

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2021.016

Atipik parkinsonizm sendromları

Atypical parkinsonism syndromes

Gençer Genç *SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye***ÖZ**

Atipik parkinsonizm sendromları, Parkinson hastalığının klasik bulgularının yanına başka bulgu ve belirtilerin eklendiği, genellikle levodopa tedavisine iyi yanıt vermeyen, ilerleyici nörodejeneratif sendromlardır. Atipik parkinsonizm sendromları arasında multi sistem atrofi, progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon ve Lewy cisimcikli demans yer alır. Bu hastalıklar beyin hücrelerinde anormal protein birikimi ile ilişkilidirler. Parkinsonizm bulguları olan bir hastada atipik parkinsonizm sendromları düşündürülen bulgular iyi tanınmalı ve yaklaşım ona göre planlanmalıdır. Atipik parkinsonizm sendromlarında henüz progresyonu etkileyen hiçbir tedavi yoktur. Destekleyici fizyoterapi ve ergoterapi, hastaların semptomlarıyla baş etmelerine yardımcı olabilir. Bunun yanında hastanın yutma kabiliyetini en üst düzeye çıkarmak ve psikiyatrik belirtileri tedavi etmek de önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Kortikobazal dejenerasyon, Lewy cisimcikli demans, multisistem atrofi, Parkinson hastalığı, progresif supranükleer palsi.

ABSTRACT

Atypical parkinsonism syndromes are progressive neurodegenerative syndromes that generally do not respond well to levodopa treatment and in which other signs and symptoms are added to the classical findings of Parkinson's disease. Atypical parkinsonism syndromes include multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and dementia with Lewy bodies. These diseases are associated with abnormal protein deposition in brain cells. Signs suggestive of atypical parkinsonism syndromes in a patient with parkinsonism findings should be well recognized, and the approach should be planned accordingly. There is no treatment that affects the progression of atypical parkinsonism syndromes yet. Supportive physiotherapy and occupational therapy can help patients cope with their symptoms. It is also crucial to maximize the patient's ability to swallow and treat psychiatric symptoms.

Keywords: Corticobasal degeneration, Lewy body dementia, multiple system atrophy, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy.

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Gençer Genç, SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 34371 Şişli, İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 532 - 592 24 90 e-posta (e-mail): gencerg@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 07 Aralık 2021 Kabul tarihi: / Accepted: 10 Aralık 2021

Ayrıntı:

Genç G. Atipik parkinsonizm sendromları. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2021;24(1-2):20-34.

Kas güçsüzlüğünden bağımsız olarak ortaya çıkan otomatik ve istemli hareketlerin azlığı hipokinetik hareket bozuklukları ya da parkinsonizmler olarak adlandırılmaktadır. Parkinsonizm tabloları altta yatan patogenetik mekanizmalara (alfa-sinükleinopati ya da taupati şeklinde) ya da sıklıkla nedenlerine göre sınıflandırılır. Parkinsonizm nedenlerine göre primer (idiyopatik), sekonder (semptomatik), atipik (Parkinson plus) ve heredodejeneratif parkinsonizm olarak dört ana başlık altında ele alınır (Tablo 1).^[1-4]

Atipik parkinsonizm sendromları, Parkinson hastalığı (PH) klasik bulgularının (bradikinezi, rijidite, tremor, postüral refleks bozuklukları) yanına başka bulgu ve belirtilerin eklendiği sendromlardır. Bu sendromlar altında multi sistem atrofi (MSA), progresif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal dejenerasyon (KBD) ve Lewy cisimcikli demans (LCD) yer alır. Bu sendromlar, amiloidojenik proteinlerin hücre içi birikimi ile giden nörodejeneratif bozukluklardır. Lewy cisimcikli demans, MSA ve PH, alfa-sinüklein proteinin anormal birikimi ile karakterizedir (dolayısıyla sinükleinopatiler olarak adlandırılır); PSP ve KBD'de ise mikrotübüler ilişkili tau proteinin hücre içi anormal birikimi

sözkonusudur ve bu nedenle taupatiler olarak isimlendirilir. Parkinson hastalığı ve LCD'de alfa-sinüklein kümeleri nöronlarda bulunur, MSA'da ise esas olarak oligodendrositlerde bulunur. Progresif supranükleer palsi ve KBD'de tau kümeleri nöronların yanı sıra oligodendrositleri ve astrositleri de etkiler. Astrositik tau birikimlerinin morfolojisi, PSP'yi KBD'den ayıran unsurdur. Kendine has belirtileri ve patolojileri olan bu farklı hastalıklar tipik olarak beyindeki karakteristik bölgeleri etkiler. Bu proteinlerin yanlış katlanması ve toplanması, bir yandan etkilenen hücre popülasyonlarının dejenerasyonuna yol açabilir, ancak diğer yandan anatomik olarak ilişkili beyin bölgelerine yayılmalarını kolaylaştırabilir ve böylece hastalığın ilerlemesini sağlayabilir. Nörodejeneratif proteinopatiler klinikopatolojik olarak birbiriyle örtüşebilir.

Atipik parkinsonizmler tüm parkinsonizm tablolarının %10 kadarını oluştururlar. Parkinsonizm bulguları olan bir hastada atipik parkinsonizm sendromları düşündürülen klinik ipuçları şunlardır:

- Sıklıkla simetrik başlangıçları
- Sık görülmeyen, atipik tremorları

Tablo 1. Parkinsonizm sınıflaması

Primer (idiyopatik) parkinsonizm	Parkinson hastalığı (PH) olguların \approx %75'i (%10 monojenik herediter, %90 sporadik) Juvenil parkinsonizm
Sekonder (semptomatik) parkinsonizm	İlaçlara bağlı Enfeksiyöz nedenlere bağlı Toksik nedenlere bağlı Vasküler nedenlere bağlı Posttravmatik Strüktürel lezyonlara bağlı
Atipik parkinsonizm (Parkinson plus sendromlar)	Multipl sistem atrofi (MSA) Progressif supranükleer palsi (PSP) Kortiko-bazal-gangliyonik dejenerasyon (CBD) Lewy cisimcikli demans (LBD) Parkinsonizm-primer demans kompleksi Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
Heredodejeneratif parkinsonizm	Huntington hastalığı Wilson hastalığı Hallervorden-Spatz hastalığı Machado-Joseph hastalığı Familyal bazal gangliyon kalsifikasyonu Nöroakantositozis

- Miyokloni
- Belirgin rijiditeleri
- Trunkal semptomların appendiküler semptomlardan baskın olması
- Erken postural instabilitenin görülebilmesi
- Supranükleer bakış felci
- Ağır dizartri, disfoni, stridor
- Erken dizotonomi
- Erken kognitif etkilenme
- Piramidal bulgular
- Serebellar bulgular
- Yabancı el fenomeni
- Apraksi

Atipik parkinsonizm tablolarının standart dopaminerjik tedavilere yanıtları daha zayıf, seyirleri daha hızlı ve erken dönemden itibaren semptomatolojileri daha zengindir. Bu açıdan her bir sendromun yönetimi kendine özgün incelikler içerir. Örneğin MSA'da stridoru yakalamak, dizotonominin yaratabileceği sıkıntılara odaklanmak ve dopaminerjik tedaviyi bu açıdan dikkatlice yönetmek önemlidir. Lewy cisimcikli demansta levodopa tedavisi ile psikotik semptomları ağırlaştırmak ve tetiklemek çok kolay iken, antipsikotikler ile de akinetik rijit tabloya neden olunabilir.

Bu yazıda atipik parkinsonizm sendromları altında yer alan MSA, PSP, KBD ve LCD gözden geçirilecektir.

