

# ADRENOMYELONÖROPATİ (AMN): Olgu Sunumu<sup>X</sup>

Şakir Fadıloğlu\*, Raif Çakmur\*\*, Birsen Keskin\*\*\*, Meral Fadıloğlu\*\*\*\*,  
Sevinç Biberoglu\*\*\*\*\*, Handan Güleriyüz\*\*\*\*\*

*Bu sunumda kliniğimize başvurusundan önce ailesel özellikleri nedeniyle "Familyal Spastik Paraparezi" tanısı almış 27 yaşında bir erkek olguyu bildiriyoruz. Olguda klinik tablo yanı sıra adrenal yetmezliğin laboratuvar verileri ve periferal nöropatinin elektrofizyolojik bulguları adrenomyelonöropati (AMN) tanısını düşündürmekteydi. AMN tanısı serumda çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyindeki artış ile doğrulandı. Kraniyal ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri de tanıyı destekledi. Çok uzun zincirli yağ asitlerinden kısıtlanmış diyet ile klinik tablo ve elektrofizyolojik parametrelerde kısmi düzelme elde edildi. AMN, diyetle kısmen de olsa tedavi edilebilir olması nedeniyle spastik paraparezinin ve özellikle de "Familyal Spastik Paraparezi"nin ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalıdır.*

**Anahtar Kelimeler:** Adrenomyelonöropati, çok uzun zincirli yağ asitleri, spastik paraparezi,

## Adrenomyeloneuropathy (AMN): Case Report

*Here we report a 27 year-old male who had been previously misdiagnosed as having "familial spastic paraparesia" because of his family history. Diagnosis of adrenomyeloneuropathy (AMN) was suspected with clinical features, laboratory data of adrenal insufficiency and electrophysiological signs of peripheral neuropathy. AMN was diagnosed with increased levels of saturated very-long-chain fatty acids (VLCFA). Cranial and spinal MRI investigations also supported the diagnosis of AMN. Administration of a dietary regimen with restriction of VLCFA caused improvement of neurological disability, as well as electrophysiological parameters. AMN should be kept in mind in differential diagnosis of spastic paraparesia, especially of familial spastic paraparesia, because of its partial curability with dietary restriction.*

**Key words:** Adrenomyeloneuropathy, spastic paraparesia, VLCFA.

X'e bağlı Adrenolökodistrofi (ALD), peroksizomal bir metabolik bozukluğa bağlı olarak çok-uzun-zincirli yağ asitlerinin ve özellikle heksakosanoik asid (C26:0)'in dokularda ve vücut sıvılarında anormal birikimi ile ortaya çıkmakta; değişik fenotipik formları içermektedir (4,7,12,15,19). ALD'nin en sık görülen (%48) ve en iyi bilinen fenotipi serebral beyaz cevherin progresif demyelinizasyonu ve adrenal kortikal yetmezlik ile giden çocukluk formudur (10,13). Adrenomyelonöropati (AMN)

ise tüm ALD grubu içinde 2. sıklıkta (%25), erişkin yaş grubunda ise en sık rastlanan ALD formu olması nedeniyle, hastalığın iyi bilinen diğer bir fenotipik varyantını oluşturmaktadır (13). AMN erişkin yaşta başlaması, yavaş progresif doğası ve nörolojik tablonun spinal kord ve periferik sinir tutuluşu ile ortaya çıkması nedeniyle, diğer ALD grubu tablolarından belirgin farklılıklar göstermektedir. AMN'de klinik tablo progresif myelopati, simetrik distal polinöropati ve adrenal yetmezlik (hipogonadizm) bulguları ile karakterizedir (7,12,13). AMN formunun tüm ALD grubu içinde rastlanma oranı yaklaşık % 25 olarak bilinmekteyse de, Van Geel ve ark. (1994) Hollanda'da yaptıkları taramada daha önceki yayınların aksine en sık rastladıkları (%46) ALD formunun AMN olduğunu bildirmişlerdir (19).

