

# Parkinsonizmin Eşlik Ettiği Mitokondriyal Miyopati

Müslüm Yılmaz<sup>1</sup>, Vesile Öztürk<sup>1</sup>, Raif Çakmur<sup>1</sup>, Hatice Karasoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Mitokondriyal (mt) miyopatiler nadir görülen bir hastalık grubu olup, değişik mt DNA mutasyonları ile birliktelikleri tanımlanmıştır. Hastalığın kesin tanısını koymak için kas biyopsisi ve genetik analiz gereklidir. Bu hastalık grubunda santral sinir sistemindeki klinik bulgular heterojen olmakla birlikte, ekstrapiramidal tutulum oldukça nadirdir.

**Amaç:** Bu yazıda histolojik olarak mt miyopati tanısı konan ve klinik bulgularına parkinsonizmin eşlik ettiği 66 ve 75 yaşlarında iki hasta sunulmuştur.

**Bulgular:** Klinik tablo olguların birinde eksternal oftalmopleji, diğerinde parkinsonizm ile başlamıştır. Her iki olgunun rutin laboratuvar testlerinde bir patoloji saptanmamış, elektronöromyografi ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri normal bulunmuştur. Olguların kas biyopsilerinde mt miyopati ile uyumlu histokimyasal bulgular elde edilmiştir.

**Sonuç:** Her iki olguda da oftalmoparezi ve parkinsonizm tablosunun birlikteliği, hastaların klinik olarak benzer özellikler taşıması, histolojik olarak mt miyopati tanısı almaları ve literatürde parkinsonizmin eşlik ettiği mt miyopati vakalarının çok az sayıda olması nedeni ile olgular sunulmaya değer bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Mitokondriyal miyopati, Oftalmoparezi, Parkinsonizm

**Yazışma Adresi:** Dr. Müslüm Yılmaz  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İnciraltı, İZMİR  
Tel: 0232 412 40 50 - 412 40 60 Fax: 0232 277 77 21  
mus5yilmaz@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 17.11.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 22.11.2004

## ABSTRACT

### Mitochondrial Myopathy with Parkinsonism

**Background:** Mitochondrial (mt) myopathies are a unusual showed disease group and it was defined association by variable mt DNA mutation. The muscle biopsy and genetic analysis require for definite diagnosis of disease. The clinical findings in the central nervous system of this disease group is heterogen and, involve of extrapyramidal system is rather rare.

**Objective:** We present 66 and 75 years old two female patient received to histologically diagnosis of mt myopathy and parkinsonism to accompanied clinical findings.

**Findings:** The clinical table was to be started with external ophthalmoplegia at one of the case and, with parkinsonism at other case. The rutin laboratory tests were normal limits in case and, no pathology at electroneuromyography and cranial magnetic resonance imaging. The histochemical findings compatible with mt myopathy were come by in the muscle biopsy of cases.

**Conclusion:** This cases found it valuable to present here, because association to table of ophthalmoparesis and parkinsonism in two cases, clinically to support same characteristic of the cases, histologically to received of diagnosis mt myopathy, and to be very few the cases of mt myopathy with parkinsonism in the literature.

**Keywords:** mitochondrial myopathy, ophthalmoparesis, parkinsonism

38. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

Mitokondriyal (mt) ensefalomiyopatiler strok benzeri epizotlar, epilepsi, serebellar ataksi ve nadiren de ekstrapiramidal bulgularla karakterize santral sinir sisteminin heterojen bir grup hastalığıdır. Bu heterojenite nükleer ve mt DNA mutasyonları ile ilişkilidir<sup>(6)</sup>. Maternal kalıtım yanında, OD veya OR geçiş de olabilir ve OD ailelerde genellikle progresif eksternal oftalmopleji (PEO) baskındır. Ancak etkilenen bireylerde klinik fenotip oldukça heterojen olup parkinsonizm gibi ekstrapiramidal semptom ve bulgular oldukça nadir bildirilmiştir<sup>(3,8)</sup>. Bu bildiride klinik ve morfolojik olarak mt miyopati tanısı alan ve parkinsonizm bulgu ve semptomlarının eşlik ettiği, benzer tablo sergileyen iki olgu sunulmuştur.

