

Parkinsonizm Bulgularıyla Giden Spinocerebellar Ataksi Tip 2 Olgusu

A Case of Spinocerebellar Ataxia Type 2 Presented with Symptoms of Parkinsonism

Sevda ERER ÖZBEK,¹ Aygül GÜNEŞ,¹ Mehmet ZARİFOĞLU,¹
Aslı GÜNDOĞDU EKEN,² A. Nazlı BAŞAK²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Nörodegenerasyon Araştırma Laboratuvarı (NDAL), İstanbul, Türkiye

Spinocerebellar ataksi tip 2 (SCA-2), ataksi, dizartri, oftalmopleji ve periferik sinir tutulumunun görüldüğü, geç klinik evrelerde ekstrapiramidal sistem hastalıklarının belirti ve bulgularının da sıklıkla eşlik ettiği bir SCA tipidir. Bununla birlikte nadir de olsa parkinsonizm bulguların hakim olduğu ve serebellar bulguların eşlik etmediği SCA-2 olguları da tanımlanmaktadır. Bu yazıda, 45 yaşında iken yakınmaları konuşma bozukluğu şeklinde başlayan iki yıl sonra hareketlerde yavaşlama, yürümede zorluk, el ve ayaklarda yanma gibi parkinsonizm bulguları ön planda görülen ve L-dopa tedavisine iyi yanıt veren, SCA-2 tanılı 60 yaşında erkek hasta literatür eşliğinde sunuldu. Aile bireylerinde SCA öyküsü olan Parkinson tanılı hastalarda, ailevi Parkinson ve SCA'lar arasında ayırıcı tanının yapılması gerektiği ve SCA klinik alt tiplerin tanımlanmasında genetik çalışmaların önemi vurgulandı.

Anahtar Sözcükler: Parkinsonizm; periferik sinir tutulumu; spinocerebellar ataksi.

Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA-2) is characterized by ataxia, dysarthria, ophthalmoplegia and peripheral nerve involvement with signs of extrapyramidal system disorders in late clinical stages. Even though rarely, parkinsonism-predominant cases of SCA-2 without cerebellar symptoms are also described. In this presentation, a 60-year-old male patient, whose symptoms began at the age of 45 with difficulty in speaking and progressed two years later with parkinsonism-predominant symptoms like slowness of movement, difficulty in walking, burning sensation on the hands and feet and diagnosed with SCA-2 that responded well to L-dopa is discussed in the light of the current literature. We also pointed out that a differential diagnosis should be made between SCA's and familial parkinsonism in Parkinson's disease patients with positive family history of SCA and importance of genetic study to determine clinical subtypes of SCA.

Key Words: Parkinsonism; peripheral nerve involvement; spinocerebellar ataxia.

Parkinson hastalığının etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar hastalığın patogenezinde genetik mutasyonların önemli bir rolü olduğunu göstermekte-

dir.^[1] Alfa sinüklein, Parkin, Tau, Ubiquitin C-terminal hidrolaz ve DJ-1 genlerindeki mutasyonların ailesel parkinsona neden olduğu bilinmektedir.^[2]

Multisistem atrofi, ilerleyici supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon ve daha nadir olarak ataksiyle ilişkili spinoserebellar ataksi tip 2 (SCA-2), SCA-3 ve SCA-17 gibi dejeneratif hastalıklarda da parkinsonizm bulguları görülebilmektedir.^[3,4]

Spinoserebellar ataksi tip 2, yürüyüş ve ekstremitate ataksisi ile başlayan, dizartri, oftalmopleji, periferik sinir tutulumunun görüldüğü geç klinik evrelerde ekstrapiramidal sistem hastalıkları bulgularının da eklendiği bir SCA tipidir.^[5] Bununla birlikte yapılan çalışmalarda nadir de olsa parkinsonizm bulgularının hakim, serebellar bulguların geri planda olduğu SCA-2 olguları da tanımlanmıştır.^[1]

Bu sunumda, aile bireylerinde serebellar ataksi hakim olan, kendisinde ön planda parkinsonizm bulguları görülen ve L-dopa tedavisine iyi yanıt veren SCA tip 2 tanısı ile takip ettiğimiz bir olguyu literatür bilgileri ışığında tartışmayı amaçladık.