I. MULTİ SİSTEM ATROFİ

Sporadik ortaya çıkan, patolojik bulguları benzer olan ve klinik bulguları örtüşen birkaç klinik durumu tanımlar. Geçmişte striatonigral dejenerasyon (SND), olivopontoserebellar atrofi (OPCA), Shy-Drager sendromu (SDS) isimleri de kullanılmıştır.^[5] Parkinsonizm, serebellar semptomlar, dizotonomi ve piramidal bulgular ön plandadır. Günümüzde MSA iki kategoriye ayrılmıştır:

- MSA-P: Parkinsonizm bulguları baskın olan MSA
- MSA-C: Serebellar ataksisi baskın olan MSA

Dizotonomi, hem MSA-P'nin, hem de MSA-C'nin bir parçası olabileceğinden ayrı bir kategoride değerlendirilmemektedir.^[6]

Yaşa göre düzeltilmiş MSA prevalansı yaklaşık 4/100.000'dir. Genelde PH'den, KBD ve PSP'den daha genç yaşta başlar. Ortalama başlangıç yaşı 56.2±8.4 yıldır. Otuz yaşından küçük hasta bildirilmemiştir. Seyri PH'ye göre daha hızlıdır, ortalama sağkalım süresi 6-9 yıldır. Erkeklerde kadınlara kıyasla çok az daha sık görülür (1.3:1). Batı ülkelerinde MSA-P; Doğu ülkelerinde MSA-C daha yaygındır.

Multi sistem atrofi, glial sitoplazmik inklüzyonları içeren bir alfa-sinükleinopatidir. Substantia nigra, striatum, inferior oliver çekirdek, pons, intermediolateral çekirdek ve medulla spinalisdeki Onuf çekirdeğinde nöronal kayıp ve gliosis gözlenir. Nöropatolojik bu bulgular kesin MSA tanısı için gereklidir, ancak MSA için spesifik değildir. Hangi çekirdeklerin ne derecede etkilendiğine bağlı olarak klinik tablo ortaya çıkar.

Multi sistem atrofide klinik majör bulgular, parkinsonizm bulguları, serebellar bulgular, otonomik bulgular, kortikospinal disfonksiyon (piramidal bulgular) ve bunların birkaçının kombinasyonu şeklinde olabilir. Başlangıçta genellikle parkinsonizm bulguları ile serebellar bulgular ya da parkinsonizm bulguları ile piramidal bulgular birlikte görülür. Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, erektil disfonksiyon, terleme bozuklukları, üriner inkontinans veya retansiyon gibi otonomik bulgular ise, genellikle motor semptomlar ortaya çıktıktan sonraki iki sene içinde belirginleşmeye başlar.

Parkinsonizm tüm MSA hastalarının %90'ında görülür. Sıklıkla simetrik, akinetik rijit tipte olup, sekans etkisi görülmemeyebilir. İstirahat tremoru nadirdir. Parkinson hastalığında görülen tipik para sayma tremoru hastaların %10'undan azında görülür. Hastaların 2/3'ünde miyoklonik sıçrayıcı komponenti olan postural veya aksiyon tremoru gözlenir. Postural instabilite ve düşmeler üç yıldan önce başlar ve hızlı progressif seyir gösterir. İlk düşme PH'de ortalama 108. ayda iken MSA'da 42. aydadır. Hastaların 1/3'ünde kortikal miyokloni izlenir.

Hastaların yarısında kamptokormi, Pisa sendromu, antekollis şeklinde spontan distoni gözlenir. El ve ayakta kontraktürler oluşabilir. Hastaların %50'sinde piramidal bulgular, %10'unda spastisite izlenir. Asimetrik orofasyal distoni, servikal distoni, antekollis, soğuk eller belirtisi 'cold hands sign' ve Pisa sendromu da görülebilir.^[5]

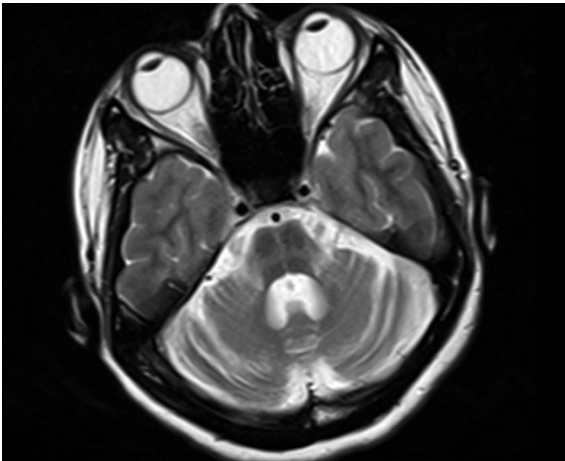
Dizotonomi tüm hastalarda vardır ve yaklaşık 1/3'ünde başlangıç semptomudur. Genellikle idrar inkontinansı veya retansiyonu şeklindedir. Bazen hipertansiyon ile alterne eden orthostatik hipotansiyon (özellikle sistolik ≥ 30 ; diastolik >15 mmHg), anhidroz ve erkeklerde empotans gözlenir.

İleri dönemde %40 hastada serebellar semptomlar vardır. Bakış yönüne nistagmus, dismetrik sakkadlar dikkat çekicidir.

Solunum ile ilgili semptomlar dizotonominin ilk belirtileri olabilir. Stridor, vokal kordların inspirasyon sırasında paradoksik olarak kapanmasıdır. Önceleri gece oluşurken daha sonraları gün içinde de meydana gelir. Stridor, vokal kord perezisi veya distonisinden kaynaklanabilir ve ani ölümlere neden olabilir. Diürnal ve noktürnal inspiratuar stridor %40 hastada gözlenir. Ayrıca derin iç çekme, dispne, düzensiz solunum veya Cheyne-Stokes benzeri periyodik ritmik solunum bozuklukları, uyku apnesi gibi solunum ile ilişkili problemler

gelişir. Hastaların 2/3'ünde stridor, santral veya obstrüktif apne gibi uyku sorunları vardır. Uyku bozuklukları içerisinde hızlı göz hareketi (REM) uykusu davranış bozukluğu (RDB) alfa-sinükleinopatilerin karakteristik özelliğidir. RDB 10 yıl öncesinde gelişebilir. Hemen hemen tüm hastalarda hastalığın bir döneminde RBD vardır. Depresyon ve anksiyete de MSA hastalarının %40'ında gözlenir. Bilişsel işlev bozukluğu diğer Parkinson artı sendromlarından daha az görülür. Asimetrik semptomlar, istirahat tremoru, erken demans, belirgin oftalmopleji, apraksi ve kortikal duyu kaybı gibi bulguların varlığı klinisyeni MSA'dan çok diğer parkinsonizm nedenlerine yönlendirmelidir.^[6-8] Multi sistem atrofi hastalarında manyetik rezonans (MR) görüntüleme putaminal hipointensite, hiperintens rim, 'hot cross bun' belirtisi, infratentoriyel atrofi, orta serebellar atrofi gözlenebilir (Şekil 1).

Multi sistem atrofi tanısı klinik özelliklere dayanmaktadır. Hiçbir laboratuvar veya görüntüleme çalışması tanısız değildir. Tanı, diğer nedenlerin dışlanmasına ve klinik bulgulara dayanır. Orta yaşlı hastalarda parkinsonizm (genellikle bradikinezi ve rijidite dahil), otonomik yetmezlik (genellikle üriner inkontinans veya retansiyon, ortostatik hipotansiyon, bazen hipertansiyon, anhidroz ve erkeklerde empotans dahil) ve serebellar anormallikler (ataksi, dismetri ve nistagmus) varsa, MSA en olası tanıdır. Özellikle erken evrelerde çok yakın bir şekilde PH'ye benzeyebileceğinden tanı koymak zor olabilir. Levodopaya sürekli yanıtın olmaması, MSA'yı idiyopatik PH'den ayırmaya yardımcı olabilir, ancak MSA'lı hastaların yüzde 30 ila 50'sinde levodopadan geçici yarar gözlemlenir. Otonomik disfonksiyon, bulber etkilenme bulguları, demansın olmaması, düşmelerle birlikte postural instabilite varlığı, levodopaya yanıtın iyi olmaması gibi kriterler hastalığın tanısı konusunda %90 özgüllük (spesifite) ve duyarlılık (sensitivite) göstermektedir.



