

Amiyotrofik Lateral Skleroz Nöropatolojik Bir Çalışma

Geysu Karlıkaya¹, Arthur P. Hays²

¹Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

²Columbia Üniversitesi, Patoloji Departmanı, Nöropatoloji Divizyonu, NEWYORK

ÖZET

Bilimsel Zemin: Amyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronların sinsi başlangıçlı, progresif bir hastalıdır. Klinik olarak üst ve alt motor nöron disfonksiyonunun gösterilmesi ve diagnostik testler aracılığıyla benzer semptomatolojiye sebep olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gereklidir. Kesin tanı ancak otopsi ile konulabilmektedir. Patolojik olarak spinal kord, beyin sapı ve primer motor kortekste motor nöron kaybı ile buna eşlik eden kortikospinal trakt dejenerasyonu görülür. Bu bulgulara ek olarak, çeşitli inklüzyon cisimcikleri ALS ve benzeri nörodejeneratif hastalıklarda major patolojik bulgular olarak tanımlanmıştır. Bu inklüzyon cisimciklerinin bu hastalıklarda hücre ölümüne yol açan biokimyasal prosesi aydınlatmada yol gösterici olabilecekleri düşünülmektedir.

Amaçlar: Bu çalışmada, ALS'nin klinik ve nöropatolojik bulgularına genel bir bakış ile birlikte Bunina cisimcikleri ile ubiquitin immunoreaktif (ub-ir) inklüzyonların duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Nöropatolojik olarak ALS tanısı almış 11 olgu retrospektif olarak hastalık başlama yaşı, başlangıç semptomu, hastalık süresi açısından incelenmiş ve yenilenmiş El Escorial kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Ayrıca bu 11 ALS olgusu ile 7 kontrol olgusunun otopsi sonrası motor korteks, hypoglossal nukleus ve spinal kord dokuları incelenerek Bunina cisimcikleri ile ub-ir inklüzyonların duyarlılıkları açısından araştırılmıştır.

Sonuçlar: Olgularımızın 4 tanesi muhtemel ALS, 1 tanesi laboratuvar destekli muhtemel ALS, 5 tanesi progresif spinal muskular atrofi ve 1

tanisi progresif bulbar palsy olarak sınıflandırıldı. Nöropatolojik olarak, ALS grubunda tüm kesitler değerlendirildiğinde Bunina cisimcikçi pozitifliği 9/11 olguda (%81.8), ubiquitin içeren inklüzyonlar ise 10/11 olguda (%90.9) saptandı.

İzlenimler: Bu çalışmada Bunina cisimcikçinin ALS için spesifik olduğu, buna karşın ub-ir inklüzyonların kontrol grubunda da nadiren görülmesi sebebiyle ALS için karakteristik olmakla birlikte % 100 spesifik olmadıkları sonucu ortaya çıkmıştır.

ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis, A Neuropathological Study

Scientific Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder of unknown cause characterized by degeneration and death of motor neurons. The diagnosis requires clinical evidence of both upper and lower motor neuron dysfunction and diagnostic tests to exclude other disorders with similar symptomatology. Pathologically ALS is characterized by loss of motor nerve cells in the spinal cord, brainstem and primary motor cortex accompanied by degeneration of the corticospinal tracts. A variety of inclusions have been described as major pathological features in ALS and other neurodegenerative disorders, these inclusions clarify the diagnosis and can provide insight into biochemical pathways leading to cell death.

Objectives: This study is a review of the clinical and neuropathological features of sporadic ALS with special attention on two of the most common inclusions; Bunina bodies and ubiquitin immunoreactive (ub-ir) inclusions.

Anahtar Kelimeler: Amyotrofik lateral skleroz, Bunina cisimcikleri, ubiquitin

Yazışma Adresi: Dr. Geysu Karlıkaya
HNEAH 2. Nöroloji Kliniği Kadıköy, İstanbul
Tel: 02164144545 e-mail:geysu@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 03.11.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 03.11.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted:11.11.2004

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, Bunina bodies, ubiquitin

Bu çalışmadaki olgular "51st Annual Meeting of American Academy of Neurology, Toronto, 1999" da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Bu yazının hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen HNEAH 2. Nöroloji Şefi Doç. Dr. Hülya Tireli'ye teşekkür ederiz.

Material and Methods: We retrospectively analysed the clinical features of 11 autopsy confirmed ALS patients and classified the patients according to the revised El Escorial criteria. We also evaluated the motor cortex, hypoglossal nucleus and spinal cord sections from autopsies of these ALS patients and 7 controls, focusing on the specificity of Bunina bodies and ub-ir inclusions.

