

TANI GÜÇLÜĞÜ GÖSTEREN BİR SPİNOSEREBELLAR ATAKSİ OLGUSU

Macit Selekler*, Arif Çelebi**, Mefküre Eraksoy***

Hereditær serebellar ataksiler, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Erken başlangıçlı grupta Friedreich Ataksisi (FA) ve Erken Başlangıçlı Serebellar Ataksi (Early Onset Cerebellar Ataxia, EOCA) bulunmaktadır. EOCA, FA'dan reflekslerin korunmasıyla ayrılır; üst ekstremitate ataksisi ve eklem pozisyon duygusu kaybı FA'ya oranla daha az şiddetlidir; optik atrofi, skolyoz, kardiyomyopati, diabetes mellitus EOCA'dan daha nadirdir. Elektrofizyolojik incelemede şiddetli duysal nöropati FA'ya özeldir. 14 yaşındaki hastanın klinik ve laboratuvar incelemesinde hem FA'ya hem de EOCA'ya uyan özellikler mevcuttu. Reflekslerin alınması EOCA'ya uymakla beraber, elektrofizyolojik incelemede duysal potansiyellerin alınmaması FA'ya uyuyordu. Bu yazıda, klinik açıdan tanı güçlüğü yaratan hastanın kesin tanısı için genetik araştırmanın zorunluluğu vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Erken başlangıçlı serebellar ataksi, Friedreich ataksisi, duysal nöropati.

Diagnostic difficulties in a case with spinocerebellar ataxia

Hereditary cerebellar ataxias can be divided into two main categories as early onset and late onset. The early onset group consists of Friedreich's Ataxia (FA) and early Onset Cerebellar Ataxia (EOCA). EOCA is distinguished from FA in terms of retained reflexes. In comparison to FA, in EOCA, upper limb ataxia and loss of joint position sense are less severe, and optic atrophy, scoliosis, cardiomyopathy, diabetes mellitus are less common. Additionally, severe sensory neuropathy in electrophysiologic study is specific to FA. Characteristics that fitted both to FA and EOCA were seen in the clinical and laboratory researches of a 14-year-old patient. Though absence of sensory potentials reminded of FA, presence of retained reflexes was reminding EOCA. Therefore, genetic research was essential to make a certain diagnosis of the patient whose clinical diagnosis gave contradictory clues.

Key words: Early onset cerebellar ataxia, Friedreich's ataxia, sensory neuropathy.

Hereditær serebellar ataksiler, erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Erken başlangıçlı serebellar ataksiler grubunda Friedreich Ataksisi (FA) ve Erken Başlangıçlı Serebellar Ataksi (Early Onset Cerebellar Ataxia, EOCA) bulunmaktadır (11). İki hastalığın da başlangıç yaşı arasında (FA: $10,52 \pm 7,4$; EOCA: $9,42 \pm 5,23$) belirgin fark yoktur (3). FA en sık rastlanan hereditær ataksi olup, genel popülasyonda görülme insidensi 100.000'de 1-2 civarındadır (13).

1863-1877 yıllarında FA ile ilgili ilk yayımları Nicholaus Friedreich yapmıştır (11). FA, progresif bir hastalık olup;

genellikle çocukluk, adolesan veya erken ergenlikte yürüme ataksisi ile ortaya çıkar. Diğer özellikleri, ekstremitate ataksisi, kas güçsüzlüğü, dizatri, ekstansor plantar refleks, vibrasyon ve pozisyon duygusunun kaybı ve reflekslerin kaybıdır. En ciddi patolojik değişimler Medulla Spinalis'tedir; bunlar posterior ve lateral kordonların dejenerasyonu ve Clark kordonunda hücre kaybından ibarettir. Periferik sinir sisteminde dorsal kök ganglionlarının dejenerasyonu; posterior kökler ve distal sinirlerden büyük myelinli liflerin ciddi kaybı çarpıcı özellikleridir. Bununla beraber, beyin sapında orta derecede, serebellum'da hafif ve minimal patolojik değişimler bulunur (7). MRI'da üst servikal spinal kord'ta atrofi tespit edilir (13,8).

