

Olgu Sunumu / Case Report

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2017.04

Parkinsonizmde Otonom Yetmezlikler Her Zaman Parkinson Plus Sendromlarla İlişkili Olmayabilir

Not All Autonomic Failures Are Related to Parkinson Plus Syndromes At Parkinsonism

Ali AKYOL, Mehmet ESKİCİ, Ayça ÖZKUL, Ahmet ŞAİR, Utku Ogan AKYILDIZ, Nefati KIYLIOĞLU

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye***ÖZ**

Progresif supranükleer palsi (PSP) beyin sapı ve bazal gangliyonu etkileyen sıradışı bir nörodejeneratif hastalıktır. Gerçek etyolojisi halen bilinmemektedir. Hastalar supranükleer bakış kısıtlılıkları, psödobulber felç, ilerleyici aksiyel rijidite, postural instabilite ve ılımlı demans yakınmaları ile başvururlar. Bu yazıda başlangıçta Parkinson hastalığı tanısı, ilerleyen dönemde de PSP tanısı konmuş beş olgu analiz edildi. Beş olguda da karakteristik PSP klinik bulguları vardı. Dört olguda PSP için tipik kranial görüntüleme bulguları (manyetik rezonans görüntülemeye superior serebellar pedünkül ve midbrain atrofi, midsagittal kesitte sinek kuşu "hummingbird" görünümü, üçüncü ventrikül dilatasyonu) vardı. Bir olgunun kranial bilgisayarlı tomografi görüntüsünde ılımlı serebral atrofi vardı. Tüm olgularda otonom testlerde bozukluk saptandı. İki olguda ılımlı kognitif yetmezlik, iki olguda hafif demans saptandı. Bu olgular donepezil tedavisi altında idi. Bir olguda tanıyı karıştıran 20 yıllık diyabetes mellitus öyküsü vardı. Diğer taraftan Wegener granülomatozisine bağlı akciğer ve böbrek yetmezlik bulguları da son dönemde kliniğe eklendi. Tüm olgular L-dopa ve/veya dopa agonisti kullanıyordu. L-dopanin bradikineziye bir miktar faydası olsa da konuşma ve denge bozukluğuna bir faydası yoktur.

Anahtar Sözcükler: Otonom yetmezlik; Parkinson plus sendromlar; progresif supranükleer palsi.

ABSTRACT

Progressive supranuclear palsy (PSP) is an unusual neurodegenerative disease, which affects the brainstem and basal ganglia. Its true etiology is still unknown. The patients are admitted with complaints of supranuclear gaze palsy, pseudobulber palsy, progressive axial rigidity, postural instability and mild dementia. In this article, we analyzed five cases of PSP, diagnosed at a later stage, whose initial diagnosis was Parkinson's disease. There were characteristic clinical findings of PSP in all five of the cases. Four of them had typical cranial imaging findings for the PSP (superior cerebellar peduncle and midbrain atrophy on magnetic resonance imaging, "hummingbird" sign on the midsagittal plane, dilatation of third ventricle). One patient had mild cerebral atrophy in her cranial computed tomography imaging. All patients had failure in autonomous tests. Two patients had mild cognitive impairment and two had mild dementia. These patients were under donepezil treatment. One of the patients had history of diabetes mellitus for more than 20 years, which perplexed the clinical diagnosis. On the other hand, renal and pulmonary failure related to Wegener's granulomatosis syndrome were added to the clinical findings in the last period. All five of them were taking L-dopa and/or dopamine agonists. Although L-dopa treatment may provide slight improvement in bradykinesia, it has no use for speech and balance disorders.

Key Words: Autonomic failure; Parkinson-plus syndromes; progressive supranuclear palsy.

İletişim adresi: / Correspondence: Dr. Ali Akyol. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 09010 Aydın, Türkiye.

