

Erken Başlangıçlı Demansın Görüldüğü Erişkin Tip Nöronal Seroid Lipofuksinoz Olgusu / *Adult-onset Neuronal Ceroid* *Lipofuscinosis Presenting with Early Onset Dementia*

Neşe Tuncer¹, Kadriye Ağan¹, Aynur Mollahasanoğlu¹, Yasin Bez²,
Serap Şirvancı³, Nalan Turan¹, Tülin Tanrıdağ¹
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji,¹ Psikiyatri² ve Histoloji³ Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Adult-onset Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Presenting with Early Onset Dementia

Scientific background: The adult onset form of neuronal ceroid lipofuscinosis (Kufs Disease) is a rare and poorly characterized entity of metabolic neurodegenerative disease.

Objectives: We report a patient with psychiatric symptoms and progressive cognitive decline. We were able to show granular osmiophilic deposits in myelin sheath and fingerprint profile in Schwann cell cytoplasm indicating the presence of adult neuronal ceroid lipofuscinosis.

Discussion: Kufs disease should be considered in the differential diagnosis of early onset, progressive cognitive decline with psychiatric symptoms, seizures and motor disturbances especially in patients with positive family history.

ÖZET

Bilimsel zemin: Erişkin yaşta başlayan nöronal seroid lipofuksinoz (Kufs Hastalığı) nadir görülen tanımlanması güç bir metabolik nörodejeneratif hastalıktır.

Amaç: Psikiyatrik semptomlar ve ilerleyici bilişsel bozulması olan, miyelin kılıfında granüler osmiofilik depolanmalar ve Schwann hücre sitoplazmasında parmak izi profili gösterilen bir adult nöronal seroid lipofuksinoz olgusu tanımlanmaktadır.

Tartışma: Erken başlangıçlı davranış değişikliği ve psikiyatrik semptomların da bulunduğu demans olgularında nöbet, motor bulguların ve aile anamnezinin varlığında ayırıcı tanıda nörodejeneratif bir metabolik hastalık olan Kufs hastalığı düşünülmelidir.

Keywords: neuronal ceroid lipofuscinoses, Kufs disease, dementia, psychiatric symptoms, autosomal dominant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Yrd. Doç. Dr. Nese Tuncer
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Tophanelioğlu cad. 81190
Altunizade/İstanbul/Türkiye
Tel: 0216 326 74 22 Faks: 0216 325 97 77 ntuncer@marmara.edu.tr

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 07.02.2006
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 07.02.2006
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2006

Anahtar kelimeler: nöronal seroid lipofuksinoz, Kufs hastalığı, demans, psikiyatrik semptomlar, otozomal dominant

GİRİŞ

Nöronal seroid lipofuksinozlar (NSL), hem çocukluk ve hem de erişkin yaşta görülebilen, kalıtsal nörodejeneratif bir hastalık gurubunu oluşturmaktadır. Hastalık heterojen karakterde olup, yedi farklı genetik ve klinikopatolojik formu tanımlanmıştır.¹ İlerleyici ve nadir bir nörodejeneratif hastalık olan otozomal dominant erişkin formu Kufs hastalığı olarak bilinmekte ve tüm NSL'in %1.3-10'unu oluşturmaktadır.^{2,3,4}

OLGU

37 yaşında kadın hasta yakınları tarafından unutkanlık ve davranış değişikliği nedenleriyle getirildi. Öyküsünden 8 yıl önce sosyal uyum sorunu yaratan davranış değişikliğinin başladığı, kendisinin ve küçük çocuğunun özbakımına özen göstermediği öğrenildi. İlerleyen yıllarda iş başarısında düşüş olan hasta, memur olduğu kurumda pasif bir göreve alınmıştı. Son 3 yıldır psikiyatristlerce bipolar affektif bozukluk tanısı ile izlenen hasta, karbamazepin, valproik asit, risperidon kombinasyonlarını kullanmaktaydı. Son 1 yıldır semp-tomlarına denge bozukluğu eklenmişti. İki kadın ve bir erkek kardeşi olan hastanın kardeşlerinde de demans ve psikiyatrik hastalık öyküleri mevcuttu. Bir kız kardeşinin, otuzlu yaşlarının ortalarında başladığı tariflenen ilerleyici demans ve ekstrapiramidal bulguları olmuş ve 43 yaşında 6 ay süren yatağa bağımlı dönemi takiben hasta kaybedilmişti. 50 yaşında erkek kardeşin de son 10 yıldır içe kapandığı, bilişsel fonksiyonlarında bozulma olduğu, takiben bakım hastası haline gelerek kaybedildiği, 32 yaşındaki diğer kız kardeşinin ise psikiyatrik sorunlarının olduğu öğrenildi.