Şekil 1. Multi sistem atrofi-C tanılı bir hastada beyin manyetik rezonans incelemesinde 'hot cross bun' belirtisi (Doç. Dr. Gençer Genç'in arşivinden).

Konsensüs kriterlerine göre, MSA'nın kesin tanısı için, pontin ve serebellar atrofi veya

Tablo 2. Olası multi sistem atrofi tanı kriterleri

Aşağıda belirtilen özelliklere sahip: Sporadik, progressif, erişkin yaş başlangıçlı (>30 yaş) hastalık
Dizotonomi İdrar inkontinansı (erkeklerde erektil disfonksiyon ile birlikte) veya Orthostatik hipotansiyon (ayağa kalktıktan sonraki 3 dk içerisinde en az 30 mmHg sistolik, 15 mmHg diastolik kan basıncında düşme) ve
L-dopa yanıtı zayıf parkinsonizm (Rijidite, tremor veya postural instabilite ile seyreden bradikinezi) veya
Serebellar sendrom (Serebellar dizartri ve uzuv ataksisi ile birlikte yürüyüş ataksisi veya serebellar okülomotor etkilenme)

striatonigral dejenerasyon ile birlikte yaygın glial alfa-sinüklein birikiminin ölüm sonrası kanıtı gereklidir. Olası MSA'nın tanı kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur.^[9] Dizotonomi MSA'nın imzasıdır ve her hastada mevcuttur. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ilk semptom otonomik bozukluklardır.

Muhtemel MSA'nın klinik tanısı, parkinsonizm veya serebellar ataksi ile birlikte sporadik, ilerleyici, erişkin başlangıçlı bir hastalık ve dizotonomiyi düşündüren en az bir özelliğe ek olarak bir destekleyici özellik gerektirir. Destekleyici özellikler şunlardır:

Muhtemel MSA-P veya MSA-C için;

- Hiperrefleksi ile birlikte Babinski belirtisi
- Stridor

Muhtemel MSA-P için

- Hızlı ilerleyen parkinsonizm
- Levodopa yanıtının zayıf oluşu
- Motor semptomları takiben üç yıl içinde postural instabilite gelişmesi
- Yürüyüş ataksisi, serebellar dizartri, uzuv ataksisi veya serebellar okülomotor bulgular
- Motor semptomları takip eden beş yıl içinde gelişen disfaji
- Manyetik rezonansta putamen, orta serebellar pedinkül, pons veya serebellumda atrofi
- Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET)'nde putamen, beyin sapı veya serebellumda hipometabolizm

Muhtemel MSA-C için

- Parkinsonizm (bradikinezi, rijidite)
- Manyetik rezonansta putamen, orta serebellar pedinkül veya ponsda atrofi
- Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografide putamende hipometabolizma
- Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) veya PET ile presinaptik nigrostriatal dopaminerjik denervasyon

Multi sistem atrofi tedavisi semptomatiktir. Parkinsonizm bulguları için levodopa kullanılmaktadır. Levodopa yanıtı genel olarak zayıftır ancak özellikle ilk yıllarda iyi levodopa yanıtı PH'yi taklit edebilir. Hastaların %69'unda levodopanin etkinliği geçici dahi olsa mevcuttur. Yaklaşık %30 hastada etki hastalık süresince zayıf da olsa devam etmekte, %10 hastada PH benzeri iyi ve uzun süreli yanıt alınabilmektedir. Dopaminerjik ilaca bağlı ortostatik yakınmalar görülebilir. Levodopa tedavisi altında gelişen diskineziler sıklıkla orofasiyal alanı etkiler ve diskinezilere klinik düzelme eşlik etmeyebilir. Levodopadan objektif olarak değerlendirilemeyecek denli zayıf bir yararlanım olabilir. Bu hastalarda ilaç ani kesildiğinde dramatik yutma sorunları gelişebilir, bu açıdan dikkatli olmak gerekir. Dopamin agonistleri etkili değildir ve halüsinasyonlar ile psikozlara neden olma olasılıkları daha yüksektir. Ortostatik hipotansiyon için sodyum ve sıvı alımı önerilebilir ve basınçlı çoraplar, midodrin, fludrokortizon kullanılabilir. İdrar sıklığı veya idrar kaçırması için oksibutinine veya tolterodin, impotans için sildenafil, depresyon için seçici serotonin geri alım inhibitörleri tercih edilebilir. Ataksinin farmakolojik tedaviye yanıtı yoktur

ve baston veya walker gibi yürümeye yardımcı fiziksel araçlar ile tedavi edilmelidir.^[5]

II. PROGRESİF SUPRANÜKLEER PALSİ

Orijinalinde tanımlandığı gibi PSP, ilerleyici supranükleer oftalmopleji, yürüme bozukluğu, postural instabilite, dizatri, disfaji, rijidite ve frontal kognitif bozukluk ile karakterizedir.^[10] Prevalansı 5-10/100.000 olup ortalama başlangıç yaşı 65'tir. Kırk yaşından önce başlamış olgu bildirilmemiştir. Ortalama yaşam süresi tanı konulduktan sonra 5-10 yıl arasında değişir. Progresif supranükleer palsi, taupatiler grubundandır. Özellikle Meynert bazal çekirdeği, globus pallidus, subtalamik çekirdekler, superior kollikulus, substansia nigra, lokus seruleus, vestibüler çekirdek, serebellum gibi subkortikal yapılarda nöronal dejenerasyon bulunmaktadır.^[11]

Progresif supranükleer palsinin artık birçok fenotipik varyantı olduğu kabul edilmektedir (Tablo 3). En yaygın ikisi Richardson sendromu (PSP-RS; PSP'nin klasik formu) ve parkinsonizmin baskın olduğu PSP'dir (PSP-P).

Diğer yaygın varyantlar arasında ilerleyici yürüyüş donmasının olduğu PSP (PSP-PGF) ve frontal bulguların baskın olduğu PSP (PSP-F) bulunur. Bunların yanı sıra baskın okülomotor tutulumu olan PSP (PSP-OM), baskın postural instabiliteye sahip PSP (PSP-PI), baskın konuşma/dil bozukluğu olan PSP (PSP-SL), baskın kortikobazal sendromlu PSP (PSP-CBS), pallido-nigro-lucian atrofilisi PSP (PSP- PNLA) ile daha nadir görülen belirgin serebellar ataksisi olan PSP (PSP-C) ve primer lateral sklerozlu PSP (PSP-PLS) fenotipleri de tanımlanmıştır. Progresif supranükleer palsi-F'nin en sık alt tipi davranışsal frontotemporal demans alt tipidir (PSP-bvFTD). Progresif supranükleer palsi-SL'nin nonfluent agramatik primer progresif afazi alt tipi (PSP-navPPA) ile primer konuşma apraksisi alt tipi (PSP-PAS) vardır.^[12]

Progresif supranükleer palsi-RS olarak bilinen PSP'nin en yaygın "klasik" fenotipinde, en sık görülen başlangıç özelliği, düşmelerle sonuçlanan yürüme bozukluğudur. Tipik olarak erken dönemde olan düşmeler geriye

