

Amiyotrofik Lateral Skleroz ile Frontal Lob Demansı

Dr. Erdem Tüzün

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Uzm. Dr. Haşmet Ayhan Hanağası

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Uzm. Dr. Gülüstü Kaptanoğlu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

Doç. Dr. İ. Hakan Gürvit

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı,

İletişim:

Erdem Tüzün

Büyük Tur Yolu, Toraman Apt. No:6, D:3
81580 İdealtepe, İSTANBUL

Tel. No: 0212 5340050 /2578

Fax No: 0212 5334393

e-mail: drerdem@yahoo.com

Amiyotrofik Lateral Skleroz ile Frontal Lob Demansı

ÖZET Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) nöroloji pratiğindeki en dramatik seyirli hastalıklardan biridir. Son yıllarda, değişen derecelerde frontal lob tutulumuyla uyumlu kognitif bozuklukların ALS'ye eşlik edebileceği ve frontal lob demansı (FLD) tablolarının ALS ile birlikte (ALS-FLD) seyredebileceğinin gösterilmesi ile ALS'de frontal lob disfonksiyonunun bilinenden daha yaygın

olduğu üzerinde durulmaktadır. Son 3 yıl içinde ALS ve frontal lob disfonksiyonu çerçevesinde değerlendirilebilecek üç hasta gördük. Olgularımızın ikisinde FLD öncül ve seyirde baskın tabloydu. Hastaların klinik özellikleri, hastalığın seyri, elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme incelemeleri değerlendirildi. ALS'nin frontal lob demansı bulguları ile ortaya çıkabileceğine dikkat çekildi ve izole FLD olgularında ALS konusunda dikkatli olunması gerektiği vurgulandı.

Anahtar sözcükler: Amiyotrofik lateral skleroz, demans, frontal lob demansı.

Frontal Lobe Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis

SUMMARY Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a disorder observed in neurological practice with one of the most dramatic course. Frontal lobe dementia (FLD) has recently been recognized to be more prevalent than expected among ALS cases, as supported by clinical evidence on ALS patients with accompanying cognitive disorder in varying degrees consistent

with frontal lobe impairment. We examined three cases in the last three years, who could be evaluated in this context. Frontal lobe dysfunction was the presenting and predominant finding in disease course in two of the cases. Clinical features, disease course, electrophysiological and neuroimaging examinations were evaluated. Frontal lobe impairment may sometimes accompany ALS and motor functions must cautiously be assessed in cases with isolated FLD.

Key Words: Amyotrophic lateral sclerosis, dementia, frontal lobe dementia.

GİRİŞ

Sporadik amiyotrofik lateral skleroz (ALS), etiyojisi bilinmeyen, bulber, ekstremiteler, torasik ve abdominal kasların progresif zaafı ile giden birinci ve ikinci motor nöron bulgularının eşlik ettiği dejeneratif bir hastalıktır. Klasik ALS'da bulgular üst ve alt motor nöron ile sınırlıdır ve demansiyel bulgular yoktur. ALS olgularında entellektüel yıkımın olmadığı düşünülse de, son yıllardaki bulgular kortikal tutulumun primer motor bölgelerin sınırlarından uzanarak korteksin çeşitli alanlarına yayıldığını göstermektedir. ALS olgularında yaklaşık %3 oranında demans bildirilmektedir (5). Demanslı hastaların çoğunda kognitif ve davranışsal değişiklikler

karakteristik olarak frontal lob disfonksiyonunu gösterir. Bazı hastalarda bellek bozuklukları da görülebilir. Görsel-algisal ve görsel-mekansal fonksiyonlar hakkındaki bulgular değişkendir. Kognitif profil Alzheimer hastalığından çok frontal disfonksiyon ile uyusmaktadır. Bazı olgularda demans motor zaafın ağırlığı nedeniyle gözden kaçabilir. Hudson demanslı ALS olguların da erkek-kadın oranlarının ve ortalama başlangıç yaşlarının klasik sporadik olgularla benzer olduğunu bildirmiştir (5).