Results: 4 patients qualified for clinically probable ALS, 1 patient for clinically probable-laboratory supported ALS, 5 patients for progressive spinal muscular atrophy and 1 patient for progressive bulbar palsy. Both Bunina bodies and ub-ir inclusions were found in most of these cases, %81.8 and %90.9 respectively. No Bunina bodies were seen in the control cases while ub-ir inclusions were seen in 3 control cases.

Conclusions: This study confirms the specificity of Bunina bodies in sporadic ALS. Since ub-ir inclusions were also seen in a few of the controls, although they are characteristic of sporadic ALS they are not entirely specific.

GİRİŞ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) sebebi bilinmeyen, üst ve alt motor nöron dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan, progresif bir nörodejeneratif hastalıktır⁽¹⁾. Olguların %5-10 kadarı herediter geçişli olup geri kalan olgularda etyoloji bilinmemektedir. Klinik olarak, güçsüzlük, atrofi ve fasikülasyon gibi alt motor nöron (AMN) bulgularına, spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler gibi üst motor nöron (ÜMN) bulgularının eşlik etmesi ile karakterizedir^(2,3). Kısa zamanda ağır dizabilite ve sıklıkla solunum yetmezliği ile ilişkili erken ölümlere yol açar⁽⁴⁾. ALS'de yaşam süresi

1-20 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama 3-4 yıldır^(5,6,7).

ALS tanısı bazı olgularda klinik bulgular ve elektrofizyolojik inceleme yardımı ile konulabilirse de kesin tanı için patolojik inceleme gereklidir. Klinik, elektrofizyolojik veya nöropatolojik olarak alt ve üst motor nöron dejenerasyon bulgularının gözlenmesi ve semptom ile bulgularda progresif bir yayılım olması ALS tanısı için gereken şartlardır⁽⁸⁾. ALS tanısı için gerekli olan üst ve alt motor nöron bulguları bölgelere göre tablo 1'de verilmiştir⁽⁵⁾.

ALS sınıflaması için El Escorial kriterleri kullanılır (Tablo 2). İlk kez 1990 yılında tanımlanan bu kriterler 1998 yılında yenilenmiştir. Bu yenilenmiş (Revised El Escorial Criteria, Airlie House) kriterlere göre hastalık klinik olarak kesin ALS, klinik olarak muhtemel ALS, laboratuvar destekli klinik olarak muhtemel ALS, klinik olarak olası ALS şeklinde gruplara ayrılır⁽⁸⁾.

Bu kriterlere rağmen ALS, tanısı güç konulan nörolojik hastalıklardan birisidir. Bu sıkıntının ana sebebi tanı için spesifik bir diagnostik test olmamasıdır. Tanıdaki diğer güçlükler hastalık başlangıcının fokal veya multifokal olabilmesi, prezentasyonun sadece ÜMN, AMN veya bulber tutulum ile olabilmesi, kilo kaybı ve solunum sıkıntısının non-nörolojik hastalıkları taklit edebilmesi sebebiyle ortaya çıkar. ALS benzeri semptomatolojiye yol açan hastalıkların (örn:servikal spondiloz) varlığında tanı koymak daha da zorlaşabilir⁽⁸⁾. ALS tanısı alan hastaların %45'inin bu tanıdan önce önce nöropati, servikal spondilotik miyelopati, stroke, spinal dar kanal, osteoporoz gibi başka tanıları aldığı bilinmektedir⁽⁹⁾.

Ön boynuz hücre dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan progresif spinal muskular atrofi (PSMA), beyin sapı motor nöron dejenerasyonu sonucu oluşan progresif bulbar palsy (PBP) ve sadece kortikospinal trakt dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan primer lateral skleroz ALS'un alt grupları olarak tanımlanmıştır^(5,6,10). Klinik olarak PSMA ve PBP tanısı alan hastaların patolojik incelemeleri sonucunda genellikle ÜMN bulguları da saptandığı bilinmektedir⁽¹¹⁾. Bu çalışmada motor

Tablo 1. Bölgelere göre üst ve alt motor nöron bulguları

	Alt motor nöron	Üst motor nöron
Servikal	Kollarda atrofi Kol, boyun veya diaframda fasikülasyonlar	Hoffman bulgusu
Toraksik	Abdomen ve sırtta fasikülasyonlar	Karın cildi refleksi kaybı
Lomber	Bacaklarda atrofi Bacak ve alt sırtta fasikülasyonlar	Ekstansör taban cildi refleksi Çapraz addüktör refleksi
Beyin Sapı	Flask dizartri Dil atrofi Dilde fasikülasyonlar Normal veya azalmış refleksler	Spastik dizartri Dilde normal görünüm Hiperaktif öğürme refleksi Artmış çene refleksi Laringospazm Pozitive snout refleksi Pseudobulbar ağlama-gülme

