

# Asimetrik Lobar Dejenerasyonlar: Klinik, Nöropsikolojik, Görüntüsel Veriler / *Asymmetrical Lobar Degenerations: Clinical, Neuropsychological, Scanning Data*

Neşe Tuncer, İpek Midi, Tülin Tanrıdağ, Aynur Mollahasanoğlu, Özen Çatan, Önder Us  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ABSTRACT

### **Asymmetrical Lobar Degenerations: Clinical, Neuropsychological, Scanning Data**

**Scientific background:** Asymmetric lobar degenerations are clinical syndromes which affect primarily one or more than one cerebral lobe and result progressive language and/or behaviour and/or cognitive dysfunction.

**Objectives:** We report the clinical, neuropsychological and neuroimaging results of 5 patients with asymmetric lobar degeneration an one or more than one clinical syndrome according to Frontotemporal Lobar Degeneration: A Consensus on Clinical Diagnostic Criteria.

**Discussion:** Asymmetric lobar degeneration may be one of the largest entities after Alzheimer Disease to cause dementia. Not only frontal lobe dementia but also progressive language disorder and corticobasal degeneration syndrome can be produced by frontotemporal lobar degeneration and both clinical and pathological overlap of the syndromes can be seen. The recognition of the relationship between the clinical syndromes has important implications in the diagnosis and treatment of dementias.

**Key words:** Asymmetric lobar degeneration, frontal lobe dementia, progressive nonfluent aphasia, corticobasal degeneration syndrome, Pick Complex.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. NeşeTuncer  
Marmara Üni. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı  
Tophanelioğlu cad. Altunizade/İstanbul E-mail: ntuncer@marmara.edu.tr  
Tel:216 3267422 Fax: 216 325977

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 17.02.2005

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 25.02.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 07.02.2006

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Asimetrik lobar dejenerasyonlar, bir ya da birden fazla beyin lobunu öncelikli etkileyerek, ilerleyici dil, ve/veya davranış ve/veya bilişsel fonksiyon bozukluğu yaratan klinik sendromlardır

**Amaç:** Asimetrik lobar dejenerasyonu olan ve 'Frontotemporal Lobar Dejenerasyon Uzlaşma Kriterleri'ne göre bir veya birden fazla klinik sendromun birlikte görüldüğü 5 olgunun klinik, nöropsikolojik ve görüntüleme özelliklerini tartışılmaktadır.

**Tartışma:** Asimetrik lobar dejenerasyonlara bağlı gelişen demanslar, Alzheimer hastalığından sonra en geniş dejeneratif demans grubunu oluşturmaktadır. Frontotemporal lobar dejenerasyonlar içinde sadece frontal lob demansı değil ilerleyici dil bozukluğu ve kortikobazal dejenerasyon da bulunmakta ve sendromlar arasında klinik ve patolojik birliktelikler görülmektedir. Klinik sendromlar arasındaki ilişkinin bilinmesi tanı ve tedavi açısından önemli olmaktadır.

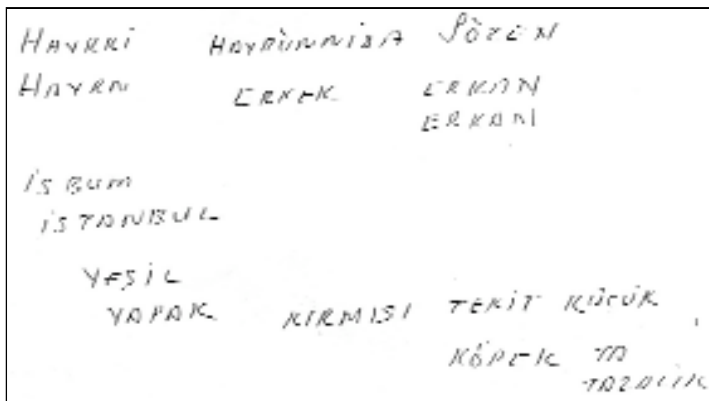
**Anahtar kelimeler:** Asimetrik lobar dejenerasyon, frontal lob demansı, progresif tutuk afazi, kortikobazal dejenerasyon sendromu, Pick Kompleksi.

## GİRİŞ

Ondokuzuncu yüzyılda Arnold Pick, ilerleyici, afazi, apraksi, davranış ve kişilik değişikliği semptomlarının frontotemporal atrofisinin ana klinik bulguları olduğunu tanımlamıştır.<sup>1,2</sup> Daha sonraki yıllarda A.Pick'in tanımladığı klinik bulgulara benzer özellikte Pick cisimciği dejenerasyonu veya non-spesifik patolojiler gibi farklı ama ortak doku bulguları olan olgular bildirilmiştir.<sup>3,4,5,6</sup> Bu hastalıklar ise, frontal lob demansı, non Alzheimer tip frontal lob dejenerasyonu, lobar atrofi gibi terimlerle isimlendirilmişler, zaman içinde ilerleyici dil bozukluklarını sıklıkla içinde barındıran anterior temporal atrofilerin de tablolara katılması da gözlenerek 'Lund ve Manchester' gruplarınca frontotemporal demans (FTD) olarak tekrar adlandırılmıştır.<sup>7</sup>

Kısa süre sonra Neary ve arkadaşları tarafından, frontal ve temporal lobu etkileyen klinik sendromlar frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) klinik tanı uzlaşma kriterleri olarak tanımlanmıştır.<sup>8</sup> Bu kriterlerden yola çıkan Kertesz ve Munoz ise, patolojisinde taupatilerin yer aldığı frontal lob demansı, primer tutuk afazi<sup>9</sup>, semantik demansa asimetric parkinsonizm ve progresif apraksi ile giden kortikobazal dejenerasyonu ve hatta motor nöron hastalığını da katarak aynı spektrum içinde birlikte görülebilen ilişkili klinik sendromları Pick Kompleks hastalıkları olarak adlandırmışlardır.<sup>10</sup>