ALS ve frontal lob demansı (FLD) birlikteliğinde (ALS-FLD) patolojik anormallikler ve klinik olarak saptanan motor sistem dejenerasyonu, frontal lob tutulumu ile

uyumludur. Neary, 5 hastanın prospektif çalışmasında frontotemporal demanstan ayırtedilemeyen frontal lob sendromu olarak bu sendromun sınırlarını çizmiştir (9). FLD olgularından oluşan klinik ve patolojik serilerde de düşük oranda ALS varlığı gösterilmiştir. Bu birliktelik belki de motor kortekse sınırlı olmayan yaygın dejenerasyonun en uç noktasını oluşturmaktadır. Genetik faktörlerin bu sendromda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı ailedeki kardeşlerde ALS'nin veya frontal lob demansının tek başına varlığı bu bozuklukların aynı hastalığın değişik göstergeleri olabileceği fikrini desteklemektedir.

Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında demansın eşlik ettiği ALS tanısıyla izlediğimiz, klinik seyir ve laboratuvar bulguları ile karakteristik özellikler taşıyan üç olguyu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: Altmış üç yaşında üniversite mezunu ve emekli erkek hasta 12 aydır süren sol kolda zaaf yakınması ile başvurdu. Altı aydır yakınları tarafından farkedilen durgunluk, ilgisizlik ve unutkanlık gibi belirgin kişilik değişiklikleri vardı. Kliniğimize başvurmadan 4 ay önce giderek artan konuşma ve yutkunma güçlüğü başlamıştı. Nörolojik muayenesinde dizartri, dil hareketlerinde zaaf ve dilde fibrilasyon, sol üst ekstremitede zaaf, interosseus ve tenar kaslarda amyotrofi, yaygın fasikülasyon saptandı. Derin tendon refleksleri canlıydı. Solda yumuşak damak elevasyonu zayıftı ve faringeal refleks alınamıyordu. Her iki taban derisi ekstansör yanıtıydı. Mental muayenede dikkat ve öğrenme hızında azalma, geciktirilmiş hatırlama, depolama ve saklama süreçlerinde ileri derecede zedelenme ile karakterize bellek kusuru, perseverasyon ve enterferans dirençsizliği vardı. MMSE (minimental state examination test) skoru 25/30 idi.

Olgu 2: Otuz dokuz yaşında lise mezunu, polis memuru erkek hasta 6 ay önce başlayan ve son 15-20 günde belirgin derecede artan

etrafa karşı ilgisizlik ve unutkanlık yakınmaları ile başvurdu. Nörolojik muayenede interosseus ve tenar kaslarda atrofi, simetrik olarak canlı derin tendon refleksleri ve her iki taban derisinde ekstansör yanıt dışında özellik yoktu. Mental muayenesinde apati ve "witzelsucht" bulguları dikkati çekiyordu. Ayrıca frontal lob demansı ile uyumlu ileri dikkat bozukluğu, verbal ve nonverbal bellekte dikkat azalmasına sekonder bozukluk ve perseverasyon ile enterferans dirençsizliği vardı. MMSE skoru 22/30 idi.

Olgu 3: Kırk dokuz yaşında ilkökul mezunu, ev hanımı, kadın hasta mental ve motor fonksiyonlarda 7 ay önce başlayan ve hızla ilerleyen kötüleşme sebebiyle başvurdu. İlk olarak ilerleyici mental yıkım dikkati çekmiş, hemen ardından disfaji, dizartri ve sağ üst ekstremitede zaaf gelişmişti. Nörolojik muayenesinde interosseus ve tenar kaslarında atrofi, simetrik olarak canlı derin tendon refleksleri ve her iki taban derisinde ekstansör yanıt saptandı. Mental muayenesinde apati, ağır perseverasyon ve enterferans dirençsizliği vardı. Bu nedenle ayrıntılı muayene mümkün olmadı.