Tablo 2. Revised El Escorial Sınıflaması

Klinik olarak kesin ALS	3 bölgede ÜMN ve AMN bulguları
Klinik olarak muhtemel ALS	2 bölgede ÜMN ve AMN bulguları, bazı ÜMN bulgularının AMN bulgularından daha rostral olması şartıyla
Laboratuvar destekli, klinik olarak muhtemel ALS	Sadece 1 bölgede ÜMN ve AMN bulguları veya 1 bölgede üst motor nöron bulguları ile birlikte, en az 2 ekstremitede elektromiyografik olarak amn bulguları saptanması
Klinik olarak olası ALS	Sadece 1 bölgede ÜMN ve AMN bulguları veya iki bölgede ÜMN bulguları veya AMN bulgularının üst motor nöron bulgularından daha rostralde olması ve laboratuvar ile destekleyici bulgu olmaması

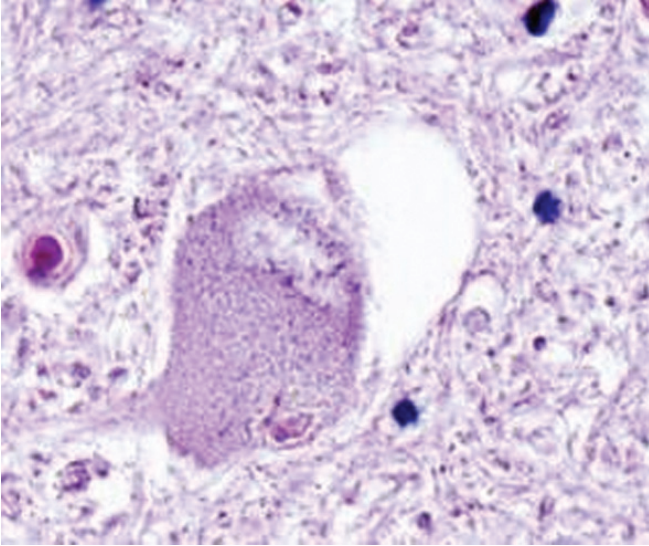
AMN= alt motor nöron; ÜMN= üst motor nöron

nöron hastalığı (MNH) terimi ALS, PBP ve PSMA'lı hastaları kapsayacak şekilde kullanılacaktır.

Klinik olarak konulan ALS tanısı ancak otopsi ile doğrulanabilmektedir. Patolojik olarak alt beyin sapı motor nukleuslarında üst beyin sapına göre daha belirgin bulgular ortaya çıkmaktadır⁽¹¹⁾. Nöropatolojik kesin tanı için spinal kord, beyin sapı ve primer motor kortekste motor nöron kaybı ve buna eşlik eden kortikospinal trakt dejenerasyon bulguları görülmesi gereklidir⁽¹²⁾.

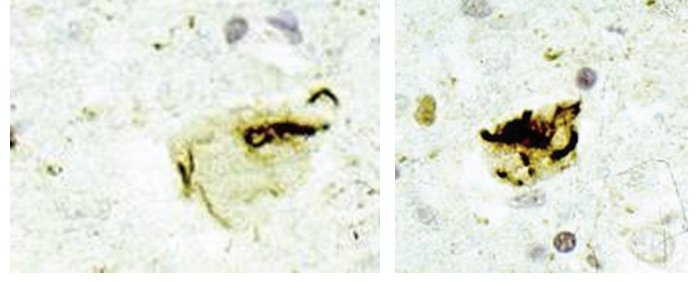
ALS ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda bir başka major patolojik bulgu da inklüzyon cisimcikleridir. ALS olgularında motor nöronlarda Bunina cisimcikleri, lewy cisimciği benzeri cisimcikler, hyalin inklüzyonları ve ubiquitin pozitif inklüzyonlar gibi farklı inklüzyonlar tanımlanmıştır^(10,13). Bu cisimciklerin ALS için karakteristik oldukları bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

Bunina cisimciği 1-20 µm'lik eosinofilik bir cisimcik olup ALS hastalarında nöronal stoplazmada görülmektedir^(10,11). ALS için spesifik olduğu kabul edilmektedir (bergmann) (Şekil 1). Endoplazmik retikulum orjinli olabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte moleküler kompozisyonu konusunda net bir bilgi yoktur^(1,10).



