

# KEARNS-SAYRE SENDROMU :

## Olgu Sunumu \*

Babürhan Güldiken \*\*, Ufuk Utku \*\*\*, Ersin Tan \*\*\*\*, Nurgül Aydın \*\*\*\*\*

*Mitokondrial ensefalomiyopatiler, mitokondrial DNA yapısındaki bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan, ender görülen multisistem tutulumlu hastalıklardır. Bunlardan en iyi tanımlanmış olanlar MERRF (miyoklonik epilepsi, ragged-red fibers), MELAS (mitokondrial ensefalomiyopati, laktik asidoz, stroke-like episodes) ve KSS (Kearns-Sayre Sendromu)' dur. Bu hastalıkların nöroradyolojik bulguları ile ilgili sınırlı çalışmalar mevcuttur. Kearns-Sayre Sendromunda bilgisayarlı beyin tomografisinde bazal ganglion kalsifikasyonları sık bildirilirken, birkaç olgu sunumunda T2-ağırlıklı MRI görüntülemesinde beyin sapı, serebellum ve diensefalik yapılarda hiperintens lezyonlar tanımlanmıştır. Biz bu çalışmamızda Kearns-Sayre Sendrom'lu bir olgumuzu klinik, MRI ve patoloji bulguları ile tartıştık.*

**Anahtar Sözcükler:** Kearns-Sayre Sendromu - MRI - BT

### **Kearns-Sayre Syndrome: Case Report**

*The mitochondrial encephalomyopathies caused by a disorder in the mitochondrial DNA structure are rare multisystem diseases. MERRF (myoclonic epilepsy, ragged-red fibers), MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) and KSS (Kearns-Sayre Syndrome) are the well known mitochondrial encephalomyopathies. There are limited reports about their neuroradiological findings. In Kearns-Sayre Syndrome basal ganglionic calcifications are often seen in CT, but only in a few case reports hyperintens lesions in the brain stem, cerebellum and diencephalic structures on T2- weighted MR images are demonstrated. In this study we discussed a KSS patient with his clinical, MRI and pathological findings.*

**Key words:** Kearns-Sayre Syndrome - MRI - CT

### **GİRİŞ:**

Mitokondrial ensefalomiyopatiler multisistem tutulumlu, nadir görülen, mitokondrial DNA yapısında yapısal bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklardır. Genellikle periferik ve santral sinir sistemi bulguları majör bulgular olarak ortaya çıkarken, diğer sistem bulguları (endokrin bezler, gastrointestinal sistem, iskelet kası, kalp, hematopoetik sistem, böbrekler) da nörolojik bulgulara eşlik edebilirler (10). Mitokondrial

ensefalomiyopatili hastalar iki gruba ayrılırlar: İlk grupta ağır mitokondrial disfonksiyon nedeniyle doğuştan hasta olan ve doğumdan kısa bir süre sonra ölen hastalar yer alırlar. Bu gruba Alpers, Canavan, Leigh, Menkes, Zellweger sendromları girer. İkinci grupta ise daha geç yaşta ortaya çıkan, progresif bir seyir gösteren MELAS (mitokondrial ensefalomiyopati, laktik asidoz, stroke benzeri ataklar), KSS (Kearns-Sayre Sendromu), MERRF (miyoklonik epilepsi, ragged-red fibers) ve bunların örtüşen sendromları bulunur. Bu üç sendromun ortak noktaları ve kesin tanı kriterleri kas biopsilerinde mitokondrial anormalliği gösteren "ragged-red fibers" ve beyin biopsisinde süngerimsi dejenerasyonun varlığıdır (5).

\* 1994 XXX. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

\*\* Araştırma Görevlisi

\*\*\* Prof. Dr.

\*\*\*\*\* Uzman Dr.,

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

\*\*\*\* Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

Mitokondrial ensefalomiyopatilerin patolojisi, genetik ve biokimyasal bozuklukları üzerine sık yayınlar bulunurken nöroradyolojik bulguları ile ilgili sınırlı yayına rastlanmaktadır. Biz bu çalışmamızda klinik bulguları ve BT, MRI incelemeleri ile KSS'lu bir hastamızı sunuyoruz.