Tablo 3. Progresif supranükleer palsinin klinik alt tipleri

PSP alt tipleri sendrom	Ana klinik özellik
PSP-RS (en sık)	"Klasik PSP": Aksiyel, simetrik parkinsonizm, düşmeler, vertikal bakış paralizisi
PSP-P	Asimetrik parkinsonizm, kısmi levodopa yanıtı, düşmeler daha sonra, supranükleer bakış felci
PSP-OM	Başlangıç vertikal supranükleer bakış felci, vertikal sakkadlarda yavaşlama; postural instabilite, akinezi veya kognitif disfonksiyon minimal veya yok
PSP-PI	Başlangıç postural instabilite ile; okülomotor disfonksiyon geç gelişir
PSP-F (bvFTD)	Apati, sosyal disinhibisyon, empati kaybı, yürütücü işlevlerde bozulma, 3-7 yıl içinde parkinsonizm, geç supranükleer bakış felci
PSP-SL (navPPA ve PAS)	Konuşma apraksisi, progressif akıcı olmayan afazi, agramatizm
PSP-CBS	Asimetrik parkinsonizm, distoni, uzuv apraksisi, kortikal duyu kaybı, ataksi, daha sonra eklenen aksiyel bulgular
PSP-PGF	Donmalar var, rijidite yok, sonradan düşmeler, sonradan supranükleer bakış felci
PSP-C	Serebellar ataksi, ortalama 7 yıl sonra parkinsonizm, daha sonra eklenen düşmeler, vertikal bakış paralizisi
PSP-PLS	Parkinsonizm, piramidal semptomlar
PSP-PNLA	PSP-RS'e benziyor, ancak erken yürüyüş anomalileri, yazı yazma güçlüğü, donmalar, düşmeler geç

PSP: Progresif supranükleer palsi; PSP-RS: PSP-Richardson sendromu; PSP-P: Parkinsonizmin baskın olduğu PSP; PSP-OM: Baskın okülomotor tutulumu olan PSP; PSP-PI: Baskın postural instabiliteye sahip PSP; PSP-F: Frontal bulguların baskın olduğu PSP; bvFTD: Davranışsal frontotemporal demans alt tipi; PSP-SL: Baskın konuşma/dil bozukluğu olan PSP; navPPA: Nonfluent agramatik primer progresif afazi alt tipi; PAS: Primer konuşma apraksisi alt tipi; PSP-CBS: Baskın kortikobazal sendromlu PSP; PSP-PGF: İlerleyici yürüyüş donmasının olduğu PSP; PSP-C: Belirgin serebellar ataksisi olan PSP; PSP-PLS: Primer lateral sklerozlu PSP; PSP-PNLA: Pallido-nigro-lucian atrofilisi PSP.

doğru 'ağaç gövdesi' şeklindedir. Sık düşme öyküsüne rağmen ilk başta muayenede yürüyüş normal gözükabilir. Supranükleer oftalmopleji, PSP'nin ayırt edici özelliğidir ancak ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilir. Emirle yukarı ve aşağı bakamaz ama erken evrelerde hedefi takip edebilir. Okülosefalik manevra ile yenilebilir (vertical doll's-eyes maneuvers). Önemli bir erken dönem bulgusu, vertikal sakkadların yavaşlamasıdır. Progresif supranükleer palside tanıda yardımcı olabilecek bir diğer önemli okülomotor bulgu kare-dalga (square-wave) nistagmustur. Dizatri, disfaji, rijidite, frontal kognitif anormallikler ve uyku bozuklukları sık görülen diğer klinik özelliklerdir. Kişilik değişiklikleri, apati, verbal akıcılıkta azalma şeklinde frontolimbik demans gözlenir. Larengeal stridor ve psödobulber etkisinin bir parçası olarak duygusal inkontinans görülür. Muayenede motor perseverasyon saptanabilir. Hastaya sadece üç kez alkışlama yapması gösterildiğinde, hasta üç kezden daha fazla alkışlama yapar (Alkış işareti). Göz kapağı retraksiyonu (Collier belirtisi), blefarospazm, göz kapağının açılma apraksisi, retrokollis de gözlenebilir. Progresif supranükleer palsili hastaların kızgın yüz ifadesine benzeyen tipik yüz ifadeleri vardır (Procerus işareti, Cowper belirtisi).^[13] Bazı PSP hastaları hastalığın ileri dönemlerine dek supranükleer bakış felci geliştirmeyebileceğinden, bu durumda kızgın veya şaşkın yüz ifadesi, homurdanarak konuşma, erken gelişen disfaji ve kolların abdüksiyonda olduğu basma alanı geniş yürüme gibi bulgular PSP'yi düşündürülen erken ipuçları olarak dikkat çeker. Parkinsonizm, sıklıkla akinetik-rijit tarzda ve simetriktrir. Özellikle aksiyal rijidite gözlenir. Boyun ve gövde hareketleri ekstremitelerden daha fazla etkilenmiştir. Genellikle baştan itibaren düşük amplitüdü ancak hızı korunmuş ve tedrici amplitüd düşmesi göstermeyen bir hipokinezileri vardır. Frontal lob disfonksiyonuna bağlı da motor tedbirsizlik ile hızlı kalkış (roket belirtisi) gözlenebilir. PSP-P, bazen uzun semptomlarının asimetrik başlangıcı, titreme ve levodopaya orta derecede bir başlangıç terapötik yanıtı ile karakterize olur ve idiyopatik Parkinson hastalığı ile karıştırılabilir. Progresif supranükleer palsi-P'de L-dopa yanıtı daha

iyi olabilir. Progresif supranükleer palsi-P ve PSP-PPGF beyin sapı varyantları olarak da adlandırılır, nispeten daha yavaş seyirlidir. Progresif supranükleer palsi-SL fenotipinde konuşma apraksisi (eforlu konuşma, disprozodi, bukkofasiyal apraksi) ve tutuk afazi gözlenirken, Progresif supranükleer palsi-CBS fenotipinde yabancı el fenomeni, apraksi, miyokloni, kortikal duyusal kusur ve parkinsonizm saptanır.^[14]

Nörogörüntülemesinde MR'de sagittal kesitte ponsun korunduğu, mezensefalunun atrofik olduğu karakteristik 'hummingbird' veya penguen görünümü gözlenir (Şekil 2). Superior serebellar pedinkül atrofisi PSP'de yaygındır ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Aksiyel T2 ağırlıklı MR'de gözlenen mezensefalון tegmentumunun yan kenarının içbükeyliği ile birlikte derin mezensefalון atrofisi "sabah sefası" çiçeği işareti olarak adlandırılır.^[15] Progresif supranükleer palside mezensefalון atrofisinin yanı sıra, pons, talamus ve striatumun dejenerasyonu ve ayrıca frontal, prefrontal, insular, premotor ve suplementar motor alanların atrofisi, voksel-bazlı morfometri ile gösterilmiştir.^[16]

2017'de Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği (MDS), PSP için yeni



Şekil 2. Progresif supranükleer palsi tanılı bir hastada beyin manyetik rezonans incelemesinde mezensefalunun atrofik olduğu karakteristik 'hummingbird' veya penguen görünümü (Doç. Dr. Gençer Genç'in arşivinden).

Tablo 4. Progresif supranükleer palsi tanı kriterlerindeki gerekli temel özellikler (Dahil etme ve dışlama kriterleri)**PSP tanısı için gerekli dahil etme ve dışlama kriterleri***Zorunlu dahil etme kriterleri:*

- Sporadik olması
- PSP ile ilgili ilk semptomun başlangıcında 40 yaşında veya daha büyük olması

PSP-ilişkili bir semptom olarak tanımlanabilir başka bir neden yoksa, klinik seyir sırasında sonradan ilerleyen başka bir yeni-başlangıçlı nörolojik, kognitif veya davranışsal defisiti akla getirin. MAPT geninin nadir varyantlarının (mutasyonları) sporadik PSP'nin kalıtsal fenokopilerine yol açabileceğini unutmayın.

