

Parkinson Hastalığı Olarak Yanlış Tanı Almış Huntington Hastası: Olgu sunumu

Huntington's Disease Misdiagnosed as Parkinson's Disease: A Case Report

Murat GÜLTEKİN,¹ Meral MİRZA²

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kayseri, Türkiye;

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Huntington hastalığı (HH), otozomal dominant genetik geçiş özelliği gösteren, motor, psikiyatrik ve bilişsel fonksiyon bozuklukları dahil olmak üzere, çeşitli klinik bulgularla nitelenen, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu yazıda yanlış tanı konulmuş ve yanlış tedavi uygulanmış bir HH olgusu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Genetik; Huntington hastalığı; parkinsonizm.

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease with an autosomal dominant inheritance pattern, characterized by several clinical findings including motor, psychiatric and cognitive dysfunctions. In this article we present a case with HD who was misdiagnosed and mistreated.

Key Words: Genetics; Huntington's disease; parkinsonism.

Huntington hastalığı (HH) ilk kez 1872'de tanımlanan, genelde 30-50 yaşlar arasında başlayan, kore veya distoni gibi motor bulgular, psikiyatrik bozukluk ve progresif seyirli demans ile nitelenen otozomal dominant geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Prevalansı ortalama yüz binde beştir. Hastalığın penetransı tamdır, çok nadiren sporadik olgular bildirilmiştir.^[1-3] Huntington hastalığının en çarpıcı belirtisi ilk tanımlandığı yıllarda hastalığa adını veren koredir. Kore formundaki istemsiz hareketler başlangıçta, ekstremitelerin distalinde düzensiz ve kısa

amplitüdü olarak görülürken, hastalık ilerledikçe vücudun geneline yayılan, sürekli, şiddetli, kısa süreli ve ani kasılmalara dönüşür.^[4] Geç başlangıçlı olgularda istemsiz hareketlerle birlikte istemli hareketlerin koordinasyonunda da güçlük yaşanır. Diğer motor bulgular arasında sakkadik göz hareketlerinde yavaşlık, dizartri, ilerleyen evrelerde bradikinezi ve distoni sayılabilir.^[5]

Huntington hastalığında motor bozukluklardan daha önce ortaya çıkan fakat genellikle hastalık başlangıcını çağrıştırmayan davranış

9. Ulusal Parkinson ve Hareket Bozuklukları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur, 18-22 Mayıs 2011, Antalya, Türkiye (Presented at the 9th National Congress of Parkinson's and Movement Disorders, May 18-22, 2011, Antalya, Turkey).

İletişim adresi: / *Correspondence:* Dr. Murat Gültekin. Bahçeli Evler Mah., Eylül Sok., Akgül Sitesi B Girişi, No: 3/9, 38280 Talas, Kayseri, Türkiye. Tel: +90 352 - 336 88 84 Faks (Fax): +90 352 - 320 73 13 e-posta (e-mail): gultekin@erciyes.edu.tr

Geliş tarihi / *Received:* 16 Şubat 2012 Kabul tarihi: / *Accepted:* 24 Mart 2012

değişiklikleri, endişe, depresyon ve duygulanım bozukluklarına sıklıkla rastlanır. Bu durum hastanın yakın çevresi için büyük sorun oluşturur. İleri evrelerde mental aktivitenin giderek yavaşlamasıyla başlayan kognitif bozukluklar, hastalık ilerledikçe çoğunlukla demansa yol açar.^[6]

Çocuk yaşta başlayan HH klinik olarak parkinsonizm bulguları ile kendini gösterebilir. Bu durum "Westphal varyantı" olarak bilinir. Bu hastalarda koreik hareketler hiç görülmeyebilir ve yanlışlıkla başka tanılar konulabilir.^[1] Hafif koreik hareketler bu konuda deneyimli olmayan bir hekimin gözünden de kaçabilir.

Bu yazıda, hareket bozukluğu nedeni ile yıllarca yanlışlıkla Parkinson hastalığı (PH) tanısı konulan ve yanlış tedavi uygulanan bir olguyu irdeleneceğiz.