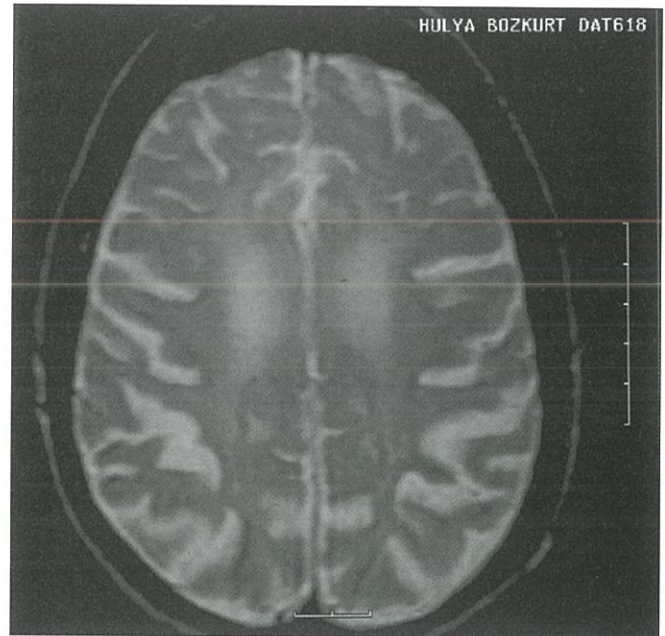
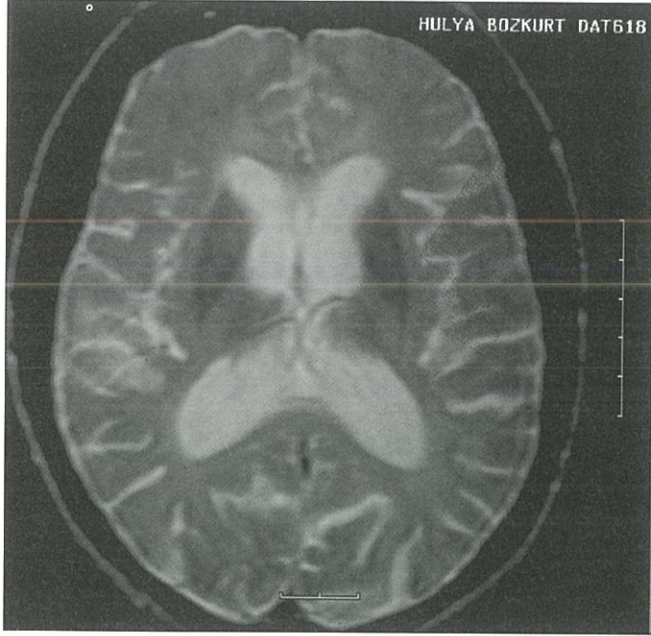
Nörolojik incelemede, zaman oryantasyonu bozuk, içgörüsü kayıptı. Mental durum testi skoru 24/30 olarak saptandı. Sağda hakim bilateral hafif rijidite, kinetik tremor ve patolojik refleksleri vardı. Psikiyatrik muayenesinde özbakımı kötü ve duygudurumu öforik olup logoreik tarzda konuşması dikkat çekiyordu. Son 2 yılda 3 mikst epizot tariflenen hastanın kardeşlerinde de bipolar affektif bozukluk ile uyumlu semptomlar mevcuttu. Hastanın bu durumu ile DSM-IV TR'a göre bipolar affektif bozukluk ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Hastanın takibinde günler ve hatta saatler içinde duygu durumunda inişli çıkışlı değişikliğin olduğu gözlemlendi.

