

# BİR OLGU NEDENİ İLE PROGRESSİF EKSTERNAL OFTALMOPELJİ VE MİTOKONDRIAL MİYOPATİLER\*

Hatice MAVİOĞLU\*, Türe TUNÇBAY\*\*, Hayri OKUMUŞ\*\*\*

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı\*  
Emekli Öğretim Üyesi\*\*  
Denizli SSK Hastanesi, Nöroloji kliniği\*\*\*

## ÖZET

*Progressif eksternal oftalmopleji(PEO), klinik olarak tanımlanmış bir sendromdur. Farklı etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Tanımlanmasından bu yana nedenleri, patogenezi, sınıflaması ve terminolojisi ile ilgili tartışmalar süregelmektedir. Moleküler genetiğin gelişi, bu konudaki bilgi birikimine önemli katkılarda bulunmuştur. Ancak bugün bile görüş birliği sağlanamamıştır.*

*Bu yazıda, yakınmaları ilk kez 25 yaşlarında başlayan, progressif eksternal oftalmopleji, taraf güçsüzlüğü ve endokrin bozukluk saptanan 43 yaşında bir kadın olgu sunulmuştur. Kas biopsisinde, ragged red fibriller ve anormal mitokondriler görülmüştür. Ender görülen bir sendrom olması nedeni ile konu bir kez daha gözden geçirilmiş ve özellikle patogenezi ve sınıflamaya yönelik yeni yaklaşımlara değinilmiştir.*

*Anahtar sözcükler: Progressif eksternal oftalmopleji, mitokondrial miyopati*

## SUMMARY

*Progressive external ophthalmoplegia(PEO) is a clinically described syndrome. It may appear due to different etiologies. Arguments about its pathogenesis, classification and terminology still exist. Since its first description, improvement in the molecular genetics has contributed a great deal to the subject. However, the arguments have not ended yet.*

*In this report, 43 years old female patient with progressive external ophthalmoplegia, extremity weakness and endocrinologic abnormality is presented. The patient's complaints had begun in her mid-twenties. The muscle biopsy has revealed ragged red fibers and abnormal mitochondria. As the syndrome is quite rare the subject is reviewed and pathogenesis and classification are discussed.*

*Key words: Progressive external ophthalmoplegia, mitochondrial myopathy*

“Progressif eksternal oftalmopleji (PEO)” klinik özelliklere göre tanımlanmış bir sendromdur. Bu sendrom genel olarak şu özellikleri taşımaktadır:

- Progressif ptoz ve gözlerde immobilité vardır,
- Olay bilateraldir,
- Birden fazla sinirin innervasyon alanına giren kaslarda tutulum vardır,
- Pupil korunmuştur,
- Progressyon yılları bulacak şekilde yavaştır,

f- Remisyon-eksaserebasyon yoktur,

g- Spesifik bir hastalığa ait bulgu yoktur. Spesifik hastalık tanımı ile, tiroide ait hastalık, miyotonik musküler distrofi, miyastenia gravis gibi eksternal oftalmoplejiye neden olabilecek diğer hastalıklar belirtilmektedir ve son üç kriter bu hastalıkları dışlamaya yöneliktir (1).

Mitokondrial miyopatiler, kas biyopsisinde strüktürel mitokondrial anormalliklerin saptandığı, klinik ve biyokimyasal olarak heterojen bir

\*Bu bildiri 1993 XXIX. İstanbul Nöroloji kongresinde sunulmuştur.