Tel: 0533 - 411 99 19 e-posta (e-mail): aakyol@adu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 09 Ağustos 2017 Kabul tarihi / Accepted: 14 Eylül 2017

12. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresi'nde Poster olarak sunulmuştur (5-9 Nisan 2017, Kıbrıs).

Progressif supranükleer palsi (PSP) supranükleer bakış paralizisi, postural instabilite, aksiyel rijidite, ılımlı bilişsel bozukluk kliniği ile seyreden sporadik bir hastalıktır. İdyopatik parkinsonizmden sonra dejeneratif parkinsonizm oluşturan ikinci hastalıktır. Farklı beyin çekirdek tutuluşlarına bağlı farklı klinik belirtilerle seyretmesi nedeniyle son yıllarda altı alt tipte sınıflandırılmaktadır.^[1] Akinetik rijid bir postür, supranükleer bakış felci, postural instabilite, subkortikal demans önde gelen klinik bulgulardır. Simetrik akinezi veya proksimal rijidite, özellikle retrokollis şeklinde olan anormal boyun postürü, levodopa'ya kötü yanıt veya yanıtızlık, erken gelişmiş disfaji-dizartri, kognitif bozukluk, konuşma akıcılığında azalma, apati, soyut düşünme bozukluğu destekleyici bulgulardır.^[1,2]

Bu yazıda, Anabilim Dalımıza son beş yılda hareket bozuklukları şikayeti ile başvuran ve PSP tanısı konan beş olgu klinik, görüntüleme bulguları ile değerlendirildi.

OLGU SUNUMU

Tüm olgularımız 60 yaşın üzerinde idi. En erken PSP tanısı semptomlar başladıktan iki yıl sonra kondu. Ayırıcı tanı amaçlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilebilen dört olguda penguen (sinek kuşu) belirtisi ve fare (miki mouse) görünümü izlendi. Bir olguda diz protezi nedeniyle MRG incelemesi yapılamadı, bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde (BT) ılımlı serebral atrofi izlendi. Tüm olguların genel değerlendirilmesi Tablo 1'de sunulmuştur.

Olgu 1- Yetmiş altı yaşında erkek olguda bradikinezi, rijidite, statik tremor, postural instabilite bulguları geliştikten sonra erken dönemde Parkinson hastalığı tanısı kondu, bir-iki yıl içinde gelişen yürümeye başlamada güçlük ve donmalar, ardından gelişen postural

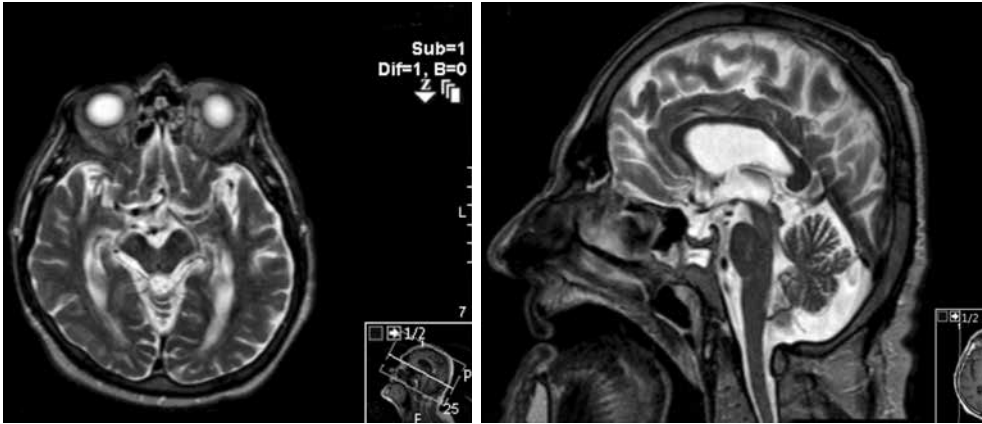
instabilite ve düşmeler ile '[PSP- Richardson sendromu (RS)]' varyantı olarak değerlendirildi. Alkış testi (+), belirgin vertikal, ılımlı horizontal bakış kısıtlılığı, disfaji, dizartri, göz kapağı açma apraksisi, sakkadlarda yavaşlama saptandı. Hastalığının dördüncü yılında mini mental durum testi (MMST) 25 puan olacak şekilde ılımlı kognitif etkilenmesi vardı. Öz geçmişinde yirmi yıl günde bir paket sigara içme öyküsü vardı, alkol kullanmıyordu (Şekil 1).