Olgunun nöropsikolojik değerlendirmesinde; sayı dizilerinde ileri 4 geri 2 rakam sayabilen hastanın yakın bellek, dikkat ve dikkati sürdürme yetilerinde ve çalışma belleğinde ileri etkilenimi mevcuttu.¹⁰ Yürütücü işlevleri değerlendiren Stroop İnterferans testi, saat çizimi ve Luria Alterne çizimleri testlerinde bozulma saptandı.^{11,12} Sözel ve kategori akıcılığında etkilenimi olan hastanın WAIS-III İkili Benzerlikler ve Atasözü açıklamaları testlerinde etkilenimi mevcuttu.¹⁰ Sözel bellek süreçleri testi ve WMS-III Görsel üretim testlerinde hem sözel hem görsel kısa süreli bellekte serbest hatırlama süreci bozukken, kayıt süreci korunmuştu.^{10,13} Görsel mekansal algı değerlendirimi için uygulanan Yüz tanıma ve Çizgi yönü belirleme testlerinde orta dereceli bir etkilenim saptandı.^{14,15} Rey Kompleks Figür kopyalama testi ile saptanan konstrüksiyon kusuru vardı.¹⁶ Boston Adlandırma testi orta dereceli bir isimlendirme sorununu ortaya koymaktaydı¹⁷ Otobiyografik bellek ve uzun süreli bellek etkilenimi de vardı.

Oftalmolojik incelemede, fundusu normal sınırlarda olan hastanın kan biyokimyasal analizlerinde, tiroid fonksiyon ve antikor testlerinde, tam kan bakısında, idrar analizlerinde patoloji saptanmadı. Beyin manyetik rezonans incelemede yaygın serebral ve kallozal atrofi ile dikkati çeker bilateral simetrik beyaz cevher dejenerasyonu saptanması üzerine, hem beyaz hem de gri cevheri tutan bir nörodejeneratif hastalık üzerinde duruldu (Şekil 1 A, B). Beyin perfüzyon SPECT incelemede, frontoparietotemporal hipoperfüzyon, ventriküler dilatasyon ve periventriküler beyaz cevher patolojisi saptandı. EEG yaygın, bozulmuş zemin aktivitesi zemininde bilateral temporal bölgelerde intermittan keskin dalga özelliği göstermekteydi, fotoparoksizmal yanıt yoktu (Şekil 2).

Erişkin tip NSL (Kufs Hastalığı) ön tanısı ile hastada yapılan ekrin terbezi biyopsisinin negatif sonlanması üzerine periferik sinir biyopsisi uygulandı. Doku %2.5'lik gulutaraldehit ve takiben %1 osmium tetroksit ile fiske edildikten sonra etanol dehidratasyonu ve propilenoksitle temizlendi, 60 derecede 24 saat Epon 812



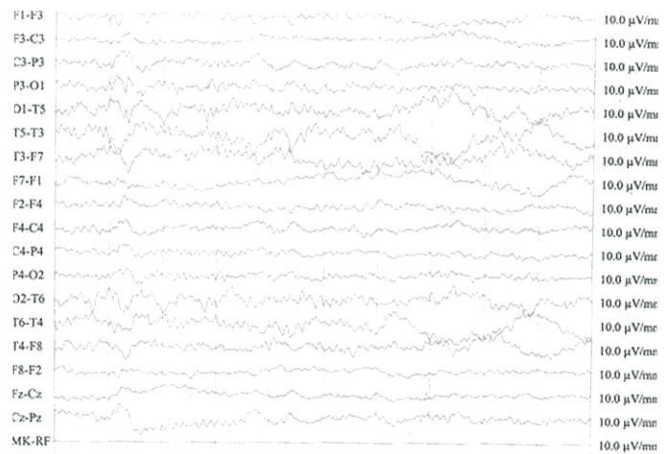
Şekil 1 A, B. T2 aksiyel MRG'de diffüz serebral atrofi ve bilateral simetrik beyaz cevher dejenerasyonu izlenmekte.

içinde inkübe edildi. Leica Ultracut R ultramikrotomla 60 nm incelikte kesitler alındı ve JEOL 1200 EX-II transmisyon elektron mikroskopunda incelendi. Schwann hücre sitoplazmasında adult tip NSL tanısını destekleyici özgülükte granüler osmofilik depositler ve 'parmak izi profili' gözlemlendi (Şekil 3, 4).

TARTIŞMA

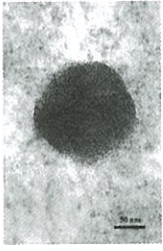
Erişkin form NSL olan Kufs hastalığı nadir görülen bir metabolik nörodejeneratif hastalıktır. Hastamızın semptomları, Kufs Hastalığı B tipi ile uyumludur. Hastalık davranış değişikliği ve psikiyatrik semptomlarla başlamış, ilerleyen evrelerde bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme, demans ve motor bulgular katılmıştır. Berkovic'in 50 olguluk geniş Kufs serisinde otozomal resesif geçişlilik ön planda görülse de olgumuzda olduğu gibi otozomal dominant kalıtım da bildirilmektedir⁵ Hastanın bir erkek ve diğeri kız iki kardeşi kaybedildiklerinden, diğeri kız kardeşinin ise görüşmeye karşı direnç göstermesinden aile öyküsü tam olarak netleştirilememiştir.