Şekil 1. 6 no'lu ALS olgumuzda ön boynuz hücresinde Bunina cisimciği

Ubiquitin, stress proteinleri grubuna giren, kısa ömürlü ve anormal proteinlerin ATP'ye bağımlı non-lizozomal olarak indirgenmesi ile ilişkili düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir^(10,15). Lewy cisimciği, Pick cisimciği ve nörofibriler yumaklarda varlığı gösterilen ubiquitin ile ilgili son yıllarda nörodejeneratif hastalıklarının patogenezi aydınlatmak amacıyla yoğun çalışmalar yürütülmektedir⁽¹⁰⁾. ALS olgularında da motor nöronlarda filamentöz ubiquitin



Şekil 2-3. 1 no'lu ALS olgumuzda spinal kord ön boynuz hücrelerinde ubiquitin immunoreaktif filamentöz inklüzyonlar

immunoreaktif (ub-ir) inklüzyonlar saptanmıştır (Şekil 2-3).

Bu çalışmada 11 olgu üzerinden ALS'un klinik ve nöropatolojik bulgularına genel bir bakış ile birlikte Bunina cisimcikleri ile ub-ir inklüzyonların duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada nöropatolojik olarak ALS tanısı almış 11 olgunun otopsi dosya kayıtlarından hastalık başlama yaşı, başlangıç semptomu, hastalık süresi ve nörolojik muayene bulguları kayıt edilmiştir. Mevcut olan klinik bulgular ışığında hastalar yenilenmiş El Escorial kriterlerine göre sınıflandırılmışlardır. ALS olgularının nöropatolojik bulguları, santral veya periferik sinir sistemine ait başka bir nörolojik hastalığı olan 7 kontrol olgusunun bulguları ile karşılaştırılmıştır.

Nöropatolojik değerlendirme sırasında %10 formalin ile fikse edilmiş parafin kesitler hematoksilin-eozin ile boyanmış ve motor korteks, medulla ile spinal kord (servikal, torakal ve lomber) kesitleri; motor nöron hücre kaybı, kortikospinal trakt dejenerasyonu ve motor nöron hücrelerinde Bunina cisimciği açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca ub-ir inklüzyonlar açısından ekstra kesitler hazırlanarak indirekt immunoperoksidaz yöntemiyle ubiquitin antikorları ile boyanarak immunohistokimyasal inceleme yapılmıştır.

Motor nöron hasta grubunda 10 motor korteks, 7 medulla oblongata, 9 servikal spinal kord, 6 torasik spinal kord ve 9 lomber spinal kord kesiti, kontrol grubunda ise 6 motor korteks, 1 servikal spinal kord, 6 torasik spinal kord ve 7 lomber spinal kord kesiti incelenmiştir.

Tüm otopsiler Columbia Üniversitesi Presbyterian Tıp Merkezi Nöropatoloji departmanında yapılmış olup nöropatolojik değerlendirme Dr. Arthur P. Hays supervizörlüğünde Dr. Geysu Karlıkaya tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler için t testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Nöropatolojik olarak ALS tanısı almış 6 kadın, 5 erkek olgunun incelendiği bu çalışmada kontrol grubunu polinöropati+serebrovasküler hastalık, alzheimer tipi demans, myotonik distrofi, iskemik serebrovasküler hastalık, idiyopatik parkinson hastalığı (2 olgu) ve myastenia gravis tanıları olan 4 erkek 3 kadın olgu oluşturdu.

Dosya kayıtlarından 11 olgunun klinik bulguları incelenerek yenilenmiş El Escorial kriterleri uyarlandığında olguların 4 tanesi muhtemel ALS, 1 tanesi laboratuvar destekli muhtemel ALS, 5 tanesi PSMA ve 1 tanesi PBP olarak sınıflandırıldı. Olguların hiçbirinde pozitif aile hikayesi saptanmadı.

Yaş ortalaması motor nöron hastalığı grubunda 67.2 (25-84), kontrol grubunda ise 62.7 (40-80) olarak saptandı ($p>0.05$).

MNH tek grup altında incelendiğinde başlangıç yaş ortalaması 59.2 olarak bulundu. Ortalama hastalık başlama yaşı, PSMA'li hastalarda 60.4 (22-75), ALS'li hastalarda 58 (35-84), progresif bulbar palsy'li tek olguda ise 60 olarak saptandı ($p>0.05$).

