

Mitokondrial kompleks I eksikliği: Bir vaka takdimi

Mustafa Kılıç^{1,*}, Hatice Serap Kalkanoğlu Sivri², Ali Dursun², Ayşegül Tokatlı², Turgay Coşkun²

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatrik Metabolizma Yandal Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü

*İletişim: kilickorkmaz@yahoo.com.tr

SUMMARY: Kılıç M, Kalkanoğlu Sivri HS, Dursun A, Tokatlı A, Coşkun T. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Mitochondrial complex I deficiency: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 68-71.

Mitochondrial complex I deficiency is the most common defect of the oxidative phosphorylation system. It is clinically heterogeneous, leading to a broad variety of clinical manifestations ranging from neonatal death to late-onset neurodegenerative disorders. We report a patient with Leigh syndrome who showed a complex I deficiency in cultured fibroblasts.

Key words: complex I deficiency, lactic acidosis, mitochondrial disease.

ÖZET: Mitokondrial kompleks I eksikliği, oksidatif fosforilasyon sistem bozuklukları içerisinde en sık görülenidir. Klinik olarak çok heterojen olup, yenidoğan ölümlerinden geç başlangıçlı nörodejeneratif hastalıklara kadar geniş bir klinik spektrum gösterir. Burada Leigh sendromu bulguları ile başvurup fibroblast kültüründe kompleks I eksikliği tanısı alan bir vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: kompleks I eksikliği, laktik asidoz, mitokondrial hastalık.

Kompleks I (NADH:ubiquinon oksidoredüktaz) eksikliği, mitokondrial solunum zinciri bozukluklarından en sık görülenidir ve oksidatif fosforilasyon sistemi (OXPHOS) bozukluklarının üçte birini oluşturur. Mitokondrial oksidatif fosforilasyon sistemi bozuklukları, en sık görülen metabolik hastalıklar grubundan olup sıklığı 1:5000-10000 canlı doğumdur. Klinik olarak ağır neonatal laktik asidoz, Leigh sendromu, farklı kombinasyonlarda santral sinir sistemi, kas, kardiyak, hepatik ve renal tutulum ile presente olabilir.¹⁻⁷ Bu yazıda Leigh sendromu ile presente olan ve kompleks I eksikliği tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Üç buçuk aylık erkek hastanın, ilk kez 20 günlükken huzursuzluk ve ishal şikayetlerinin başladığı, üç aylık iken de ishal, ateş, kusma ve öksürük şikayetleri ile farklı bir hastanede sepsis ön tanısı ile yatırılarak sefotaksim ve amikasin verildiği, kasılmaları olan hastanın BOS biyokimyasal değerleri ve kültürü ile menenjit ayırt edildiği, fenobarbital başlanıp kesildiği, kranial görüntülemesi, tiroid fonksiyon testleri, ardaşık kütle (tandem mass) spektrometrisinin

normal olduğu, ekokardiyografik incelemede küçük ASD tespit edildiği öğrenildi. Hastanın taburcu olduktan 15 gün sonra ateş, öksürük, huzursuzluk, kilo alamama şikayeti ile tekrar aynı merkeze götürüldüğü, bronkopnömoni ve konvülsiyon tanılarıyla yatırıldığı, ancak ailenin kendi isteğiyle hastanemize başvurduğu öğrenildi. Aralarında ikinci dereceden kuzen evliliği bulunan 31 yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak, zamanında, oligohidroamniyoz nedeniyle sezaryenle, 3200 gr olarak doğduğu, ilk kardeşinin bir günlükken hipoksik doğum öyküsünden eksitus olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde kaşektik, dehidrate görünümde olup, gelişme ve büyüme geriliği, (vücut ağırlığı 4000 gr, <5. persentil; boy 60 cm, 10-25. persentil boya göre vücut ağırlığı %70; baş çevresi 39.5 cm, 10-25. persentil), ağır malnütrisyon, düşük kulak ve yüksek damak gibi minör dismorfik bulgular saptandı. Laboratuvar bulgularında metabolik ve laktik asidozu (pH 7.1, HCO₃ 8 mmol/L, baz açığı -19 mmol/L, laktik asit 162 mg/dl), hipertransaminazemi (AST 304 U/L, ALT 249 U/L, GGT 176 U/L) saptanan hastanın kan