Biz bu sunumda "Familyal Spastik Paraparezi" tanısı koyulduktan 2 yıl sonra kliniğimize başvuran ve AMN ta-

X 1994 30. Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur.  
\* Prof. Dr., Nöroloji ABD.  
\*\* Uzm. Dr., Nöroloji ABD.  
\*\*\* Araş. Görev., Nöroloji ABD.  
\*\*\*\* Doç.Dr., Biyokimya ABD.  
\*\*\*\*\* Prof. Dr., Endokrinoloji ABD.  
\*\*\*\*\* Uzm. Dr., Radyoloji ABD.  
\*\*\*\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak.



nısı alan 27 yaşında bir olguyu bildiriyoruz. Olguda klinik nörolojik bulgular; cinsiyet, aile öyküsü, adrenal yetmezliğin klinik ve laboratuvar verileri ile AMN tanısı düşünülmüştür. Uzun zincirli yağ asitlerinin karbon sayıları analizi ile AMN tanısı doğrulanan olgu, çok uzun zincirli yağ asitlerinden kısıtlanmış diyet tedavisine verdiği olumlu yanıt ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularıyla sunulmaya değer bulunmuştur.

#### OLGU :

Yirmiyedi yaşında erkek hasta, yürüme güçlüğü ve ayağa kalktığında belirginleşen başdönmesi ve halsizlik yakınması ile kliniğimize başvurdu. Yaklaşık 2 yıl öncesine dayanan bu yakınmalarının her 2 alt ekstremitede dize kadar uyusukluk ve güçsüzlük şeklinde başladığı, son 5-6 ayda bu yakınmalarda belirgin progresyon ile birlikte üriner retansiyon, desteksiz yürüyememe ve halsizlik yakınmalarının tabloya eklendiği öğrenildi. Öyküde kendisinden 6 yaş büyük ağabeyinde de benzer klinik tablonun 19 yaşında başladığı, progresyon göstererek spastik paraparezi nedeniyle yatağa bağımlı hale gelmesine yol açtığı ve 33 yaşında eksitus ile sonuçlandığı belirtilmekteydi. Anne, baba ve diğer bir erkek kardeş tamamen sağlıklıydı.

Fizik bakıda; sarışın, soluk görünümlü erkek hasta, yatağa bağımlı haldeydi ve ancak iki taraflı destek ile birkaç adım atabilmekteydi. Saçlarda seyrelme ve kalan saçlarda incelleme saptandı. Vücut tüylenmesinde gecikme ve hipogonadik görünümüyle sekonder seks karakterlerinin yeterince gelişmediği gözlemlendi. Ayrıca pes kavus ve kubbe damak deformitesi mevcuttu. Kan basıncı yatar pozisyonunda 85/60 mmHg, oturur pozisyonunda 60/45 mmHg bulundu. Yakınmalar ve klinik tablo ile birlikte bu bulgu ortostatik hipotansiyon olarak değerlendirildi. Nörolojik

bakıda; üstte 4+/5 ve altta 3/5 kas gücü kaybı ile giden kuadriparezi, alt ekstremitelerde spastik tonus artışı ve bilateral Babinski pozitifliği ile belirginleşen piramidal bulgular mevcuttu. Karın cildi ve kremaster refleksleri alınamadı. Alt ekstremitelerde distallerde atrofik görünüm yanında, çorap tarzı yüzeysel duyu kusuru, derin duyu kaybı ve DTR inhibisyonu saptandı. Kranial sinirler ve se-rebellar sistem bakıları normaldi. Renk körlüğü saptanmadı. Gözdişi normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; rutin idrar ve hemogram değerleri normal sınırlardaydı. Serumda total kolesterol (233 mg/dl, N: 120-250) trigliserit (567 mg/dl, N:70-170) değerlerinin yüksek olması dışında patoloji saptanmadı. Protein elektroforezinin normal olmasına karşın, lipid elektroforezinde pre-beta fraksiyonu yüksek bulundu. BOS incelemesi, protein yüksekliği (protein 145 mg/dl) dışında normaldi. Romatolojik testlerden (ASO, CRP, RF, ANA, Anti-DNA, SLE) sadece CRP (+) liği sözkonusuydu. Tiroid fonksiyon testleri ve serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri normal bulundu. Bazal kortizol değeri 2.4 ug/dl (N: 5-25 ug/dl), ACTH stimülasyonundan sonra da 2.1 ug/dl olarak saptandı. Oral glukoz tolerans testi normaldi. Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normal sınırlardaydı.