Olgu 2- Altmış altı yaşında bradikinezi, rijidite, statik tremor, postural instabilite bulguları geliştikten sonra erken dönemde Parkinson hastalığı tanısı konan, birinci yılın sonunda gelişen düşmeler ve denge bozuklukları değişik merkezlerde izlenen erkek hasta levodopa tedavisi almakta idi. Öz geçmişinde 25 yılı aşkın süre bir paket/gün sigara ve ayda bir-iki kez bir duble alkol kullanım öyküsü vardı. Hastalığının erken fazında apomorfin tedavisi denenmiş, ancak hasta daha test döneminde şiddetli hipotansiyon atağı yaşadığı için apomorfin ve dopa agonisti tedavisi verilmemişti. Yirmi yıldır diyabet öyküsü olan ve son on yıldır insülin ile diyabeti düzenli takip edilen hasta ataksi ve düşme şikayetlerinin artması üzerine otonom veya duyuşal periferik nöropati ön tanısı ile inceleme amacıyla kliniğe yatırıldı. Hastanın iki kez düşmeye bağlı kırık öyküsü vardı. Hastada aksiyel rijidite ve alkış belirtisi olmaması, postural ılımlı tremor ve urge inkontinans olması nedeniyle PSP-parkinsonizm varyantı düşünüldü. Yapılan elektromiyografi (EMG) incelemesinde ılımlı sensörimotor nöropati saptandı. Mini mental durum testi 28 puan olması nedeniyle kognitif etkilenme düşünülmeydi. Yatışının üçüncü gününden itibaren tansiyon arteriyel düzensizlikleri, aritmi, solunum güçlüğü nedeniyle nöroloji yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım

Tablo 1. Olguların genel değerlendirmesi

Olgu	Yaş/Cinsiyet	Hastalık geçmişi (yıl)	MRG/BT*	Otonom bozukluk	Kognitif bozukluk	Gaze palsy	Aksial rijidite	Psödo-bulber felç	Diğer hastalıklar
1	76/E	4	Sinek kuşu, fare kulağı	+	MCI	+	+	+	-
2	66/E	3	Sinek kuşu, fare kulağı	+	-	+	+	+	Diyabetes mellitus Wegener granülomu
3	66/K	4	Sinek kuşu, fare kulağı	+	MCI	+	+	+	Depresyon
4	72/K	4	Sinek kuşu, fare kulağı	+	+	+	+	+	-
5	72/K	6	İlimli kortikal atrofi*	+	+	+	+	+	Depresyon anksiyete

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme; BT: Bilgisayarlı tomografi ; MCI: Hafif kognitif yetersizlik.