grup hastalıktır (2). Mitokondrial miyopatinin morfolojik özelliği, modifiye trichrome boyası ile, enzim histokimyasal yöntemlerle periferik ve intermiyofibriler anormal mitokondri akümülasyonunu içeren parçalanmış kırmızı lifler-Ragged Red Fibers (RRF)'in görülmesidir (3). Bu değişiklikler ilk kez 1962'de Luft ve ark.(4) tarafından ötiroid hipermetabolizma saptanan 35 yaşında bir kadın hastada bildirilmiştir. Daha sonraları PEO ile birlikteliği oldukça sık gözlenmiştir (5). Aynı dönemlerde oftalmopleji olmayan ancak proksimal miyopati ve ekzersiz intoleransı bulunan bazı hastalarda (6,7), daha yakın zamanlarda ön planda SSS tutuluşu olan olgularda da (2,8,9), mitokondrial miyopatinin histolojik bulguları bildirilmiştir. Nadiren hemopoetik sistem (10), endokrin sistem (11), karaciğer (12), kalb (13), böbrek (8) ve gözler (14) gibi diğer organ tutuluşları gözlenmiştir.

### OLGU

Olgu 43 yaşında kadın hasta. İlk kez 25 yaşlarında sol göz kapağında, 3 yıl öncede sağ göz kapağında düşüklük başlamış ve yavaşça ilerlemiş. Çift görme yakınması yok ve hasta ve yakınları gözlerin hareketsizliğinin farkında değiller. Alevlenme, düzelme tanımlanmıyor. Ayrıca son yıllarda genel bir halsizlik, çarpıntı ve aşırı kilo kaybı öyküsü var. 7-8 yıl önce hipertiroidi tanısı almış ve buna yönelik sağaltım görüyor. Sekonder infertilite öyküsü veriyor. Tek çocuk, ailede benzer hastalık, anne-baba

akrabalığı yok. Fizik bakıda; boy 150 cm, kilo 38 kg, kaşektik yapıda. Tansiyon arterial normal, nabız 110/dk. Diğer sistem bakıları olağan. Nörolojik bakıda; bilateral total oftalmopleji, boynun lateral ve öne fleksiyonunda, masseter kaslarda, ekstremitelerin proksimal bölümlerinde ılımlı güçsüzlük saptandı. Refleks anormalliği, patolojik refleks, duyu kusuru, serebellar bulgu ve başka kranial sinir tutuluşu gözlenmedi. Rutin biokimya testleri, hemogram, rutin idrar bakısı, kreatinin fosfokinaz, laktik dehidrogenaz, glikoz tolerans testi, parathormon, prolaktin, FSH, LH, kortizol, T3 düzeyleri normal bulundu. T4 yüksek, TSH sifıra yakındı. Kan laktik asit düzeyi\* DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Metabolizma laboratuvarında bakılmıştır. hafif yüksek saptandı. EKG ve ekokardiografi yapıldı, ileti bloğu ya da başka bir kardiyak patolojiye rastlanmadı. EEG normal, kısa kognitif muayene: 28/63, WAIS-IQ: 69 (debil) bulundu. KBB bakısında ve odimetri de patoloji ve göz bakısında retinitis pigmentoza saptanmadı. EMG'de miyopatik MÜPler gözlemlendi, motor ve duysal sinir iletileri normal bulundu. Tiroid sintigrafisi ve ultrasonografisi ile diffüz hiperplazi görüldü. Edrophonium testinden negatif yanıt alındı. Hasta lomber ponksiyona izin vermediği için BOS incelemesi yapılamadı. Kranial MRG normal bulundu.

\*DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Metabolizma laboratuvarında bakıldı.

