

**Olgu Sunumu / Case Report**

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2019.002

# Nöroakantositozda klinik spektrum: İki olgu sunumu

## Clinical spectrum in neuroacanthocytosis: Two case reports

Murat Gültekin<sup>1</sup>, Huriye Ünlüel<sup>1</sup>, Mehmet Fatih Yetkin<sup>1</sup>, Ayşe Çağlar Sarılar<sup>1</sup>,  
Recep Baydemir<sup>1</sup>, Akif Asdemir<sup>2</sup>, Saliha Demirel Özsoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**ÖZ**

Nöroakantositoz (NA) hareket bozukluğu, kognitif bozukluk, epileptik nöbetler ve psikiyatrik semptomlar ile karakterize nadir bir progresif nörodejeneratif sendromdur. Nöroakantositoz çok farklı klinik tablolar ile prezente olabileceği için tanısı geç konulabilir. Bu yazıda, tanısı geç konulan iki NA olgusu güncel literatür eşliğinde sunuldu.

**Anahtar Sözcükler:** Kore, nöroakantositoz, psikiyatrik semptomlar.

**ABSTRACT**

Neuroacanthocytosis (NA) is a rare progressive neurodegenerative syndrome characterized by movement disorder, cognitive impairment, epileptic seizures and psychiatric symptoms. Because NA may present with very different clinical features, it can be diagnosed late. In this article, we present two late-diagnosed NA cases with the current literature.

**Keywords:** Chorea, neuroacanthocytosis, psychiatric symptoms.

Nöroakantositoz (NA) sendromları, alyuvarların akantositozu ve bazal gangliyonların ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize olan genetik olarak tanımlanmış bir grup hastalıktır. Nöroakantositoz başta hareket bozukluğu olmak üzere pek çok farklı nöropsikiyatrik tablolar ortaya çıkabilir.<sup>[1]</sup> Bu klinik spektrumda; istemsiz koreiform ve distonik hareketler, orofasiyal diskinezi, parkinsonizm, motor ve vokal tikler, epileptik nöbetler, psikiyatrik

semptomlar, kognitif bozukluk, arefleksi ve kas atrofi saptanabilir. Buna ilave olarak serum kreatin kinaz (CK) değerlerinde yükselme, kardiyomiyopati ve periferik yaymada akantosit ile prezente olan multisistemik bulguları içeren bir hastalıktır.<sup>[1,2]</sup>

Nöroakantositoz sendromunun görülme prevalansı milyonda 1-5 olarak bildirilmiştir. Akantosit, periferik yaymada izlenen dikensi

**İletişim adresi / Correspondence:** Dr. Murat Gültekin, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 38030 Melikgazi, Kayseri, Türkiye.  
Tel: 0352 - 207 66 66 e-posta (e-mail): drmgultekin@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 06 Ocak 2020 Kabul tarihi / Accepted: 05 Şubat 2020

**Atıf:**

Murat Gültekin, Huriye Ünlüel, Mehmet Fatih Yetkin, Ayşe Çağlar Sarılar, Recep Baydemir, Akif Asdemir, ve ark. Nöroakantositozda klinik spektrum: İki olgu sunumu. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2019;22(1-2):13-18.

çıkıntıları olan alyuvar hücreleridir. Rutin periferik yaymada akantosit izlenmemesi NA hastalığını ekarte ettirmemektedir. Hastalığın erken döneminde salin ile 1:1 oranında dilüe edilmiş yaymada akantosit görülmesi tanı koydurucudur. Kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kaudat nükleus atrofi ve bazal gangliyon düzeyinde hiperintens lezyonlar görülebilir.<sup>[3]</sup> Nöroakantositoz, 15-30 yıl içinde yavaş ilerler ancak nöbet, otonomik tutulum, aspirasyon ve sistemik enfeksiyonlar nedeni ile ani ölüm izlenebilir. Nöroakantositoz küratif tedavisi olmadığından semptomatik tedavi önerilmektedir.<sup>[1]</sup>

Nöroakantositozun çok nadir görülmesi ve farklı semptomlar ile ortaya çıkması, ayrıca hastaların farklı uzmanlık branşlarına başvurması nedeniyle tanıda gecikmeler olabilmektedir.<sup>[1]</sup> Bu yazıda; tanısı geç konulan (semptom başlangıcından 7-10 yıl sonra), farklı semptomlar ile kliniğimize başvuran iki hastanın öykü, muayene, tetkik ve tanı süreçleri güncel literatür eşliğinde sunulmaktadır.