MNH tek grup altında incelendiğinde ortalama yaşam süresi 32.4 ay olarak bulundu. Hastalık süresi PSMA'li hastalarda 39.2 ay (15-60), ALS'li hastalarda 25 ay (12-36) progresif bulbar palsy'li tek olguda ise 36 ay olarak saptandı ($p>0.05$).

Olgular başlangıç yaşına göre 60 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayrıldığında ortalama survinin 60 yaş üstü grubunda 24.8, 60 yaş altı grubunda ise ortalama 40.8 ay olduğu gözlemlendi ($p=0.08$).

Motor nöron grubundaki hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Motor nöron hastalarında klinik bulgular

OLGU #	Cins	Yaş	Surviv (ay)	İlk semptom	AMN	ÜMN	Tanı	Ağrı, kramp	BC	Ub-ir
1	E	54	24	Sağ elde güçsüzlük	S,L	B,S,L	muhtemel ALS	+	+	+
2	K	62	36	Sağ elde güçsüzlük	B,S	B,S	muhtemel ALS	+	+	+
3	K	55	29	Sol elde güçsüzlük	B,S,L	S,L	muhtemel ALS	+	+	+
4	K	84	12	Sol elde güçsüzlük	B,S,L	L	muhtemel ALS	ağrı	-	+
5	E	35	24	Sol elde güçsüzlük	S,T,L	L	laboratuvar destekli muhtemel ALS	+	+	+
6	K	60	60	Her iki kolda güçsüzlük	B,S,L	-	PSMA	-	+	+
7	E	74	15	Her iki kolda güçsüzlük	S,L	-	PSMA	-	+	+
8	K	22	60	Sağ bacadta güçsüzlük	S,L	-	PSMA	+	-	-
9	E	75	30	dizartri	B,S,L	-	PSMA	+	+	+
10	E	71	31	Sol bacadta güçsüzlük	S, L	-	PSMA	ağrı	+	+
11	K	60	36	dizartri	B	B,S,L	PBP	-	+	+

Yaş=başlangıç yaşı, AMN=alt motor nöron bulgusu, ÜMN=üst motor nöron bulgusu, B=bulber bölge, S= servikal bölge, T= torakal bölge, L= lomber bölge, BC=Bunina cisimciği, Ub-ir=ubiquitin immunoreaktif inklüzyon

Başlangıç semptomu 2 olguda dizartri (%18), 5 olguda tek kolda güçsüzlük (%45.4), 2 olguda her iki kolda güçsüzlük (%18) ve 2 olguda tek bacakta güçsüzlük (%18) olarak saptandı. Başlangıç semptomu tek ekstremitelerde güçsüzlük şeklinde incelendiğinde olguların %63.6'sının bu şekilde presente olduğu gözlemlendi. Ayrıca erken dönemde olguların %72.7'sinde ekstremitelerde kramp ve ağrı bulgusu olduğu gözlemlendi.

6 olguda hem UMN hem AMN hem de bulber tutulum saptandı (%54).

ALS tanısı ile takip edilen 5 hastanın hepsinde motor kortekste Betz hücre kaybı gözlemlendi (%100). Benzer şekilde bu gruptaki tüm hastalarda beyin sapı veya spinal kord seviyesinde kortikospinal trakt dejenerasyonu saptandı (%100). Klinik olarak PSMA tanısı alan 5 hastanın 4'ünde motor korteks kesitleri incelendi, Betz hücre kaybı bu grupta da %100 olarak saptandı. Benzer şekilde bu gruptaki tüm olgularda bir seviyede kortikospinal trakt dejenerasyon bulguları saptandı (%80).

MNH grubunda motor nöron kaybı hypoglossal nükleusta 5/7 (%71.4) olguda, spinal kord ön boynuz seviyesinde ise 9/9 (%100) olarak gözlemlendi (Tablo 4).

Kontrol grubunda hiç bir olguda incelenen kesitlerde motor nöron kaybı saptanmadı. İskemik serebrovasküler hastalık olgularından birinde medulla seviyesinde kortikospinal trakt dejenerasyonu mevcut idi.

MNH grubunda Bunina cisimciği 1/10 (%10) olguda motor kortekste pozitif iken 6/7 (%85.7) olguda medulla oblongata'da, 6/9 (%66.6) olguda servikal spinal kord, 2/6 (%33.3) olguda torasik spinal kord ve 4/9 (%44.4) olguda lomber spinal kordda gözlemlendi. Tüm kesitler değerlendirildiğinde Bunina cisimciği pozitifliği 9/11 olguda (%81.8) saptandı. En yüksek pozitiflik medulla oblongata hypoglossal nükleus'ta saptandı (%85.7) (Tablo 4).

