

Mitofusin 2 Gen Mutasyonu Olan Hastanın Solunum Sıkıntısı ile İlişkili Yoğun Bakım Takip ve Tedavisi

Yasin Turan¹ , Başak Bayrak¹ , Faruk Şeker¹ , Yasemin Tekdöş Şeker¹ , Güray Demir¹ 

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Özet

Mitofusin-2 (MFN2) geni mitokondriyal füzyon, hücresel enerji dengesi ve nöronal fonksiyonlarda önemli rol oynar. MFN2 mutasyonları; herediter motor ve duysal nöropati, lipomatozis ve trunkal obezite ile ilişkilidir. Bu anatomik değişiklikler yoğun bakım hastalarında havayolu yönetimi ve mekanik ventilasyondan ayırma süreçlerini zorlaştırabilir. Bu olgu, solunum sıkıntısı ile hastanemiz acil servisine başvuran MFN2 gen mutasyonu olan hastanın yoğun bakım takip ve tedavi sürecini içermektedir. Hastanın fizik muayenesinde belirgin trunkal obezite ile boyun ve sırt bölgesinde yaygın lipomatöz kitleler saptandı. Arteriyel kan gazında yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve belirgin hiperlaktatemi mevcuttu. Pnömoni ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta başlangıçta non-invaziv mekanik ventilasyon ile izlendi; ancak solunum yetmezliğinin ilerlemesi üzerine entübe edildi. Hastanın öyküsünde MFN2 gen mutasyonuna bağlı servikal ve torasik lipomatozis tanısı bulunmaktaydı. Yoğun bakım sürecinde tekrarlayan başarısız ekstübasyon ve weaning denemeleri yaşandı. Boyun anatomisinin belirgin şekilde bozulmuş olması nedeniyle perkütan trakeostomi uygun görülmedi ve cerrahi trakeostomi açıldı. Hasta, takip ve tedavisinin ardından bilinci açık ve hemodinamisi stabil şekilde ev tipi ventilatör desteği ile palyatif bakım servisine devredildi. MFN2 mutasyonuna bağlı lipomatozis ve trunkal obezite, zor havayolu ve başarısız weaning için önemli risk faktörleridir.

Anahtar Kelimeler: Mitofusin-2, solunum sıkıntısı, yoğun bakım

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Güray Demir

Adres: T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye.
E-posta: guraydemir@hotmail.com

Abstract

Intensive Care Monitoring and Treatment Associated with Respiratory Distress in a Patient with Mitofusin 2 Gene Mutation

The mitofusin-2 (MFN2) gene is critical for mitochondrial fusion, cellular energy balance and neuronal function. Mutations in MFN2 are associated with hereditary motor and sensory neuropathy, lipomatosis and truncal obesity. These anatomical changes may complicate airway management and weaning from mechanical ventilation in intensive care patients. This case report presents the intensive care management of a patient with an MFN2 gene mutation who presented to our emergency department with respiratory distress. Physical examination revealed marked truncal obesity and diffuse lipomatous masses in the neck and back regions. Arterial blood gas analysis revealed high anion gap metabolic acidosis and marked hyperlactatemia. The patient was admitted to the ICU with a presumptive diagnosis of pneumonia. Initial management involved non-invasive mechanical ventilation, but intubation was performed owing to clinical deterioration and progressive respiratory failure. The patient's medical history included a diagnosis of cervical and thoracic lipomatosis secondary to an MFN2 gene mutation. The intensive care course was complicated by recurrent failed extubation and weaning attempts. Due to the marked distortion of the neck anatomy, percutaneous tracheostomy was deemed unsuitable, and a surgical tracheostomy was performed. Following the course of management, the patient was transferred to the palliative care unit on home mechanical ventilation, conscious and hemodynamically stable. Lipomatosis and truncal obesity secondary to MFN2 mutations are significant risk factors for a difficult airway and weaning failure.

Keywords: Mitofusin-2, respiratory distress, intensive care

Giriş

Mitofusin 2 (MFN2) geni, mitokondri dış membranında bulunan ve mitokondriyal füzyon süreçlerini düzenleyen bir GTPaz enzimini kodlar. Temel işlevi, hücre içindeki mitokondrilerin bir araya gelip birleşmesini ve enerji üretiminin dengeli biçimde sürdürülebilmesi için mitokondrilerin şekil ve sayılarının düzenlenmesini sağlamaktır. MFN2, mitokondri ile endoplazmik retikulum arasında bağlantı kurarak kalsiyum transferi gibi önemli hücrel sinyallerin iletilmesine yardımcı olur. Sinir hücrelerinde mitokondrilerin akson boyunca taşınmasını ve gerektiğinde otofaji yoluyla parçalanmasını destekler. MFN2 genindeki mutasyonlar özellikle sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilidir; kas güçsüzlüğü, duysal kayıplar, denge bozuklukları ve reflekslerde azalma başlıca semptomlarıdır [1]. Ayrıca hastada saptanan MFN2 mutasyonuna bağlı p.Arg707Trp varyantının varlığı, yağ depolanması ve çoğunlukla üst vücut bölgesinde anormal yağ birikimi ile ilişkilendirilmiştir [2-5]. Bu olgu sunumunda, MFN2 genindeki mutasyonla ilişkili lipomatozis ve trunkal obezite varlığının yoğun bakım takibi sırasında yol açtığı zor havayolu ve weaning süreçleri tartışılmıştır.