Olguların tümünde saptanan ortak bulgular ilgisizlik, durgunluk ve unutkanlık yakınmalarına eşlik eden progresif disfaji, dizartri, elin interosseus ve tenar kaslarında atrofi, zaaf idi. Nöropsikolojik muayenelerinde son iki hastada ileri motivasyon kaybıyla birlikte ağır düzeyde perseverasyonlar ve uygunsuz cevabı baskılayamamak şeklinde yürütücü işlevler bozukluğu ön plandaydı. Muayene edilebilen ikinci hastada yakın bellekte tanımanın iyi korunduğu frontal tipte bir profil saptandı. Buna karşılık birinci hastada apati belirgin değildi ve tanımanın da bozuk olduğu limbik tarzda bir yakın bellek bozukluğu, yürütücü işlevler bozukluklarının daha önündeydi.

Olguların hiçbirinde medikal veya psikiyatrik öykü özelliği, ailede demans öyküsü, kimyasal madde ve ağır metallere maruz kalma öyküsü yoktu.

Biyokimya incelemeleri, tam kan sayımı, tam idrar tahlili, tiroid fonksiyon testleri,

sedimentasyon, protein elektroforezi, EKG, EEG, akciğer grafisi, lomber ponksiyon incelemeleri normaldi.

İlk iki olgunun kraniyal MR incelemesinde bilateral frontal loblarda belirgin, anterior temporal ve pariyetal atrofi ile SPECT incelemesinde frontal loblarda düşük perfüzyon saptandı. Kadın olgunun kraniyal MR incelemesi normalken SPECT incelemesinde sağ oksipital, bilateral frontal ve pariyetal loblarda hipoperfüzyon saptandı. Olguların tümünde EMG incelemesinde rektus abdominis de dahil tüm kaslarda yaygın ön boynuz tutulumuyla uyumlu bulgular vardı.

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan araştırmalar, demansı olmayan ALS hastalarında da subklinik kognitif bozukluk bulgularının olabileceğini düşündürmektedir. Klinikimizde yapılan bir çalışmada, demansı olmayan ALS hastalarında normal sağlıklı kontrollere kıyasla frontal işlev bozukluğu ile açıklanabilecek bir kognitif profil saptandı. Bu çalışmada frontal disfonksiyon olaya ilişkin potansiyel kayıtlamaları ile desteklendi (4).

ALS-FLD birlikteliği daha değişik bir klinik tablo ile karşımıza çıkar. Mental değişiklikler genellikle ALS bulgularının başlangıcından birkaç ay ila birkaç yıl önce ortaya çıkar. Ancak bazen ALS ile aynı anda veya mental değişikliklerden daha önce gözlenebilir (10,12). Tipik olarak önce kişilik değişiklikleri ve sosyal iletişimde bozulma gelişir. Bu hastalar sıklıkla aşırı aktif ve disinhibedirler. Hastalığın progresyonu ile artan oranda apati görülür. Dil bozuklukları, spontan konuşmanın giderek azalması, soruları stereotipik cevaplama, ekolali ve mutizm şeklindedir.

FLD, Alzheimer hastalığından çarpıcı davranış bozuklukları ve nöropsikolojik test sonuçları ile ayrılır. Kısmen korunmuş öğrenme yeteneği ve bellek ile buna eşlik eden yürütücü işlevlerde ileri bozulma FLD'nin en belirgin özellikleridir. Göreceli olarak korunmuş bellek sebebiyle FLD bazen depresyon ile karışabilir. Sosyal yeteneklerde