Kontrol grubunda hiçbir olguda Bunina cisimciklerine rastlanmadı.

Ubiquitin içeren inklüzyonlar ise motor kortekste 2/7 (%28.5) olguda pozitif iken, medulla oblongatada 6/7 (%85.7), servikal spinal kordda 8/9 (%88.8), torasik spinal kordda 3/6 (%50) ve lomber spinal kordda 9/9 (%100) oranında gözlemlendi. Tüm seviyeler göz önüne alındığında ubiquitin içeren inklüzyon pozitifliği 10/11 olguda (%90.9) saptandı.

Ubiquitin inklüzyonu saptanmayan tek olgunun medulla ve lomber spinal kord kesitlerine ulaşılamadı (Tablo 4).

ALS olgularının nöropatolojik bulguları Tablo 4'da özetlenmiştir.

Tablo 4. On bir MNH olgusunda lokalizasyona göre patolojik bulguların dağılımı

	MNK %	BB %	Ub-ir inklüzyon %
motor korteks	100	10	28.5
hypoglossal nükleus	71.4	85.7	85.7
spinal kord			
- servikal	100	66.6	88.8
- torasik		33.3	50
- lomber	100	44.4	100

MNK= motor nöron kaybı, BB= Bunina cisimciği, Ub-ir =ubiquitin immün reaktif

Kontrol grubunda 3 olgunun doku kesitlerinde ubiquitin içeren inklüzyonlar gözlemlendi. Myotonik distrofi tanısı olan olguda lomber spinal kord ön boynuz hücresinde 1 tane, Alzheimer hastalığı tanısı olan hasta ile idiyopatik parkinson hastalığı tanısı olan olgulardan bir tanesinde motor korteks Betz hücrelerinde ubiquitin içeren inklüzyonlar saptandı.

TARTIŞMA

Amyotrofik lateral skleroz, motor korteks, kortikospinal trakt, beyin sapı ve spinal kord motor nöronlarının dejenerasyonu ile seyreden progresif bir hastalıktır. Patolojik olarak ana hedefin ön boynuz hücreleri olduğu bilinmektedir⁽¹⁰⁾.

En geniş MNH serilerden birisi olan 580 olguluk Li ve ark çalışmasında başlangıç yaşı 56 ve ortalama yaşam süresi 31.2 ay olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bizim çalışmamızda bununla benzer olarak MNH olgularında hastalık başlama yaşı ortalaması 59.2 ve ortalama yaşam süresi 31.9 ay olarak bulunmuştur.

Bugüne kadar yayınlanan tüm ALS serilerinde olguların çoğunda başlangıç semptomunun ekstremitelerde olduğu bildirilmiştir^(2,3,11,16). Bulber başlangıç farklı çalışmalarda %19-25 arasında değişen oranlarda saptanmıştır^(2,3,6). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak ALS olgularının %18'inde bulber başlangıç, %81.8'inde ekstremitelerde semptomatolojili başlangıç saptanmıştır.

Appel ve ark. yaptıkları 58 olguluk çalışmada olgularının %45'inde hem ÜMN, hem AMN hem de bulber semptomlar gözlediklerini bildirmişlerdir⁽³⁾, bizim çalışmamızda da bu

oran %54 olarak saptanmıştır.

ALS olgularında denervasyon hipersensitivitesi ile ilişkili olarak hastalığın erken evrelerinde kramp ve ağrıların sık gözleendiği bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda bu oran %64 olarak bildirilmiştir^(11,17,18). Bu çalışmadaki olguların da çoğunda erken dönemde (%72.7) kramp olduğu öğrenilmiştir.

ALS olgularında bulber başlangıç ve geç başlangıç yaşının, yaşam süresi üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir^(2,19). Bizim serimizde, bulber başlangıçlı hastaların yaşam süresi ortalaması (33 ay) diğer olgulardan (32.4) daha farklı değildi. Fark bulunmamasının, bulber başlangıçlı sadece 2 olgu olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz ($p>0.05$).

Olguları başlangıç yaşına göre 60 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayırdığımızda ortalama yaşam süresinin 60 yaş üstü grubunda 24.8 ay, 60 yaş altı grubunda ise ortalama 40.8 ay olduğunu gördük ($p=0.08$). İki grup arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen fark literatür ile uyumlu bulundu.