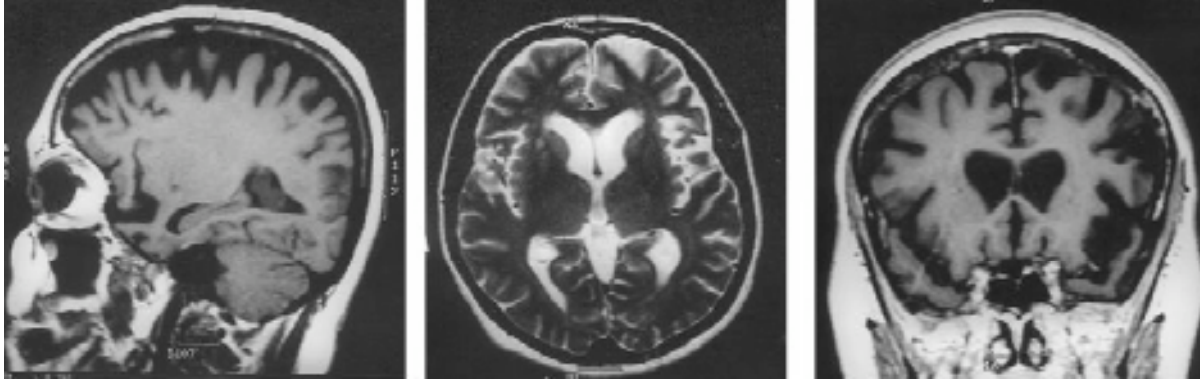
Asimetric lobar dejenerasyonlar, bir ya da birden fazla beyin lobunu öncelikli etkileyerek, ilerleyici dil, ve/veya davranış ve/veya bilişsel fonksiyon bozukluğu yaratan klinik sendromlardır. Genellikle Alzheimer hastalığına göre daha erken yaşlarda başlayan bu klinik sendromlar ilerleyici bir biçimde tek başına veya kombinasyonlar halinde görülebilmektedirler.



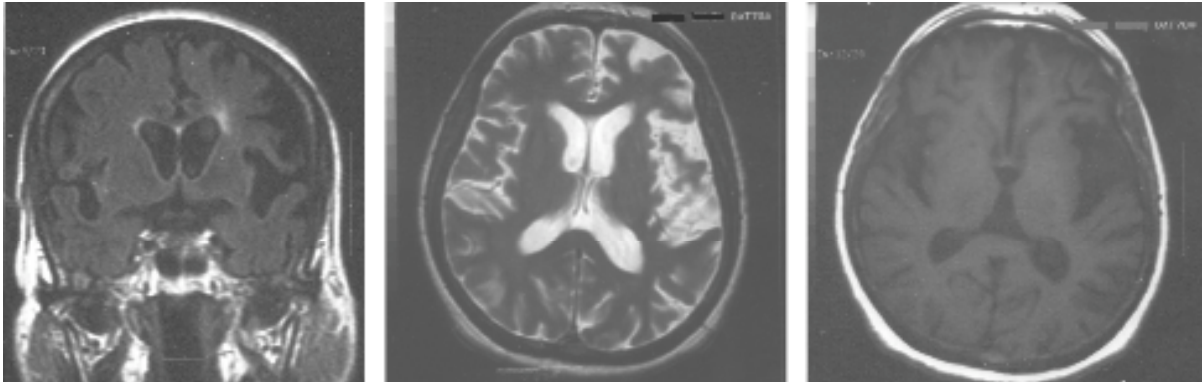
## OLGU 1

58 yaşında kadın hasta, üniversite mezunu ve sağ elini kullanıyor. 4 yıl önce başlayan kelime bulma güçlüğü, zamanla konuşma içeriği ve akıcılığında azalma yakınmasıyla başvurdu. Son bir yıldır en fazla üç kelimelik cümleler kurabiliyor, anlaması görece korunmuş, günlük işlevlerini yerine getirebiliyordu. Depresif duygu durumu dışında davranış değişikliği ve kognitif yeti yitimi yoktu. Nöropsikolojik değerlendirmede, kişisel bilgileri iyi, genel bilgilerde isimleri ses ipuçları ile çıkarabiliyor. Yer ve zaman oryantasyonu korunmuş. Dil değerlendirmesinde konuşması tutuk, genellikle tek, nadiren iki kelimelik cümleler kurabiliyor, parafazik hatalar yapıyor, üç basamaklı emirleri ve karmaşık materyali anlamada ve isimlendirmede bozukluğu var, ses ipuçlarıyla adlandırabiliyor. Üç kelimelik cümlelerden başlayarak tekrarlamaya bozuk. Cümleleri bazen zorlanarak okuyor, bazen okuyamıyor, parafazik hatalar yapıyor. Yazmada harf atlama-ları, harflerde yer değiştirme şeklinde yarışlıklar mevcut (Resim1). Görsel mekansal algı değerlendirimi için uygulanan Yüz tanıma ve Çizgi yönü belirleme testlerinde başarılıydı. Boston Adlandırma testi orta dereceli isimlendirme sorununu ortaya koymaktaydı. Şekil kopyalama, saat çizme testlerinde başarılıydı. Sözel bellek testleri verilemedi ancak görsel bellek WMS-III Görsel üretim testlerinde korunmuştu. Olgunun frontotemporal lobar dejenerasyon klinik tanı uzlaşma kriterlerine<sup>8</sup> göre 'Progresif Tutuk Afazi' ile uyumlu olduğu düşünüldü. Dört yıllık öyküsü olan olgunun kognitif kaybı yoktu ve nörolojik muayenesinde ek bulgu saptanmadı. Hastanın kranial MR görüntülemelerinde, sol frontotemporal bölgede hakim asimetric lobar atrofi ve eş zamanlı SPECT incelemesinde aynı bölgede hipoperfüzyon saptandı (Resim 2, 3).