gerileme ve kişilik değişiklikleri sıklıkla gözlenir. Hasta tüm sosyal aktivitelere karşı ilgisiz olabileceği gibi disinhibisyon da gösterebilir. FLD'de Alzheimer'dan farklı olarak ön planda kişilik değişikliği, özellikle aşırı dikkat gerektiren işlevlerde dikkat eksikliği ve bir düşünce dizisinden diğerine geçmede zorluk, ayrıca konfrontasyon, adlandırma, verbal akıcılık, içgörü ve karar vermede bozukluk gözlenir (7,9,10). Yine, Alzheimer tipi demanstan farklı olarak sözel-sözel olmayan bellek ve vizüospasyal fonksiyonlar çoğu zaman korunur. Bazı ALS-FLD'de bildirilen bellek kusurları frontal lob tutulumuna bağlı dikkat kaybı ve davranış inisiasyon defekti sonucu olmuş olabilir (10). Buna benzer kognitif profil Huntington hastalığında da görülür. FLD progresyon gösterdikçe global demans bulguları ortaya çıkmaya başlar ve bu dönemde kognitif testlere dayanarak frontal profilden bahsetmek zorlaşabilir.

Demans ve ALS'nin beraber görüldüğü olgularda ön planda düşünülmesi gereken tanı olasılıkları arasında ALS ve Alzheimer hastalığı birlikteliği, ALS ve Pick hastalığı birlikteliği, demans - ALS - parkinsonizm kompleksi (Guam tipi veya Lytico-Bodig), erişkin metakromatik lökodistrofisi, erişkin gangliozidozu, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, Shy-Drager hastalığı, olivopontoserebellar atrofi ve diğer nadir dejeneratif hastalıklar sayılabilir. Seyrek rastlanmakla beraber ALS ve FLD birlikteliği de ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. ALS-FLD'nin, ayırıcı tanıda önemli yeri olan Creutzfeldt-Jakob hastalığından farkı, kognitif kayıpların genellikle frontal lob tutulumu ile kısıtlı kalması ve patolojik EEG bulgularının olmamasıdır. Spongiform değişiklik nonspesifiktir. Substantia nigra dejenerasyonu ALS-FLD'de nadir olmayarak görülürken Creutzfeldt-Jakob'da hiç görülmez. Creutzfeldt-Jakob maymunlara geçirilebilir, özgün DNA değişiklikleri vardır ve biopside spesifik spongiform ensefalopati görülür (9). Bu iki antite EMG incelemesi ile kolayca ayrılabilir.

ALS-FLD'de elektrofizyolojik incelemelerde

ALS ile uyumlu yaygın kas denervasyonu bulguları, normal sınırlar içinde motor ve duysal ileti hızları; nöroradyolojik incelemelerde frontal atrofi, SPECT incelemesinde hemisferlerin ön bölgelerinde radyoaktif madde tutulumunda azalma gözlenir (11,13,14).

ALS-FLD'nin dikkati çeken özellikleri şöyle sıralanabilir:

ALS-FLD çoğunlukla non-familyaldır. İzole FLD famiyal olabilir (1. derece akrabalarda %46-50 oranında görülür). Genetik geçişin türü otozomal dominant kalıtım düşündürmektedir (8,9).

Klasik ALS'de görülen medulla spinalis ön boynuzda nöron kaybı, kortikospinal tractus dejenerasyonu bulgularına ek olarak ALS-FLD'da frontal ve anterior temporal lob üst tabakalarında (özelikle II ve III. tabakalarda) nöron kaybı, gliozis, status spongiosus, frontal lob subkortikal ak maddede gliozis vardır (7,11). Substantia nigra, striatum (nucleus caudatus ve putamen), talamus, beyin sapı nükleuslarında da dejeneratif değişiklikler görülebilir (1). II ve III. tabakalar kalozal ve ipsilateral kortikokortikal projeksiyonların temel kaynağı olduğu için bunların hasarında frontal lob demans bulguları görülmesi doğaldır (2). Demanslı ALS olgularında substantia nigradaki dopaminerjik nöronlarda azalma bildirilmiştir. Buradaki dejenerasyon zaman içinde rijidite ve akinezi gibi bulguların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Klasik ALS hastalığının ilerleyici seyriyle hastalık başlangıçtan 2-3 yıl sonra ölümle sonuçlanır.