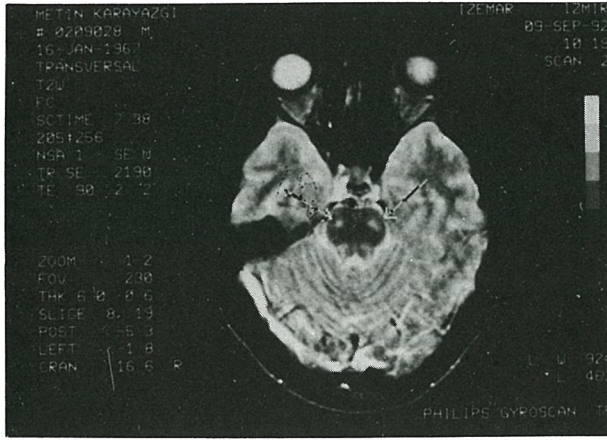
Elektronöromyografi (ENMG) bulguları 4 yanlı alt ekstremitelerde ve distallerde belirgin demiyelinizan sensorimotor polinöropati ile uyumluydu. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP) normal sınırlarda bulundu. Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyeller (SEP) testinde altta belirgin bilateral somatosensoryel ileti etkilenmesi saptandı. Odyometri normal sınırlardaydı.

Olgumuzda ve normal kontrol serumunda yapılan uzun zincirli yağ asitleri (C16:0 - C26:0) karbon sayıları a-

**Tablo 1:** Olgumuzda ve Sağlıklı kontrol serumunda yağ asitleri

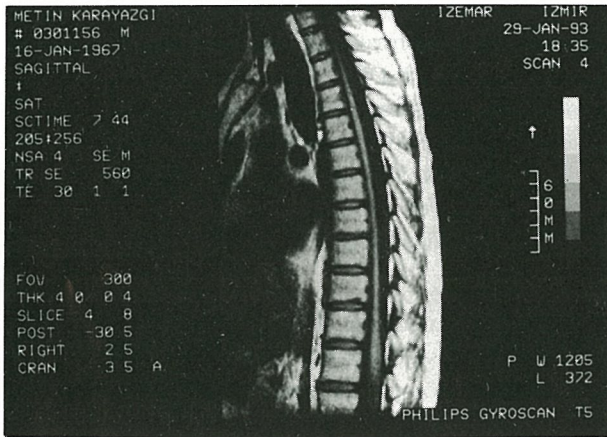
	Karbon Sayısı	Olgumuz $\mu\text{g/ml}$	Normal $\mu\text{g/ml}$
Hekzadekanoik asit	C16:0	906.5	237.99
Oktadekanoik asit	C18:0	248.72	185.77
Araşidonik asit	C20:4	155.47	75.73
Eikosenoik asit	C20:1	27.75	3.86
Eikosanoik asit	C20:0	21.3	10.05
Dokosanoik asit	C22:0	28.61	25.8
Trikosanoik asit	C23:0	17.87	9.91
Tetrakosanoik asit	C24:1	22.58	25.26
Tetrakosanoik asit	C24:0	47	20.42
Pentakosanoik asit	C25:0	3	1.12
Hekzakosanoik asit	C26:0	3.9	0.95





**Resim 1:** T2 ağırlıklı aksiyel (A) ve sagittal

(B) MRG kesitlerinde ponsta simetrik demyelinizan lezyon ile uyumlu görüntü (Okla işareti).



**Resim 2:** T1 ağırlıklı sagittal MRG kesitinde dorsal spinal kord atrofinin görüntüsü.

nalizi (16) sonuçları Tablo 1 de görülmektedir. Elimizde olmayan nedenlerle yağ asitleri analizi diyet tedavisine başlandıktan 5 ay sonra gerçekleştirilebildi. Diyet tedavisinin çok uzun zincirli yağ asitlerinde (örn.: C26:0) fakir, daha kısa zincirli yağ asitlerinden (örn.: C18:0) zengin olması olguda saptanan sonuçları etkilemiş olsa da; araşidonik asid (C24:0)'den Hekzakosanoik asid (C26:0)'e kadar olan çok uzun zincirli doymuş ve doymamış yağ asitlerinin tümünde normal kontrole göre yüksek değerler elde edildi. Özellikle eikosenoik asitte (C20:1) en fazla olmak üzere, Hekzakosanoik asitte normalin 4 katı, diğer yağ asitlerinde daha az yüksek değerler gözlemlendi. Hekzakosanoik asit (C26:0)'in dokosanoik asit (C22:0)'e oranı hastada 0,3, normalde 0,03, tetrakosanoik asit (C24:0)'in dokosanoik asit (C22:0)'e oranı hastada yaklaşık 1,6, normalde 0,78 bulundu.