Zorunlu klinik dışlama kriterleri:

- Alzheimer hastalığını düşündüren baskın, aksi halde açıklanamayan epizodik bellek bozukluğu
- Baskın, başka türlü açıklanamayan otonomik yetmezlik (örneğin, multi sistem atrofiyi veya Lewy cisimciği hastalığını düşündüren ortostatik hipotansiyon)
- Lewy cisimcikli demansı düşündüren baskın, başka türlü açıklanamayan görsel halüsinasyonlar veya uyanıklıkta dalgalanmalar
- Motor nöron hastalığını düşündüren baskın, aksi halde açıklanamayan çok segmentli üst ve alt motor nöron belirtileri (saf üst motor nöron belirtileri bir dışlama kriteri değildir)
- Vasküler etyoloji, otoimmün ensefalit, metabolik ensefalopatiler veya prion hastalığını düşündüren ilgili görüntüleme veya laboratuvar bulgularıyla birlikte semptomların ani başlangıcı veya kademeli veya hızlı ilerlemesi
- Ensefalit öyküsü
- Belirgin apendiküler ataksi
- Postural instabilitenin tanımlanabilir nedeni (örneğin, primer duyusal defisit, vestibüler işlev bozukluğu, şiddetli spastisite veya alt motor nöron sendromu)

Zorunlu görüntüleme dışlama kriterleri:

- Şiddetli serebral lökoensefalopati
- İlgili yapısal anormallik (örneğin, normal basınçlı veya obstrüktif hidrosefali; bazal gangliyonlar, diensefalik, mezensefalik, pontin veya medüller enfarktüsler, kanamalar, hipoksik-iskemik lezyonlar, tümörler veya malformasyonlar)

Duruma-bağlı görüntüleme dışlama kriterleri:

- Ani başlangıçlı veya kademeli ilerleyen sendromlarda, inmeyi, subkortikal enfarktler ve lökoensefalopati ile birlikte serebral otozomal dominant arteriyopatili (CADASIL) veya MRG'de difüzyon, FLAIR veya T2 sekansları ile kanıtlanan şiddetli serebral amiloid anjiyopatili dışlayın
- Çok hızlı progresyonlu, prion hastalığını düşündüren difüzyon MRG'de kortikal ve subkortikal hiperintensiteleri olan olguları dışlayın.

Duruma-bağlı laboratuvar dışlama kriterleri:

- PSP-CBS'li hastalarda, primer Alzheimer hastalığı patolojisini (tipik BOS özellikleri [yani, hem yüksek toplam tau hem de fosfo-tau proteini ve düşük beta-amiloid 42] veya patolojik beta-amiloid PET görüntüleme) dışlayın
- 45 yaşın altındaki hastalarda Wilson hastalığını, Niemann-Pick hastalığı, tip C'yi, hipoparatiroidizmi, nöroakantositozu, nörosifilizi dışlayın
- Hızlı ilerleyen hastalarda prion hastalığını, paraneoplastik ensefaliti, telkin eden özellikleri olan hastalarda (örn. gastrointestinal semptomlar, artraljiler, ateş, daha genç yaş ve miyoritmi gibi atipik nörolojik özellikler) Whipple hastalığını dışlayın

Duruma-bağlı genetik dışlama kriterleri:

- MAPT nadir varyantları (mutasyonlar) bir dışlama kriteri değildir, ancak bunların varlığı, sporadik PSP'nin aksine kalıtsal olanı tanımlar.
- MAPT H2 haplotip homozigotluğu bir dışlama kriteri değildir ancak tanıyı olası kılmaz
- Otopsi ile doğrulanmış PSP'li hastalarda LRRK2 ve Parkin nadir varyantları gözlenmiştir, ancak bunların nedensel ilişkileri şu ana kadar belirsizdir.
- Diğer genlerdeki bilinen nadir varyantlar, klinik olarak PSP'nin özelliklerini taklit edebildikleri, ancak nöropatolojik olarak farklılık gösterebildikleri için dışlama kriterleridir; bu hastalıklar şunlardır:
 - MAPT ile ilişkili olmayan frontotemporal demans (örn., C9orf72, GRN, FUS, TARDBP, VCP, CHMP2B)
 - Parkinson hastalığı (örneğin, SYNJ1, GBA)
 - Alzheimer hastalığı (APP, PSEN1, PSEN2)
 - Niemann-Pick hastalığı, tip C (NPC1, NPC2)
 - Kufor-Rakeb sendromu (ATP13A2)
 - Perry sendromu (DCTN1)
 - Mitokondriyal hastalıklar (POLG, mitokondriyal nadir varyantlar)
 - Dentatorubral pallidoluysian atrofi (ATN1)
 - Prion ile ilgili hastalıklar (PRNP)
 - Huntington hastalığı (HTT)
 - Spinocerebellar ataksi (ATXN1, 2, 3, 7, 17)

tanı kriterleri önermiştir.^[17] MDS-PSP tanı kriterlerinin ana bileşenleri şunlardır:

- Dahil etme ve hariç tutma kriterleri
- Temel özellikler
- Destekleyici özellikler
- Operasyonel tanımlar (Temel özellikler ve destekleyici özellikler için)
- Tanı kesinlik düzeyleri
- Tanı için gerekli dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo 4'te sunulmuştur.
- Temel özellikler PSP'nin karakteristik belirtileri olan dört temel fonksiyonel alanı (oküler motor disfonksiyon, postural instabilite, akinezi ve bilişsel disfonksiyon) içerir. Her alan içinde, 1 (en yüksek), 2 (orta) ve 3 (en düşük) olarak varsayılan kesinlik düzeyine göre sınıflandırılan üç karakteristik klinik özellik vardır. Daha düşük sayılara sahip seviyelerin, daha yüksek sayılara sahip seviyelere kıyasla PSP teşhisine daha yüksek kesinlik kattığı kabul edilir.
- Oküler motor disfonksiyon:
 - (O1) Vertikal supranükleer bakış felci
 - (O2) Vertikal sakkadların hızında yavaşlama
 - (O3) Sık makro kare-dalgı sışramaları veya "göz kapağı açma apraksisi"
- Postural instabilite:
 - (P1) Üç yıl içinde tekrarlayan nedensiz düşmeler
 - (P2) Üç yıl içinde çekme testinde düşme eğilimi
 - (P3) Üç yıl içinde çekme testinde ikiden fazla geri adım
- Akinezi:
 - (A1) Üç yıl içinde ilerleyici yürüyüşün donması
 - (A2) Parkinsonizm, akinetik-rijit, ağırlıklı olarak aksiyal ve levodopa dirençli
 - (A3) Parkinsonizm, tremorlu ve/veya asimetrik ve/veya levodopaya yanıtı

- Kognitif işlev bozukluğu:
 - (C1) Konuşma/dil bozukluğu (yani, nonfluent/agramatik primer progresif afazi varyantı veya progresif konuşma apraksisi)
 - (C2) Frontal kognitif/davranışsal klinik
 - (C3) Kortikobazal sendrom
- Destekleyici özellikler tanısal güveni artırılabilir ancak tanısal özellikler olarak nitelendirilemez. Klinik ipuçları ve görüntüleme bulguları olarak ikiye ayrılır:
 - Klinik ipuçları:
 - (CC1) Levodopa direnci
 - (CC2) Hipokinetik, spastik dizartri
 - (CC3) Disfaji
 - (CC4) Fotofobi
 - Görüntüleme bulguları:
 - (IF1) Belirgin mezensefalon atrofisi veya hipometabolizma
 - (IF2) Postsinaptik striatal dopaminerjik dejenerasyon
- Operasyonel tanımlar MDS-PSP tanı kriterlerinin uygulanmasını standart hale getirmek için temel özelliklerin ve destekleyici özelliklerin her biri için ayrıntılı açıklamaların ortaya konduğu tanımlardır.
- Tanı kesinlik düzeyleri, dört düzeyde ele alınır ve temel klinik özellikler ile klinik ipuçlarının kombinasyonlarından elde edilen verilere dayanır:
 - Kesin PSP: Ancak ölüm sonrası nöropatolojik inceleme ile tanısı konabilir.
 - Muhtemel PSP: Yüksek özgüllüğe sahip klinik özellikler mevcut olduğunda tanısı konulur.
 - Olası PSP: PSP duyarlılığını önemli ölçüde artırdığı düşünülen klinik özelliklerin varlığında tanısı konulur.
 - Progresif supranükleer palsiyi telkin eden klinik sendromlar: PSP için erken veya belirsiz kanıt oluşturabilecek özelliklere sahip sendromları kapsar.