* Dr. Vakıf Gureba Hastanesi, Nöroloji Kliniği
** Doç. Dr. Vakıf Gureba Hastanesi, Nöroloji Kliniği
*** Prof. Dr. İ.Ü., İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul



Resim 1: Kranial MRI'da serebellar atrofi görülmektedir.

EOCA ilk kez 1911'de Fickler tarafından tanımlanmış; ancak ayrı bir klinik antite olarak ele alınmamıştır. 1981'de Harding bu olguları farklı bir sendrom olarak tanımlamıştır (11). EOCA, FA'dan reflekslerin korunmasıyla ayrılır. Üst ekstremitate ataksisi ve eklem pozisyon duygusu kaybı FA'ya oranla daha az şiddetlidir. Optik atrofi, skolyoz, kardiyomyopati, diabetes mellitus daha nadirdir veya hiç yoktur. Prognozu FA'ya göre daha iyidir. Kranial BT'de serebellar atrofi görülebilir (1). Hakkında yeterli patolojik bulgu yoktur (11).

EOCA'da reflekslerin korunması hatta çoğunda artması, EOCA'nın patofizyolojisinin FA'dan farklı olduğuna işaret eder. FA'da dorsal kök ganglionları, dorsal kökler ve periferik sinirlerinin kalın miyelinli afferent liflerinin dejenerasyonu refleks arkının afferent kısmının kesilmesine neden olur. EOCA'nın FA'dan ayrılan diğer majör özellikleri kardiyomyopati, optik atrofi ve ciddi skolyozun olmamasıdır. EOCA'da eklem pozisyon duygusunun kaybı daha nadirdir ve üst ekstremitelerdeki ataksi şiddeti daha azdır. Sinir ileti çalışmalarında duysal potansiyellerin alınmamasıyla FA, EOCA'dan tamamıyla ayrılır. Disartri, sağırılık, pes cavus, nistagmus, piradimal güçsüzlük ve ekstansör plantar cevap insidensi ikisinde de aynıdır (3).

Bu yazıda klinik ve labrotuar incelemeleri açısından hem FA hem de EOCA'ya benzeyen ve tanı gücünü yaratan bir olguyu sunarak ilgili literatürü gözden geçirdik.

OLGU SUNUMU

14 yaşındaki erkek çocuğunda ellerinde titreme, yürümesine aksaklık şikayetleri mevcuttu. 3 yaşına kadar yürümesi geciken hastanın yürüyüşü hiç bir zaman normal forma dönüşmemiş. İki yıl önce yürüme bozukluğu artan artan hastanın koşamadığı, bir yere normalden da-

ha uzun sürede gidip geldiği, küçük bir çıkıntıya takılınca dengesini sağlayamayıp düştüğü öğrenildi.

Yapılan nörolojik muayenesinde, kranial alanda horizontal ve vertikal nistagmus, fiksasyon instabilitesi, lateral konjuge bakış felci saptandı. İncelemeyle kaslarda atrofi, hipertrofi veya fasikülasyon görülmedi. Ekstremitelerde herhangi bir asimetri veya deformite dikkati çekmedi. Her dört ekstremitede hipotonikti. Motor sistem muayenesinde distalde kas gücü +4/5, proximalde 5/5 idi. Ağrı, ısı, yüzeysel duyu normaldi. Vibrasyon duygusu üst ekstremitelerde 15 saniye, alt ekstremitelerde 5 saniye olarak bulundu. Eklem pozisyon duygusu bozuktur. derin tendon refleksleri Biseps +/+, Triseps +/+, Patella ++/+, Aşil +/+ şeklinde alındı. Taban derisi refleksi bilateral ekstansördü. Parmak-burun, diz-topuk testinde dismetri gözlemlendi. Romberg testinde gözler açıkken sallanıyor, gözlerini kapatınca da belirgin şekilde sağa-sola sallanıyordu; ancak düşmüyordu. Ayaklarına bakarak, yerden fazla kaldırmadan, bazen sürüyerek, vücudunu öne eğerek yürüyordu.