Kranial MRG'de ponsta (basis pontiste) kortikospinal traktüs lokalizasyonuna uyan bölgeyi simetrik olarak tutan, T2 ağırlıklı incelemede hiperintens, T1'de ise izointens olarak izlenen demyelinizan lezyon saptandı

(Resim 1A ve 1B). Dorsal Spinal MRG'de spinal kord atrofik olarak izlendi (Resim 2).

Olguya literatürde (8,9,12,14,17) önerilen türde uzun zincirli yağ asitlerinden, özellikle hekzakosanoat (C26:0)'dan fakir, C18:0 içeriği zengin diyet tedavisi ve adrenal yetmezlik bulgularının tedavisi için günde 7.5 mg prednizolon başlandı. Ayrıca fizyoterapi programı verildi. Olgunun takip eden izlemlerinde desteksiz yürüyebilir, hatta bisiklete binerek işe gidebilir hale geldiği, spastisitesinde ılımlı düzelme olduğu gözlemlendi. Yine bu dönemde ortostatik hipotansiyonda belirgin gerileme saptandı. Yaklaşık 9 ay sonraki ENMG tetkikinde özellikle sinir ileti hızı değerlerinde, yapılan ilk testteki değerlere göre, % 5-10'luk düzelme gözlemlendi.

#### TARTIŞMA:

AMN tablosu genellikle hayatın 2. ve 3. dekadında progresif spastik paraparezi, distal kas güçsüzlüğü ve sfinkter bozukluğu şeklinde ortaya çıkmakta ve değişik derecelerde serebral etkilenme bulguları da klinik tabloya eşlik edebilmektedir (7,10,12,13). Klinik tablo 15-53 yaşlar arasında (ort. 28±7 yıl) başlayıp, 5 yıldan 20 yıla kadar uzayabilen yavaş bir progresyon gösterebilmektedir (13). Adrenal kortikal disfonksiyon ALD'nin kardinal fenotipik özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Ancak, Moser ve ark. (1991)'nin geniş serisinde tüm ALD fenotipleri gözönüne alındığında olguların sadece % 43'ünde primer adrenal yetmezlik bulguları saptanmış, % 21'lik diğer bir grupta ise ACTH stimülasyonuna yanıt bozukluğu bildirilmiştir. AMN grubu olgularda da nörolojik tablonun çoğu zaman hipoadrenalizmin sadece laboratuvar kanıtları ile birlikte gittiği, olguların % 20'sinde ise klinik ya da laboratuvar hiçbir adrenal yetmezlik bulgusunun saptanamadığı bildirilmiştir (13). Yine ALD'li erkeklerde klinik ve subklinik hipogonadizmin oldukça sık görüldüğü, olguların % 11'inde belirgin testesteron düşüklüğünün saptandığı bildirilmiştir (10,13). Bizim ol-



gumuzda spastik paraparezi, distal polinöropati ve ortostatik hipotansiyon şeklinde özetlenebilecek olan klinik bulgular; cinsiyet, başlangıç yaşı, aile öyküsü ve progresyon hızı ile birlikte değerlendirildiğinde klasik AMN tablosuyla uyumluydu. Olguda klinik olarak kuşkulanan adrenal yetmezlik ve periferik nöropati tabloları yardımcı inceleme yöntemleri ile doğrulandı.