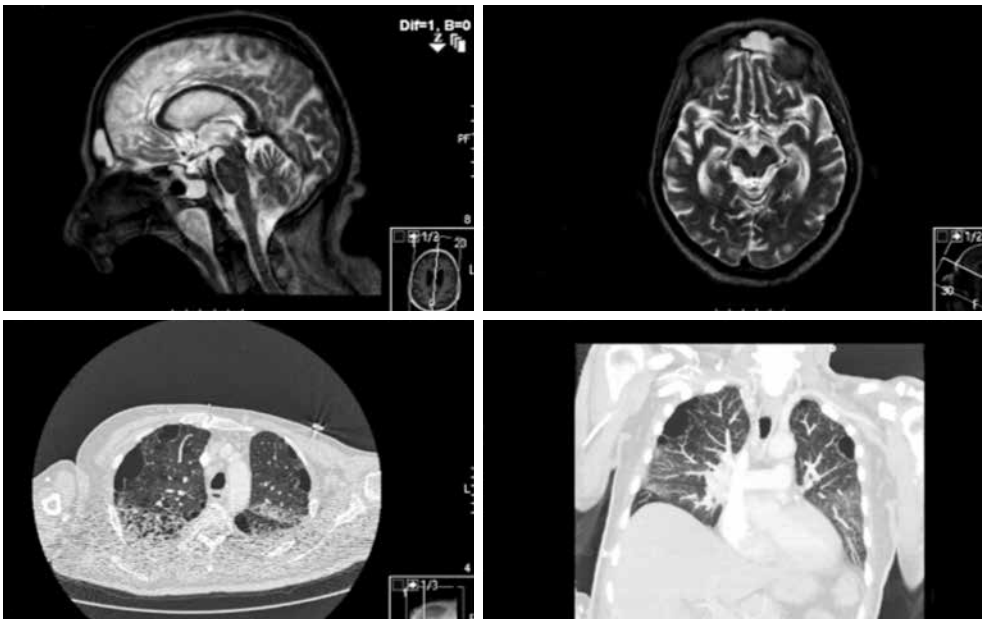


Şekil 1. Beyin manyetik rezonans görüntüleme.

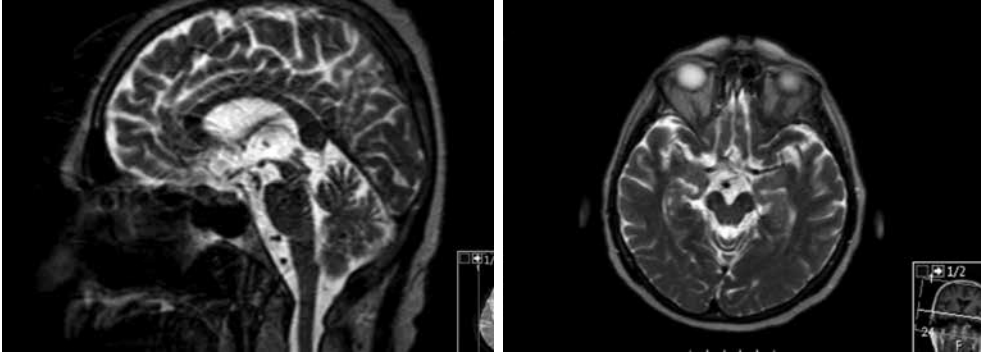
ünitesine alınışının ertesi günü idrar çıkışının olmaması, üre ve kreatinin değerlerinin hızla yükselmesi nedeniyle hemen hemodiyaliz tedavisi başlanan hasta, solunum güçlüğüne artması ve bilincinin kapanması üzerine entübe edildi. Etiyoloji araştırmasında kanda anti-nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA ++++), akciğer BT görüntülemesinde 'büllöz akciğer' saptanması üzerine Wegener granülomatozu tanısı eklendi. Steroid ve siklofosfamid tedavisi ile renal fonksiyonları kısmen düzelen, solunum güçlüğü azalan hastada bu kez trombositopeni (trombosit değerleri 20.000'e düştü) gelişmesi

üzerine siklofosfamid tedavisine ara verildi, düşük doz steroid tedavisi ile izlendi. Ani gelişen dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu ile hasta kaybedildi. (Şekil 2)

Olgu 3- Hastalığının ilk iki yılı kliniğimizde Parkinson hastalığı tanısı ile izlenen 66 yaşında kadın hastada, ikinci yıldan itibaren ileri düzeyde hipofoni, tutuk ve tereddütlü konuşma gelişmesi, yazarken gramer hataları yapması, yürürken donma ve düşmelerin başlaması, alkış testi (+) saptanması üzerine, vertikal ve horizontal bakış kısıtlılığı ile 'PSP-ilerleyici tutuk afazi' varyantı tanısı kondu. Hastanın kırık öyküsü yoktu.