Hastamızın doku örneklerinde miyelin kılıfında granüler osmofilik depositler ve Schwann hücre sitoplazmasında parmak izi profili gösterilmiştir. İntranöronal bir depo hastalığı olan Kufs hastalığının kesin tanısı serebral doku patolojisi ile konduğundan, tanı koymak oldukça



Şekil 2. EEG'de yavaşlamış zemin aktivitesi ve bilateral temporal bölgelerde intermitan keskin dalgalar saptandı.

güçtür,¹⁸ Berkovic'in serisinde olguların %50'sine kesin tanı konulabilmişken, diğer olguların Niemann-Pick gibi diğer nöronal depo hastalıkları ile ayırıcı tanıları yapılamamıştır.⁵ Beyin dokusu dışında anormal lipopigment birikimi periferik sinirlerde, ektrin sekretuar hücrelerde, myenterik pleksusta, kas ve retinada da gösterilebilmektedir.^{19,20,21,22} Kufs hastalığının elektroensefalografik bulguları ilk olarak Donnet ve ark. tarafından jeneralize yavaşlama ve epileptiform bozukluk olarak tanımlanmıştır.^{23,24,25} A tipinde hastalığı olan olgularda fotoparoksizmal yanıt ve diken dalga özelliği bulunmaktadır. Sadzok ve ark. progresif miyoklonik epilepsili Tip A Kufs hastalığı saptanan iki erkek kardeş



Şekil 3. Schwann hücre sitoplazmasında 'parmak izi' profili.



Şekil 4. Miyelin kılıfında granüler osmiofilik depozitler.

bildirmişlerdir.²⁶ EEG özelliği Kufs tanısı destekleyici olmakta ve iki farklı tipin ayırımını yapmada önemli bilgiler vermektedir. Miyoklonik epilepsinin tip A ve demans ile motor bulguların ise tip B için karakteristik bulgular olduğu bilirse de epileptik nöbetler B tipi Kufs hastalığı olgularında da görülebilmektedir.²³ Hastamızda zemin aktivitesi yavaşlığı ve bilateral temporal bölgelerde senkronize intermittan keskin dalgalar mevcuttu. Hastanın takibindeki iki yıl içinde bir bakım evinde bilişsel ve motor semptomlarda belirgin kötüleşme ile yatağa bağımlı olarak bakım alan hastanın, klinik jeneralize nöbetleri ve iki kez status epileptikus nedeniyle hastane yatışı oldu.

Olgumuzun beyin manyetik rezonans görüntülemesinde, diffüz serebral atrofi, yaygın beyaz cevher patolojisi bulguları gözlemlendi. Bildirilen olguların da çoğunda benzer yaygın T2 kesitlerinde hiperintens sinyal veren beyaz cevher doku değişikliği tanımlansa da, bu bulgunun gözlemlenemediği hastalar da mevcuttur.²⁷ Bir olguda ise bilateral frontoparietal kortikal hiperintensite bildirilmiştir.²⁸

Erişkin tip NSL atipik erken başlangıçlı demans ile kortikal ve subkortikal semptomların birlikte görüldüğü, ilgili yapılarda anormal depolanma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Bilişsel kötüleşme sisnsi başlangıçlı ve progresif özelliktedir. Kalıtsal oluşu erken davranış semptomlarıyla başlaması nedeniyle frontotemporal demanslardan ayrılanmalıdır. Yürütücü, yönetici işlevler, yakın bellek ve görsel mekansal algı öncelikle etkilenen alanlardır. Bilişsel semptomların yanı sıra, disartrik konuşma, denge bozukluğu, motor yavaşlık ve ekstrapiramidal semptomlar bulunmaktadır.