ALS-FLD'de hipokampus, dentat girus ve frontal giruslarda lamina II'de immünohistokimyasal yöntemlerle ubiquitin-pozitif ancak tau ve gümüş-negatif inklüzyon cisimcikleri bulunmuştur. Pick hastalığında görülen inklüzyonlar ubiquitin, tau ve gümüş pozitifdir. Ubiquitin-pozitif inklüzyonlar klasik ALS'de görülmez (8). Diğer demans türlerinde görülen senil plak, nörofibriler yumak, Hirano veya Pick cismi, granulo-vakuoler dejenerasyon FLD'de saptanmamıştır (7).

MRI, SPECT ve PET incelemelerinde ALS'den farklı olarak ALS-FLD'de frontal ve ön

temporal lob tutulumu görülür (12). SPECT incelemesinde görülen bilateral frontal hipoperfüzyon nöron kaybı, gliozis bulgularının karşılığıdır.

Son yıllarda bazı yazarlar, Pick hastalığı, frontal lob demansı, kortikobazal ganglionik dejenerasyon ve progresif supranükleer palsi ile ALS-FLD gibi frontal veya frontotemporal bölgeyle ilişkili dejenerasyon ile seyreden hastalıkların, aralarındaki klinik ve histopatolojik benzerlikler sebebiyle Pick kompleksi adı altında toplanmasının uygun olacağını, ALS-FLD hastalığının da bu grup içine alınabileceğini ileri sürmüşlerdir (6).

Çalışmamızda sunduğumuz hastalar literatürde de belirtildiği gibi ön planda durgunluk, ilgi azalması ve unutkanlık gibi demansiyel bulgularla başvurmuşlardı. Yaşlı erkek hastada sol elde güçsüzlük, yutma ve konuşma güçlüğü şeklinde bilateral kortikospinal traktus tutulumu düşündüren yakınmalar varken, genç erkek hastada başlangıçta eşlik eden motor semptom bulunmuyordu. İkinci ve üçüncü olgular hızlı bir zihinsel yıkım süreci sonunda, bir kaç ay içinde günlük yaşam aktiviteleri açısından önemli ölçüde bağımlı hale gelmişlerdi. Çeşitli düzeylerde apatik olan hastaların nöropsikolojik değerlendirmelerinin ortak yanı yürütücü işlevler ve vizüospasyal işlevlerde bozukluk idi. İkinci ve üçüncü olguların nöropsikolojik incelemelerinde gözlenen bellek, planlama, soyutlama, kategori değiştirmede bozulma ve enterferans dirençsizliği ile karakterize frontal lob tutulumu telkin eden bulgular mevcuttu. İlk olguda ise frontal lob tutulumunu ile uyumlu bulgular da olmasına rağmen ön planda yakın bellek tutulmuştu. Tüm olgularda dil görelisi olarak daha iyi idi. MRI incelemelerinde frontal loblarda baskın kortikal atrofi, SPECT incelemelerinde aynı bölgelerde hipoperfüzyon, EMG incelemelerinde rektus abdominis kası dahil yaygın ön boynuz tutulumu bulguları saptandı.

Yapılan laboratuvar ve klinik incelemeleri (MRI, SPECT, EMG) sonucunda ALS-FLD tanısı konuldu. Olgularımızda FLD literatürle

uyumlu biçimde öncül ve seyirde baskın tabloydu. ALS'den el intrinsek kaslarındaki atrofi ve iki olgudaki (Olgu 2, 3) yutma güçlüğü ile şüphe edilmiş ve tanı EMG ile teyit edilmiştir. FLD etyolojisinde öncelikle nonspesifik atrofi ya da Pick hastalığı düşünülse de, ayırıcı tanıda ALS'de akla mutlaka gelmelidir.