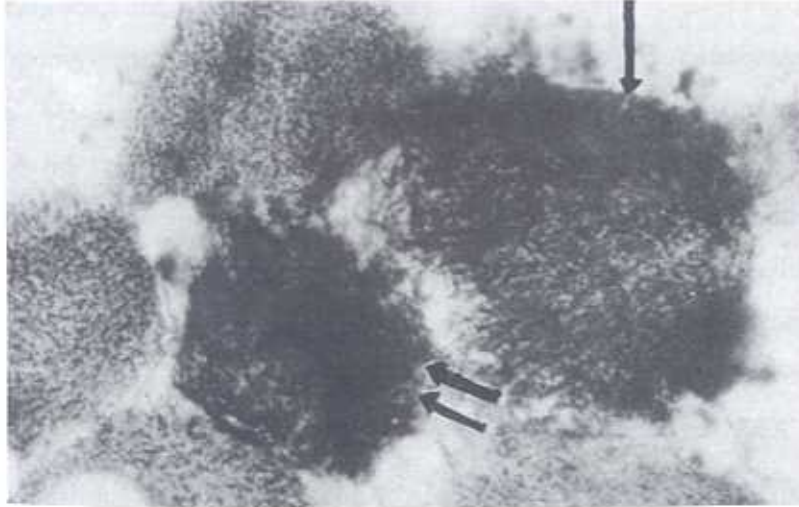


Deltoid kastan yapılan biyopside\*\*; hematoxilen eosin ile boyanan preparatlarda enine kesitlerde kas lif çaplarının birbirine eşit olmadığı, bazı liflerin atrofik, bazılarının ise hipertrofik olduğu görüldü. Lif içinde santral nukleuslar ve yer yer minimal hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Ayrıca parçalanmış kırmızı lifler (RRF) ve sarkoplazmik cisim bulundu. Van Gieson, Trichrome, modifiye Trichrome, PAS, kollagen doku boyalarında da RRF'ler görüldü. Histokimyasal yöntemlerden, Suksinikde - hidrogenaz çalışmasında mitokondrielerin özellikle kas liflerinin çevrelerinde, subsarkolemmal bölgede yoğunluk gösterdiği ve bazı liflerin içinde mitokondri yığılımı bulunduğu gözlemlendi (Şekil 1). Trichrome çalışmasında liflerin mozaik biçiminde dağıldığı ve RRF'ler bulunduğu dikkati çekti.

### TARTIŞMA

Yakınmaları yaklaşık 25 yaşlarında başlayan ve yavaş progressif seyirli progressif eksternal

oftalmoplejisi, boyun ve ekstremitelerin proksimal kaslarında ılımlı güçsüzlüğü, IQ düşüklüğü ve hipertiroidi şeklinde endokrinolojik bozukluğu olan 45 yaşındaki kadın hastada, ön tanıda Kern-Sayre sendromu ve diğer mitokondrial miyopatiler, okülofaringeal distrofi, tiroid oftalmopatisi, miyastenia gravis düşünüldü. Klinik tabloda alevlenme ve günlük dalgalanmaların olmaması, negatif Edrophonium testi ve EMG ile miyastenia gravis; başlangıç yaşının daha erken olması, faringeal tutulum olmaması, dominant geçiş gösteren bir kalıtsal patternin olmaması ve kas biopsisi ile okülofaringeal distrofi; ekzoftalminin bulunmaması, oftalmoplejinin simetrik olması ve kas biopsisi ile hipertiroidiye bağlı oftalmoplejiden uzaklaşılması. Kas biopsisinde RRF ve anormal mitokondrial yığılımların saptanması sonucu, bu patolojik görüntüyü veren hastalıklar araştırıldı ve yeni yaklaşımlar gözden geçirildi.



Şekil 1: Enine kesitlerde özellikle subsarkolemmal bölgede toplanmış anormal mitokondri yığılımı, SDHX440 (ok).

\*\*EÜTF Nöroloji ABD kas patolojisi laboratuvarında bakılmıştır.

Rowland ve ark. (14) ve bazı başka yazarlar (8,15,16) bu tip hastalıkları KSS (Kearns-Sayre Sendromu), MELAS (Mitokondrial Ensefalomiyopati, Laktik asidozis, Strok benzeri epizodlar), MERRF (Miyoklonik Epilepsi, Ragged Red Fibers) gibi birtakım spesifik sendromlar şeklinde sınıflamaya eğilimlidirler. Rowland ve ark.(17) bu hastalıkları özel sendromlar şeklinde ayırmayı 4 gerekçeye dayandırmaktadırlar. Farklı klinik yansımalar, familial geçiş farklılıkları, mtDNA'daki histolojik anormalliğin ve postmortem histopatolojik bulguların birbirinden ayrıcalık göstermesi. Hastamız için ön tanılardan biri KSS idi. Ancak, Rowland ve ark.(17) KSS'nun çok üniform bir klinik tabloya sahip olduğunu ileri sürmekte ve KSS tanısı için 3 kesin kriter belirlemektedir. Bunlar;