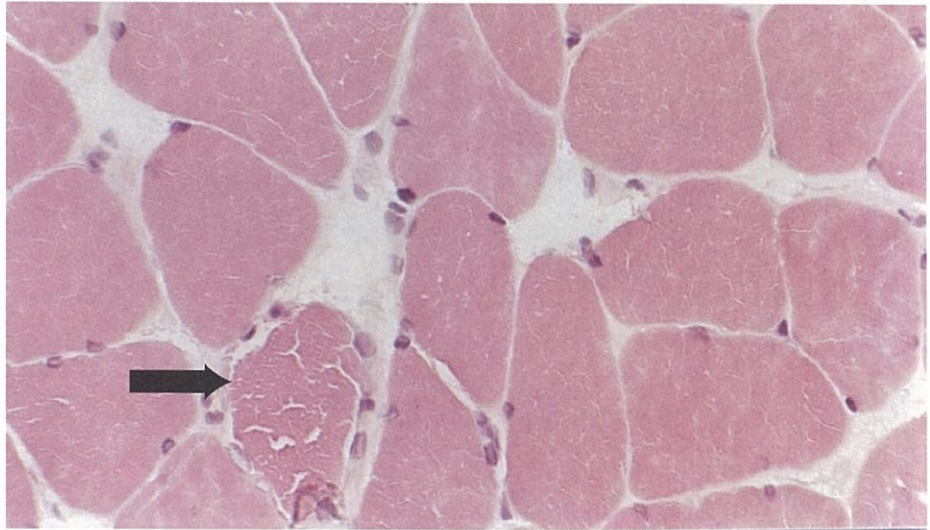
## OLGU - 1

66 yaşında kadın hasta göz kapaklarında düşme, el ve ayaklarında titreme yakınmaları ile başvurdu. Öyküde göz kapaklarındaki düşmenin yaklaşık 10 yıl önce başladığı, son 1-2 yıldır daha da arttığı ve sabahları daha belirgin olup akşama doğru kısmen açıldığı öğrenildi. Yaklaşık 5 yıl önce sol elinde başlayan, son 1,5 yıldır da sağ elinde ve ayaklarında da görülen, sıkıntı ve heyecanla artan titremeleri mevcuttu. Gittiği hekim tarafından L-Dopa + benzerasid, Selejilin HCL ve bornaprin tedavisi başlanmış, 1 yıl kadar kullanmış ve fayda görmeyince bırakmıştı. Özgeçmişinde; arteriyel hipertansiyonu, 1 yıldır panik bozukluğu ve kilo kaybı (10 kg/1yıl) mevcuttu. Soygeçmişinde; babasında şüpheli bir demans ve parkinsonizm öyküsü vardı. Sistemik muayenesi olağan olan hastanın nörolojik bakışında; kognitif fonksiyonlar normaldi, hipofonik ve monoton konuşma, bradimimi, bradikinezi, artmış glabellar refleksi, solda daha belirgin bilateral blefaropitoz (yorulma fenomeni pozitif), yukarı konjuge vertikal bakış perezisi (% 80-90), aşağı konjuge vertikal bakış perezisi (% 70-80), bilateral konjuge horizontal bakış perezisi (% 40-50), sol üstte belirgin dört yanlı istirahat tremoru, ellerde bilateral postural / kinetik tremor, dört yanlı hiperaktif derin tendon refleksleri (altta daha belirgin), solda Babinski ilgisizliği ve Hoffmann pozitifliği, ekstremitelerde dört yanlı tonus artışı (belirgin rijidite, hafif spastisite),