Hastalığın spesifik bir tedavisi yoktur. Parkinson hastalığına kıyasla zayıf levodopa yanıtı vardır. Anti-parkinson ilaçların faydaları sınırlıdır ve yan etkilere neden olabilirler. Amantadin ve antikolinerjikler bazı hastalar için yararlı olabilir. Ekstremit distonileri ve blefarospazm için botulinum toksin enjeksiyonu uygulanır. Ayrıca antidepresanlar (depresyon, anksiyete, psödobulbar felç için selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), uyku bozukluğuna yardımcı olmak üzere amitriptilin), kuru gözler için suni gözyaşları; aşırı salivasyon için glikopironium/atropin; aksiyon tremoru, miyoklonus ve RDB için klonazepam; rijidite ve kas spazmları için baklofen ve tizanidin kullanılabilir.^[18,19]

III. KORTİKOBAZAL DEJENERASYON

Kortikobazal dejenerasyon, klinik tanı ve tedavide önemli zorluklar oluşturan, nadir görülen bir nörodejeneratif bozukluktur. Serebral korteksin bazal gangliyonlarla birlikte tutulması ile karakterizedir. Hastalık sporadik olarak ortaya çıkar ancak MAPT ve PGRN gen mutasyonlarına bağlı familial formlar da tanımlanmıştır. Klasik tanımı, akinezi, rijidite, distoni, fokal miyoklonus, ideomotor apraksi ve yabancı uzuv fenomenlerinin çeşitli kombinasyonları ile karakterize ilerleyici bir asimetric hareket bozukluğudur. Ekstrapiramidal sistemde dejenerasyonuna ek olarak asimetric frontoparietal kortikal atrofi de mevcuttur.^[20]

Prevalansı yaklaşık 5-7/100.000'dir.^[21] Ortalama başlangıç yaşı 60-70 yaşlarıdır. Tanı konulduktan sonra ortalama yaşam yedi yıldır. Kadın ve erkeklerde benzer oranlarda görülür. Patolojik olarak, KBD, yoğun nöron kaybı, gliosis ve şişmiş, akromatik nöronlar ile asimetric frontoparietal atrofi ile karakterizedir. Nöropatolojisinde nöronlarda ve gliada tau-immünoaktif lezyonlar gözlenir.^[22] Sitoskeletal protein tau anormalliği, KBD'nin altında yatan temel patolojik mekanizmadır. Tau-pozitif astrositik plaklar ve gliadaki tau inklüzyonları KBD'yi oldukça yüksek oranda akla getirir.

Kortikobazal dejenerasyon genellikle bilişsel veya davranışsal bir bozukluk olarak başlar.

Kortikobazal dejenerasyonun karakteristik olarak kabul edilen bilişsel ve motor özellikleri KBD'ye özgü olmadığından, klinik tanısı olan olgular için "kortikobazal sendrom" (KBS) terimi kullanılırken, "KBD" terimi nöropatolojik doğrulaması olan olgular için tercih edilmektedir.^[23]

Kortikobazal sendromun tipik klinik prezentasyonu olguların %57'sinde gözlenen erken başlangıçlı ve sıklıkla çok şiddetli ekstremit rijiditesinin olduğu asimetric bir başlangıç ve tek taraflı ideomotor apraksi (%45) veya yabancı ekstremit fenomenini ve kortikal duyu kaybı gibi diğer kortikal belirtilerdir. Zamanla, bulgular diğer tarafa da yayılır. Hastaların yaklaşık %39'unda, genellikle tipik PH istirahat tremorundan açıkça farklılık gösteren mikst tip (aksiyon, postural, istirahat) tremorun mevcut olduğu bildirilmiştir.^[24] Üst ekstremitde başlayan distoni, KBS'deki tipik erken motor özelliklerden biridir ve genellikle iki yıl içinde ortaya çıkar. Uyarılara duyarlı, kortikal miyoklonus genellikle klasik olarak tanımlanırken, klinik-patolojik seriler prevalansını yalnızca %27 olarak tanımlar. Hastaların benzer bir oranında, hastalığın başlangıcında göz hareketi anormallikleri (özellikle horizontal sakkadlarda apraksinin olduğu, hızın korunduğu latans uzaması) gözlenir. Depresyon, kompulsif davranışlar, yürütücü işlev bozukluğu, konuşma apraksisi, tutuk afazi, viziyo-spsyal etkilenme saptanır.^[25] Asimetric akinetik rijit tipte ekstrapiramidal bulgulara ek olarak apraksi, yabancı el sendromu, kortikal miyoklonus, kortikal duyu defisiti ve frontal tipte demans gibi kortikal bulgular vardır. En belirgin kortikal bulgu, apraksidir. Bazen apraksi etkilenen taraftaki ağır rijidite ve distoniden dolayı muayene edilemez ve daha az etkilenen tarafta gözlenebilir. Yabancı el sendromu, ekstremitenin "yabancı" olduğu hissinden kaynaklanan elin hareketlerini kontrol edememesi olarak tanımlanır. Kortikobazal dejenerasyonun klinik bulguları Tablo 5'te özetlenmiştir.^[26]

Kortikobazal sendrom tanısı klinik olarak konur. Kortikobazal dejenerasyonun kesin tanısı için nöropatolojik değerlendirme gereklidir.

Tablo 5. Kortikobazal dejenerasyonun klinik bulguları

Hareket bozuklukları	Serebral kortikal belirtiler	Diğer belirtiler
Akinezi	Kortikal duyu kaybı	Hiperrefleksi
Rijidite	Apraksi	Babinski işareti
Postural instabilite	Yabancı uzuv fenomeni	Bozulmuş oküler motilite
Düşmeler	Frontal release refleksleri	Bozulmuş göz kapağı hareketi
Yürüyüşte donma	Kognitif bozukluk	Dizartri
Postural-aksiyon tremoru	Afazi	Disfaji
Ekstremitte distonisi	Davranış değişikliği	Disfoni
Fokal refleks miyoklonus		
Orolingual diskinezi		
Atetoz		
Kore		
İstirahat tremoru		
Aksiyal distoni		

Klinik prezentasyonlarının çok çeşitli olması nedeniyle KBS'nin klinik tanısı genellikle zordur. Kortikobazal dejenerasyon patolojik tanısı konmuş olgularda tipik kortikobazal sendrom %36 oranındadır. Klinik olarak KBS tanısı konmuş hastaların yaklaşık 1/3'ünde de farklı hastalık patolojileri saptanmıştır. Kortikobazal dejenerasyonda klinik doğru tanı oranı %50 civarındadır. Kortikobazal dejenerasyon, esas olarak motor semptomlarla ortaya çıktığında, idiyopatik PH (her iki bozukluğun tipik asimetrik sunumu nedeniyle), PSP veya MSA olarak yanlış teşhis edilebilir. Progresif supranükleer palsi ve MSA başlangıçta KBD ile karışabilir de, apraksi ve distoni gelişince asıl tanı netleşir. Diğer yandan başta Alzheimer hastalığı (AH), LCD ve frontotemporal demans gibi demansın baskın olduğu çeşitli hastalıklar da nadiren fokal miyoklonus, apraksi, yabancı uzuv fenomeni ve rijidite ile ortaya çıkabilir ve bu da bu hastalıkların demansın olduğu KBD'den ayırt edilmesini zorlaştırır.^[27] Kronik progressif seyir olması, konuşma bozukluğu ile birlikte asimetrik başlangıç olması, apraksi, yabancı el, kortikal duyu bozuklukları gibi yüksek kortikal disfonksiyon bulgularının olması, levodopaya dirençli akinetik rijit sendromun olması, istirahatte ekstremitelerde distonik postürün ortaya çıkması gibi belirtiler klinik tanı için kriter olarak kabul edilebilir.^[24]

Kortikobazal dejenerasyonun erken evrelerinde nörogörüntüleme normal olabilir.