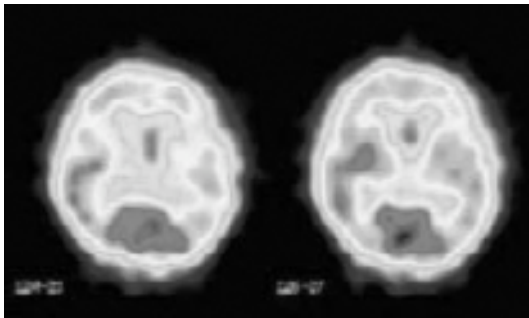
Resim 1, Olgu 1. Yazı örneğinde perseverasyon ve parafaziler



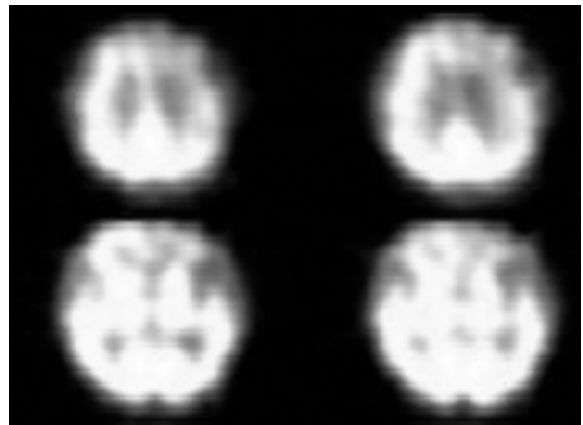
**Resim 2, Olgu 1.** Kranial MR görüntülemelerde sol frontotemporalde hakim bilateral frontotemporal atrofi



**Resim 4, Olgu 2.** Kranial MR görüntülemelerde sol frontotemporalde belirgin hemisferik etkilenim ve ventriküler dilatasyon



**Resim 3, Olgu 1.** SPECT incelemesinde bilateral frontal ve sol temporal hipoperfüzyon

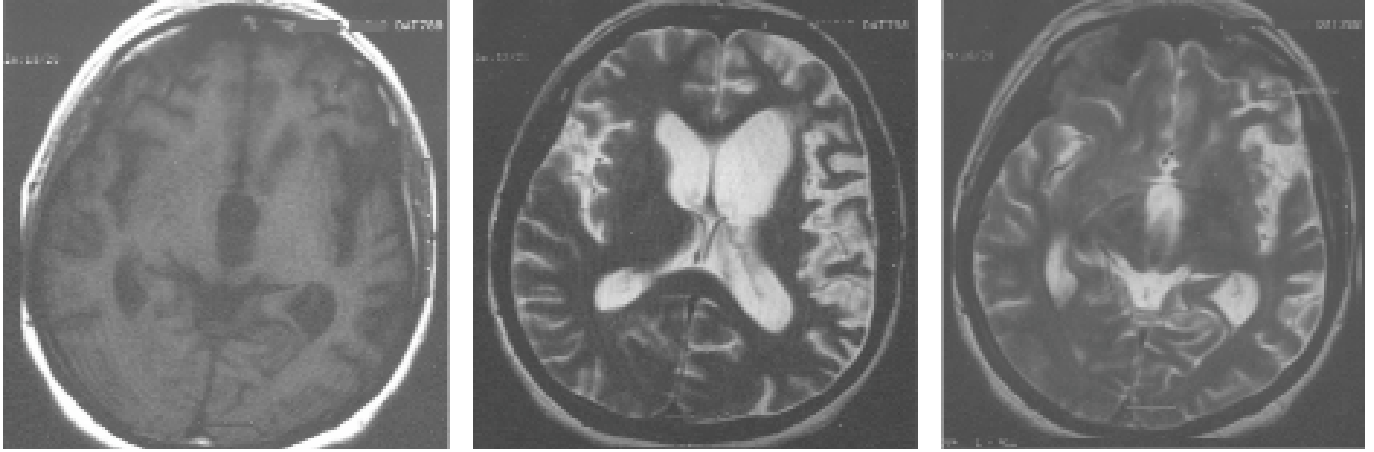


**Resim 5, Olgu 2.** SPECT incelemelerinde sol frontotemporal hipoperfüzyon saptandı

## OLGU 2

78 yaşında kadın hasta, emekli öğretmen, sağ elini kullanıyor. 2 yıl önce özellikle telefon konuşmaları sırasında kelime bulmada zorluk çektiği, tutuk konuşmaya başladığı fark edilmiş, okuma ve yazması bozulmuş. Son 1 yıldır yemek yapamadığı, günlük işlerini tek başına yürütemediği, para hesabı yapamadığı, dışarı çıkamadığı biliniyor ve 3 aydır bir bakım evinde yaşıyor. Durgun, çevreye ilgisiz ve sağ elini kullanmakta zorluğu olduğu ifade ediliyor. Nörolojik muayenesinde konuşması tutuk, agramatik içerik-

li belirgin kelime bulma güçlüğü ve parafazik hataları var, anlaması basit emirlerde korunmuş, tekli kelimele-ri ve heceleri tekrarlayabiliyor, anomik, tek hece veya harfleri okuyup, yazabiliyordu. Sağda hakim bradikine-zi, hafif rijidite ve üst ekstremitelerde praxis kusuru mev-cut. İleri nöropsikolojik değerlendirmeye ve testlere ko-opere olmayan hastanın, apati yanısıra, içgörü kaybının ve bilişsel etkileniminin olduğu gözlemlendi. Beyin görüntülemelerinde, perisylvian genişleme ve sol frontotemporalde belirgin global hemisferik atrofi ve