AMN de dahil olmak üzere tüm ALD formlarında ortak patogenezi karbon uzunluğu C24'den fazla olan çok uzun zincirli yağ asitlerinin, peroksizomal oksidasyon bozukluğu nedeniyle, dokularda ve vücut sıvılarında birikmesi olarak kabul edilmektedir (10,11-13). Sorumlu enzim defekti kesin olarak bilinmemekle birlikte, çok uzun zincirli yağ asitlerinin peroksizomlardaki beta oksidasyonundan sorumlu Acyl-Coa sentetaz enziminde parsiyel bir yetmezlik söz konusu olup, hastalık günümüzde peroksizomal hastalıklar arasında yer almaktadır (10,12,13). Bu nedenle Moser ve ark. (1991) hastalığı en kesin ve güvenilir tanı yönteminin plazmada ya da eritrosit, lökosit ve deri fibroblasti kültürü gibi ulaşılabilir dokularda çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyindeki artışın gösterilmesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yapılan çalışmalarda en çarpıcı artış Hekzakosanoik asit (C26:0), Tetraikosanoik asit (C24:0) ve Pentakosanoik asit (C25:0)'de olduğu saptanmıştır (11,13,14,17). Bizim olgumuzda da yağ asitleri analizinde araşidonik asit (C24:0)'den Hekzakosanoik asit (C26:0)'e kadar olan çok uzun zincirli doymuş ve doymamış yağ asitlerinin tümünde normal kontrole göre yüksek değerler elde edilmiştir.

MRG'nin ALD olgularındaki demiyelinizan alanları göstermede bilgisayarlı tomografiden daha üstün olduğu bilinmektedir (6,20). Serebral tutuluşun baskın olduğu ALD formlarında MRG'de frontal ve parietoksipital beyaz cevher alanlarında geniş ve simetrik demiyelinizasyon görülmektedir (2,20). AMN olgularında ise MRG'de spinal kord atrofi yanında korpus kallozumda, lateral ventriküllerin trigon çevresinde, internal kapsül, pons, serebellum, ve servikal spinal kord beyaz cevher alanlarında demiyelinizasyonun saptanabildiği bildirilmiştir (1,3,18). Bizim olgumuzda da kranial MRG' de ponsta kortikospinal traktüs ile uyumlu simetrik demiyelinizan lezyon ve dorsal spinal MRG'de spinal kord atrofi saptandı. Olgumuzda klinik, ENMG ve SEP bulguları alt ekstremitelerde daha ağır olmak üzere 4 yanlı sensorimotor polinöropatiyi ortaya koydu. VEP ve BAEP testleri ise normal sınırlardaydı. Oysa santral tutuluş ile giden ALD fenotiplerinde VEP ve BAEP testleri de hem hasta grubu hem de taşıyıcılarda tanıyı destekleyici bulgular verilmektedir (1,5).

Son yıllarda ALD'ye neden olan biyokimyasal defektin

daha iyi anlaşılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Spesifik etiyolojik tedavi henüz söz konusu olmasa da; birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi, diyetin manipüle edilmesi ve toksik metabolitin konsantrasyonunun azaltılması ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir (9,11,12,14,17). Bir sinema filmine (Lorenzo's Oil) de konu olduğu üzere özel yağ asidi kombinasyonları geliştirilmiştir (14,17). Diyet yaklaşımındaki temel amaç diyetteki satüre çok uzun zincirli yağ asitlerinin azaltılması ve monoansature yağ asitlerinin artırılmasıdır. Rizzo ve ark. (1987) ile Moser ve ark. (1987) bu yaklaşımla satüre çok uzun zincirli yağ asitlerinin düzeylerinde belirgin azalma elde etmişlerdir. Bu konudaki çalışmalar henüz sürmektedir. Bu çalışmaların ışığında olgumuzun diyeti de uzun zincirli yağ asitlerinden, özellikle heksakosanoat (C26:0)'dan fakir, C18:0 içeriği zengin olacak şekilde düzenlenmiştir. Olgumuz 9 aylık izlem süresi boyunca klinik ve elektrofizyolojik kısmi düzelmeye göstermiştir. Moser ve ark. (1987)'da ALD fenotipi olgularda yaptıkları diyet çalışmasında 11. aydaki kontrolde 1 AMN ve 1 heterozigot olguda benzer elektrofizyolojik düzelmeyi bildirmişlerdir.