Şekil 2. Beyin manyetik rezonans görüntüleme ve akciğer bilgisayarlı tomografide büller.



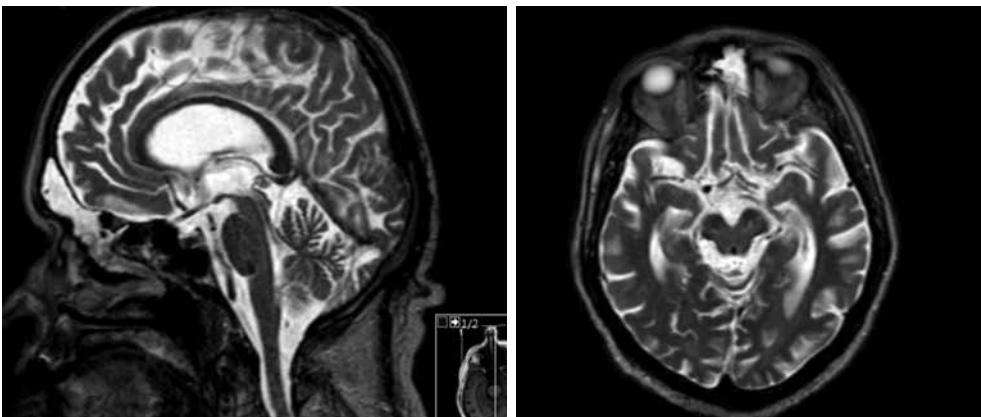
Şekil 3. Beyin manyetik rezonans görüntüleme.

Mini mental durum testi 25 puan idi, ılımlı kognitif yetmezlik olarak değerlendirildi. Alkol ve sigara kullanım öyküsü yoktu (Şekil 3).

Olgu 4- Yetmiş iki yaşında kadın hastaya bradikinezi, rijidite, postural instabilite yakınmaları nedeni ile polikliniğimizde 10 yıl önce Parkinson hastalığı tanısı konmuş ve levodopa tedavisi başlanmıştı. Ancak hastanın öyküsünden birinci yılın sonlarına doğru tedavinin etkisini kaybetmeğe başladığı ve bir gün kontrole geldiğinde korkmuş yüz ifadesi, ılımlı vertikal bakış kısıtlılığı, aksiyel rijidite ve postural instabilite dikkati çekince PSP ön tanısı ile izleme alındığı öğrenildi. Öz geçmişinde alkol ve sigara kullanım öyküsü yoktu. Mini mental durum testi değerlendirmesinde 22 puan aldı, hafif demans lehine değerlendirildi. Bu olguda da alkış testi (+) idi. Üç yıl içinde düşmelere bağlı bir kalça kırığı, bir omuz çıkığı ve bir kol kırığı yaşayan hasta iki yıl önce solunum ve kardiyak sorunları nedeni ile vefat etti. Alien

hand sendromu, miyokloniler ve solda belirgin apraksi şikayetlerinin eşlik ettiği olgu bu klinik bulgularla 'PSP-kortikobazal sendrom' varyantı olarak değerlendirildi (Şekil 4).

Olgu 5- Yetmiş iki yaşında kadın hastaya Parkinson hastalığı tanısı ve tedavisinden üç yıl sonra PSP tanısı kondu. Öz geçmişinde alkol, sigara kullanımı yoktu. Mini mental durum testinden 24 puan, Hamilton depresyon testinden (HAM-D) 17 puan ve Hamilton Anksiyete (HAM-A) testinden 11 puan aldı. Hafif düzeyde demans olarak değerlendirildi. Aksiyel rijiditesi, postural instabilitesi, korku dolu yüz ifadesi, bir kez düşmeye bağlı kol kırığı tanımlıyordu. Hastaya diz protez öyküsü olduğu için kraniyal MRG çekilemedi. Kraniyal BT'de ılımlı atrofi dışında bir özellik yoktu. Cheiro-oral diskinezi, dizatri şikayetleri vardı. On yıl önce alt varyantları çok tanınmadığı için PSP tanısı ile izlenen bu olguyu bugün PSP-P varyantı olarak düşünmekteyiz. Hasta levodopa