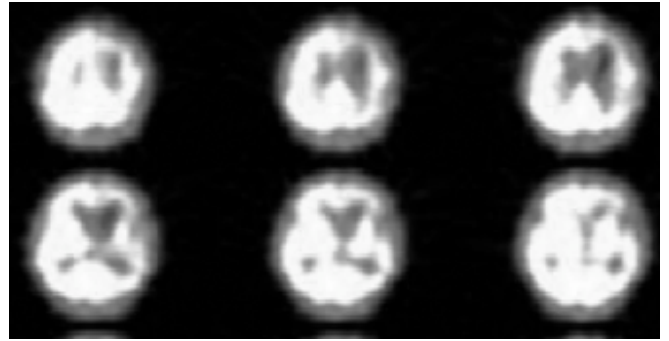


**Resim 6, Olgu 3.** Kranial MR incelemesinde solda hemisferik frontotemporo-parietal hakimiyet gösteren atrofi, sulkuslarda genişleme, periventriküler beyaz cevherde volüm kaybı ve ventriküler dilatasyon

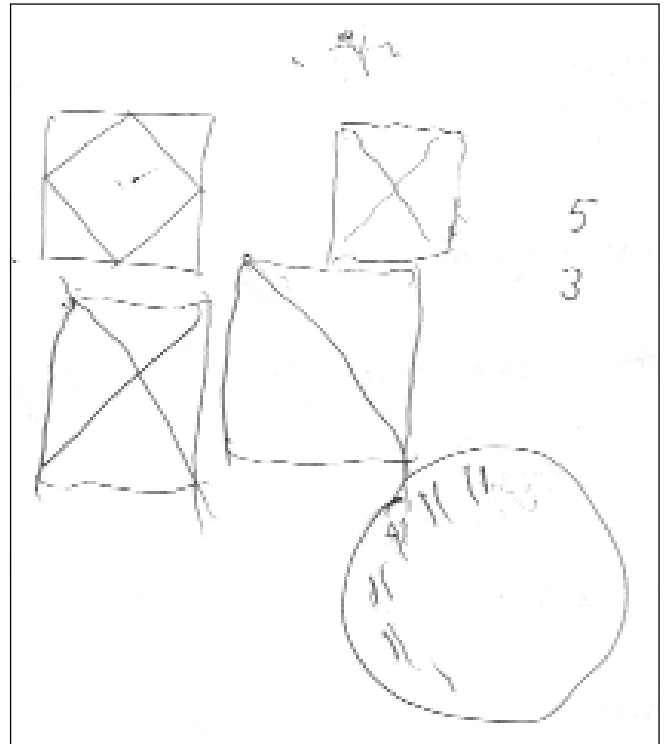
ventriküler dilatasyon ve SPECT incelemelerinde aynı alanda hipoperfüzyon saptandı (Resim 4, 5). Olgunun FTLD tanı kriterlerine göre progresif tutuk afazi ile uyumlu olduğu, takipte frontal lob demansının ve ekstrapiramidal bulguların da eklendiği düşünüldü.

### OLGU 3

55 yaşında, kadın hasta, sağ eli, ancak son 6 aydır sol elini kullanıyor, ilköğretim mezunu, konuşamama, anlayamama, sağ tarafta beceriksizlik nedeniyle ailesi tarafından getirildi. Üç yıl önce konuşurken kekelemeye başlayan hastanın konuşmasındaki tutukluğun arttığı, kelime bulmada ve isimlendirmede güçlük çektiği görülmüş. Zamanla konuşması anlaşılabilir hale gelen hasta son bir yıldır sadece anlamsız ses çıkartabiliyormuş. Eş zamanlı anlamasında da etkilenme tespit edilmiş. Hastanın 6 aydır objeleri tutarken sağ elini kullanma tercihinin azaldığı, ince becerileri sağ eli ile yapamadığı fark edilmiş. Bir yıldır davranış değişikliği olduğu, öz bakımını ve kişisel görüntüsünü önemsemediği, daha sinirli olduğu, günlük işlerini planlayamadığı, ancak hatırlatılınca yapmaya başladığı, unutkanlığının ve idrar kaçırmasının olduğu, yemek yapamadığı ve yardım alarak yaşadığı öğrenildi. Duygu durumu labil, uygun-suz gülme ve ağlamaları mevcuttu. Kendisinden 2 yaş büyük ağabeyinde benzer bulguların olduğu ve 2 yıl önce kaybedildiği ve dayısının da davranış bozukluğu ve demansla giden bir öyküyle genç yaşta yitirdiği bilinmekte. Nörolojik muayenede mutizm görüntüsünde ancak ara ara güçlükle ses çıkarabiliyordu ve anlama



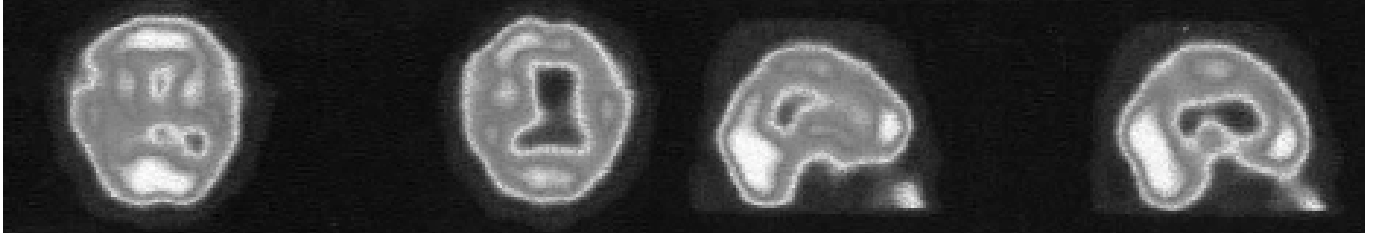
**Resim 7, Olgu 3.** Kranial SPECT incelemesinde sol fronto-temporo-parietal ve sol bazal ganglionda hipoperfüzyon