Nöropsikolojik profildeki farklılıklar yanında, ilk olgu ile diğer olguların klinik seyirlerinin de aynı olmadığı gözlemlendi. Yakınmaların ön planda yavaş seyirli bellek kaybı ile başladığı ve kişilik değişikliğinin göreceli olarak geri planda kaldığı 63 yaşındaki erkek hastadan (Olgu 1) farklı olarak, diğer iki olguda klinikte baskın bulgu hızlı seyirli ve başlangıçlı kişilik değişikliği idi. Bu olgular tanının konulmasından sonra ilk 6 ay içinde kaybedilirken, 63 yaşındaki olgu henüz günlük yaşam aktivitelerinde belirgin değişiklik olmadan yaşıyordu. Bu sebeple, bu olgunun ALS tablosuna eşlik eden frontal lob bulgularının da olduğu Alzheimer hastalığına uyabileceği düşünüldü. Sporadik ALS hastalarına da Alzheimer hastalığı eşlik edebilir (3). ALS-FLD hastalığında ayırıcı tanıda yol gösterici olabilecek en önemli iki karakteristik özellik hızlı kötüleşme ve kişilik değişikliğidir. Bu yüzden demansın eşlik ettiği ALS ile başvuran olgularda eş zamanlı Alzheimer hastalığı varlığı da göz önüne alınmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile ALS'nin frontal lob demansı bulguları ile ortaya çıkabileceğine dikkat çekilmiş ve çoğunlukla motor sistem semptomlarının demansiyel bulguları izleyerek ortaya çıkması ve bizim olgularımızda da görüldüğü gibi hastaların izole frontal lob tutulumuna bağlı demansiyel yakınmalarla başvurabilmesi sebebiyle saf frontal lob demansı vakalarının ALS'ye eşlik edebileceği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

11. Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Hazama T, Hirono N, Yorifuji S, Yanagihara T. Single-photon emission computed tomographic investigation of patients with motor neuron disease. *Neurology* 1993;

43: 1569-1573.

12. Ferrer I, Roig C, Espino A, Peiro G, Matias Guiu X. Dementia of frontal lobe type and motor neuron disease. A Golgi study of the frontal cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 932-934.
14. Frecker MF, Fraser FC, Andermann E and Pryse-Phillips WE. Association between Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis? *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 12-14.
3. Hanağası HA. Amyotrofik lateral skleroz hastalığında nöropsikolojik değerlendirme ve olaya ilişkin potansiyeller. Uzmanlık Tezi. İstanbul Tıp Fakültesi, 1998.
1. Hudson AJ. Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain* 1981; 104: 217-247.
13. Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IR, Munoz DG. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44: 2065-2072.
6. Komachi H, Okeda R, Ishii N, Yanagisawa K, Yamada M, Miyatake T. Motor neuron disease with dementia and ophthalmoplegia. A clinical and pathological study. *J Neurol* 1994; 241: 592-596.
10. Mann DM, South PW, Snowden JS, Neary D. Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 605-614.
2. Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 23-32.
5. Peavy GM, Herzog AG, Rubin NP, Mesulam MM. Neuropsychological aspects of dementia of motor neuron disease: A report of two cases. *Neurology* 1992; 42: 1004-1008.
8. Sawada H, Uda F, Kishi Y, Seriu N, Mezaki T, Kameyama M, Honda M, Tomonobu M. Single photon emission computed tomography in motor neuron disease with dementia. *Neuroradiology* 1988; 30: 577-578.
4. Talbot PR, Goulding PJ, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. Inter-relation between "classic" motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 541-547.
9. Tanaka M, Kondo S, Hirai S, Sun X, Yamagishi T, Okamoto K. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in progressive dementia associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1993; 120: 22-28.
7. Wikström J, Paetau A, Palo J, Sulkava R, Haltia M. Classic amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Arch Neurol* 1982; 39: 681-683.