Şekil 4. Beyin manyetik rezonans görüntüleme.

tedavisi alıyordu. Alkış testi (+) idi. Hastalığın başlangıcından altı yıl sonra hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

Progressif supranükleer palsi prevalansı 1.39-6.4/100000 olan, parkinsonizm tablosu ile tanı konduktan 2-5 yıl sonra kesin tanısı konabilen bir nörodejeneratif hastalıktır.^[1] Tanı güçlüğüne geniş klinik yelpaze farklılığı kadar, bugün PSP'nin altı alt grupta değerlendirilmesi ve bu alt grupların da multisistem atrofi, serebellar ataksi, primer progressif afazi gibi diğer nörodejeneratif hastalıkların özelliklerini ön planda göstermeleri yol açmaktadır. Beş olgumuz da başlangıçta Parkinson hastalığı tanısı ile tedavi almış, en erken ikinci yıl Parkinson plus sendromlardan olabileceği kuşkusuna ile izlenmeye başlanmıştır. Erkeklerde biraz daha sık görülmekle birlikte, bizim sadece iki olgumuz erkek idi.

İlk olgu ve beşinci olgu PSP olgularının yaklaşık üçte birini oluşturan PSP-P varyantı olarak değerlendirildi. Bu tipte Parkinson bulguları vardır, ancak göz hareket bozuklukları eşlik etmemektedir. Levodopa yanıtı da diğer tiplerden daha iyidir.

Üç numaralı PSP-tutuk afazi olgumuzda parkinsonizm bulgularına yürütücü işlev bozuklukları, belirgin konuşma yavaşlamaları ve gramer hataları eşlik eder. Diğer tiplerden farklı olarak bu tipte MRG'de belirgin prefrontal atrofi izlenir,^[2] bizim olgumuzda bu bulgunun izlenmemesini olgunun henüz erken dönemde olmasına bağladık.

Progressif supranükleer palsinin en sık görülen klasik formu Richardson sendromu ise denge ve yürüyüş bozukluğu, retrokollis, bakış kısıtlılıkları, apraksi, kognitif bozukluklar, kol levitasyonunun izlenmesi ile zengin klinik bulguların görüldüğü tipidir.

Tanının en güç olduğu olgu iki numaralı olgu idi. Hastanın uzun yıllardır diyabeti ve buna bağlı duyuşsal ve motor periferik nöropatisinin olması, kliniğimize son dönemde yakınmalarının hızlı ilerlemesi ve tedavi düzenlenmesi amacıyla yatırıldığında otonom bulgularının kontrol altına alınamayışı, böbrek tutulumuna bağlı idrar çıkaramama ve proteinüri