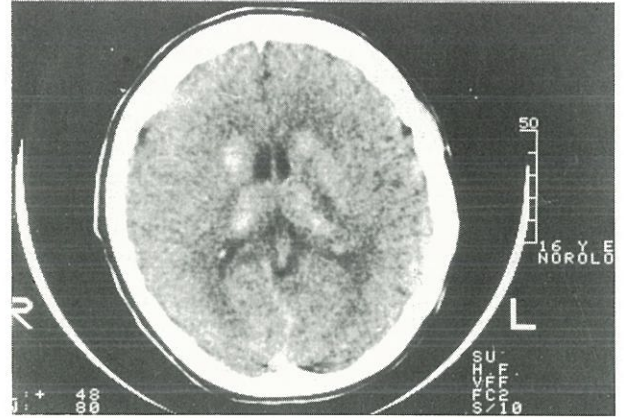
#### OLGU:

Onaltı yaşında erkek hasta Nöroloji Polikliniği'mize göz kapaklarında düşüklük, dengesizlik, genel güçsüzlük şikayetleri ile başvurdu. Hastanın altı yıl önce jeneralize tonik-klonik nöbet geçirmeye başladığı, sonraki aylarda göz kapaklarının düştüğü, yürürken dengesini sağlamada zorluk çektiği, önceden başarılı iken derslerinde giderek başarısız olduğu öğrenildi. Anne-baba akrabalığı ve kalıtsal bir hastalık öyküsü yoktu.

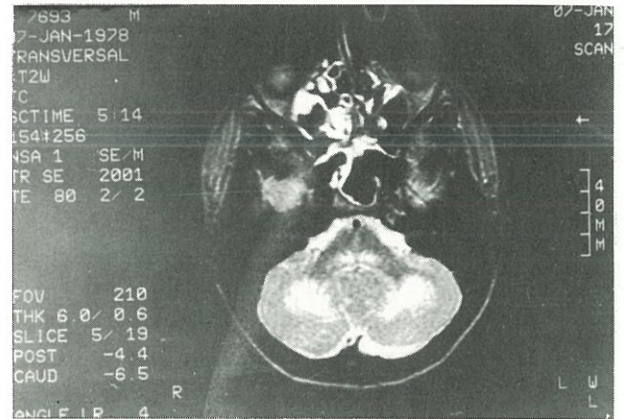


**Resim 1 :** Primer pozisyonda bilateral ptosis görülmektedir.

Fizik muayenesinde yaşına göre oldukça kısa boylu olduğu, sekonder seks karakterlerinin geç ve yetersiz geliştiği tespit edildi. Nörolojik muayenesinde konuşması serebellar dizartriikti. Pupilleri izokorik, ışık refleksi bilateral zayıf alınıyordu. Göz kapakları ptotik, yukarı, aşağı, sağa, sola bakışları her iki gözde tama yakın kısıtlı idi (Resim 1). Motor muayenesinde tüm ekstremiteler kasları 4+/5 kas gücündeydi ve proksimal kasları atrofikti. Derin tendon refleksleri bilateral hipoaktifti. Duyu kusuru tanımlamadı. Serebellar muayenede bilateral dismetri, disdiadokinezisi olan hastanın yürüyüşü ataksikti. Hastanın yapılan rutin biokimyasal ve hematolojik tetkikleri normal olup sadece serum total Ca:8,7 (9-11)mg/dl, iyonize



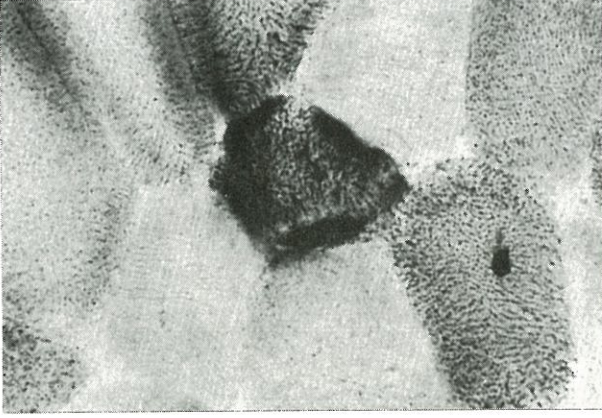
**Resim 2 :** BT de bilateral bazal ganglion kalsifikasyonu.