Fizik muayenede, sağa bakan belirgin skolyozu dışında bir patoloji saptanmadı. Hastada rutin kan, biyokimya, idrar, akciğer grafisi tetkikleri yapıldı ve normal bulundu.

Elektrofizyolojik incelemede motor ileti hızı azalmıştı ve dusal potansiyeller alınamıyordu. Kranial MRI'da serebellar atrofi saptandı (Resim 1). Kardiyoloji konsültasyonunda (kardiyolojik muayene, EKG, eko-kardiyografi) bir patoloji saptanmadı. Göz konsültasyonunda göz dibi normal bulundu. Oral glukoz tolerans testinde kan şekeri normal sınırlar içinde kaldı.

Olgumuzun derin duyu bozukluğu, serebellar bulguları ve ekstansör taban derisi cevabı FA'ya uymakla beraber; reflekslerin alınması EOCA'yı akla getirdi. Ancak elektrofizyolojik çalışmada duysal potansiyellerin alınmaması ve ciddi skolyozu EOCA ile uyumlu değildi. Bu özellikleriyle olgumuzun herediter spinoserebellar ataksiler spektrumundaki yeri neresi olabilirdi?

TARTIŞMA

Harding 115 olgu içeren çalışmasında refleks kaybını FA'nın "olmazsa olmaz"ı (sine qua non) olarak tanımlamıştır (4). Ancak son birkaç yıl içinde iyi dokümanite edilmiş FA'lı hastalarda alt ekstremitelerde reflekslerin korunduğu veya arttığını bildiren makaleler yayınlanmıştır (2,14,9). Bununla beraber büyük serilerde, patella refleksi korunan FA'lı hastalara %1-2 oranında rastlanıyordu (12).

Literatürdeki bu çelişkilerden sonra, Palau ve ark. 1995 yılında, FA'da reflekslerin korunduğu FARR fenotipini (Friedreich Ataxia Retained Reflexes) FA fenotipinin bir varyantı olarak tanımladılar (12).

FA'nın genetik homojenitesi daha önce çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştı; bu sebeple teşhis kriterleri keşildi. Palau ve ark. ise FARR fenotipini, allelik heterojenite ile açıkladılar. Yani tek lokustaki değişik mutasyonlar, değişik fenotiplere neden olabiliyordu (12).

Hastanın elektrofizyolojik incelemesinde, motor ileti hızının azaldığı, duysal potansiyellerin ise hiç alınmadığı görüldü. Duysal potansiyellerin alınmaması FA'ya özgün bir bulguydu. EOCA'da ise duysal ileti hızı azalır, ancak kaybolmaz (3, 8, 6).

Hastanın ekokardiyografik incelemesinde ise patoloji saptanmadı. Ancak, 20 yaşından önce FA'da kardiyomyopati görülmesi alışılmış bir bulgu değildi (4). Hastamızın 14 yaşında olduğu hatırlanırsa, bu sonuç FA tanısını dışlamamıza sebep olmadı; sadece ayırıcı tanıya yardım etmedi.

Kranial MRI'da hastada serebellar atrofi saptanması EOCA'ya uyan bir özellik idi. Ancak hastalığın yaşının artması ile FA'da serebellar atrofi görülebiliyordu. Ormerod ve ark. yirmibeş yıllık bir FA'lı hastada belirgin serebellar atrofi saptamışlardı (10). Bizim hastamızın onbir yıllık FA hastası olduğu düşünülürse, serebellar atrofisinin bu süreçte ortaya çıkıp çıkmayacağı tartışma konusudur.