Erken başlangıçlı davranış değişikliği ve psikiyatrik

semptomların da bulunduğu demans olgularında nöbet, motor bulguların ve aile anamnezinin varlığında ayırıcı tanıda nörodejeneratif bir metabolik hastalık olan Kufs hastalığı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Dyken PR, Wisniewski K. Classification of the neuronal ceroid-lipofuscinoses: expansion of the atypical forms. *Am J Med Genet* 1995;150-4.
2. Kufs H. Über eine Spatform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliären Grundlagen. *Z Ges Neurol Psychiatrie* 1925;95:168-188.
3. Wolfe LS, Ivy GO, Witkop CJ. Dolicals, lysosomal membrane turnover and relationship to the accumulation of ceroid and lipofuscin in inherited diseases, Alzheimer's disease and aging. *Chem Scripta* 1987;27:79-84.
4. Martin JJ. Adult type of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Dev Neurosci* 1991;13:331-338.
5. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F et al. Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain* 1988;111:27-62.
6. Martin JJ. Adult type of neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:237-240.
7. Goebel HH, Braak H. Adult neuronal ceroid lipofuscinoses. *Clin Neuropathol* 1989;8:109-119 .
8. Sadzot B, Reznik M, Arrese-Estrada JE, Franck G. Familial Kufs' disease presenting as a progressive myoclonic epilepsy. *J Neurology* 2000; 247:447-454.
9. Burneo JG, Arnold T, Palmer CA, Kuzniecky RI, Oh SJ, Faught E. Adult-onset Neuronal ceroid lipofuscinosis(Kufs Disease) with autosomal dominant inheritance in Alabama. *Epilepsia* 2003;44(6): 841-846 .
10. Wechsler D: Wechsler Memory Scale-III. The psychological Corporation, San Antonio, Texas, 1998.
11. Luria A: Human Brain and Psychological Processes. Harper&Row, New York, 1966.
12. Stroop J: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18;643.
13. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B: The California Verbal Learning Test. The Psychological Corporation, San Antonio, Texas, 1987.
14. Benton AL, Van Allen MW: Impairment of facial recognition in patient with cerebral disease. *Cortex* 1968; 4: 344-358 .
15. Benton AL, Varney NR, Hamsner KS: Visuospatial judgment: a clinical test. *Arch Neurol* 1978;35:364-367.
16. Rey A: L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France, Paris, 1970.
17. Godglass H, Kaplan E. The assesment of aphasia and related disorders. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
18. Gelot A, Maurage CA, Rodriguez D, Perrier-Pallisson D, Larmande P, Ruchoux MM. In vivo diagnosis of Kufs' disease by extracerebral biopsies. *Acta Neuropathol* 1998;96:102-108.
19. Barthez-Carpentier MA, Billard C, Maheut J, Santini JJ, Ruchoux MM. A case of childhood Kufs' disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 544:655-657.
20. Nardocci N, Verga ML, Bineli S, Zorzi G, Angelini L, Bugiani O. A clinical and morphological study of 19 patients. *Am J Med Genet* 1995;57:137-141.
21. Dom R, Boucher JM, Ceuterick C, Carton H, Martin JJ. Adult ceroid lipofuscinosis(Kufs' disease) in two brothers and visceral storage in

-
- one: diagnostic muscle biopsy in the other. *Acta Neuropathol(Berl)* 1979;45:67-72.
22. Martin JJ, Libert J, Ceuterick C. Ultrastructure of brain and retina in Kufs' disease (adult type of neuronal ceroid lipofuscinosis). *Clin Neuropathol* 1987;6:231-235.
 23. Donnet A, Habib M, Pellissier JF, Regis H, Farnarier G, Pelletier J, Gosset A, Roger J, Khalil R. Kufs' disease presenting as a progressive dementia with late onset generalized seizures:a clinicopathologicaland electrophysiological study. *Epilepsia* 1992;33:65-74.
 24. Binelli S, Canafoglia L, Panzica F, Pozzi A, Franceschetti S. Electroencephalographic features in a series of patients with neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurol Sci* 2000;21:S83-S87.
 25. Vadlamudi L, Westmoreland BF, Klass DW, Parisi JE. Electroencephalographic findings in Kufs disease. *Clin Neurophysiology* 2003;114:1738-1743.
 26. Sadzok B, Reznik M, Arrese-Estrada JE, Franck G. Familial Kufs' disease presenting s a progressive myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2000;247:447-454.
 27. Gille M, Brucher JM, Indekeu P, Bisteau M, Kollmann P. Maladie de Kufs avec leucoencephalopathie. *Rev Neurol(Paris)* 1995;151:392-397.
 28. Augustine A, Fricchione G, Woznicki R, Broberg D, Holt J. Adult neuronal ceroid lipofuscinosis presenting with psychiatric symptoms: a case report. *Int J Psychiatry Med* 1993;23:315-322.