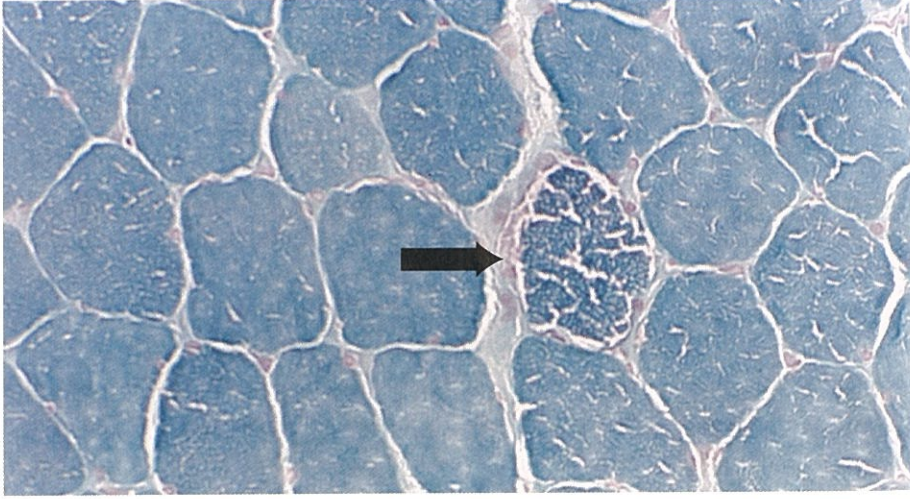
antefleksör postürde yürüyüş ve assosiyasyon hareketlerinde azalma saptandı. Ayrıca hastada minor depresif semptomlar ve panik semptomlarla birlikte anksiyöz affekt dikkati çekmekte idi. Yapılan rutin laboratuvar tetkikleri normaldi, tümör belirteçleri olumsuzdu, serum amonyak, laktat ve piruvat düzeyleri normal sınırlarda idi. Elektronöromiyografi (ENMG) ve tek lif EMG normal olarak değerlendirildi. Kardiyak patoloji saptanmayan hastada eksternal oftalmoparezi dışında oftalmolojik bir patoloji saptanmadı. Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si normal olan hastada deltoid kasından yapılan kas biyopsisinde mitokondriyopati ile uyumlu histokimyasal bulgular elde edildi (Resim 1 ve 4). Olgu bu klinik bulgularla mt miyopati tanısı aldı. Verilen L-Dopa ve dopamin agonistlerine yanıt alınmadı, amantadin tedavisi başlandı ve hasta yarar gördü. İki yıldır amantadin ve amitriptilin tedavisiyle izlenen hasta, semptomlarında kısmi rahatlama ile birlikte günlük yaşam aktivitelerini rahat yapabilir halde kliniğimize izlenmeye devam etmektedir.