sayımı, böbrek fonksiyon testleri, ter testi, serum kantitatif immünglobulinler, kreatin fosfokinaz ve amonyak değerleri normal bulundu. İdrar incelemesinde pH 5.5, dansite 1027, keton (+) olup, renal ultrasonografik incelemesinde bilateral böbrek medulla çevresinde lineer hiperekoik alanlar gözleendiği, bunun nefrokalsinozis için tipik olmadığı, ancak başlangıç olabileceği öğrenildi. Bikarbonat ve sıvı defisiti verilen hastanın idrar kültüründe geniş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) (+) *E. coli* >100.000 cfu/ml üremesi üzerine başlanan amikasin 10 güne tamamlanarak kesildi. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikülde hafif artmış gradient ve patent foramen ovale saptandı.

Serum amino asit kağıt kromatografi ve ardışık kütle spektrometrisinde alaninde artış saptanan hastanın laktik asit 78 mg/dl (10-14), pirüvik asit 3.09 mg/dl (0.5-1) değerleri yüksek olup, organik asit analizinde laktik asit, pirüvik asit, fumarik asit, 2-OH-bütirik asit, 3-OH-bütirik asit, 2-keto glutarik asit saptandı. EEG normal olup, BAER testinde bilateral işitme kaybı, VEP testinde bilateral P1 latansında gecikme ve ERG'de sağda latansın geciktiği görüldü.

Kranial MRG'de korpus striatumda nekrotizan etkilenme, bilateral superior serebellar korteks ve vermiste etkilenme, perirölandik alanda ve mezijel yüzeyde subkortikal alanda myelinize olmamış beyaz cevhere göre yüksek T2 sinyali, etkilenmiş ve normal görünümlü tüm parankim voksellerinde manyetik rezonans spektrokopisi (MRS) incelemesinde yüksek genlikli laktat piki; en belirgin serebellar hemisferde olmak üzere etkilenmiş alanlarda N-asetil aspartat (NAA)/kreatininde azalma ve kolin/kreatin oranında artış gözleendiği ve bu bulgularla Leigh hastalığının öncelikli bulunduğu mitokondrial hastalık grubunu desteklediği öğrenildi.

Kas biyopsi sonucu lipid içeriğinde hafif artma şeklinde nonspesifik olarak bildirildi. Fibroblast kültüründe pirüvat dehidrogenaz (PDH) aktivitesi normal, kompleks I aktivitesi [7.1-0 (10.7-26)] belirgin düşük olarak saptandı.

Mitokondrial solunum zincir kompleks I eksikliği tanısı konulan hastaya ketojenik diyet, dikloroasetik asit, riboflavin, tiamin, biotin, co-enzim Q10, karnitin başlandı. Hastanın taburcu olduktan iki ay sonra ikinci kontrolüne gelmeden önce solunum arresti nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi.

Tartışma

Mitokondrial elektron transport zinciri olarak da bilinen OXPHOS, iç mitokondrial membran içerisine yerleşmiş olup beş fonksiyonel enzim kompleksi ve iki ek elektron taşıyıcısı olan coenzim-Q10 ve sitokrom C içerir. Yaklaşık olarak OXPHOS subünitelerinde meydana gelen mutasyonların 13 tanesi maternal geçişli mitokondrial DNA'dan, geriye kalanı (yaklaşık 67) ise nükleer DNA'dan kaynaklanır. Kompleks I veya NADH:ubiquinon oksiredüktaz 900 kDa moleküler ağırlığında olup elektronu NADH'dan ubiquinona taşıyan ilk komplekstir.¹⁻⁷

Kompleks I eksikliğinde sıklıkla beş klinik fenotip dikkat çeker. Bunlar ağır neonatal laktik asidoz, Leigh sendromu, kardiyomiyopati-ensefalopati, hepatopati-tübulopati ve makrosefali ile birlikte olan lökodistrofi'dir. Hastaların çoğunluğu özellikle santral sinir sisteminin değişik bölgelerinde nekroz ve kapiller proliferasyonun olduğu simetrik lezyonlar ile karakterize erken başlangıçlı fatal nörodejeneratif hastalık olan Leigh sendromu ile ortaya çıkar. Klinik belirti ve bulgular musküler hipotoni, distoni, gelişim geriliği, anormal göz hareketleri, nöbetler, solunum düzensizliği, büyüme geriliği ve laktik asidemidir.