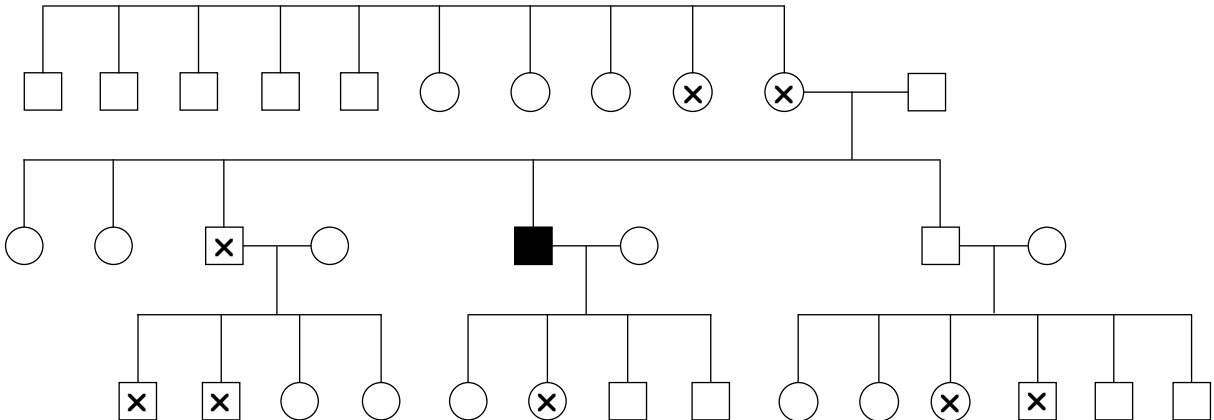
OLGU SUNUMU

Altmış yaşındaki erkek olgunun öyküsünden, yakınmalarının 45 yaşında iken konuşma bozukluğu şeklinde başladığı ve iki yıl sonra hareketlerde yavaşlama, yürümede zorluk, el ve ayaklarda yanma gibi belirtilerle yakınmalarının giderek arttığı ve başvurduğu klinikte kendisine pregabalin 75 mg (2x1 gün) başlandığı öğrenildi. 2003 yılında kızında da giderek artan dengesizlik, yürüme güçlüğü ve baş dönmesi görülmesi üzerine başvurdukları nörolog tarafından genetik araştırma için yönlendirildikleri öğrenildi.

Boğaziçi Üniversitesi'nin "Nörodejenerasyon Araştırma Laboratuvarında yapılan DNA analizinde, olguda SCA'ya özgü uzunlukta (N22/Exp39) bir CAG tekrar bölgesi olduğu gösterilmiş ve SCA-2 ön tanısı doğrulanmıştır. İzleyen dönemde düzenli poliklinik takiplerine gitmeyen hastanın son bir yıldır ellerinde titreme olduğu ve hareketlerinde yavaşlamanın arttığı öğrenildi. Bu nedenle polikliniğimize başvuran hastanın nörolojik muayenesinde; orta derecede hipomimi, sağ elde orta şiddette tremor, sağda belirgin iki yanlı rijidite, orta derecede bradikinezi ve tüm ekstremitelerde vibrasyon duyusunda azalma saptandı. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) toplam puanı 40 olarak belirlendi. Soy geçmişi araştırıldığında kızının yanı sıra, anne, teyze, ağabey ve yeğenlerinde de ilerleyici dengesizlik ve yürüme güçlüğü yakınmaları vardı. Fakat bu bireylerin genetik testleri ve muayeneleri yapılamadı. Soyağacı Şekil 1'de sunulmuştur. Parkinsonizm hakim SCA-2 tanısı düşünülerek pramipeksol 0.750 gr/gün başlandı ve 3 gr/gün bölünmüş dozlarda olacak şekilde artırıldı. Bir ay sonraki kontrol bulgularında kısmi bir gerileme olması nedeniyle L-dopa + Benserazid 375 mg/gün eklendi ve poliklinik takiplerinde BPHDÖ toplam puanı 21'e düşecek şekilde anlamlı düzelme saptandı.

TARTIŞMA

Spinoserebellar ataksi tip 2'nin ilk bulgularının genelde 3-4. dekada başladığı 12. kromozom üzerinde CAG trinükleotid tekrarında artış (34-200 ve üzeri) ile nitelenen otozomal dominant geçişli kronik ilerleyici



Şekil 1. Hastanın soyağacı. X: Ataksili bireyler; ■: Parkinson hastası.

ataksi, dizartri, yavaş sakkadlar veya nistagmusla şekillenen oküler bulgular, hiporefleksi, periferik nöropatinin görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır.^[6]

Bununla birlikte klinik bulguların oldukça değişken olduğu; (i) L-dopa yanıtı parkinsonizmin hakim olduğu SCA-2, (ii) parkinsonizm artı ataksi SCA-2, (iii) ilerleyici supranükleer felç formunda SCA-2, (iv) parkinsonizmle birlikte, huzursuz bacak sendromu, distoni, periferik nöropati, miyopati veya postural tremor gibi farklı hareket bozukluklarının eşlik ettiği SCA-2 gibi, nadir görülen formlar da bildirilmektedir.^[1,3,5,7-10]