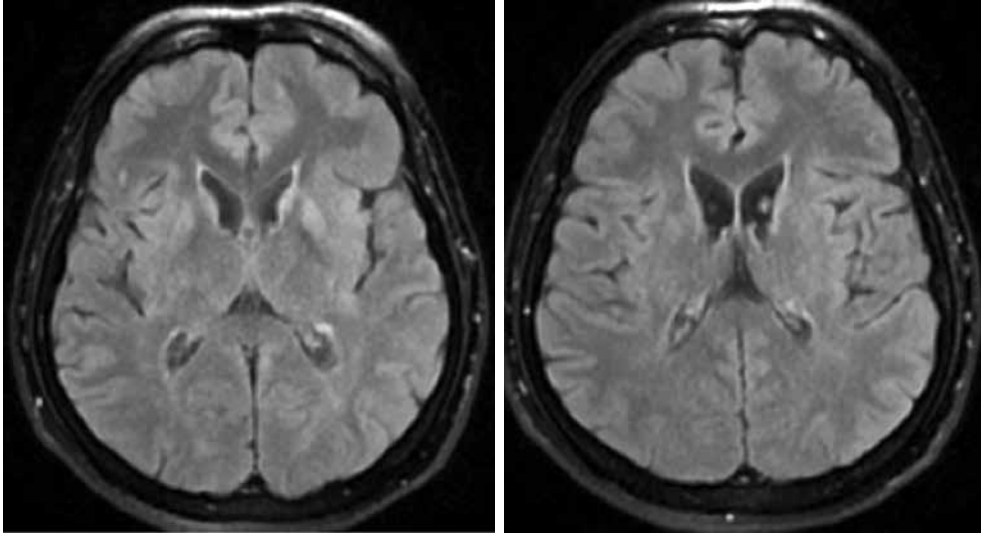
### OLGU SUNUMU

**Olgu 1-** Otuz dört yaşında kadın hasta, vokal tikler (burun ve boğaz temizleme), kollarında ve bacaklarında istemsiz hareketler, uykusuzluk ve bunlara bağlı olarak mutsuzluk, içe kapanma yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Alınan öyküsünden 27 yaşındayken ailevi bir stresör sonrası jeneralize tonik klonik nöbetle acil servise başvurduğu ve iki ayda bir tekrarlayan nöbetleri olması üzerine epilepsi tanısı konduğu ve levetirasetam 500 mg/g başlandığı öğrenildi. Takibinde ilaç dozunun 2000 mg/g'ye artırıldığı ve daha sonra beş yıl nöbet olmadığı, yine aynı dönemde istemsiz burun çekme tarzında olan vokal tikler, kollarında bacaklarda istemsiz atmalar, denge bozukluğu, konuşmada yavaşlama şikayetlerinin başladığı ve progresyon gösterdiği öğrenildi. Özellikle son bir yıldır kollarındaki istemsiz hareketlerinin arttığı, nöroloji hekimi tarafından iki yıl önce bornaprin başlandığı ve bu tedavinin halsizlik yakınmasına iyi gelmediği öğrenildi. Engel olamadığı burun çekme (vokal tik) davranışı nedeni ile sosyal çevresi tarafından dışlanan hastada içe çekilme, hayattan keyif alamama,