Kompleks I, mitokondrial solunum zincir kompleksleri'den en büyük ve en karmaşık olanıdır. Yedisi mitokondrial DNA, 39'u nükleer DNA'dan kodlanan 46 protein (subünite) içerir. Katalitik kor parçası 14 subünite içerir ve bunlar nükleer NDUFV1, NDUFV2, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS7, NDUFS8 genleri ve mitokondrial ND1-ND6, ND4L genleridir. Daha sonra NDUFAF2, NDUFAF1, C6orf66, C8orf38, C20orf7 tanımlanmıştır.

İzole kompleks I eksikliği ile izlenen hastaların sadece %20'si mitokondrial DNA'dan kodlanan genlerdeki mutasyonlardan oluşur. Kompleks I olgularının çoğu otozomal resesif kalıtım (anne ve babanın defektif nükleer genleri kombinasyonu), daha az sıklıkla da maternal geçişli veya sporadik ve mitokondrial DNA'daki genetik defekten kaynaklanır. Diğer mitokondrial hastalıklarda olduğu gibi kompleks I eksikliğinin de tam tedavisi yoktur. Riboflavin, tiamin, biotin, vitamin B₁₂, C, E, K, co-enzim Q10, karnitin, dikloroasetat, süksinat ve ketojenik diyet gibi tedavi seçenekleri olabilir. Ancak genellikle bizim hastamızda olduğu gibi başarısız olunmuştur. Prognoz, kompleks

I eksikliği olan hastalarda kötü olmakla birlikte, spesifik genetik defekte, başlangıç yaşına, organ tutulumuna ve diğer faktörlere bağlıdır. Mitokondrial elektron transport zinciri bozuklukları genellikle fatal olmakla birlikte sadece kompleks IV (sitokrom C Oksidaz) eksikliği olan hastaların az bir kısmı spontan remisyona girebilir.¹⁻⁷

Distalmaier ve arkadaşları³ nükleer DNA'daki mutasyonlardan kaynaklanan 15 vakada (dördü kız, 11'i erkek) klinik bulguların bir kısmının; bazal ganglion ve/veya beyinsapı tutulumu, solunum düzensizlikleri, kaslar hipotoni, büyüme geriliği, nöbetler ve laktik asidemi gibi ortak olduğunu gözlemişlerdir. Bulguların çoğunluğu yüksek enerji gerektiren sinir sistemi ve iskelet kası bulgularıdır ve olguların çoğunluğu (düşük doğum ağırlığı, düşük kulak, tek palmar çizgi ve geniş sutur içeren bir vaka dışında) normal prenatal gelişim göstermiş, zamanında doğmuş ve herhangi bir organ anomalisi ve dismorfik bulgu göstermemiştir. Loeffen ve arkadaşları⁴ cilt fibroblast kültüründe enzimatik olarak izole kompleks I eksikliği tanısı alan ve yaygın mtDNA nokta mutasyonu olmayan 27 hastayı klinik olarak incelemiş ve klinik fenotip olarak yedi hastada Leigh sendromu, altı hastada Leigh-benzeri sendrom, üç hastada fatal infantil laktik asidoz, üç hastada laktik asidoz ile beraber neonatal kardiyomyopati, iki hastada ilerleyici lökodistrofi ile birlikte makrosefali, diğer altı hastada nonspesifik ensefalomyopati (dördü ilerleyici, ikisi stabil olmak üzere) olduğunu görmüşlerdir. Serum ve BOS laktat düzeyinin, kranial BT/MR görüntülemesinin yol gösterici olduğunu, ancak normal bulguların kompleks I eksikliğini ayırt edemeyeceğini ve çocuklarda en sık nükleer DNA'dan kaynaklanan mutasyonların neden olduğunu bildirmişlerdir. Koene ve arkadaşları⁵ nükleer DNA'dan kaynaklanan ve kompleks I eksikliği tanısı alan 130 vakalık seride (dördü yeni vaka, 126'sı literatür taraması) en sık semptomları hipotoni, nistagmus, solunum düzensizliği, pyramidal bulgular, gelişim geriliği veya regresyon, büyüme geriliği ve beslenme problemleri olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların çoğunluğu bir yaşından önce kaybedilmiştir. Karakteristik semptomları organ tutulumu ve laktik asideminin eşlik ettiği veya etmediği beyin sapı tutulumu, optik atrofi ve kranial MRG de Leigh sendromu bulguları olarak bildirmişlerdir. Net bir genotip-fenotip ilişkisi

olmadığını, ancak bazı genlerdeki defektlerin prognoz, kardiyomyopati, Leigh sendromu veya beyin sapı lezyonları ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu hastalarda düzenli olarak göz ve kalp kontrolü, beslenme desteği, araya giren enfeksiyonların tedavisi, semptomatik rahatlatma ve aile desteği önerilmiştir.⁵

