serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* 1999;53:2182.
18. Schlaug G, Siewert B, Benfield A, et al. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology* 1997;49:113.
19. Kamada K, Takeuchi F, Houkin K, et al. Reversible brain dysfunction in MELAS: MEG, and H MRS analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:675.
20. Castillo M, Kwok L, Green C, et al. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *ANJR Am J Neuroradiol.* 1995;16:233.
21. Goto Y-i, Tsugane K, Tanabe Y, et al. A new point mutation at nucleotide pair 3291 of the mitochondrial tRNA-Leu (UUR) gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202:1624.
22. Goto Y-i, Nonaka I, Horai S. A new mutation in the tRNA-Leu (UUR) gene associated with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Biochim Biophys Acta* 1991;1097:238.
23. Sato W, Hayasaka K, Shoji Y et al. A mitochondrial tRNA-Leu(UUR) mutation at 3256 associated with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like symptoms. *Biochem Mol Biol Int* 1994;33:1055.
24. Morten JK, Cooper JM, Brown GK, et al. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Molec Genet* 1993;2:2081.



25. Koo B, Becker LE, Chuang S, et al. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): clinical, radiological, pathological, and genetic observations. *Ann Neurol*. 1993;34:25.
26. Pavlakis SG, Kingsley PB, Kaplan Gp, et al. Magnetic rezonance spectroscopy. Use in monitoring MELAS treatment. *Arch Neurol* 1998;55:849.
27. Penisson-Besnier I, Reynier P, Asfar P, et al. Recurrent brain hematomas in MELAS associated with an ND5 gene mitochondrila mutation. *Neurology* 2000;55:317.
28. Hill D, Wintersgill S, Stott L, et al. Cochlear implantation in a profoundly deaf patient with MELAS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:278-283. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992;2:125.
30. Klopstock T, May A, Seibel P, et al. Mitochondrial DNA in migraine with aura. *Neurology* 1996;46:1735.
31. Thomeer EC, Verhoeven WM, van de Vlasakker CJ, Klompenhouwer JL. Psychiatric symptoms in MELAS; a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:692.
32. Suzuki T, Koizumi J, Shiraishi H, et al. Mitochondrial encephalopathy (MELAS) with mental disorder CT, MRI and SPECT findings. *Neuroradiology* 1990;32:74.
33. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al: A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979;95:976.
34. Rotig A, Cormier V, Blanche S, et al: Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. *J Clin Invest* 1990;86:1601.
35. Rotig A, Cormier V, Koll F, et al: Site-specific deletions of the mitochondrial genome in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Genomics* 1991;10:502.
36. Cormier V, Rotig A, Quartino AR, et al: Widespread multi-tissue deletions of the mitochondrial genome in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *J Pediatr* 1990;117:599.
37. Blaw ME, Mize CE: Juvenile Pearson syndrome. *J Child Neurol* 1990;5:187.
38. Muraki K, Nishimura S, Goto Y, et al: The association between haematological manifestation and mtDNA deletions in Pearson syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:697.
39. Stoddard RA, McCurnin DC, Shultenover SJ, et al: Syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction presenting in the neonate. *J Pediatr* 1981;99:259.
40. Superti-Furga A, Schoenle E, Tuchschnid P, et al: Pearson bone marrow-pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria

- and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Eur J Pediatr* 1993;152:44.
41. Gibson KM, Bennett MJ, Mize CE, et al: 3-Methylglutaconic aciduria associated with Pearson syndrome and respiratory chain defects. *J Pediatr* 1992;121:940.
  42. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, et al. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? Light- and electron-microscopic studies of two cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 1980;47:117.
  43. Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC, et al. Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. *Ann. Neurol* 1985; 17:228.
  44. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA-lys mutation. *Cell* 1990; 61: 931.
  45. Shoffner JM, Wallace DC. Mitochondrial genetics: principles and practice. (Editorial) *Am. J. Hum. Genet.* 51: 1179-1186, 1992.
  46. Matsuoka T, Goto Y, Yoneda M, et al. Muscle histopathology in myoclonus epilepsy with ragged-red fibers (MERRF). *J. Neurol. Sci.* 1991;106: 193.
  47. Lertrit P, Noer AS, Byrne E, et al. Tissue segregation of a heteroplasmic mtDNA mutation in MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) encephalomyopathy. *Hum. Genet.* 1992;90: 251.
  48. Kerrison JB, Biousse V, Newman NJ. Retinopathy of NARP syndrome. *Arch. Ophthalmol.*2000;118: 298.
  49. Holt IJ, Harding AE, Petty RKH, et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am. J. Hum. Genet* 1990;46:428.
  50. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, et al. Mitochondrial myopathies. *J inherit Metab. Disor.* 1987;10:113.
  51. DiMauro S, Moraes T. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurology* 1993;50:1197.
  52. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1951;14:216.
  53. Gilbert EF, Arya S, Chun R. Leigh's necrotizing encephalopathy with pyruvate carboxylase deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107:162.
  54. Fujii T, Ito M, Okuno T et al. Complex I (reduced nicotinamide-adenine dinucleotide-coenzyme Q reductase) deficiency in two patients with probable Leigh syndrome. *J Pediatr* 1990;116:84.
  55. Van Erven PM, Cillessen JP, Eekhoff EM, et al. Leigh syndrome, a mitochondrial encephalopathy. a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1987;89:217.