zaman zaman "ölsem de kurtulsam" düşüncesi, uykusuzluk, nefes darlığı, çarpıntı gibi yakınmaların başladığı, bu yakınmalarla üç yıl önce psikiyatri polikliniğine başvurduğu depresyon tanısıyla venlafaksin başlandığı ve 300 mg/gün'e kadar çıkıldığı, başlangıçta depresif semptomları ve anksiyete semptomları açısından fayda gördüğü, ancak denge bozukluğu ve hareket bozukluğunun artmasına bağlı olarak depresif yakınmaları tekrar artınca bir yıl öncesinde aripiprazol başlandığı, 20 mg/gün'e çıkıldığı öğrenildi. Uykusu için trazodon 50 mg/g başlandığı, bu tedaviden kısmi fayda gördüğü, sinirlilik ve öfke hali nedeni ile levetirasetam tedavisinden valproik asit tedavisine geçildiği, altı ay valproik asit kullanan hastada nöbetlerin tekrarlaması üzerine valproik asit tedavisinin kesilip levetirasetam tedavisine dönüldüğü ve son iki yıldır nöbet geçirmediği öğrenildi. Soy geçmişinde kendisinden beş yaş büyük ablasında da epilepsi hastalığı olduğu, 15 yaşındayken nöbet sırasında düşme sonucu hayatını kaybettiği ve 25 yaşındaki kız kardeşinde de istemsiz olan baş hareketleri olduğu öğrenildi.

Nörolojik muayenesinde; sakkadlarda yavaşlama, aleksi, vokal tikler, dizatri, orolingual diskineziler, ekstremitelerde ve gövdede koreiform hareketler izlendi. Derin tendon refleksi (DTR) jeneralize alınmadı. Psikiyatrik muayenesinde; düşünce içeriğinde bedensel yakınmaları, dışa vuran davranışlarında stresle artan istemsiz kollarında ve bacaklarında atmalar vardı. Duygulanımı anksiyöz idi. Sorulan soruları anlamakta ve yanıtlamakta zorluk çekiyordu. Dikkat süresi kısalmıştı. Okumakta zorlanıyordu, yazarken harf ve hece atlamaları yapıyordu. Algı kusuru tanımlamadı. İntihar düşüncesi yoktu.

Hastanın alınan öykü ve yapılan muayenesi sonucunda NA ön tanısı düşünüldü. Ayırıcı tanı için yapılan periferik yaymada %60 oranında akantosit saptandı. Hastanın elektroensefalografi (EEG) ve elektromiyografi (ENMG) incelemeleri normaldi. Mini mental durum muayene (MMDM) testi 26/30 ve sözel IQ: 71 bulundu. McLeod sendromu ayırıcı tanısı açısından kardiyo-lojiye konsülte edildi. Ekokardiyografi



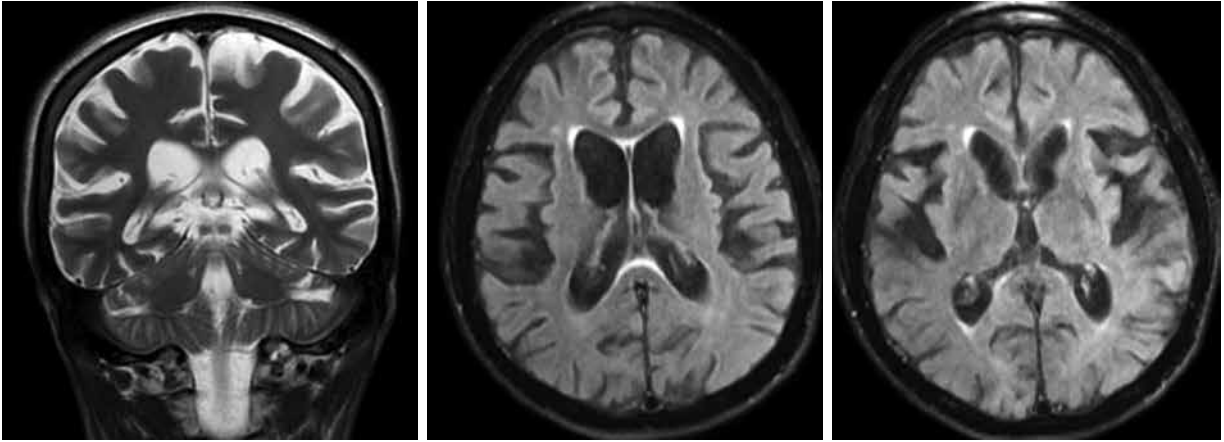
Şekil 1. Olgu 1'e ait kraniyal manyetik rezonans görüntüleme.