**Resim 8, Olgu 3.** Konstrüksiyon ve planlamada belirgin bozulma izlenmekte



**Resim 9, Olgu 4.** Hastanın kronolojik sıradaki kranial görüntülemelerinde giderek artan solda hakim bilateral frontotemporal belirgin hemisferik atrofisi izlenmekte (sağdan sola 1997, 1999, 2001 yıllarındaki görüntülemeler)



**Resim 10, Olgu 4.** SPECT incelemesinde sol temporal, parietal, frontal bölgede hipoperfüzyon

çok basit emirlerle sınırlıydı. Muayene sırasında patolojik ağlama ve gülme atakları gözlemlendi. Sağda rijidite ve bradikinezinin yanı sıra, sağ üst ekstremitelerde praksi kusuru ve yabancı el fenomeni mevcuttu. Praksi muayenesi sözel komutlarla değil, hastaya ideamotor praksi testleri gösterilerek ve objelerin eline verilip teşvik edilmesiyle gerçekleştirilmeye çalışıldı. Hastanın sağ elini ihmal ettiği ve tüm motor becerileri sol eli ile yapma eğiliminde olduğu izlendi. Yürüyüşte sağ üst ekstremitesi dirsekten fleksiyonda ve distonik postürde ve assosiyasyon hareketinin olmadığı görüldü. Orobuksal apraksi varlığı da dikkat çekiciydi. Hastanın progresif afazisine, kısa süre içinde frontal lob demansı bulguları eklenmiş takiben de ekstrapiramidal apraksik sendrom katılmıştı. Aile öyküsünün düşündürdüğü genetik geçişlilik, birkaç klinik sendromun üst üste eklenmesi ile olgu Kertesz ve ark.nın Pick Kompleksi tanımlamasına uyar klinik nitelikte asimetrik özellikli multilobar dejenerasyon olarak düşünüldü.

Kranial MR incelemesinde; sol hemisferde yaygın frontotemporo-parietal alanlarda hakim kortikal incelme, sulkuslarda genişleme, periventriküler beyaz cevherde volüm kaybı ile giden sol dominansı olan serebral atrofi izlendi (Resim 6).

Kranial SPECT incelmesinde, frontallerde belirgin olmak üzere sol frontotemporo-parietal kortekste hipoperfüzyon, sol lateral ventrikül anterior boynuzunda dilatasyon, sol bazal gangliyon ve talamusta hipoperfüzyon, sağ serebellar kortekste hipoperfüzyon izlendi (Resim 7). Mental durumun ileri değerlendirilmesine kooperatör olamayan hastanın sol eliyle yaptığı saat çizimi ve figür kopyalamalarında belirgin planlama, soyutlama ve konstrüksiyon kusuru gözlenmektedir (Resim 8).

#### OLGU 4

52 yaşında kadın hasta 6 aydır konuşmada zorluk, unutkanlık şikayetleri ile 6 yıl önce nöroloji uzmanına başvurmuş. Hastanın ilk muayenesi sırasında mental etkileniminin olmadığı ancak logopenik olduğu kayıt edilmiş. İsimlendirmede zorluk olmasına rağmen, tekrarlama da belirgin bir bozukluk belirlenememiş. Bellek, vizyospasyal algı ve praksi testleri normal sınırlar içinde değerlendirilmiş. Yapılan beyin MR görüntülemelerinde yaygın kortikal atrofisinin varlığı ve EEG'de paroksizmal yavaş dalga aktivitesi izlenmiş. Hastanın 4 ay sonra yapılan muayenesinde konuşma bozukluğu-