1-Başlangıç yaşının 20 yaş altında olması,

2- PEO bulunması,

3- Retinitis pigmentozanın bulunmasıdır. Bu temel kriterlere ek olarak kalb bloğu, BOS proteininin 100 mg/dl üstünde bulunması veya serebellar bulgu gibi diğer kriterlerden birinin de eşlik etmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Bizim hastamızın başlangıç yaşı yirmili yaşlara yakınsa da retinitis pigmentoza ve diğer minör bulguların bulunmaması ile KSS kriterlerine uymamaktadır. Rowland, klinisyenlere moleküler çalışmalar için vaka seçiminde yol gösterici olabileceği düşünülen, kliniko-antomik bazda bir PEO

sınıflaması yapmıştır (1). Olgumuz, bu klinik klasifikasyona göre oküler miyopatiler başlığı altında yer alan PEO+proksimal kas güçsüzlüğü alt grubuna uymaktadır.

Shapira ve ark.(1977), "mitokondrial ensefalopati" terimini kasda ve beyinde strüktürel ve/ veya fonksiyonel anormal mitokondri ile birlikte kompleks, multisistem hastalıkları tanımlamakta kullanmışlardır (13). Petty ve ark.(3) histolojik olarak miyopati saptanan 60 hastanın klinik bulgularını değerlendirmişler ve klinik bazda 3 temel gruba ayırmışlardır. 1-PEO+ekzersizle ortaya çıkan ya da şiddeti artan ekstremite güçsüzlüğü olanlar (%55), 2-Sadece ekstremite güçsüzlüğü olanlar (%18), 3- Ataksi, demans, sağırılık, istem dışı hareketler, nöbetler gibi SSS tutuluşunun daha ön planda bulunduğu olgular (%28). Bizim olgumuz 1.grub içinde yer almaktadır. Ancak bu 3 grup arasında yoğun içiçe geçmeler bulunduğu gözlenmiştir. Her üç grupta da pigmenter retinopati saptanmıştır. Bu olgularda klinik yansıma ile bulunan biyokimyasal defekt arasında herhangi bir bağ kurulamamıştır. Bu veriler sonucu Petty ve ark. yalnızca klinik özelliklere dayanarak mitokondrial miyopatilerin rasyonel klasifikasyonunun mümkün olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Klinik bazda yapılan sınıflamayı modası geçmiş olarak değerlendiren DiMauro ve ark. (18), genetik klasifikasyon zamanının geldiğine



inanmaktadırlar. Bu ekip, biokimyasal özelliklerine göre bir mitokondrial ensefalomyopati sınıflaması yapmıştır (18). Ayrıca, ayırıcı tanıda pratik bir yol gösterici olarak, kliniği, histopatolojiyi, biokimyasını, moleküler genetiği, kalıtım şeklini, laboratuvarı ve radyolojik görüntülemeyi içeren bir şema geliştirmişlerdir (Tablo I).

Her geçen gün yeni mitokondrial DNA mutasyonları tanımlanmaktadır. Henüz netleşmemiş olmakla birlikte son yıllarda Alzheimer (19) ve Parkinson hastalığı (20) gibi dejeneratif

hastalıklarda da mitokondrial DNA mutasyonu ve mitokondrial solunumsal zincir defektleri bildirilmektedir.

Sonuç olarak görülüyor ki, mitokondrial anomali saptanan ve çok geniş bir klinik yelpazeye sahip olan bu grup hastalıkların sınıflandırmasında hala bir fikir birliği yoktur. Bu günkü bilgilere göre en rasyonel yaklaşım DiMauro ve ark.'nın gibi görünmektedir. Moleküler genetik ile ilgili çalışmalar bilinmeyenleri de aydınlatacak ve yakın gelecekte otörlerin fikir birliği ettiği sınıflamalar yapılabilecektir.