Gwinn-Hardy ve ark.^[3] Çin asıllı Amerikalı ailelerde, parkinsonizm bulgularının ön planda görüldüğü otozomal dominant serebellar ataksili olgular tanımlamışlardır. Literatürde, başlangıç yaşı ve klinik bulguları bizim olgumuza benzer; ataksi olmaksızın, L-dopa yanıtı parkinsonizmi olan otozomal dominant geçişli Taiwanlı, İngiliz asıllı Kanadalı ve Alman asıllı Amerikalı aile bireyleri rapor edilmiş ve bu olguların CAG tekrar sayılarındaki artış ortalaması 33-43 olarak bildirilmiştir.^[1,9,11]

Spinocerebellar ataksi tip 2'de hastalık başlangıç yaşının ve klinik bulgulardaki ilerlemenin trinükleotid tekrar sayısındaki artışla bir ilişki göstermediği bildirilmiştir.^[5] Deoksiribonükleik asit (DNA) analizinde bir alelde orta derecede tekrar sayısı (31-33) olan fakat ataksi hakim SCA-2'li hastalar tanımlanırken, asemptomatik olup artmış alele sahip olan olgular da bildirilmiştir.^[12] Bizim olgumuzda da benzer olarak, ataksi olmaksızın parkinsonizm ve diğer bulguların geç başladığı buna rağmen trinükleotid sayısında belirgin artış olduğu gözlemlendi.

Literatürde parkinsonizm hakim SCA-2'li ailelerin en sık Çin asıllı Amerikalılar olduğu, bununla birlikte Alman, İspanyol ve Norveç asıllı ailelerin de bildirildiği görülmüştür.^[1] Türkiye'den Ağan ve ark.nın^[5] çalışmasında yürüyüş ataksisi ile başlayan dizartri ve oftalmoplejinin eklendiği, piramidal, ekstrapiramidal bulguların olmadığı SCA-2 tanılı bir Türk ailesi tanımlanmıştır. Bu bağlamda bizim olgumuz, Türkiye için ilk bildirilen L-dopa yanıtı parkinsonizm SCA-2 olgusudur.

Sonuç olarak, bu makalemizde, aile öyküsünde Parkinson hastalığı olduğunu düşündüğümüz olgularda ayırıcı tanıda ailevi Parkinson dışında SCA'ların ve alt tiplerinin de düşünülmesi gereken bir hastalık grubu olabileceğine ve SCA'ların klinik tiplerinin tanımlanmasında genetik çalışmaların önemine dikkat çekmek istedik.

Teşekkür

Boğaziçi Üniversitesi Araştırma Fonu, Suna ve İnan Kırarç Vakfı'na çalışmaya katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, Hanson M, Nutt JG, Singleton AA, et al. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov Disord* 2004;19:622-9.
2. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. *Arch Neurol* 2001;58:296-9.
4. Zühlke C, Hellenbroich Y, Dalski A, Kononowa N, Hagenah J, Vieregge P, et al. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia. *Eur J Hum Genet* 2001;9:160-4.
5. Ağan K, Kutlu D, Başak N, Us Ö, İnce-Günel D. Spinocerebellar ataxia type 2 in a turkish family. *Marmara Medical Journal* 2006;19:135-8.
6. Modoni A, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tabolacci E, Santoro M, Calcagni ML. Prevalence of spinocerebellar ataxia type 2 mutation among Italian Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2007;22:324-7.
7. Lu CS, Wu Chou YH, Yen TC, Tsai CH, Chen RS, Chang HC. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2002;17:1046-51.
8. Belal S, Cancel G, Stevanin G, Hentati F, Khati C, Ben Hamida C, et al. Clinical and genetic analysis of a Tunisian family with autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 linked to the SCA2 locus. *Neurology* 1994;44:1423-6.
9. Payami H, Nutt J, Ganchar S, Bird T, McNeal MG, Seltzer WK, et al. SCA2 may present as levodopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord*

- 2003;18:425-9.
10. Pirker W, Back C, Gerschlager W, Laccone F, Alesch F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2003;18:222-5.
 11. Shan DE, Soong BW, Sun CM, Lee SJ, Liao KK, Liu RS. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 2001;50:812-5.
 12. Costanzi-Porrini S, Tessarolo D, Abbruzzese C, Liguori M, Ashizawa T, Giacanelli M. An interrupted 34-CAG repeat SCA-2 allele in patients with sporadic spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2000;54:491-3.