## OLGU - 2

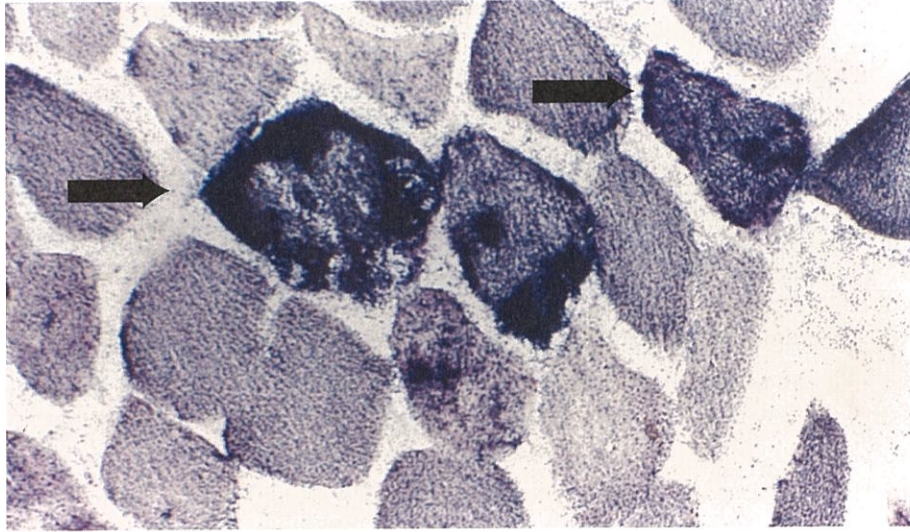
75 yaşında kadın hasta; ilk olarak 9 yıl önce sağ elde başlayan, giderek artan ve sol ele de geçen titremesi olmuş, daha sonra hareketlerinde yavaşlama başlamış. Yaklaşık 4 yıl önce de göz kapaklarında düşme başlayan hasta gözlerini açmakta güçlük çektiğini ifade ediyordu. Bu tabloyla L-Dopa tedavisi başlanan hastanın tremorunda ilımlı azalma olduğu belirtiliyordu. Yakınmaları düzelmeyen ve unutkanlık yakınması da eklenen hasta kliniğimize başvurmuştu. Hastanın özgeçmişinde hiperlipidemi, soygeçmişinde 73 yaşında kız kardeşinde mt miyopati tanısı ve annesinde



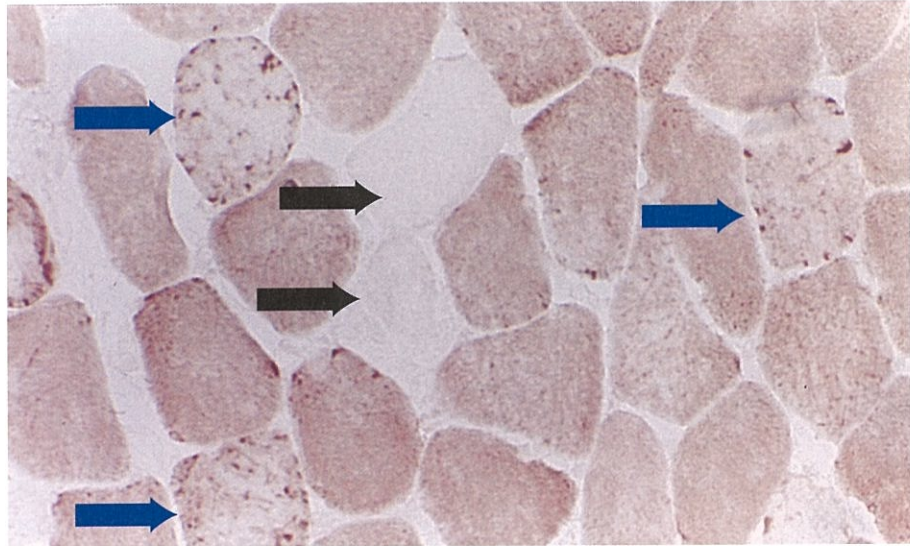
**Resim 1.** Olgu-1. H&E ( x 20) boyası ile normal kas lifleri arasında patolojik konfigürasyondaki irregüler border gösteren kas lifi görülmektedir.



**Resim 2.** Olgu-2. Gomori-Trikrom (x 20) boyası ile normal boyanma gösteren lifler arasında ragged red fibre görülmektedir.



**Resim 3.** Olgu -2. SDH (x20) boyası ile anormal boyanan patolojik lifler görülmektedir.



**Resim 4.** Olgu-1. COX (x20) boyası ile boyanma gösteren (COX pozitif) normal lifler, boyanma göstermeyen (COX negatif) patolojik lifler (siyah oklar) ve yetersiz boyanan patolojik lifler (mavi oklar) görülmektedir.