AMN, beklenen aksine adrenal kortikal disfonksiyonun belirgin olmadığı, hatta olguların %20' sinde adrenal yetmezliğin klinik ve laboratuvar hiçbir bulgusunun olmadığı bir ALD formudur (13). Bu nedenle özellikle aranmazsa kolaylıkla atlanabilecek bir spastik paraparezi nedenidir. Oysa, diyetle ilerlemesinin durdurulabilmesi ve hatta kısmen düzeltilebilmesi nedeniyle spastik paraparezinin ve özellikle Familial Spastik Paraparezi'nin ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalı ve tüm spastik paraparezili erkek hastalarda, adrenal fonksiyonlar normal olsa bile, lipid profili değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR :

1. Auborg P, Adamsbaum C, Lawallard- Rousseau MC, et al. G. Brain MRI and electrophysiologic abnormalities in preclinical adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 1992; 42: 85-91.
2. Auborg P, Sellier N, Chaussain JL, et al. MRI detects cerebral involvement in neurologically asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy. *Neurology* 1989; 39: 1619-1621.
3. Bewermeyer H, Bamborschke S, Ebhardt G, et al. MR Imaging in adrenomyeloneuropathy. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9: 793-796.
4. Farrell DF, Hamilton SR, Knauss TA, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: adult cerebral variant. *Neurology* 1993; 43: 1518-1522.
5. Garg BP, Markand ON, De Myer WE, et al. Evoked response studies in patients with adrenoleukodystrophy and heterozygous relatives. *Arch Neurol* 1983; 40: 356-359.
6. Graham R, Smith C, Smith F. Nuclear Magnetic Resonance in Adrenoleukodystrophy: Report of a case. *Clinical Radiology* 1985; 36: 539-540.
7. Griffin JW, Goren E, Schaumburg H, et al. Adrenomyeloneuropathy: a probable variant of adrenoleukodystrophy. Clinical and endocrinologic aspects. *Neurology* 1977; 27: 1114-9.

8. Kennedy CR, Allen JT, Fensom AH, et al. X - linked adrenoleukodystrophy with non - diagnostic plasma very long chain fatty acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 759-761.
9. Kolodny HF. The Adrenoleukodystrophy Adrenomyeloneuropathy complex: is it treatable. *Ann Neurol* 1987; 21: 230-231.
10. MacCollin M, DeVivo D. Peroxisomal Diseases: Zellweger Syndrome, Adrenoleukodystrophy and Refsum Disease. In: Rowland LP, ed. *Merrit's Textbook of Neurology*. 9th Edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995; 577-581.
11. Moser AB, Borel J, Odone A, et al. A new dietary therapy for Adrenoleukodystrophy: biochemical and preliminary clinical results in 36 patients. *Ann Neurol* 1987;21;240.-249.
12. Moser H W, Moser E A, Singh I, et al. Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis, and therapy. *Ann Neurol* 1984; 16: 628-641.
13. Moser HW, Bergin A, Naidu S, et al. Adrenoleukodystrophy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1991; 20: 297-315.
14. Moser HW. Lorenzo oil therapy for adrenoleukodystrophy: A prematurely amplified hope. *Ann Neurol* 1993; 34: 121-122.
15. O'Neill PB, Swanson WJ, Brown FK, et al. Familial spastic paraparesis : An Adrenoleukodystrophy phenotype ? *Neurology* 1985; 35: 1233-1235.
16. Odham G, Larsson L, Mardh PA. Demonstration of Tuberculo stearic acid in sputum from patients with Pulmonary Tuberculosis by Selected Ion Monitoring. *J Clin Invest* 1079; 63: 813-819.
17. Rizzo WB, Phillips WM, Dammann LA, et al. Adrenoleukodystrophy: dietary oleic acid lowers hexacosanoate levels. *Ann Neurol* 1987; 21: 232-239.
18. Turan ÖF, Zarifoğlu M, Bora İ, ve ark. Adrenomyeloneuropatide MR Görüntüleme. *Bilgisayarlı Tomografi Bülteni* 1992; 2: 49-51.
19. Van Geel B, Assies J, Weverling GJ, et al. Predominance of the adrenomyeloneuropathy phenotype of X - linked adrenoleukodystrophy in the Netherlands: A survey of 30 kindreds. *Neurology* 1994; 44: 2343-2346.
20. Young IR, Randell CP, Kaplan PW, et al. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) imaging in white matter disease of the brain using spin echo sequences. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 290-294.