ve nefes darlığı nedeniyle akciğer tutulumuna bağlı solunum yetmezliği gelişmesi üzerine PSP'ye diyabetin sistemik komplikasyonlarının eklendiği düşünüldü. Ancak tedaviye yeterli yanıt alınamaması, akciğer BT'sinde yaygın büllerin görülmesi, kanda c-ANCA pozitifliği tabloya eklenen Wegener granülomatozu ile ilişkilendirildi. Önce steroid, ardından siklofosamid tedavisi levodopa tedavisine eklendi. İlk planda böbrek fonksiyonlarında kısmen de akciğer fonksiyonlarında düzelme izlendi ancak gelişen DIC tablosu ile hasta sekiz hafta içinde kaybedildi. Gerek PSP'nin 60 yaş sonrası görülmesi, gerekse diyabetes mellitusun toplumumuzda giderek artıyor olması nedeniyle otonom tutuluş belirtili parkinsonizm olgularında overlap sendromlar düşünülmesi, eğer klinik bu durumda da tam izah edilemiyor ise yeni bir başka sendromun da eşlik ediyor olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Alkış belirtisi beş olgumuzun dördünde saptandı. Bu bulgunun Parkinson-plus sendromları ayırıcı tanısında daha sık kullanılmasının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Demansiyel bulgular PSP'de sık karşılaşılan bulgulardandır. Bu konuda ülkemizde yapılan bir çalışmada bir olguda belirgin demans izlenmiş, diğer dört olguda ise hafif kognitif yetmezlik bildirilmiştir.^[3] Biz de olgularımızı MMST ile değerlendirdik. Wegener granülomatozu birlikteliğinde olan olguda kognitif etkilenme belirgin değildi. Diğer olguların ikisinde hafif demans (MMST 22 ve 24 puan), iki olgu ise ılımlı kognitif yetmezlik (MMST=25 puan) düzeyinde idi. Bulgularımız GATA grubu ile benzerlik gösterdi, olgularda kognitif etkilenme var ama ileri düzeyde değildi.^[3]

Klinik heterojenite tau patolojisinin ve nöronal harabiyetin beyindeki dağılım farklılıklarından kaynaklandığı şeklinde değerlendirilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeye midbrain atrofisi ağırlıklı olarak Richardson sendromunu düşündürse de bu bulgu sadece PSP'ye özgü değildir.^[4] Bu kliniğin tipik bulgusu ise penguen görünümünün sagittal MRG kesitinde izlenmesidir.^[5] Bizim MRG çekilen dört olgumuzda da bu belirtiler var idi.

Levodopa tedavisi bradikinezi üzerine ılımlı iyileşme sağlasa da yürüme ve denge üzerine bir faydası yoktur. Kognitif belirtilere donepezilin, psödobulber belirtilere amitriptilinin kısmi yararı vardır. Blefarospazm ve retrokolliste botulinum toksin kullanımı en iyi seçenektir.^[6]

Progressif supranükleer palsi için belirgin risk oluşturan bir faktör (çevresel, toksik, viral) saptanamıştır.^[6,7] Beş olgumuz hastalık risk faktörü olarak sorgulandığında; sayıca yetersiz olmakla beraber, üç olguda alkol ve sigara kullanım öyküsünün olmadığını saptadık. Bir olgunun sigara, bir olgunun (Wegener granülomatozu ve diyabeti olan olgu) hem alkol hem de sigara kullanım öyküsü vardı. Alkol ve sigara kullanımı yönüyle sayımız istatistiksel değerlendirme için yetersiz olduğu için bu konuda sonuçlarımızı sadece sayısal olarak bildirmek istedik.

KAYNAKLAR

1. Barsottini OG, Felício AC, Aquino CC, Pedrosa JL. Progressive supranuclear palsy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:938-46.
2. Günel Dİ. Progressif supranükleer palsi. In: Elibol B, editör. *Hareket Bozuklukları*. Ankara: Rotatıp Yayınları; 2011. s. 197-202.
3. Yücel M, Öz O, Akgün H, Ulaş ÜH, Demirkaya Ş, Kütükçü Y ve ark. Progressif supranükleer palsi' nin klinik ve laboratuvar özellikleri: beş olgunun retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2012;54:293-7.
4. Ling H. Clinical Approach to Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord* 2016;9:3-13.
5. Nar P, Tan ME. Progressif supranükleer palsi de orta beyin atrofini ile birlikte penguen ya da sinek kuşu belirtisi. *Türk Norol Derg* 2010;16:219.
6. Jankovic J. Movement disorders. In: Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1778-9.
7. Litvan I, Lees PS, Cunningham CR, Rai SN, Cambon AC, Standaert DG, et al. Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study. *Mov Disord* 2016;31:644-52.