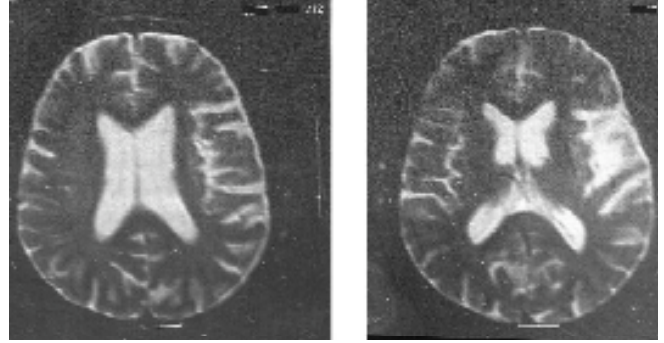


**Resim 11, Olgu 5.** Olgunun konstriksiyon ve yazı örneği görülmekte.

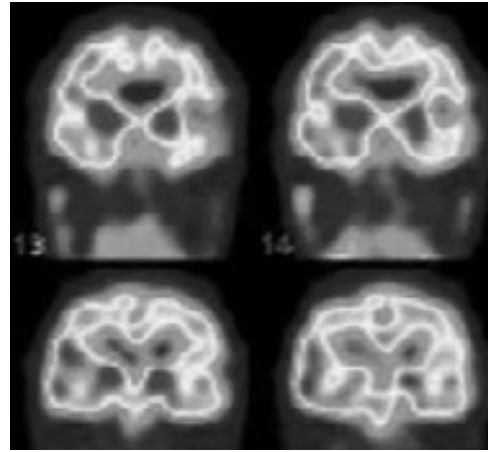
nun daha belirgin hale geldiği, objeleri isimlendirmede, tekrarlamada zorluğunun olduğu, konuşma akıcılığının kaybolduğu, anlamanın görece daha iyi olduğu ancak etkilendiği ve okuma-yazmanın bozulduğu görülmüş. Hastanın iki yıl sonraki takibinde hastayla güçlükle verbal diyalog kurulmakta, konuşma tutuk, gramatik hatalı, anlama bozuk, okuma ve yazmada tutukluk ve parafaziler sürmekteydi hesap yapamıyordu. Kranial MR görüntülemesinde sol fronto-temporal-parietal atrofi izlendi (Resim 9). Ailesi tarafından unutkanlık yakınmasının başladığı ifade edilen hastanın alışverişte, para hesabında zorlandığı, dışarıya tekbaşına çıkamaz hale geldiği ve uygunsuz davranışlarının gözlemlendiği ifade edilmekteydi. SPECT incelemesinde sol temporal, parietal, frontal bölgede hipoperfüzyon izlendi (Resim 10). Bir yıl içinde konuşması giderek kötüleşen hastanın emosyonel durumunda bozulma, sık ağlamalar ve ağır depresif duygudurumu olması nedeniyle antidepressan tedavi başlandı. Mutizim düzeyindeki afazisi nedeniyle ileri nöropsikolojik değerlendirme yapılamayan olgu davranış ve kognitif bozulmanın da izlendiği primer tutuk afazi olgusu olarak tanımlandı.

## OLGU 5

60 yaşında erkek hasta, 5 yıl önce özellikle yemek yerken sağ eli ile kaşığı ağızına götürmede zorluk yakınmasıyla başlayan öyküsüne 3 ay sonra yürüyüşte bozulma ve sağ bacakta tutukluk ve konuşma bozukluğu eklenmiş. Hareketlerinde yavaşlamanın da olması nedeniyle parkinsonizm düşünülen hastaya L-Dopa başlanmış, ancak yarar görmemişti. 1 yıl sonra sol tarafı da etkilenmeye başlamış ve ince motor hareketleri yaparken daha fazla zorlandığı fark edilmiş. Premorbid kişilik özellikleri dışadönük ve konuşkan



**Resim 12, Olgu 5.** Kranial MR incelemesinde, sol insuler korteks ve temporal bölgeden parietale gidiş gösteren asimetrik kortikal atrofi, sol lateral ventrikülde çekilme



**Resim 13, Olgu 5.** SPECT incelemesinde, serebral kortekste, sol hemisferde ve frontotemporal bölgede belirgin perfüzyon defekti

olarak tanımlanan hastanın yaklaşık 10 yıldır depresif duygu durumunun olduğu, içe kapandığı ve arkadaşlarıyla görüşmeyi reddettiği ifade edilmekteydi. İlk yıl içinde kelimeleri yutarak ve kekeleyeci tarzda konuştuğu bildirilen hastanın 5 yılda konuşma bozukluğu hızlı bir seyir göstermiş ancak hasta tedavileri reddetmişti. Evdeki alet tamiri gibi yapabildiği işleri yapmaz, ilgilenmez hale gelmişti. Son 1 yıldır konuşması anlaşılabilir olmuş ajitasyon başlamış ve 6 aydır yazısı da okunamaz olduğundan aile içi iletişimi oldukça güçleşmiş. Halen 1,5 yıldır dışarı çıkamıyor, düşmeleri var, yürüteç ile tekbaşına ev içinde hareketli, beslenme dahil özbakımı için yardıma gereksinimi var. 1 yıldır idrar inkontinansı ve 4 aydır görsel halüsinasyonları mevcut. Kranial sinir muayenesinde, bradimimik, yukarı-aşağı bakış kısıtlılığı yok. Motor muayenesi intakt, ekstrapiramidal sistem muayenesinde sağ tarafı sola göre daha rijit ve bradikinezik olmasına rağmen, tremor izlenmedi. Yürüyüşü walcker eşliğinde küçük adımlı, harekete başlamada zor-

luğu mevcut. Konuşması disfonik, nadir olarak anlaşılabilen tutuk-tekli kelimeler çıkartıyor, basit emirleri anlıyor, tekrarlama ve isimlendirme bozuk, okuyamıyor, orobukkal ve sağ tarafta üstte hakim belirgin praksis kusurunun da katkıda bulunduğu konstriksiyon ve yazma da bozulması var (Resim 11). Yürüyüşü walker eşliğinde küçük adımlı, harekete başlamada zorluğu mevcut, hafif fleksiyon postüründeydi. Kranial MR incelemede, sol fronto-temporal bölgede daha belirgin olmak üzere kortikal atrofi izlendi (Resim 12). SPECT incelemesinde, serebral kortekste, sol hemisferde ve frontotemporal bölgede belirgin perfüzyon defekti ve sol bazal ganglionda sağa göre hipoperfüzyon izlendi (Resim 13).

EEG'de lateralizasyon göstermeyen zemin aktivite bozukluğu mevcuttu. Kortikobazal dejenerasyon sendromu ile başlayan klinik tabloya, primer tutuk afazinin ve takiben davranış ve kognitif bozulma ile frontal lob demansının eklenmesiyle ortaya çıkmış Pick kompleks spekturumunda bir asimetric multi-lobar lobar dejenerasyon olgusu olarak düşünüldü. Ayırıcı tanıda, dalgalanmalarının olmayışı, görsel halüsinasyonların içerik ve ortaya çıkış zamanı olarak uymayışıyla, eklenen tutuk afazi ve demansın ileri dönemde ortaya çıkmasıyla Lewy cisimcikli demans dışlandı.

Olguların bulguları Tablo 1'de özetlenmektedir.