PSMA ve PBP'nin ALS'den farklı, ayrı birer antite olup olmadığı sorusu hala net olarak cevaplandırılmamıştır. Klinik olarak PSMA veya PBP düşündürülen pek çok hastanın, hastalıklarının terminal dönemlerinde klinik olarak veya otopsi incelemelerinde patolojik olarak üst motor nöron bulgusu saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Bazı olgularda geç dönemde ortaya çıkan ÜMN bulgularının yaygın atrofi ve güçsüzlük tarafından maskelenebileceği ve benzeri şekilde bulber başlangıçlı olgularda diğer semptomlar ortaya çıkmadan önce aspirasyona bağlı erken ölümler sebebiyle bu tür tanı kargaşası olabileceği öne sürülmüştür⁽⁷⁾. Sasaki klinik olarak sadece üst ekstremitelere sınırlı güçsüzlük, atrofi ve fasikülasyon ile şekillenen iki atipik ALS olgusunun otopsi bulgularını incelediğinde bu olgulardan bir tanesinde klinik olarak karşılık olmamasına rağmen patolojik olarak kortikospinal trakt dejenerasyon bulguları saptadığını bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Biz de benzeri şekilde 5 PSMA olgusunda da klinik karşılığı olmamakla birlikte patolojik olarak ÜMN bulgusu gözledik Bu olgularda yaşam süresi uzamış olsaydı klinik olarak ÜMN bulgularının da eklenmiş olacağını düşünmekteyiz.

Nörodejeneratif hastalıklarda görülen sitoplazmik intranöronal inklüzyonların, tanıyı doğrulamak açısından değerli oldukları, bununla birlikte ayrıca bu hastalıklarda hücre ölümüne yol açan biokimyasal prosesi aydınlatmada

da yol gösterici olabilecekleri düşünülmektedir⁽¹⁾. Amyotrofik lateral sklerozda (ALS) görülen Bunina cisimciği ve ubiquitin immunoreaktif inklüzyonlar da bu grup içerisinde incelenmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda Bunina cisimcikleri ile ub-ir inklüzyonlarının ALS tanısı için duyarlı göstergeler oldukları gösterilmiştir^(10,20).

Yapılan farklı çalışmalarda ALS'da Bunina cisimciği görülme oranının %67-88 arasında değiştiği ancak motor kortekste bu oranın %5 -10 gibi çok daha düşük olduğu bildirilmiştir^(10,21). Bugüne kadar ALS dışında bir olguda gözlenmemesi sebebiyle ALS'a spesifik bir cisimcik olarak tanımlanmıştır⁽¹⁰⁾. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kontrol grubunda hiç Bunina cisimciği gözlenmezken, ALS olgularında tüm kesitler değerlendirildiğinde %81.8 oranında, ancak motor kortekste sadece %10 oranında bulunmuştur.

Ub-ir inklüzyonlar %80-%100 oranında ALS'de bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bizim çalışmamızda bu oranla uyumlu olarak %90.9 oranında ub-ir inklüzyonlar gözleendi. İncelenen tüm seviyelerde (motor korteks, hypoglossal nükleus ve spinal kord) ub-ir inklüzyonlar gözlenmekle birlikte motor korteks nöronlarında diğer seviyelere göre daha düşük oranda (%28.5) saptandığı dikkati çekti. Bu konudaki benzeri araştırmalardan Leigh ve ark 1991 yılında yaptıkları 31 olgulu bir çalışmada ub-ir inklüzyon oranını, motor kortekste %33.3 spinal kord 4 seviye olarak incelendiğinde ise %100 olarak bulmuşlardır⁽¹⁾. Bu sonuçlar ALS'da esas hedefin ön boynuz hücresi olduğu konusundaki görüşleri destekler niteliktedir.

ALS olgularında herhangi bir çeşit inklüzyon cisimciği görülme oranı Adamek ve ark tarafından 24 olgulu bir çalışma sonucunda %79.1 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran daha yüksek bulunmuştur. PSMA grubundaki bir olgu dışında tüm olgularda bir çeşit inklüzyon cisimciği saptanmıştır (%90.9). Çalışmamızda fazla sayıda spinal kord kesitinin incelenmiş olmasının duyarlılığı arttırmak yönünde rolü olduğunu düşünmekteyiz. Inklüzyon cisimciği saptanmayan tek olgumuzda ubiquitin içeren inklüzyonları saptamada diğer olgularda %100 gibi bir pozitiflik saptanan lomber spinal kord ve medulla oblongata kesitlerine ulaşılammıştır. Diğer olguların hepsinde bir çeşit inklüzyona rastlanmış olması, bu olguda da kesitler tamam olduğu taktirde bir çeşit inklüzyon görülebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada sporadik ALS'de ubiquitin immunreaktif inklüzyonlar, Bunina cisimciklerinden daha yüksek bir oranda