şüpheli demans öyküsü olduğu öğrenildi. Nörolojik bakısında; kognitif fonksiyonlar normaldi, solda belirgin bilateral blefaropitoz, yorulma fenomeni pozitifliği, konjuge yukarı vertikal bakış parezisi (%80-90), konjuge aşağı vertikal ve bilateral konjuge horizontal bakış parezisi (%40-50), bilateral konverjans yetersizliği, solda belirgin bilateral statik ve postural tremor, bilateral ılımlı rijidite, antefleksiyon postürde yürüyüş, assosiyasyon hareketlerde azalma saptandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmayan hastada kranyal MRG ve ENMG normal olarak değerlendirildi. Hastada deltoid kasından yapılan kas biyopsisinde mitokondriyopati ile uyumlu histokimyasal bulgular saptandı (Resim 2 ve 3). Hastaya Dekanone (Decaprenilquinon 30 mg, C vit 75 mg, E vit 24 mg, selenyum 10 mg) başlandı, halsizliği azaldı, bradikinezi bir miktar düzeldi. İki yıldır izlemde olan hastanın semptomlarında belirgin değişiklik görülmedi ve hasta halen klinik olarak takip ediliyor.

## TARTIŞMA

Mt DNA mutasyonları; strok, nöbetler, optik atrofi, nöropati, miyopati, kardiyomiyopati, sensorinöral işitme kaybı, diyabetes mellitus ve diğer klinik tablolarla ilişkilidir<sup>(12)</sup>. Mt bozukluklarda diğer nörolojik semptomlar gibi parkinsonizm ve başka ekstrapiramidal semptomlar da daha az sıklıkta olmakla birlikte görülebilir. Ayrıca parkinsonizm nadir de olsa hastalığın bir başlangıç semptomu olabilir<sup>(14)</sup>. Literatürde en geniş seri olarak familial özellikli Mt miyopati ve parkinsonizmin görüldüğü, genetik olarak da multipl Mt DNA delesyonlarının saptandığı 7 vaka bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Mt miyopatili 85 hastada yapılan bir çalışmada klinik olarak SSS tutulumu 29 hastada saptanmış ve bunlardan sadece 9'unda hareket

**Tablo 1.** Olgularımızın demografik, klinik ve morfolojik özellikleri

| Yaş | Başlangıç yaşı ve semptomu    | Parkinsonizm                        | Mt miyopati   | Morfolojik bulgular  |
|-----|-------------------------------|-------------------------------------|---|----------------------|
| 66  | 56<br>Pitoz,<br>oftalmoparezi | Tremor,<br>bradikinezi,<br>rijidite | Pitoz, vertikal,<br>lateral konjuge<br>bakış parezisi<br>+ piramidal<br>bulgular,<br>+ psikiyatrik<br>semt. | Ragged red<br>fibres |
| 75  | 66<br>Tremor                  | Tremor,<br>bradikinezi,<br>rijidite | Eksternal<br>oftalmoparezi  | Ragged red<br>fibres |

bozukluklarının (parkinsonizm, distoni, kore, miyoklonus) tabloya eşlik ettiği görülmüştür<sup>(13)</sup>. Mt bozukluklardan Leigh's sendromunda hareket bozuklukları sıklıkla klinik tabloya eşlik eder<sup>(7)</sup>. Progresif eksternal oftalmopleji (PEO), Mt miyopati ve multipl Mt DNA delesyonları ile ilişkilidir<sup>(2)</sup>. Familial PEO olgularında da parkinsonizm sık değildir ve literatürde sadece birkaç olgu bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Bu bildiride sunulan mt bozukluğa parkinsonizmin eşlik ettiği ilginç klinik tabloya sahip iki olguda; başlangıç belirtisi daha erken yaşta başlayan olguda eksternal oftalmoparezi, yaklaşık 10 yıl daha ileri yaşta başlayan olguda ise parkinsonizmdir (Tablo 1). Literatürdeki olgularda da daha yaşlı olanlarda parkinsonizmin daha belirgin olduğu bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Hastalarımızdaki mt bozukluk morfolojik olarak kas biyopsisindeki mt miyopati bulgularıyla kanıtlanmış (Resim 1, 2, 3, 4), hastalığın patogenezine önemli katkı sağlayacağı düşünülmekle birlikte teknik nedenlerle genetik inceleme yapılamamış ve ileri bir tarihte yapılması planlanmıştır.