Olgu

Otuz beş yaşında kadın hasta, solunum sıkıntısı nedeniyle acil servise başvurdu. Acil serviste yapılan ilk değerlendirmesinde dispneikti, solunum sesleri azalmıştı; akciğerlerinde dinlemekle yaygın ral ve ronküs mevcuttu. İncelemede trunkal obezite ile boyun ve sırt bölgesinde lipomatöz kitleler gözlemlendi. Vital bulguları: tansiyon arteriyel 110/70 mmHg, ateş 36,5 °C, nazal oksijen 6 L/dk altında saturasyon %90, kalp tepe atımı 84/dk. Posteroanterior akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonlar saptandı (Resim 1).



Resim 1. Posteroanterior akciğer grafisi

Hastanın öyküsünde 1-2 aylıkken dakriyosistorinostomi operasyonu geçirdiği; 2 yaşından sonra ortaya çıkan trunkal obezitesi ile 7-8 yaşlarında belirginleşen gövde, boyun ve sırttaki lipomatöz kitleleri nedeniyle yapılan gen analizinde MFN2 geni ile ilişkili servikal ve torasik lipomatozis tanısı aldığı öğrenildi. On yaşındayken kolesistektomi yapılmış; aynı yaşta sağ ayak 2. ve 3. parmakları arasında sıvı birikimine bağlı gelişen kemik kisti nedeniyle cerrahi müdahale uygulanmıştı. Bugüne dek yaklaşık 10 kez vücudunun belirli bölgelerinden patolojik yağ dokusunun cerrahi olarak çıkarılması işlemi gerçekleştirilmişti. İki yaşından itibaren büyüme hormonu eksikliği nedeniyle takip edilen hastaya, 11 yaşında oral glukoz tolerans testi sonucunda insülin direnci saptanması üzerine metformin başlanmıştı.

Arteriyel kan gazı incelemesinde pH 7,3, PaCO₂ 17,3 mmHg, PaO₂ 71 mmHg, SpO₂ %92, HCO₃ 8,3 mmol/L, baz açığı -15,8 mmol/L ve laktat 17,01 mmol/L olarak saptandı (Tablo 1). Artmış anyon açıklı metabolik asidoz ve hiperlaktatemi bulunan hasta, derin solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı doğduğundan pnömoni ön tanısı ile yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Yoğun bakım ünitesinde aralıklı non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteğiyle takip edilen hastaya antibiyoterapi olarak seftriakson ve klaritromisin başlandı. Yatışının 72. saatinde solunum sıkıntısının artması ve hipokseminin derinleşmesi üzerine orotrakeal entübe edildi.

Tablo 1. Hastanın yatışın 1. ve 72. saatindeki arteriyel kan gazı değerleri

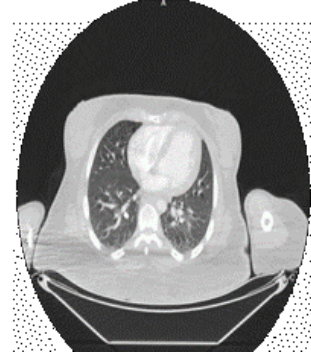
Tetkik	Yatışın 1. saati	Yatışın 72. saati
pH	7,3	7,35
PaO ₂	71 mmHg	64,7 mmHg
PaCO ₂	17,3 mmHg	57,3 mmHg
SpO ₂	%92	%88
HCO ₃	8,3 mmol/L	31,3 mmol/L
Baz açığı (BE)	-15,8 mmol/L	4,5 mmol/L
Laktat	17,01 mmol/L	2,97 mmol/L

Yatışının 13. gününde ekstübe edilen hastaya aralıklı NIMV desteği başlandı. Ancak artan solunum sıkıntısı ve derinleşen hipoksemi nedeniyle 14. günde tekrar orotrakeal entübe edildi. Aynı gün içerisinde generalize tonik-klonik nöbet geçirmesi üzerine iki kez 3 mg intravenöz midazolam ve 500 mg intravenöz levetirasetam uygulandı. Nöbetleri azalan ancak aralıklı devam eden hastaya sodyum tiyopental infüzyonu başlandı ve nöroloji kliniğine konsülte edildi. Nöroloji kliniğinin önerisiyle tedaviye 3x1000 mg levetirasetam (Keppra, UCB Pharma, Brüksel, Belçika) eklendi.