Hastalık ilerledikçe hastaların yarısında asimetrik kortikal atrofi gözlenir. Fokal atrofi, lateral ventriküllerin dilatasyonu ile birlikte ağırlıklı olarak posteriyor frontal ve parietal bölgeleri içerir.

Günümüzde KBD için nöroprotektif tedaviler ve önemli semptomatik faydalar sağlayan ilaçlar yoktur. Tedavi, semptomatiktir. Klinik parkinsonizmlili hastalarda levodopa kullanılabilir ancak hastalık dopaminergic tedaviye zayıf yanıt verir. Yanıt, en az iki ay boyunca günde üç kez 25/250 mg'a kadar uygulanan karbidopa-levodopa kullanılarak test edilebilir. Az yanıt olduğu durumlarda, ilaç kademeli olarak azaltılmalıdır, ancak kısmi yarar gören bazı hastalarda tedaviye devam edilebilir. Miyoklonus için klonazepam, ekstremitte distonisi için botulinum toksin enjeksiyonları, kontraktürleri önlemek için fizik tedavi uygulanabilir. Ekstremitte apraksisi, progressif olup belirgin özürüllüğe yol açar ve genellikle tüm rehabilitasyon çabalarına yanıtız kalır.^[20]

IV. LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS

Demansın en yaygın nedenlerinden biridir. Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demanstır. Prevalansı 400/100.000'tür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Genel nüfusta insidans oranlarının yılda yüzde 0.1 olduğu, ancak yeni demans olguları için yüzde 3.2'ye kadar çıktığı tahmin edilmektedir. Ortalama

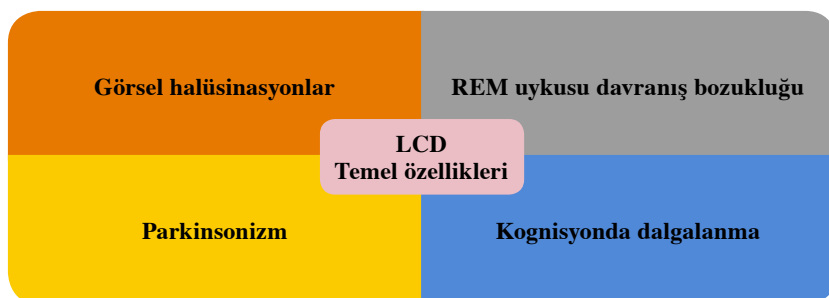
başlangıç yaşı 75'tir. Erkeklerde daha fazla görülmektedir. Aynı PH ve MSA gibi bir alfa-sinükleinopatidir.

Nöropatolojisinde substantia nigra dejenerasyonu, kortikal alanlarda dejenerasyon, sağlam kalan hücrelerin içinde 'Lewy cisimcikleri' adı verilen anormal yapılar vardır. Lewy cisimcikleri, alfa-sinüklein, nörofilament and ubiquitin gibi proteinlerin anormal birikimi ile oluşur. Lewy cisimcikli demansta kısa hastalık süreleri ve erken demans başlangıcı nedeniyle hastalık sürecinin erken evrelerinde ortaya çıkması gereken, sıklıkla eşlik eden AH patolojisi ile birlikte şiddetli kortikal Lewy cisimcik yükleri olan baskın bir demans sendromu vardır.^[28] Braak evrelemesine benzer şekilde Mayo Clinic tarafından Lewy cisimcikli bozukluklara ilişkin evreleme sistemi geliştirilmiştir. Buna göre başlangıçtaki alfa-sinüklein agregasyonu olfaktor bulbustan sonra ya beyin sapına inmekte ve PH'ye dönüşmekte veya limbik sisteme öncelikli gitmekte ve parkinsonizm öncesinde LCD ortaya çıkmaktadır.^[29]

Lewy cisimcikli demans ve PH demansı kognisyon ilişkili nörotransmitter eksiklikleri açısından farklılıklar gösterir. Parkinson hastalığındaki hafif kognitif bozuklukta (PD-MCI) dopaminerjik eksiklik, başlangıçta kaudat çekirdekte belirgindir, daha sonra PH demansı gelişiminde limbik ve neokortikal bölgelere ilerler. LCD'de ise dopaminerjik eksiklikler genellikle daha sınırlı ve daha hafif düzeyde iken, noradrenerjik ve kolinerjik defisitler ön plandadır.^[30]

Lewy cisimcikli demansta, demans, dikkat bozukluğuna ikincil olarak ortaya çıkan bellek bozukluğu ve sıklıkla görsel-mekansal-uzaysal işlevlerin bozukluğu şeklindedir. Objeleri adlandırmada, verbal akıcılık vizyospasyal yetilerde (saat çizme testi, şekil kopyalama) ve yürütücü işlevlerde (planlama, strateji geliştirme, organizasyon) bozulma gözlenir, ancak erken dönemde hafıza kaybı görülmeyebilir veya ön planda olmayabilir. Hastalığın en önemli özelliklerinden birisi klinik tablonun dalgalanmalar göstermesidir, hastalar bazı günler bazen de aynı gün içinde belirgin olarak daha iyi veya daha kötü olurlar. Tedaviden bağımsız olarak ortaya çıkan görsel halüsinasyonlar önemli bir özelliğidir. Bunun dışında REM uykusu davranış bozukluğu, hafif ekstrapiramidal disfonksiyon, parkinsonizm, nöroleptik duyarlılığı, ortostatik hipotansiyon, senkop, motivasyon ve inisiyatif kaybı, depresyon, anksiyete ve diurnal davranış değişiklikleri gözlenebilir.^[31] Tanı sırasında veya süreç içinde akinetik - rijit parkinsonizm gelişebilir ancak hastaların 1/5'inde parkinsonizm görülmeyebilir. Demans, LCD'nin temel özelliğidir ve dikkat ve görsel-uzaysal işlevdeki defisitlerle karakterizedir. Lewy cisimcikli demans ve PH demansının klinik ve nöropatolojik sınırlarını tam olarak ayırtırmak mümkün değildir. Ayırıcı tanıdaki en önemli özellik başlangıç semptomları ve semptomların temporal profilidir.

Lewy cisimcikli demansın dört ana temel klinik özellikleri arasında dalgalanma gösteren kognisyon, tekrarlayan görsel halüsinasyonlar, REM, RBD ve parkinsonizm yer alır. Lewy



Şekil 3. Lewy cisimcikli demansının temel özellikleri.

REM: Hızlı göz hareketi; LCD: Lewy cisimcikli demans.

cisimcikli demansın temel özellikleri Şekil 3'te gösterilmiştir.^[32]

Lewy cisimcikli demans için gösterge biyobelirteçler; azalmış bazal gangliyon dopamin taşıyıcı tutulumu (SPECT veya PET), anormal (düşük tutulumlu) iyot 123-MIBG miyokard sintigrafisi ve polisomnografide atoni olmadan REM uykusunun doğrulanmasıdır. Lewy cisimcikli demans tanı kriterleri hastalığın dört ana temel klinik özelliğine ve üç adet gösterge biyobelirteçlerine göre oluşturulmuştur:

Muhtemel LCD

- Lewy cisimcikli demansın iki veya daha fazla temel klinik özelliği mevcuttur (gösterge biyobelirteçler olsun veya olmasın); veya
- Yalnızca bir temel klinik özellik mevcuttur, ancak bir veya daha fazla gösterge biyobelirteç vardır.
- Muhtemel LCD, yalnızca biyobelirteçler temelinde teşhis edilmemelidir.