**Tablo 1:** Olguların yaş, semptom, nöropsikolojik değerlendirme, görüntüleme özellikleri ve olası tanıları

OLGULAR	Yaş	Semptom	Nöropsikolojik Değerlendirme	MRG	SPECT	Olası Tanı
Olgu 1	58	Konuşmada tutukluk	Konuşma tutuk, parafazik hatalar, anlamada bozulma, görsel bellek, yürütücü işlevler korunmuş	Sol frontotemporal bölgede asimetric lobar atrofi	Bilateral frontal ve sol temporal hipoperfüzyon	Progresif Tutuk Afazi
Olgu 2	78	Konuşma, okuma, yazmada bozulma, demans tek taraflı ekstrapiramidal bulgular	Agramatik içerikli parafazik hatalı konuşma, anlama bozuk, tüm kognitif işlevlerde etkilenim	Sol perisylvian genişlemeli frontotemporalde belirgin global hemisferik atrofi ventriküler dilatasyon	Sol frontotemporal alanda hipoperfüzyon	Progresif tutuk afazi, frontal lob demansı, kortikobazal dejenerasyon
Olgu 3	55	Konuşamama, anlayamama, demans, sağda ekstrapiramidal apraksik sendrom, sağ taraf ihmali	Ses çıkarma düzeyinde afazi, anlama bozukluğu, sağda ekstrapiramidal bulgular, sağ el ihmali ve yabancı el	Solda hemisferik frontotemporo parietal hakimiyet gösteren asimetric atrofi	sol fronto-temporo-parietal ve sol bazal ganglionda hipoperfüzyon	Progresif tutuk afazi, kortikobazal dejenerasyon, frontal lob demansı
Olgu 4	52	Progresif konuşma bozukluğu, davranış bozukluğu ve unutkanlık	Mutizm, demans	Bilateral frontotemporalde belirgin hemisferik atrofi	Sol temporal, parietal, frontal bölgede hipoperfüzyon	Progresif tutuk afazi, frontal lob demansı
Olgu 5	60	Hareketlerde yavaşlama, sağ tarafı kullanamama, konuşmada tutukluk, unutkanlık	Tek taraflı ekstrapiramidal apraksik sendrom, tutuk afazi, demans	Sol insuler korteks ve temporal ve parietal asimetric kortikal atrofi	Serebral kortekste, sol hemisferde ve frontotemporal bölgede belirgin perfüzyon defekti	Kortikobazal dejenerasyon, progresif tutuk afazi, frontal lob demansı

## TARTIŞMA

Asimetrik lobar dejenerasyonlar, klinik gösterge olarak, sıklıkla frontotemporal birlikte daha az oranda ise, izole frontal, anterior temporal ve pariyetal lob etkilenimi ile ortaya çıkan klinik sendromlardır. Sürecin devamında patoloji simetrik olma özelliği gösterebilmektedir. Mikroskopik incelemede, atrofik koretekste nöron kaybı, mikrovakuolizasyon, astrositik gliyozis görülür. İmmünohistokimyasal incelemede, tau ilişkili ve ilişkili olmayan doku özelliği olarak iki farklı formda olabilir. Tau ilişkili olanlar, Pick hastalığı, KBSD, 17.kromozomla ilintili FTD ve progresif supranükleer palsidir. Bunların tümünde nöronların içinde büyük ve yuvarlak inklüzyonlar olan Pick cisimcikleri görülebilir. Ubikutin inklüzyonları ise motor nöron hastalığı ve KBDS' da gözlenirler. Dokuda, Tau antikorlarıyla farklı tarzda boyanmalar nöroflamanlar da izlenir. Makroskopik doku özelliklerinin ortaklığında ancak inklüzyonların ve özellikli immünohistokimyasal bulguların saptanmadığı bir grup da bulunmaktadır. Tüm bu farklı patolojilerin ortaklığı 17.kromozomda kodlanan bir hücre iskeleti proteini olan anormal düzeyde fosforile olmuş tau proteinidir bu nedenle patolojik klasifikasyon olarak 'taupatiler' olarak da adlandırılmaktadırlar.

İlerleyici lobar dejenerasyonda, etkilenimin fonksiyonel anatomisi gereği 3 prototipik farklı klinik sendrom özelliğinde olabilir. Bunlar, belleğin görece korunduğu, davranış, sosyal uyum sorunu, yürütücü,yönetici işlevlerde bozulmanın önplanda olduğu frontal lob demansı, sol frontotemporal lobun asimetrik atrofi ile o.çıkkan progresif tutuk afazi ve anterior temporal lob etkilenimiyle ortaya çıkan semantik demanstır. Olgularımızın biri dışında semptomlar ellili yaşlarda ve ilerleyici dil bozukluğuyla başlamış olup PPA tanı kriterlerine uyar şekilde ilk 2 yılda belirgin kognitif yeti yitiminin olmadığı ve günlük yaşam aktivitelerinin bozulmadığı izlenmekteydi.<sup>11</sup> Buna karşılık ileri yaşta semptomları başlayan hastanın bellek etkileniminin daha erken dönemde başlaması PPA tanısının sorgulanması gerekliliğini doğurdu. Nitekim Kertesz ve ark.nın serilerinde dil bozukluğu ile başlayan ancak 2 yıldan daha kısa bir süre içinde günlük aktiviteyi etkileyecek bellek etkilenimi olan olguların otopsi doku

örneklerinde fokal özellik gösteren Alzheimer Hastalığı histopatolojisi saptandığı bildirilmektedir.<sup>2</sup> Bu durum PPA dışında dejeneratif spekturumdaki diğer hastalıkların da lisan bozukluğuyla başlayabileceği gerçeğini veya doku özelliklerinin ortaklık gösterebileceğini ve bazen sınırları tanımlamanın güçlük teşkil edebileceğini vurgulaması açısından önemlidir. Asimetrik lobar dejenerasyon makroskopik patolojisinde temporal ve frontal atrofi bazı olgularda pariyetal loba doğru uzanmakta ve hipokampus, özellikle kaudat nükleus gibi bazal ganglia yapılarının da atrofiye gidış gösterdiği bilinmektedir. Süreç içinde dejenerasyon karşı hemisfere doğru ilerlemekte ve asimetri özelliği bozulmaktadır.