56. de Sury R, Martinez P, Procaccio V, et al. Genomic structure of the human NDUFS8 gene coding for the iron-sulfur TYKY subunit of the mitochondrial NADH:ubiquinone oxidoreductase. *Gene* 1998;215: 1.
57. Dunbar DR, Shibasaki Y, Dobbie L, et al. In situ hybridisation mapping of genomic clones for five human respiratory chain complex I genes. *Cytogenet. Cell Genet.* 1997;78: 21.
58. Smeitink J, van den Heuvel L. Human mitochondrial complex I in health and disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1999;64:1505.
59. Emahazion T, Brookes A J. Mapping of the NDUFA2, NDUFA6, NDUFA7, NDUFB8, and NDUFS8 electron transport chain genes by intron based radiation hybrid mapping. *Cytogenet. Cell Genet.* 1998;82: 114.
60. Loeffen J, Smeitink J, Triepels R, et al. The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1998;63: 1598.
61. Hyslop SJ, Duncan AMV, Pitkanen S, et al. Assignment of the PSST subunit gene of human mitochondrial complex I to chromosome 19p13. *Genomics* 1996;37: 375.
62. Benit P, Chretien D, Kadhon N, et al. Large-scale deletion and point mutations of the nuclear NDUFV1 and NDUFS1 genes in mitochondrial complex I deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68: 1344.
63. Spencer SR, Taylor JB, Cowell IG, et al. The human mitochondrial NADH: ubiquinone oxidoreductase 51-kDa subunit maps adjacent to the glutathione S-transferase Pi-1 gene on chromosome 11q13. *Genomics* 1992;14: 1116.
64. Ali ST, Duncan AMV, Schappert K, et al. Chromosomal localization of the human gene encoding the 51-kDa subunit of mitochondrial complex I (NDUFV1) to 11q13. *Genomics* 1993;18: 435.
65. Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nature Genet.* 2001;27: 117.
66. Maesaka H, Komiya K, Misugi K, et al. Hyperalaninemia, hyperpyruvicemia and lactic acidosis due to pyruvate carboxylase deficiency of the liver; treatment with thiamine and lipoic acid. *Europ. J. Pediat.* 1976;122: 159.
67. Gilbert EF, Arya S, Chun R. Leigh's necrotizing encephalopathy with pyruvate carboxylase deficiency. *Arch. Path. Lab. Med.* 1983;107: 162.
68. Brown RM, Dahl HHM, Brown GK. X-chromosome localization of the functional gene for the E1-alpha subunit of the human pyruvate dehydrogenase complex. *Genomics* 1989;4: 174.
69. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Pequignot E, Munnich A, Rötig A. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet.* 1995;11:144.

70. Fujii T, Hattori H, Higuchi Y, et al. Phenotypic differences between T-C and T-G mutations at nt 8993 of mitochondrial DNA in Leigh syndrome. *Pediat. Neurol.* 1998;18: 275.
71. Scherer SW, Otulakowski G, Robinson BH, et al. Localization of the human dihydrolipoamide dehydrogenase gene (DLD) to 7q31-q32. *Cytogenet. Cell Genet.* 1991;56: 176.
72. Zhu Z, Yao J, Johns T, et al. SURF1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. *Nature Genet.* 1998;20: 337.
73. de Vries DD, van Engelen BGM, Gabreels FJM, et al. A second missense mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh's syndrome. *Ann. Neurol.* 1993;34: 410.
74. Dionisi-Vici C, Seneca S, Zeviani M, et al. Fulminant Leigh syndrome and sudden unexpected death in a family with the T9176C mutation of the mitochondrial ATPase 6 gene. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1998;21:2.
75. Makino M, Horai S, Goto Y, et al. Confirmation that a T-to-C mutation at 9176 in mitochondrial DNA is an additional candidate mutation for Leigh's syndrome. *Neuromusc. Dis.* 1998;8:149.
76. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994;44:721.
77. Hirano M, Garcia-de-Yebenes J, Jones AC, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome maps to chromosome 22q13.32-qter. *Am. J. Hum. Genet.* 1998;63: 526.
78. Vissing J, Ravn K, Danielsen ER, et al. Multiple mtDNA deletions with features of MNGIE. *Neurology* 2002;59: 926.
79. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283: 689.
80. Bardosi A, Creutzfeldt W, DiMauro S, et al. Myo-, neuro-, gastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome-C-oxidase: a new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropath.* 1987;74: 248.
81. Blake D, Lombes A, Minetti C, et al. MNGIE syndrome: report of 2 new patients. *Neurology* 1990;40:294.
82. Mann ES, Handler SP, Chung SM. Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as retinal vasculitis. *Arch. Ophthalmol.* 2000;118: 1587.
83. Huoponen K, Vilkkii J, Aula P, et al. A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.* 1991;48:1147.
84. Newman-Toker DE, Horton JC, Lessell S. Recurrent vision loss in leber hereditary optic neuropathy. *Arch. Ophthalmol.* 2003;232: 288.