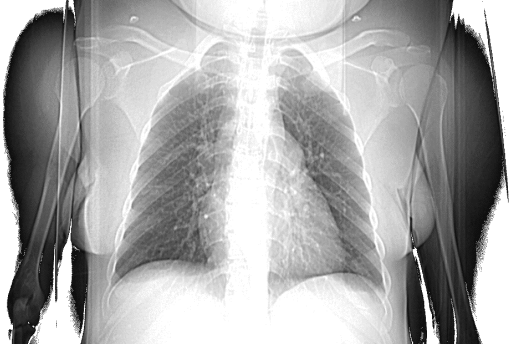
Yatışının 16. gününde ayak parmaklarında yama tarzında siyanoze alanlar gözlemlendi; dolaşım bozukluğu düşünülen hasta kalp ve damar cerrahisi kliniğine konsülte edildi ve öneri doğrultusunda iloprost başlandı. Eş zamanlı Doppler ultrasonografi yapıldı; kalp ve damar cerrahisi kliniğinin önerisiyle sağ ayak baş parmağı ile sol ayak parmaklarının ikisi ortopedi kliniği tarafından ampute edildi. Yatışının 26. gününde tekrar ekstübe edilen hasta, desatürasyon gelişmesi nedeniyle yeniden orotrakeal entübe edildi. Tekrarlayan başarısız weaning süreçleri sonrasında baş-boyun cerrahisi ile birlikte değerlendirilerek cerrahi riskler göz önüne alındı ve cerrahi trakeostomi açıldı. Sonraki süreçte sedasyonu kesilen ve ev tipi ventilatöre alınan hasta, yatışının 42. gününde bilinci açık ve hemodinamisi stabil şekilde palyatif bakım servisine devredildi.

Tartışma

Hastanın önceden yapılmış genetik incelemesinde MFN2 gen mutasyonuna bağlı p.Arg707Trp varyantı ile ilişkili trunkal obezite ile servikal ve torasik lipomatöz lezyonların bulunması, boyun ve toraks anatomisini olumsuz yönde etkilemektedir (Resim 2-4). Bu nedenle weaning süreçleri dikkatli biçimde yönetilmeye çalışılsa da başarısızlıklar yaşanabilmektedir.

**Resim 2.** Toraks bilgisayarlı tomografi görüntüsü**Resim 3.** Toraks bilgisayarlı tomografi, koronal görüntü

Öte yandan hastanın boyun anatomisinin normalden belirgin şekilde farklı olması, perkütan trakeostomi girişimini neredeyse uygulanamaz hale getirmektedir. Bu hastalarda cerrahi trakeostomi, mekanik ventilasyondan ayrılabilmek için tek seçenek olarak görünmektedir.



Resim 4. Scout görüntü

Bu olgu sunumunda, benzer hastaların yoğun bakım sürecinde karşılaşılabilecek güçlükler paylaşılmıştır.

Sonuç

MFN2 gen mutasyonuna bağlı gelişen lipomatozis ve trunkal obezite, yoğun bakım hastalarında havayolu yönetimi ve mekanik ventilasyondan ayırma süreçlerini belirgin şekilde zorlaştırmaktadır. Ayrıca eşlik edebilecek nörolojik ve vasküler komplikasyonlar nedeniyle multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır. Nadir görülen bu genetik hastalıklara sahip bireylerde yoğun bakım sürecinin bireyselleştirilmiş şekilde yönetilmesi, hasta güvenliği ve klinik sonuçlar açısından kritik rol oynamaktadır.

Teşekkür ve Fon Bilgilendirmesi

Bu araştırma; kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir fon sağlayan kuruluştan özel bir hibe almamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan eder.

Yazar Katkıları

Planlama, veri toplama, veri analizi, yorumların yazımı ve düzeltmeler: YT, BB, FŞ, YTS, GD.

Etik ve Katılım Onamı

Bu çalışma etik standartlara uygun olarak yürütülmüş olup hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Kaynaklar

1. Züchner S. MFN2 hereditary motor and sensory neuropathy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005 Feb 18 [updated 2025 Mar 27; cited 2026 Jan 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1511/>
2. National Center for Biotechnology Information. ClinVar [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2026 Jan 21]. Accession No. VCV000002280.77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000002280.77>
3. Bach D, Naon D, Pich S, Soriano FX, Vega N, Rieusset J, et al. Expression of Mfn2, the Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A gene, in human skeletal muscle: effects of type 2 diabetes, obesity, weight loss, and the regulatory role of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. Diabetes. 2005;54(9):2685-93.
4. Capel E, Vatie C, Cervera P, Stojkovic T, Disse E, Cottureau AS, et al. MFN2-associated lipomatosis: clinical spectrum and impact on adipose tissue. J Clin Lipidol. 2018;12(6):1420-35.
5. Rocha N, Bulger DA, Frontini A, Titheradge H, Gribsholt SB, Knox R, et al. Human biallelic MFN2 mutations induce mitochondrial dysfunction, upper body adipose hyperplasia, and suppression of leptin expression. eLife. 2017;6:e23813.