**TABLO I : Di Mauro ve ark.nın (18) geliştirdiği mitokondrial ensefalomyopatilerin ayırıcı tanısına yönelik şema**

KLINİK	KALITIM	LABORATUVAR	BEYİN MRG	KAS BİYOPSİSİ	BIYOKİMYA	MOLEKÜLER GENETİK	
M	Egzersiz intoleransı	(?) CO	LA (Süksinat)	Laktozemi	RRF	(?) Multipl mtDNA Deleksyonu	
Y	PEO	Sporadik	LA	RRF COX *	I + II + IV	Multipl mtDNA Deleksyonu	
D		Maternal	LA	RRF COX *	I + II + IV	mtDNA Deleksyonu	
P	Fetal İnferit Miyopati	DR	LA	RRF COX *	I + II + IV	mtDNA Deleksyonu (n-3243)	
A	Benign İnferit Miyopati	DR(?)	LA, L/P (Fansoni)	RRF COX *	IV	mtDNA (?)	
Y	Nonproliferatif miyofibrilozis	Sporadik	LA, L/P	RRF COX *	IV (Breweri)	mtDNA (?)	
I	Konjenital Fetal Miyopati	DR(?)	BMO	RRF	"None Coupling"	(?)	
	Inferit Miyopati	DR(?)	LA, Fansoni (I)	RRF COX *	I + II + IV	İsoletik mtDNA Deleksyonu	
			LA (II)	RRF (II) COX *	I + II + IV	Parçalı mtDNA Deleksyonu	
	Maksimus	MERRF	LA	RRF COX *	I + II + IV	mtDNA nokta mutasyon (89A-Lys (n-8344,8356))	
	Ataksi						
	Nöbet						
	Epizodik koma	MELAS	LA				
E	Kortikal körlük	Maternal	LA	Fokal isyonlar Oksoptik körlük	RRF COX *	I + II + IV	mtDNA nokta mutasyon (89A-Lys (LUR) (n-3243,3271))
N	Hemiparazi						
S	Hemianopsi						
E	Demans						
F	Kafa büyümesi						
A	PEO	KSS	LA	Laktozemi	RRF COX *	I + II + IV	Tek mtDNA Deleksyonu
I	Retinopati	Sporadik	LA, BOS Protein	Laktozemi	RRF COX *	I + II + IV	Tek mtDNA Deleksyonu
D	Kafa büyümesi						
M	Gesim genişliği						
Y	Diston	LEI, DR	LA, L/P	Simelik isyonlar	IV	mtDNA (?)	
D	Nisagmus	XR	LA, L/P Normal	Simelik isyonlar	PDHC (E1)	K221 Y de eksik mutasyonlar	
P	Çoklu atrofi	Maternal	LA, L/P	Simelik isyonlar	ATP Sintaz (?)	mtDNA nokta mutasyon (ATPaseβ n-5602)	
A	Anormal solunum	LHON					
T	Görme kaybı	Maternal (M-T)					
	Nöbet	NARP					
	Ataksi	Maternal					
	Retinitis pigmentosa						
	İntestinal obstrüksiyon	MNGE	LA	Laktozemi	IV (II)	Multipl mtDNA Deleksyonu (lepa?)	
	İstirahat kaybı	DR (?)	LA	Laktozemi	IV (II)	Multipl mtDNA Deleksyonu (n-3243)	
	Diyabet	Maternal					
	Kardiomyopati						

PEO : Progressif external oftalmopleji, KSS: Kearns-Sayre sendromu, MERRF: miyoklonik epilepsi, ragged red fibers; MELAS, mitokondrial ensefalomyopati, Laktik Asidozis, Strok benzeri epizodlar, LHON: Leber'in Hereditör Optik Atrofisi; NARP: Nöropati, Ataksi, Retinitis Pigmentosa; LA: Laktik Asidozis; L/P: Laktik asid / Piruvat oranı; BMO: Bazal Metabolik Oran; RRF: Ragged Red Fibers; COX: Cytochrome c Oksidaz; S: Süksinat Dehidrogenaz Reaktif Damarlar; I, II, IV: Respiratör zincir kompleksleri; PDHC: Piruvat Dehidrogenaz Kompleksi; nt: nükleotid; Asteriks: mozaik bir patternde dağılmış COX negatif fibriller