85. Nikoskelainen E, Wanne O, Dahl M. Pre-excitation syndrome and Leber's hereditary optic neuroretinopathy. (Letter) *Lancet* 1985;1:696.
86. Ortiz RG, Newman NJ, Shoffner JM, et al. Variable retinal and neurologic manifestations in patients harboring the mitochondrial DNA 8993 mutation. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111:1525.
87. Funalot B, Reynier P, Vighetto A, et al. Malthiery, Y.; Mas, J.-L.: Leigh-like encephalopathy complicating Leber's hereditary optic neuropathy. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 374.
88. Jun AS, Brown MD, Wallace DC. A mitochondrial DNA mutation at np 14459 of the ND6 gene associated with maternally inherited Leber's hereditary optic neuropathy and dystonia. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1994;91: 6206.
89. Harding AE, Sweeney MG, Miller DH, et al. Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1992;115: 979.
90. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am. J. Ophthalmol.* 1991;111:750.
91. Gorospe JR, Naidu S, Johnson AB, et al. Molecular findings in symptomatic and pre-symptomatic Alexander disease patients. *Neurology* 2002;58:1494.
92. Sawaishi Y, Yano T, Takaku I, Takada G. Juvenile Alexander disease with a novel mutation in glial fibrillary acidic protein gene. *Neurology* 2002;58: 1541.
93. Namekawa M, Takiyama Y, Aoki Y, et al. Identification of GFAP gene mutation in hereditary adult-onset Alexander's disease. *Ann. Neurol.* 2002;52: 779.
94. Schuelke M, Smeitink J, Mariman E, et al. Mutant NDUFV1 subunit of mitochondrial complex I causes leukodystrophy and myoclonic epilepsy. *Nature Genet.* 1999;21:260.
95. Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease. *Nature Genet.* 2001;27: 117.
96. Iwaki T, Kume-Iwaki A, Leim RKH, et al. Alpha-B-crystallin is expressed in non-lenticular tissues and accumulates in Alexander's disease brain. *Cell* 1989;57:71.
97. Horn N, Tonnesen T, Tumer A. Menkes disease: an X linked neurological disorder of copper metabolism. *Brain- Pathol* 1992;2:351.
98. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, Mayne V, Cartwright E. Menkes's kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics.* 1972;50:188.
99. Vulpe C, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper transporting ATPase *Nature Genet* 1993;3:7-13 101.
100. Tonnesen T, Kleijer W, Horn N. Incidence of Menkes disease. *Hum Genet* 1991;86:408.

101. Daly W, Rabinovitch H. Urologic abnormalities in Menkes syndrome. *J Urol* 1981; 126:262.
102. Ichihashi K, Yano S, Kobayashi S. Serial imaging of Menkes disease. *Neuroradiology* 1990;31:56.
103. Geller TJ, Pan Y, Martin DS: Early neuroradiologic evidence of degeneration in Menkes' disease. *Pediatr Neurol* 1997;17:255.
104. Kim OH, Suh JH: Intracranial and extracranial MR angiography in Menkes disease. *Pediatr Radiol* 1997;27:782.
105. White S, Reese K, Sato S. Spectrum of EEG findings in Menkes disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;87:57.
106. Harding BN, Alsanjari N, Smith SJ, et al. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers' disease) presenting in young adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:320.
107. Narkewicz MR, Sokol RJ, Beckwith B, et al. Liver involvement in Alpers disease. *J Pediatr* 1991;119:260.
108. Barth PG, Scholte HR, Berden JA, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *Journal of the Neurological Sciences* 1983;62:327.
109. Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, et al. A novel X-linked gene, G4.5 is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996;12:385.
110. Hodgson S, Child A, Dyson M. Endocardial fibroelastosis: possible X linked inheritance. *J Med Genet* 1987;24:210.
111. Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991;119:738.
112. Ino T, Sherwood WG, Cutz E, et al. Dilated cardiomyopathy with neutropenia, short stature, and abnormal carnitine metabolism *Journal of Pediatrics* 1988;113:511.
113. Ostman-Smith I, Brown G, Johnson A, et al. Dilated cardiomyopathy due to type II X-linked 3-methylglutaconic aciduria: successful treatment with pantothenic acid. *Br Heart J* 1994;72:349.
114. . [www.umdj.org](http://www.umdj.org)
115. Elpeleg ON, Costeff H, Joseph A, et al. 3-Methylglutaconic aciduria in the Iraqi- Jewish 'optic atrophy plus' (Costeff) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36: 167-172.
116. Dubowitz V. *Muscle Disorders in Childhood*. Second edition. W.B. Saunders comp. 2000;Chp 5:247.