Diabetes Mellitus FA'nın bir özelliği olup; EOCA'da görülmeşi sebebiyle hastaya oral glukoz tolerans testi uygulandı. Sonuç normal sınırlardaydı. Harding FA'da D.M. oranını %10 olarak tespit etmişti. Başlangıç yaşı ise 25.0 ± 10.64 olarak hesaplanmıştı (4). Hewer ve Robinson'a göre ise FA 'da D.M. 40 yaşından sonra başlıyordu(5). Bununla beraber, olgumuzda izleyen yıllarda D.M. gelişebileceği gibi, hiç de görülmeyebilir; çünkü bu her FA hastası için kural değildir.

Hastanın nörooftalmolojik muayenesinde saptanan nistagmus ve fiksasyon instabilitesi her iki hastalıkta da görülebiliyordu (3), ancak fiksasyon instabilitesinin insidensi FA'da daha fazlaydı (8). Hastadaki lateral konjuge bakış paralizisi açıklanamadı. Bu EOCA'nın da bir özelliği değildi.

Palau ve ark. tanı kriterleri içinde, alt ekstremitelerdeki refleks kaybını dışlayınca, yanlışlıkla EOCA olarak sı-

nıflandırılacak hastaların, şiddetli duysal nöropati ve kardiyomyopati varlığında FARR fenotipini düşündürmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (12).

Hastamızdaki belirgin duysal nöropatinin EOCA'ya ters düşmesi nedeniyle olgumuzda FARR fenotipini düşündük. Ancak bu konuda kesin yargıya varmak için genetik araştırma yapılması kaçınılmazdı.

Bu olgu ile spinoserebellar ataksiler spektrumunda hala birçok tartışmalı yön bulunduğu ve bu konuda fenotipe bakarak karar vermenin güçlüğüne dikkat çekerek, genetik araştırmanın gerekliliği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Fenichel G.M. Clinical Pediatric Neurology, 2nd Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993, 240
- 2- Filla A., De Michele G., Calcavanti F et al. Intrafamilial phenotype variation in Friedreich's Disease: Possible exceptions to diagnostic criteria. J Neurol-1991; 238:147-150
- 3- Harding A.E. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: A clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's Ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1981; 44: 503-508
- 4- Harding A.E. Friedreich's Ataxia: A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain-1981; 104: 589-620
- 5- Hewer R.L, Robinson N. Diabetes Mellitus in Friedreich Ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1968; 31: 226-231
- 6- Jones R.H., Bolton C.F., Harper C.M. Pediatric Clinical Electromyography, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 312
- 7- Junk L., Gilman S., Gebarski S.S. et al. Structural and functional brain imaging in Friedreich's Ataxia. Arch Neurol-1994; 51: 349-355
- 8- Klockgether T., Peterson D., Grodd M. et al. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. Brain-1991; 114: 1559-1573
- 9- Martin E.A., McLaughlin M., Clarke R., et al. Friedreich's Ataxia in Ireland; A clinical and investigative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1988; 51: 1363
- 10- Ormerod I.F.C., Harding A.E., Miller D.H. et al. Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1994; 57:51-57
- 11- Özeren A., Sarıca Y., Hereditör Serebellar Ataksiler ve Spastik Paraplejiler. Adana: Çukurova Nörolojik Bilimler Derneği Yayınları, No:1, 1994; 2
- 12- Palau F., De Michele G., Vilchez J.J. et al. Early onset ataxia with cardiomyopathy and retained tendon reflexes: Maps to the Friedreich's Ataxia locus on chromosome 9q. Ann Neurol-1995; 37:359-362.
- 13- Swaiman K.F. Spinocerebellar degeneration. In Swaiman K.F. (ed), Pediatric Neurology, 2nd Ed., St. Luis: Mosby Year Book, 1994; 1099-1105
- 14- Vilchez J.J., Monros E., Lopez-Arlandis J.M. et al. Clinical heterogeneity in Friedreich's Ataxia is confirmed by molecular analysis. J Neurol-1992; 239: 547.