**Resim 3 :** T2 ağırlıklı MR de serebellum ve beyin sapında hiperintens lezyonlar.

Ca:3,67 (4-4,8) mg/dl, P:5,6 (4-6) mg/dl bulundu. BOS incelemesinde protein: 100 mg/dl, laktat: 34,3 (10-14) mg/dl, pürivat: 0,47 (0,5-1) mg/dl olarak tespit edildi. EKG normaldi. Ekokardiografi'de hafif derecede mitral kapak prolapsusu izlendi. Odiostimülasyon tetkikte iki taraflı sensorinöral işitme kaybı saptandı. EEG'de zemin aktivitesinde lateralizasyon-lokalizasyon göstermeyen orta derecede bir bozukluğun varlığı ile beraber orta hat yapılarından kaynaklanan ileri derecede aktif paroksizmal bir bozukluğun varlığı gösterildi. İğne EMG'sinde miyojen tutulum ile uyumlu bulgular saptandı. Beyin tomografisinde bilateral bazal ganglion kalsifikasyonu, T2 ağırlıklı MRI'da beyin sapı yapılarında ve serebellumda multiple, küçük hiperintens alanlar gözlemlendi (Resim 2,3).

Sol biceps brachii kasından yapılan biopside kas liflerinde internal nükleazasyon ve çap farklılıkları mevcut olup yer yer "ragged-red fibers"lara rastlandı (Resim 4).



**Resim 4:** *M. biceps brachii* den yapılan kas biopsisinde "ragged-red fibers" görülmektedir.

### TARTIŞMA:

Mitokondrial ensefalomiyopatilerden ilk tanımlananlardan biri KSS'dir. 20 yaşından önce başlaması, kronik eksternal oftalmopleji, retinanın atipik pigmenter dejenerasyonu ve bunlara ilaveten "kalp bloğu, BOS proteinin 100 mg/dlt üzerinde olması ve serebellar bulgular" dan birinin bulunması ile karakterizedir. Sık olarak aynı anda konvulsiyonlar, mental retardasyon, endokrin bozukluklar, gelişim geriliği, sensorinöral işitme kaybı bulunur (12). Kesin tanı kas biopsisinde "ragged-red fibers"ın gösterilmesi ve DNA testleri ile konabilir. Bizim hastamızda retinal degenerasyon olmamasına rağmen diğer bulgular ve patolojik incelemesi KSS tanımızı destekledi.

Mitokondrial ensefalomiyopatilerde santral sinir sistemi değişikliklerinin nöroradyolojik görüntülenmesi ile ilgili sınırlı çalışmalar vardır. BT ile yapılan birkaç büyük çalışmada hastaların yarısında radyopatolojik bir görünüm izlenmemiştir (1,4). Diğer yarısında serebral atrofi, 1/3'ünde serebellar atrofi, 1/4'ünde beyaz cevherde hipodansite ve bazal ganglion kalsifikasyonları, az bir oranda da majör ve minör infarkt alanları gösterilmiştir. Bu infarktların non-vasküler dağılımlı oldukları genellikle parietookspital bölgede sık izlendikleri bildirilmiştir. İnfarktların non-vasküler dağılımlı olması, iskemiyin damarsal kaynaklı değil, mitokondri disfonksiyonu nedeniyle hücresel kaynaklı olduğu iddiasını desteklemektedir (13). KSS'deki infarkt alanlarının MELAS'takilere oranla daha küçük ve sayıca daha az oldukları ve korteksi tutmadıkları gözlenmiştir (1,6,14). KSS'li bir hastanın MR bulgularını tanımlayan bir bildiriye dentat nükleus, superior serebellar

pedinküller, substansia nigra, talamus, globus pallidusun medial kısmı ve santral sulkusun çevresindeki beyaz cevherde artmış T2 ağırlıklı sinyaller bildirilmiştir (4). Bizim hastamızın T2 ağırlıklı MRI'nda bu bildiri ile uyumlu olarak serebellum, serebellar pedinküller ve beyin sapının birçok kesitinde multiple, küçük hiperintens alanlar gözlemlendi.