(EKO)'si normaldi. Kraniyal MRG'sinde bilateral kaudat nukleus atrofi izlendi. Kreatin kinaz düzeyi yüksek (515 U/L) bulundu. Hastaya somatik ve depresif yakınmaları nedeniyle paroksetin başlandı, 40 mg/güne kadar çıkıldı. Venlafaksin azaltılarak kesildi. Yaygın olan koreiform hareketleri için hastaya tetrabenazin başlandı. Birinci derece yakınları periferik yayma taraması ve genetik danışmanlık alması konusunda bilgilendirildi. Hastanın poliklinik kontrollerinde tetrabenazin 75 mg/gün ile koreiform hareketlerinin, burun çekme davranışının ve vokal tiklerinin belirgin azaldığı gözlemlendi.

**Olgu 2-** Kırk iki yaşında kadın hasta, özellikle son birkaç aydır daha fazla olan istemsiz hareketler ve hayal görme nedeniyle özel bir bakımevinden hasta bakıcı ile birlikte polikliniğimize başvurdu. Kendisinden ve bakımevi görevlisinden alınan bilgiye göre hastada uzun zamandır iç sıkıntısı olduğu, sürekli istemsiz hareketleri olduğu, bu yüzden tek başına kişisel ihtiyaçlarını gideremediği ve yemeğini yiyemediği, son zamanlarda hayal görme ve ses duyma şikayetlerinin de olduğu öğrenildi. Genellikle kardeşini gördüğü, kardeşinin onu "iyi bir kadın ol, düzgün davran, şu hareketleri yap" diyerek yönlendirdiği, ona küfür ettiği için kardeşinin sinirlendiği, sık sık camdan bakıp kardeşinin

gelip gelmediğini kontrol ettiği öğrenildi. Kardeşinin "Arabada beklediğini, kendisine bağırdığını" düşündüğü, ara sıra amcam gelip bana zarar verecek diyerek korktuğu, neşesinin ve keyfinin iyi olmadığı öğrenildi. İlk psikiyatrik şikayetlerinin 10 yıl önce annesinin ölümünden sonra başladığı, o zamanlar ağlama isteği olduğu, hayal görme ve ses duymalarının da olduğu öğrenildi. Psikiyatri tarafından olanzapin 5 mg/gün tedavisi başlandığı, tedaviden fayda gördüğü, ancak düzenli kontrole gitmediği, istemsiz hareketlerinin altı yıl önce başladığı ve yıllar içinde yaygın hale geldiği, son iki yıldır bakımevinde yaşadığı öğrenildi. Olanzapin kesilip alprozolam başlandığı, sonrasında halüsinasyonların arttığı, daha sonra ketiapin 25 mg/g başlandığı, biperiden 3-4 gün kadar kullandığı ancak fayda görmediği öğrenildi.

Yapılan nörolojik muayenesinde; dizartri, orofasiyal diskinezi, vokal tikler, boyunda ve alt ekstremitelerde daha belirgin koreiform hareketler, boyunda ve üst ekstremitelerde distonik postür, yaygın bradikinezi izlendi ve desteksiz bir metre yürüyebildi. Psikiyatrik muayenesinde; bilinci açık, kooperasyon kısıtlı, oryantasyonu tam, duygulanımı depresif, içgörüsü ve düşünce içeriğinde intihar fikri yok, görsel ve işitsel halüsinasyonları vardı ve soyut düşünme yetisi yetersiz bulundu. Öz geçmişinde



Şekil 2. Olgu 2'ye ait kraniyal manyetik rezonans görüntüleme.

bilinen ek hastalığı yoktu. Soy geçmişinde kardeşinde de hareket bozukluğu ve şizofreni tanısının olduğu bilgisine ulaşıldı.

Ayırıcı tanı için yapılan incelemelerde; periferik yaymada %50 oranında akantosit görüldü. Kraniyal MRG'de kaudat nukleus atrofisi ve BOS mesafelerinde artış izlendi. Kardiyolojik değerlendirme normal bulundu. Kreatin kinaz değeri normal bulundu. Psikiyatri ile konsülte edilen hasta psikiyatri servisine yatırıldı. Olanzapin 10 mg/gün başlandı ve dozu 20 mg/gün'e çıkıldı. Hastanın görsel ve işitsel halüsinasyonları nedeniyle anksiyetesine yönelik diazepam 7.5 mg/gün başlandı. Hastanın hareketlerinde azalma olduğu ve buna bağlı yemek yemeye başladığı, uyuyabildiği gözlemlendi. Sınırlılığı ve irritabilitesi azaldı. Klinik içinde diğer hastalarla iletişim