117. Wijburg FA, Barth PG, Ruitenbeek W, et al. Familial NADH:Q(1) oxidoreductase (complex I) deficiency: variable expression and possible treatment. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1989;12 (suppl. 2): 349.
118. Riggs JE, Schochet SS, Fakadej Avet al. Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinate-cytochrome-c-reductase activity. *Neurology* 1984; 34: 48.
119. Arpa J, Campos Y, Gutierrez-Molina M, et al. Benign mitochondrial myopathy with decreased succinate cytochrome C reductase activity. *Acta Neurol. Scand* 1994;90:281.
120. Brockmann K, Bjornstad A, Dechent P, et al. Succinate in dystrophic white matter: a proton magnetic resonance spectroscopy finding characteristic for complex II deficiency. *Ann. Neurol.* 2002; 52: 38.
121. Birch-Machin MA, Shepherd IM, Watmough NJ, et al. Fatal lactic acidosis in infancy with a defect of complex III of the respiratory chain. *Pediatr Res.* 1989;25:553.
122. Morgan-Hughes JA, Darveniza P, Kahn SN, et al. A mitochondrial myopathy characterized by a deficiency in reducible cytochrome b. *Brain.* 1977;100:617.
123. Hayes DJ, Lecky BR, Landon DN, et al. A mitochondrial myopathy. Biochemical studies revealing a deficiency in the cytochrome b-c1 complex (complex III) of the respiratory chain. *Brain.* 1984;107( Pt 4):1165.
124. Papadimitriou A, Neustein HB, Dimauro S, Stanton R, Bresolin N. Histiocytoid cardiomyopathy of infancy: deficiency of reducible cytochrome b in heart mitochondria. *Pediatr Res.* 1984;18:1023.
125. Pons R, De Vivo DC: Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995 ;10 Suppl 2:8.
126. Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, et al: Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2247.
127. Bonner CM, DeBrie KL, Hug G, et al: Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates. *J Pediatr* 1995;126:287.
128. Ramesh V, Gardner-Medwin D. Familial paroxysmal rhabdomyolysis: management of two cases of the non-exertional type. *Dev. Med. Child Neurol* 1992;34:73.
129. Bradley JL, Blake JC, Chamberlain S, et al. Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 275.
130. De Castro M, Garcia-Planells J, Monros E, et al. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet* 2000; 106:86.

131. Bidichandani SI, Garcia CA, Patel PI, et al. Very late-onset Friedreich ataxia despite large GAA triplet repeat expansions. *Arch Neurol.* 2000;57:246.
132. Delatycki MB, Knight M, Koenig M, et al. G130V, a common FRDA point mutation, appears to have arisen from a common founder. *Hum Genet* 1999; 105:343.
133. Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, et al. Nihoyannopoulos P Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation* 2000;102:1276.
134. Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, et al. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell* 1998;93: 973.
135. Fontaine B, Davoine C.-S, Durr A, et al. A new locus for autosomal dominant pure spastic paraplegia, on chromosome 2q24-q34. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66:702.
136. Sulisalo T, Sistonen P, Hastbacka J, et al. Cartilage-hair hypoplasia gene assigned to chromosome 9 by linkage analysis. *Nature Genet.* 1993;3:338.
137. Ridanpaa M, van Eenennaam H, Pelin K, et al. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell* 2001;104: 195.
138. Ridanpaa M, Sistonen P, Rockas S. Worldwide mutation spectrum in cartilage-hair hypoplasia: ancient founder origin of the major 70A-G mutation of the ntranslated RMRP. *Europ. J. Hum. Genet.* 2002;10:439.
139. Glass RBJ, Tift C J. Radiologic changes in infancy in McKusick cartilage hair hypoplasia. *Am. J. Med. Genet.* 1999;86:312.
140. Polmar SH, Pierce GF. Cartilage hair hypoplasia: immunological aspects and their clinical implications. *Clin. Immun. Immunopath.* 1986;40: 87.
141. Makitie O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients. *J. Med. Genet.* 1992;29: 652.

**Yazışma Adresi:**

Uzm.Dr. Filiz KOÇ  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
01330 Balcalı, ADANA  
Tel: 0 322 3386060/3206  
Email:zaferkoc@superonline.com  
Fax: 0 322 3386290