Mitokondrial ensefalomiyopatili hastaların yapılan patolojik incelemelerinde derin serebral ve serebellar beyaz cevherde spongiform değişiklikler tanımlanmıştır. Bunların hücresel düzeyde gerçekleşen iskemi sonucu oligodentrosit harabiyeti ile gelişen myelin kılıfındaki mikrovakuolasyonlar oldukları iddia edilmektedir (7,9,13). Deneysel çalışmalardan bazıları MR'da artmış sinyal yoğunluğu, BT'de hipodansite olarak gözlenen alanların demiyelinasyon gösteren alanlar olduğunu desteklemektedir (3,7,9,13).

Bazal ganglion kalsifikasyonları tüm ensefalomiyopatilerde görülebilirken en sık KSS'de rastlanmaktadır (4,8,13). KSS'de görülen bazal ganglion kalsifikasyonu bizim hastamızda da olduğu gibi nörolojik bulgulara eşlik eden hipoparatiroidizm veya psödohipoparatiroidizm gibi endokrin bozukluklara bağlanmaktadır (1,6,8,14). Patolojik çalışmalarda bazal ganglionlarda perivasküler demir-mukopolisakkarid-kalsiyum kompleksinin depolandığı gösterilmiştir (1).

Sonuçta, KSS'da BT ve özellikle MR görüntülenmesinin hem tanı konmasında hem de hastalığın patolojisini aydınlatmada yardımcı olacağı düşüncesindeyiz.

### KAYNAKLAR:

- 1- Allard JC, Tilak S, Carter AP. CT and MR of MELAS syndrome. AJNR 1998;9:1234-1238
- 2- Attardi G. The elucidation of the human mitochondrial genome: a historical perspective. Bioessays 1986;5:34-39
- 3- Blakemore WF. Demyelination of the superior cerebellar peduncle in the mouse induced by cuprizone. J Neurol Sci 1973;20:63-72
- 4- Demange P, Gia HP, Kalife G, et al. MR of Kearns-Sayre syndrome. AJNR 1989;10:591
- 5- DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, et al. Mitochondrial myopathies. Ann Neurol 1985;17:521-538
- 6- Egger J, Kendall BE. Computed tomography in mitochondrial cytopathy. Neuroradiology 1981;22:73-78
- 7- Egger J, Kendall BE, Erdohzai M, et al. Involvement of the central nervous system in congenital muscular dystrophies. Dev Med Child Neurol 1983;25:32-42

- 8- Hasuo K., Tamura S, Yasumori K, et al. Computed tomography and angiography in MELAS: report of 3 cases. *Neuroradiology* 1987;29:393-397
- 9- Ohara S, Ohama G, Takahashi H, et al. Alterations of oligodendrocytes and demyelination in the spinal cord of patients with mitochondrial encephalomyopathy. *J Neurol Sci* 1988;86:19-29
- 10- Peterson PL, Martens ME, Lee CP. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1988;6:524-544
- 11- Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986; 109. 915-938
- 12- Rosen L, Phillips S, Enzmann D. Magnetic resonance imaging in MELAS syndrome, *Neuroradiology* 1990;32:168-171
- 13- Sandhu FS, Dillon PW. MR Demonstration of leukoencephalopathy associated with mitochondrial encephalomyopathy: case report. *AJNR* 1991;12:375-379
- 14- Seigel RS, Seeger JF, Gabrielson TO, et al. Computed tomography in oculocraniosomatic disease (Kearns-Sayre syndrome). *Radiology*, 1979;130:159-164
- 15- Walave DC, Zheng X, Lott MT, et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological and biochemical characterization of mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988;55:601-610.