Mt bozukluklu hastalarda respiratuvar enzim kompleks-I aktivitesinin spesifik olarak azaldığı bilinmektedir. Bir bildiride Mt ensefalomiyopati ve parkinsonizmi olan iki olguda laktat ve piruvat düzeyleri hafif yüksek bulunmuş ve kas biyopsilerinde ragged red fibres, kompleks I+III ve kompleks II+III aktivitesinde azalma saptanmıştır<sup>(8)</sup>. Bizim olgularda serum laktat ve piruvat düzeyleri normaldi ve kas biyopsilerinde benzer patolojiler saptandı. Bunun yanı sıra başta Parkinson hastalığı olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda bu enzim defektinin Mt DNA mutasyonlarına bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>(11)</sup>. Yapılan bir çalışmada aynı enzim aktivitesi Parkinson olgularının çizgili kaslarında düşük bulunmuş, ancak southern blot analizi ile Mt DNA'larında major bir delesyon bulunamamıştır<sup>(9)</sup>. Çoğul çalışmalarda idiyopatik Parkinson hastalarının iskelet kas dokusunda, substantiya nigra pars kompaktalarında, plateletlerinde respiratuvar zincir kompleks-I eksikliği saptanmıştır<sup>(6, 10)</sup>. Multipl Mt DNA delesyonları kas ve beyin

dokusunda normal yaşlanmaya bağlı olarak da görülür. Bu durum kas ve beyin dokusunda artmış oksidatif metabolizmaya ve serbest O<sub>2</sub> radikallerinin rol oynadığı Mt mutasyonların birikimine bağlanmıştır<sup>(5, 11)</sup>. Olgularımızda genetik inceleme yapılamamış olmakla birlikte hem yaşa, hem de parkinsonizme bağlı birikmiş DNA mutasyonlarının mevcut klinik tabloda rolü olması olasıdır.

Literatürde Mt miyopati olgularında klinik tabloya eşlik eden panik bozukluğa ilişkin yeterli veri yoktur. Kato ve arkadaşları Mt DNA delesyonu ile giden Mt bozuklukların affektif bozukluklarla komorbid olabileceğini, bununla birlikte bipolar affektif bozukluğun dejeneratif bir süreçle ortaya çıkabileceğini ileri sürmüştür<sup>(15)</sup>. Olgularımızdan birinde panik ve affektif bozukluk semptomları tabloya eşlik etmekte, bu nedenle klinik tablo daha ağır görünmekteydi ve hasta amitriptilin tedavisinden yarar görmüştü. Hastamızdaki mt patolojinin psikiyatrik bozuklukla komorbiditesi konusunda yorum yapabilmemiz için elimizdeki verilerin henüz yeterli olmadığı kanısındayız.

Mt miyopatilerde spesifik bir tedavinin olmadığı bilinmektedir, ancak semptomatik olarak koenzim Q10, antioksidanlar, ubikinon, L-Karnitin ve B vitaminleri kullanılabilir. Parkinsonizmin eşlik ettiği olgularda L-Dopa ve dopamin agonistleri denenmektedir. Literatürdeki çoğu olguda bu ilaçlardan yararlanımın sınırlı olduğu bildirilmekle birlikte, bazı olguların idiyopatik parkinson hastalarına benzer şekilde tedaviden belirgin yarar gördüğü belirtilmektedir<sup>(3)</sup>. Bizim olgular L-Dopa ve dopamin agonistlerinden fayda görmemişti. Birinci olgumuzda amantadin ve amitriptilin tedavisi ile semptomlarda bir miktar düzelme gözlemlendi. İkinci olgumuzda amantadin temin edilemedi, ubikinon ve antioksidan kombine olarak kullanıldı, ancak bir faydalanma olmadı.