Bizim olgumuzda klinik ve laboratuvar bulgularla mitokondrial hastalık düşünülmüş ve cilt fibroblast kültüründe enzimatik çalışma ile kompleks I eksikliği olduğu gösterilmiştir. Mitokondrial hastalık tanısı için klinik bulgular yanında, görüntüleme (kranial MRG ve MRS), metabolik incelemeler (idrar-kan aminoasit düzeyleri, arışik kütle spektrometrisi, idrar organik asit analizi, plazma ve BOS laktik asit ve piruvik asit düzeyleri), histokimyasal inceleme, elektron mikroskopik inceleme, biyokimyasal çalışmalar (enzimatik analiz) ve moleküler genetik analizler önemli rol oynar. Ülkemizde halen enzimatik çalışma yapılamamaktadır. Daha çok kas dokusu üzerinde histokimyasal çalışmalar yapılmaktadır. Hastamızda kas biyopsisi lipid içeriğinde hafif artma olup spesifik bulunmamıştır. Hastamızda büyüme geriliği ve gelişme geriliği, hipotoni, nöbet gibi santral sinir sistemi tutulumu, hepatopati, laktik asidoz, solunum güçlüğü, enfeksiyonların tetiklediği laktik asidoz atakları nedeniyle sistemik tutulum olduğu görülmüştür. Klinik ve radyolojik bulgular Leigh sendromunu düşündürmüştür. Laboratuvar bulgularından serum ve idrar amino asit kağıt kromatografisinde ve arışik kütle spektrometrisinde alanin artışı, idrar organik asit incelemesinde laktik asit, piruvik asit, 2-keto glutarik asit, fumarik asit gibi trikarboksilik asit döngüsü ara metabolitlerinin atılımları ve laktik asidoz, kranial MRG'de simetrik tutulumlar, kranial MRS'de laktat pikleri mitokondrial hastalığı destekleyen bulgulardır. Laktik asit/Pirüvik asit (LA/PA) oranının: 25.2 (normali 15-20) artmış olması oksidatif fosforilasyon sistemi lehinedir. Bu nedenle fibroblast kültüründe oksidatif fosforilasyon zincirinde kompleks aktivitelere bakılmış ve kompleks I düzeyi belirgin düşük olarak bulunmuştur. LA/PA oranı, piruvat dehidrogenaz (PDH) eksikliği, piruvat karboksilaz (PC) eksikliği tip A ve glukoneogenez bozukluklarında düşük veya normal iken, elektron transport zinciri ve PC eksikliği tip B de artar. Piruvat karboksilaz eksikliği tip B de ayrıca plazma da sitrülün,

lizine ve prolin de artış izlenir. Leigh hastalığı, kompleks I, II, V, PC ve PDH eksikliğinde izlenir.

Sonuç olarak sistemik tutulum ile birlikte metabolik ve laktik asidozu olan hastalarda mitokondrial hastalık akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Triepels RH, Van Den Heuvel LP, Trijbels JM, Smeitink JA. Respiratory chain complex I deficiency. *Am J Med Genet* 2001; 106: 37-45.
2. Berger I, Hershkovitz E, Shaag A, Edvardson S, Saada A, Elpeleg O. Mitochondrial complex I deficiency caused by a deleterious NDUFA11 mutation. *Ann Neurol* 2008; 63: 405-408.
3. Distelmaier F, Koopman WJ, van den Heuvel LP, et al. Mitochondrial complex I deficiency: from organelle dysfunction to clinical disease. *Brain* 2009; 132: 833-842.
4. Loeffen JL, Smeitink JA, Trijbels JM, et al. Isolated complex I deficiency in children: clinical, biochemical and genetic aspects. *Hum Mutat* 2000; 15: 123-134.
5. Koene S, Rodenburg RJ, van der Knaap MS, et al. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *J Inher Metab Dis* 2012; 35: 737-747.
6. Munnich A. Defects of the respiratory chain. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases* (4th ed, rev). Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006: 197-209.
7. Gerards M, van den Bosch BJ, Danhauser K, et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. *Brain* 2011; 134: 210-219.