kurmaya başladığı gözlemlendi. Hastanın görsel ve işitsel halüsinasyonlarının devam etmesi nedeniyle amisülpirid 200 mg/g başlanarak 400 mg/gün'e çıkıldı. Anksiyetesi azalan hastanın kullanmakta olduğu diazepam dozu kademeli olarak azaltılarak kesildi. Hastanın koreiform hareketlerinde belirgin azalma gözlemlendi. Görsel ve işitsel halüsinasyonlarının kalmadığını ifade eden hasta olanzapin 20 mg/gün ve amisülpirid 400 mg/gün ile idame edildi.

### TARTIŞMA

Nöroakantositoz progresif nörodejenerasyon ile giden multisistemik etkilenme gösteren bir sendromdur. Nöroakantositoz sendromlarının görüldüğü hastalıklar Tablo 1'de listelenmiştir.<sup>[1]</sup> Nöroakantositoz, çok zengin klinik özellikler ile ortaya çıkabilmektedir. Özellikle orofasiyal

Tablo 1. Nöroakantositoz sendromları

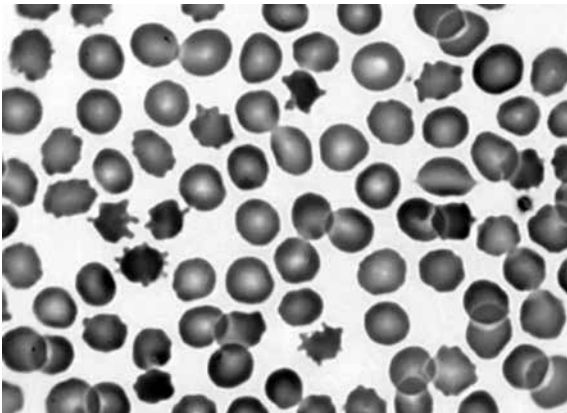
Kore nöroakantositoz sendromları	Lipoprotein hastalıkları ile birlikte olan nöroakantositozlar	Nörolojik bulgular prezente olabilen sistemik hastalıklardaki akantositoz
1 Kore-akantositoz	1 Abetalipoproteinemi	1 Ciddi malnütrisyon
2 McLeod sendromu	2 Familial hipobetalipoproteinemi	2 Kanserler, sarkom
3 Huntington benzeri hastalık-2	3 Anderson hastalığı	3 Tiroid hastalıkları, miks ödem
4 PKAN (Pantotenatkinaz ilişkili nörodejenerasyon)	4 Atipik Wolman hastalığı	4 Splenektomi
		5 Karaciğer sirozu, hepatik ensefalopati
		6 MELAS
		7 Psöriazis
		8 Eales hastalığı

MELAS: Mitochondriyal ensefalomyopati, laktik asidoz ve inme benzeri ataklar.

ve dilde istemsiz hareketler, dudak ve yanak ısırma ile self mutilasyon, ekstremitelerde koreiform hareketler, distoni, disfaji, dizartri, arefleksi, tekrarlayan motor tikler, parkinsonizm bulguları, demans, epilepsi ve nöropsikiyatrik semptomlar izlenebilir.<sup>[4-6]</sup>

Nöroakantositoz, semptomlar birinci ve yedinci dekad arasında başlayabilir ancak ortalama başlangıç yaşı 35'dir.<sup>[4,7]</sup> En sık otozomal resesif koreo-akantositoz görülmeyle birlikte otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtılan formları vardır.<sup>[2]</sup> Nöroakantositoz, herediter korenin, Huntington hastalığından sonra en sık görülen kore nedenidir.<sup>[8]</sup> Vokal tikler ve self mutilasyon Huntington hastalığından ayırımı sağlar.<sup>[3]</sup> Sunduğumuz her iki olguda belirgin vokal tikler vardı. Olgularımızda belirgin self mutilasyon izlenmedi. Orolingual istemsiz hareketler, dizartri ve yutma güçlüğü her iki olguda da izlendi. Ayrıca ikinci olguda yutma güçlüğüne sekonder kilo kaybı vardı.