Olgularımızın dördünde semptomlar PPA olarak başlamış (Olgu 1,2,3,4), birinde (olgu 1) dört yıldır klinik bulguların olmasına rağmen mental etkilenim olmamış, üçünde ikincil olarak davranış ve kişilik değişikliğiyle giden frontal lob demans bulguları eklenmiş iki olguda ise kortikobazal dejenerasyon bulguları ( Olgu 2,3) (tek taraflı rijidite, apraksi,yabancı el sendromu) eklenmişti. Olgu 5 ise ekstrapiramidal bulguların hakim olduğu KBDS semptomlarıyla başlamış, ikincil olarak dil bozukluğu (PA) ve frontotemporal demans semptomları eklenmiştir. Kertesz ve Munoz'un PA, FLD, KBDS tanıları ile izledikleri 55 olgunun büyük çoğunluğu PA olarak başlamakta, davranış değişikliği ve demans ikinci eklenen, kortikobazal dejenerasyon ise üçüncü eklenen sendrom olmaktadır.<sup>13</sup> Benzer şekilde Ferrer ve ark. da bir çok taupatinin ilk bulgusunun PPA olduğunu savunmaktadırlar.<sup>14</sup> KBDS eklenen olgularımızın öykülerinde kekeleyici tarzda konuşma bozukluğu ile başlaması, verbal apraksi nedeniyle hastaların mutizmeye giden ağır dil bozukluğunun gelişimi ilgi çekiciydi. KBDS'nun PPA olgularının 1/3'ünde görüldüğü ve bu olguların yaşam sürelerinin daha kısa olduğu bilinmekte, bu olgulara progresif supranükleer palsinin de eşlik edebileceği bildirilmektedir<sup>15</sup>

Tüm olgularımızın görüntülemelerinde saptanan asimetrik atrofi ve aynı alandaki perfüzyon defekti tanıyı güçlendirmektedir. Hastalık progresyonunda atrofi sağ temporale de yayılmakta ve bifrontal özellik kazanmaktadır.



Hastalığın moleküler temelini ise 17. kromozomda haritalanan tau proteini mutasyonu oluşturmakta ve otozomal dominant geçişliliği olan ailesel olgular tanımlanmaktadır. Olguların tümünün genetik analizi yapılamamakla birlikte aile öyküsü olan tek olguda kromozom haritalama yapılmış ancak henüz sonuçlanmamıştır.

Asimetrik lobar dejenerasyon patolojisinde ortaya çıkan frontotemporal demanslar otopsi çalışmalarında tüm dejeneratif demansların %15-25'ini oluşturmaktadır.6 Tüm kliniklere başvuran olguların %10'unu PA oluştururken, frontotemporal demansla kombine olan PPA olgularının oranı vasküler ve mikst tip demanslar dışlandıktan sonra %20-25'e yükselmekte, genç başlangıçlı olgularda oranlar daha da artmaktadır.

Sonuç olarak Alzheimer hastalığından sonra en geniş dejeneratif demans grubunu oluşturan asimetrik lobar dejenerasyonların farklı tutuluş biçimlerinin ve klinik özelliklerinin tanınıp, aralarındaki ilişkinin ve geçişin bilinmesi tanı ve tedavide önemlidir. Artan sayıdaki genetik ve doku çalışmaları etyolojiyi ve aktif tedavi stratejilerini oluşturmada umut vericidir.

#### KAYNAKLAR

1. Pick A:Über die Beziehungen der senilen Himatrophie zur Aphasia. Prag Med Wochenschr 1892;17:165-167.
2. Pick A: Über primäre progressive Demenz bei Erwachsenen. Prag Med Wochenschr 1904;29:417-420.
3. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type I Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr 1987;6:193-208.
4. Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding PJ. Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:353-361.
5. Winkelman NW, Book HM. Asymptomatic extrapyramidal involvement in Pick's disease. Arch Neurol Psychiatry 1944;8:30-42.
6. Akelaitis AJ. Atrophy of basal ganglia in Pick's disease. Arch Neurol Psychiatry 1944;51:27.
7. Brun A, Englund B, Gustafson L, Passant U, Mann DMA, Neary D, Snowden JS. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-418.
8. Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-1554.
9. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without dementia. Ann Neurol 1982;11:592-598.
10. Kertesz A, Munoz D. Clinical and pathological overlap in Pick Complex; Pick Complex and Pick Disease(Kertesz A, Munoz D eds.) New York, Wiley yayın., 1998;281-286.
11. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia:

longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. Arch Neurol 1990;47:1329-35.

12. Kertesz A, Munoz D. Primary progressive aphasia and Pick Complex. J Neurol Sciences 2003;206:97-107.
13. Kertesz A, Davidson W, Munoz DG. Clinical and pathological overlap between frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and corticobasal degeneration: The Pick Complex. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10(suppl 1): 46-49.
14. Ferrer I, Hernandez I, Boada M, Lorente A, Rey MJ, Cardozo A, Ezquerro M, Puig B. Primary progressive aphasia as the initial manifestation of corticobasal degeneration and unusual tauopathies. Acta Neuropathol 2003; 106:419-435.
15. Kertesz A, Munoz D. Relationship frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/ progressive supranuclear palsy. Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17:282-286.