Olası LCD

- Lewy cisimcikli demansın yalnızca bir temel klinik özelliği mevcuttur ve hiçbir gösterge biyobelirteç kanıtı yoktur; veya
- Bir veya daha fazla gösterge biyobelirteç mevcuttur, ancak temel klinik özellikler yoktur.

Lewy cisimcikli demansın daha az olası olduğu durumlar

- Klinik tabloyu kısmen veya tamamen açıklamaya yetecek, serebrovasküler hastalık dahil olmak üzere başka herhangi bir fiziksel hastalık veya beyin bozukluğunun varlığında
- Parkinson özellikleri tek temel klinik özellikse ve ilk kez şiddetli demans evresinde ortaya çıkıyorsa

Lewy cisimcikli demansta FDG-PET incelemesinde oksipital ve parietal hipometabolizma ve singulat ada işareti (kuneus ve prekuneusa göre posteriyor singulat metabolizmasının korunması) gözlenebilir. Lewy cisimcikli demans düşünülen demanslı bir

hastada AH'den farklı olarak MRG'de medial temporal atrofinin olmaması tanıda yardımcı olabilir.

Tanıda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri rutin olarak kullanılmaz. Lewy cisimcikli demansı spesifik olarak teşhis eden hiçbir biyobelirteç yoktur. Birçok klinik çalışmada, AH'ye kıyasla sinükleinopatilerde BOS'ta düşük alfa-sinüklein seviyeleri bulunmuştur, ancak BOS bulgularına dayanarak sinükleinopatileri ayırt etmenin bir yolu yoktur. Beta-amiloid 1-42'nin BOS seviyeleri, hem LCD hem de AH'de tipik olarak azalırken, toplam tau artar. Beyin omurilik sıvısında aşırı derecede düşük tau seviyeleri, LCD'de daha hızlı kognitif düşüş oranları ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalığın tedavisi semptomatiktir ve onaylanmış bir ilaç yoktur. Kognitif etkilenme için tedavide kolinesteraz inhibitörleri (donepezil ve rivastigmin) kullanılabilir. Motor semptomların tedavisi için dopaminerjik tedavi (levodopa monoterapisi, gerektiğinde antikolinergikler, dopamin agonistleri ve amantadin) uygulanabilir. Parkinsonizm bulguları dopaminerjik tedaviye yanıt verebilir, ancak burada da halüsinasyonlar ve konfüzyon sınırlayıcı faktörlerdir. Hastalarda tipik antipsikotiklere nöroleptik duyarlılık olduğundan, antipsikotik ajan olarak klozapin, ketiapin gibi düşük doz atipik antipsikotikler tercih edilir. Halen FDA tarafından PH psikozunda onaylı pimavenserin ile LCD psikozu için Faz 3 çalışma yürütülmektedir (NCT03325556). Lewy cisimcikli demans depresyonuna yönelik antidepresan ilaç çalışmaları eksiktir. Yürüyüş ve denge bozukluğu için fizik tedavi ve ergoterapi, konuşma ve yutma problemleri için konuşma ve yutma terapisi gibi non-farmakolojik yaklaşımlar tercih edilmelidir.^[33] Bunun dışında sürüş güvenliği dahil güvenlik endişeleri, önceden bakım planlamasının tartışılması, palyatif bakım planlamasının sağlanması ve bakıcı eğitimi ve desteği için hastanın ailesi ile iletişim de çok önemlidir. Sağkalım yaklaşık beş yıldır. Ölüm nedeni demans, kardiyak ve solunumsal problemlerdir.

Sonuç

Atipik parkinsonizm sendromları, PH'den farklı olarak kendilerine özgü çeşitli klinik bulgular ile ilişkilidir. Seyirleri PH'ye kıyasla daha hızlıdır. MSA, PSP, KBD ve LCD bu grupta ele alınan hastalıklardır. Klinik olarak diğer parkinsonizm tablolarından ayırt etmek kolay olmasa da MSA'da otonomik bozukluk, PSP'de supranükleer bakış felci ve erken dönemde düşmeler, KBD'de asimmetrik kortikal bulgular ve LCD'de dalgalanma gösteren kognisyon varlığı her zaman akılda tutulmalıdır. Bu hastaların değerlendirilmesinde alınacak dikkatli bir öykü ile birlikte ayrıntılı nörolojik muayene doğru tanı koymak için çok önemlidir. Nörogörüntüleme ve bazı laboratuvar yöntemleri de tanıyı desteklemek için kullanılır. Günümüzde tedavi esas olarak semptomatik olup, hastaların yaşam kalitesini artırmak temel yaklaşımdır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

- Colcher A, Simuni T. Clinical manifestations of Parkinson's disease. *Med Clin North Am* 1999;83:327-47.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861-70.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology* 1999;52:1214-20.
- Pfeiffer R. Multiple system atrophy. In: Koller WC, Melamed E, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 84. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 307-26.
- Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005;20 Suppl 12:S5-S10.
- Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:434-40.
- Factor SA, Esper CD. Multiple system atrophy: Clinical features and diagnosis. In: Hurtig HI, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: Wolters Kluwer. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-system-atrophy-clinical-features-and-diagnosis> [Accessed: December 06, 2021]
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-6.
- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333-59.
- Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE, Maraganore DM. Progressive supranuclear palsy: Neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:167-73.
- Factor SA, Esper CD. Progressive supranuclear palsy (PSP): Clinical features and diagnosis. In: Hurtig HI, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: Wolters Kluwer; 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/progressive-supranuclear-palsy-features-and-diagnosis> [Accessed: December 06, 2021]
- Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy. In: Koller WC, Melamed E, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 84. Part II. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 327-50.
- Deuschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK. Atypical parkinsonian syndromes: A general neurologist's perspective. *Eur J Neurol* 2018;25:41-58.
- Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Sugai Y, Hosoya T. Morning glory sign: A particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci* 2004;3:125-32.
- Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging advances in Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Front Neurol* 2020;11:572976.
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis

- of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32:853-64.
18. Ling H. Clinical approach to progressive supranuclear palsy. *J Mov Disord* 2016;9:3-13.
 19. Genç G, Ertan S. Hareket bozuklukları tanı ve sağaltımı: Fonksiyonel ve kognitif özellikler. In: Biçeroğlu H, editor. *Fonksiyonun Cerrahi Anatomisi*. İzmir: US Akademi; 2019. s. 1279-322.
 20. Stover NP, Walker HC, Watts RL. Corticobasal degeneration. In: Koller WC, Melamed E, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 84.Part II. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 351-72.
 21. Togasaki DM, Tanner CM. Epidemiologic aspects. *Adv Neurol* 2000;82:53-9.
 22. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: A pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:263-72.
 23. Factor SA, Tripathy R. Corticobasal degeneration. In: Hurtig HI, editor. *UpToDate*. Waltham, MA. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/corticobasal-degeneration> [Accessed: December 06, 2021]
 24. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
 25. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014;34:160-73.
 26. Riley DE, Lang AE, Lewis A, Resch L, Ashby P, Hornykiewicz O, et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990;40:1203-12.
 27. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54 Suppl 5:S15-9.
 28. Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:188-95.
 29. Adler CH, Beach TG, Zhang N, Shill HA, Driver-Dunckley E, Caviness JN, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: Clinicopathologic correlations and comparison to Braak staging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019;78:891-9.
 30. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:47.
 31. McKeith I. Dementia with Lewy bodies. In: Koller WC, Melamed E, editors. Vol 84, Part II. Edinburgh: Elsevier; 2007. p. 531-48.
 32. Sanford AM. Lewy body dementia. *Clin Geriatr Med* 2018;34:603-15.
 33. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.