Nöroakantositoz hastalarının yarısında jeneralize ve kompleks parsiyel nöbetler izlenir ve bir kısmında başlangıç bulgusudur. Birçok hastada nöbetler temporal lob kaynaklıdır.<sup>[4]</sup> Olgu 1'de başlangıç bulgusu jeneralize nöbetlerin olmasıydı ve kardeşinde jeneralize nöbet sonrası ani ölüm öyküsü vardı. Taze periferik yaymada %5-50 arasında akantositoz izlenmesi NA açısından anlamlı olabilir. Bu oran hastalık şiddeti ile doğru orantılı değildir. Ancak erken dönemde rutin periferik yaymada izlenmezse salin ile dilüe periferik yayma incelenmelidir.<sup>[1]</sup>



Şekil 3. Periferik yaymada alyuvarların akantosit görünümü (Giemsa 1/100).<sup>[1]</sup>

Walterfang ve ark.nın<sup>[3]</sup> derlemesine göre NA hastalarında %60'a kadar varan kognitif etkilenme, davranış sorunları ve psikiyatrik hastalık izlenebilmektedir. Psikiyatrik semptomlar anksiyete, paranoya, depresyon, obsesif davranışlar, emosyonel instabilite, kişilik değişiklikleri, apati ile prezente olabilir. Nöroakantositoz ilerledikçe daha çok ortaya çıkan bazen başlangıç bulgusu olan disinhibisyon, yargılama ve işleyen bellek bozukluğu izlenebilir. Hafıza ve cümle kurma problemleri ile fronto subkortikal demans izlenebilir.<sup>[5,6]</sup> Planlanma, yargılamada bozulma frontal-subkortikal bağlantılar ile dorsolateral frontal korteks ve dorsal kaudat nukleus, globus pallidus ve talamus arasındaki döngüyü sağlayan yapılarda dejenerasyona bağlanmıştır. Davranış değişiklikleri, disinhibisyon, kompulsif davranışlar, orbitofrontal korteks ile ventromedial kaudat, substantia nigra, globus pallidus, talamus arasındaki döngünün bozulmasına bağlanmıştır. Apati, iradenin azalması ve spontan yanıtın azalması anterior singulat korteks, ventro medial striatum, globus pallidus, substantia nigra ve talamus arasındaki döngünün bozulmasına bağlanmıştır. Ayrıca, orbitofrontal ve anterior singulat devreleri işlev bozukluğu kuvvetli bir şekilde obsesif kompulsif bozukluk, depresyon ve psikozun patofizyolojisinden sorumlu tutulmuştur.<sup>[3]</sup> Genellikle nörolojik bulgulardan aylar veya yıllar sonra psikotik semptomlar izlenmektedir. Tipik olarak işitsel halüsinasyonlar ve persekütif ve bizar hezeyanlar izlenir.<sup>[4]</sup> Psikotik semptomların gelişmesinde frontostriatal patoloji ve kaudat nöronların kaybı ile striatal-limbik bilgilerin işlenmesinin bozulması rol oynamaktadır.<sup>[5,6]</sup>

Sonuç olarak, NA çok zengin nöropsikiyatrik semptomlar ile prezente olabilir. Hastalara doğru tanı konulması yıllar sürebilir. Özellikle koreiform hareket bozukluğu, epileptik nöbetler ve psikiyatrik hastalık varlığında NA sendromu ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Jung HH, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. Orphanet J Rare Dis 2011;6:68.

2. Walker RH, Morgello S, Davidoff-Feldman B, Melnick A, Walsh MJ, Shashidharan P, et al. Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine-containing neuronal inclusions. *Neurology* 2002;58:1031-7.
3. Walterfang M, Evans A, Looi JC, Jung HH, Danek A, Walker RH, et al. The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1275-83.
4. Jeffrey Ralph M. Neuroacanthocytosis. UpToDate; 2018. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/neuroacanthocytosis>.
5. Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE. Is the concept of frontal-subcortical dementia relevant to schizophrenia? *Br J Psychiatry* 1992;160:442-60.
6. Pantelis C, Barnes TR, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, et al. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997;120:1823-43.
7. Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med* 2002;80:475-91.
8. Özer F, Özben S. Sekonder. In: Emre M, editör. *Parkinson Hastalığı*. Bölüm 23. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi; 2010. s. 255-6.