gözlenmiştir (ub-ir inklüzyonlar %90.9, Bunina cisimcikleri %81.8). Ancak bu inklüzyonların kontrol grubunda da nadiren görülmesi sebebiyle ALS için karakteristik olmakla birlikte %100 spesifik olmadıkları, buna karşın Bunina cisimciğinin kontrol grubunda hiç bir hastada gözlenmemesi sebebiyle ALS için spesifik olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Leigh PN, Whitwell H, Garofalo O, Buller J, Swash M, Martin JE, Gallo JM, Weller RO, Anderton BH. Ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Morphology, distribution and specificity. *Brain*. 1991;114:775-788.
2. Leigh PN, Chaudhuri KR. Motor Neuron Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994. 57:886-896.
3. Appel SH, Appel VS, Stewart S, Kerman RH. Amyotrophic lateral sclerosis. Associated clinical disorders and immunological evaluations. *Arch Neurol*. 1986;43:234-238.
4. Wokke JHJ. Confounding effects of mimicking disorders in the early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000, suppl 1: 61-63.
5. Ross MA. Clinical features and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Continium*. 2002. 4:9-31.
6. Li TM, Alberman E, Swash M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1988; 51:778-784.
7. Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. 182-190
8. Belsh JM. ALS diagnostic criteria of El Escorial Revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000, Suppl 1: 57-60.
9. Chio A. Risk factors in the early diagnosis of ALS: European epidemiological studies. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; Suppl 1: 13-18
10. Bergmann M. Motor Neuron Disease/ Amyotrophic lateral sclerosis- lessons from ubiquitin. *Path.Res.Pract*. 1993; 189: 902-912.
11. Williams DB, Windebank AJ. Motor Neuron Disease (Amyotrophic lateral sclerosis). *Mayo Clin Proc*. 1991; 66:54-82.
12. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat T. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Disease, El Escorial Revisited: Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. A Consensus Conference held at Airlie House, Warrenton, Virginia April 2-4, 1998
13. Murayama S, Mori H, Ihara Y, Bouldin TW, Suzuki K, Tomonaga M. Immunocytochemical and ultrastructural studies of lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1990;27:137-148.
14. Sasaki S, Iwata M. Motor neuron disease with predominantly upper extremity involvement: a clinicopathological study. *Acta Neuropathol*. 1999; 98:645-650.
15. Matsumoto S, Goto S, Kusaka H, Imai T, Murakami N, Hashizume Y, Okazaki H, Hirano A. Ubiquitin-positive inclusion in anterior horn cells in subgroups of motor neuron diseases: a comparative study of adult-onset amyotrophic lateral sclerosis, juvenile amyotrophic lateral sclerosis and Werdnig-Hoffmann disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 1993; 115:208-213.
16. Caroscio JT, Mulvihill MN, Sterling R, Abrams B. Amyotrophic lateral sclerosis. It's natural history. *Neurol Clin*. 1987; 5(1):1-8 abs.
17. Rowland LP. Hereditary and acquired motor neuron disorders; Meritt's Textbook of Neurology (Rowland LP ed) Philadelphia, Williams and Wilkins.;1995:742-749.
18. PG Newrick and R Langton-Hewer. Pain in motor neuron disease (abs). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1985, Vol 48, 838-840
19. Costa CM, Oria RB, Do Vale OC, Arruda JA, Horta WG, D'Almeida JA, Santos TJT, Ramos RSN, Gifoni MAC. Motor Neuron Diseases in the University Hospital of Fortaleza. A clinico-demographic analysis of 87 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000; 58(4):986-989.
20. Seilhean D, Takahashi J, El Hachimi KH, Fujigasaki H, Lebre AS, Biancalana V, Dürr A, Salachas F, Hogenhuis J, de The H, Hauw J, Meninger V, Brice A, Duyckaerts C. Amyotrophic lateral sclerosis with neuronal intranuclear protein inclusions. *Acta Neuropathol*. 2004; 108:81-87.
21. Sasaki S, Maruyama S. Immunocytochemical and ultrastructural studies of the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1994;87(6):578-85.
22. Adamek D, Tomik B, Pichor A, Kaluza J. The heterogeneity of neuropathological changes in amyotrophic lateral sclerosis. A review of own autopsy material. *Folia Neuropathol*. 2002; 40(3):119-124.