---

KAYNAKLAR

---

1. Rowland LP. Progressive ophthalmoplegia and ocular myopathies. In: LP Rowland and S DiMauro (eds). Handbook of Clinical Neurology, Vol18(62): Myopathies. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1992, pp:287-329.
2. Morgan-Huges JA, Hayes DJ, Clark JB et al. Mitochondrial encephalomyopathies: biochemical studies in two cases revealing defects in the respiratory chain. Brain 1982, 105:553-582.
3. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Huges JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. Brain 1986, 109: 915-938.
4. Luft R, Ikkos D, Palmeieri G et al. A case of hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. J Clin Invest 1962, 41:1776-1804.
5. Olson W, Engel WK, Walsh GO et al. Oculocranosomatic neuromuscular disease with "Ragged- Red" fibers. Arch Neurol 1972, 26: 193-211.
6. Land JM, Morgan-Huges JA, Clark JB. Mitochondrial myopathy: biochemical studies revealing a deficiency of NADH-cytochrome b reductase activity. J Neurol Sci, 1981, 50:1-13.
7. Morgan-Huges JA, Darweniza P, Kahn SN et al. A mitochondrial myopathy characterized by a deficiency in reducible cytochrome b. Brain 1977, 100:617-640.
8. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M et al. Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 1985, 17:521-35
9. Tsairis P, Engel WK, Kark P(1973). Familial myoclonic epilepsy syndrome associated with skeletal muscle mitochondrial abnormalities. Neurology 1973, Minneapolis 23:408
10. Rawles JM, Weller RO. Familial association of metabolic myopathy, lactic acidosis and sideroblastic anemia. Am J Med 1974, 56:891-897.
11. Sasaki H, Kuzuhara S, Kanazama I et al. Myoclonus, cerebellar disorder, neuropathology, mitochondrial myopathy and ACTH deficiency. Neurol 1983, Cleveland, 33:1288-93.
12. Boustay RN, Aprille JR, Halpern J et al. Mitochondrial cytochrome deficiency presenting as amyopathy with hipotonia, external ophthalmoplegia and lactic acidosis in an infant and as fatal hepatopathy in a second cousin. Ann Neurol 1983, 14:462-470.
13. Shapira Y, Harel S, Russel A. Mitochondrial encephalomyopathies: a group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. Israel J Med Sci, 1977, 13:161-164.
14. Rowland LP, Hays AP, DiMauro S et al. Diverse clinical disorders Associated with morphological abnormalities of mitochondria. In: G Scarloto and c Perri(ed), mitochondrial pathology in muscle disease. Padova, Piccin, 1983:142-158.
15. Fukuhara N, Tokipuchi S, Shirakawa K et al. Myoclonus epilepsia associated with ragged red fibers (mitochondrial abnormalities): Disease entity or syndrome? Lightened electron microscopic studies of two cases and review of literature. J Neurol Sci 1980, 47: 117-133.
16. Karpati G, Carpenter S, Larbrisseau A et al. The

- Kearns-Shy syndrome: a multisystem disease with mitochondrial abnormality demonstrated in skeletal muscle and skin. *J Neurol Sci*, 1973, 19:133-151
17. Rowland LP, Blake DM, Hirano M et al. Clinical syndromes associated with ragged red fibers. *Rev Neurol(Paris)* 1991,147:6-7,467-473.
18. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993,50:1197-1208
19. Davis RE, Miller S, Hermstadt C, et al. Mutations in mitochondrial cytochrome C oxidase genes segregate with late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94:4526-4531.
20. Parker WD, Swerdlow RH. Mitochondrial dysfunction in idiopathic parkinson disease. *Am J Hum Genet* 1998,62:758-762.