Özetle; ilk olgumuz gibi başlangıç belirtisinin eksternal oftalmoparezi olduğu, sonraki yıllarda parkinsonizmin geliştiği hastalarda, parkinsonizmin ayırıcı tanısında mt bozuklukları düşünmek zor değildir. Ancak ikinci olgumuzdaki gibi başlangıç belirtisinin parkinsonizm olduğu olgularda mt bozukluğu düşünmek genellikle bu bozukluğa daha özgü olan diğer bulguların ortaya çıkmasıyla mümkün olmaktadır. Bugün için mt bozukluğa eşlik eden parkinsonizm olguları fazla sayıda değildir. Bu olgu örnekleri

---

artıkça hem bir gruba sokulamayan atipik parkinsonizm olgularında mt bozukluğu etyolojide düşünmek hem de genetik incelemelerle hastalığın patogeneziye yönelik bilgiler elde etmek mümkün olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Aomi Y, Chen CS, Nakada K, et al. Cytoplasmic transfer of platelet mtDNA from elderly patients with Parkinson's disease to mtDNA-less HcLa cells restores complete mitochondrial respiratory function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jan 12;280(1):265-273.
2. Carozzo R, Hirano M, Fromenty B, et al. Multiple mt DNA deletions features in autosomal dominant and recessive diseases suggest distinct pathogenesis. *Neurology* 1998;50:99-106.
3. Casali C, Bonifati V, Santorelli F.M et al. Mitochondrial myopathy, parkinsonism, and multiple mtDNA deletions in a Sephardic Jewish family. *Neurology* 2001;56:802-805.
4. Chalmers RM, Brockington M, Howard RS, et al. Mitochondrial encephalopathy with multiple mitochondrial DNA deletions: a report of two families and two sporadic cases with unusual clinical and neuropathological features. *J Neurol Sci.* 1996;143:41-45.
5. Cortopassi GA, Arnheim N. Detection of a specific mitochondrial DNA deletion in tissues of older humans. *Nucleic Acids Res.* 1990;18:6927-6933.
6. DiMauro S, Bonilla E, Davidson M, et al. Mitochondria in neuromuscular disorders. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1366:199-210.
7. Hanna MG, Bhatia KP. Movement disorders and mitochondrial dysfunction. *Curr Opin Neurol.* 1997 Aug;10(4):351-356.
8. Hara K, Yamamoto M, Anegawa T, et al. Mitochondrial encephalomyopathy associated with parkinsonism and a point mutation in the mitochondrial tRNA (Leu)(UUR) gene. *Rinsho Shinkeigaku.* 1994 Apr;34(4):361-365.
9. Nakagawa-Hattori Y, Yoshino H, Kondo T, et al. Is Parkinson's disease a mitochondrial disorder? *J Neurol Sci.* 1992 Jan;107(1):29-33.
10. Reichmann H, Janetzky B. Mitochondrial dysfunction—a pathogenetic factor in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000 Apr;247 Suppl 2:1163-1168.
11. Schapira AHV, Cooper JM. Mitochondrial function in neurodegeneration and ageing. *Mutat Res.* 1992;275:133-143.
12. Simon DK, Johns DR. Mitochondrial disorders: clinical and genetic features. *Annu Rev Med.* 1999;50:111-127.
13. Truong DD, Harding AE, Scaravilli F, et al. Movement disorders in mitochondrial myopathies. A study of nine cases with two autopsy studies. *Mov Disord.* 1990;5(2):109-117.
14. Van Erven PM, Renier WO, Gabreels FJ, et al. Hypokinesia and rigidity as clinical manifestations of mitochondrial encephalomyopathy: report of three cases. *Dev Med Child Neurol.* 1989;31:81-91.
15. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar disorders* 2000;2:180-183.