OLGU SUNUMU

Yetmiş dokuz yaşında kadın hasta PH tanısı ile takip edildiğini ifade eden yakınları tarafından polikliniğe getirildi. Öyküsünden yakınmalarının yedi yıl önce boyun, kol ve bacaklarda istemsiz hareketler şeklinde başladığı, başvurduğu nöroloji uzmanı tarafından PH tanısı konularak kabergolin 2 mg/gün tedavi başlandığı, tedavi sonrası dönemde hastanın yakınmalarında düzelme olmadığı ve istemsiz hareketlerinin yıllar içinde artarak devam ettiği öğrenildi. Kontrole ancak yılda bir kez götürüldüğü ve ilacının diğer nöroloji uzmanları tarafından aynen tekrar reçete edildiği ifade edildi. Hastanın sistem sorgusunda ilave hastalığı yoktu. Soy geçmişi sorgulandığında annesinde 60 yaşından sonra aynı hastalığın ortaya çıktığı, PH tanısı ile tedavi gördüğü ancak yakınmalarında düzelme olmadan 75 yaşında vefat ettiği öğrenildi. Hastamızın kendinden küçük üç erkek kardeşi olduğu, en büyük kardeşinde 60'lı yaşlardan sonra aynı hastalığın ortaya çıktığı ve PH tanısı ile takip edildiği, tedaviye yanıt alınmadan onun da 77 yaşında öldüğü ikinci kardeşin 22 yaşında askerde şehit olduğu, en küçük kardeşin ise 60 yaşında olduğu ve yakınmasız yurt dışında yaşadığı öğrenildi.

Hastanın nörolojik muayenesinde, üst ekstremitelerde daha belirgin olan yaygın koreiform hareketleri vardı. İlave olarak dizartrik konuşma,

boyun kaslarında distoni ve istemsiz hareketler nedeniyle ataksik yürüyüş saptandı. Bacaklarda derin tendon refleksi (DTR)'leri canlıydı. Ağız çevresinde benzer istemsiz hareketler ve motor huzursuzluk hali vardı. Bu hareketlerden dolayı yemek yemede güçlük çektiği ve yakınları tarafından beslendiği öğrenildi. Unutkanlığının olmadığı ifade edildi. Rutin incelemeleri normal sınırlardaydı.

Hastanın beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde yaygın atrofiye bağlı olarak ventriküllerin genişlediği ve kortikal sulcusların belirginleştiği izlendi. Bu aile öyküsü ve muayene bulguları ile hastada HH olabileceği düşünüldü. Hastanın kabergolin tedavisi kesildi ve haloperidol başlandı. Kontrolde hastanın koreiform hareketlerinde ve motor huzursuzluk halinde belirgin düzelme izlendi. Hasta tek başına yemek yiyebilir duruma geldi. Takibinde hastada parkinsonizm şeklinde yan etki gözlenmediğinden tedavi değişikliği yapılmadı.

Boğaziçi Üniversitesinde yapılan deoksiribonükleik asit (DNA) analizinde HH'ye neden olan CAG (citozin-adenin-guanin) tekrar uzunluğunun hastanın HD gen lokusunda HH'ye özgü uzunlukta (N19/Exp43) bir CAG tekrar bölgesi olduğu gösterildi. Yüksek CAG tekrar sayısı ile HH klinik tanısı doğrulandı. Hasta yakınları otozomal dominant özellik gösteren hastalık yönünden bilgilendirildi.

TARTIŞMA

Huntington hastalığı başlangıç belirtileri motor (%60), davranışsal (%15) veya karma (%25) olabilir. Huntington hastalığı tanısı klinik bulgular ve otozomal dominant geçiş varlığında, radyolojik olarak iki taraflı kaudat atrofi saptanması ve moleküler analizle tanının doğrulanmasıyla konulur.

Huntington hastalığı otozomal dominant geçişli, %100 penetransı olan bir hastalıktır. Moleküler genetik alanındaki çalışmalar 1993 yılında HH'nin 4. kromozomun kısa kolunda yer alan IT15 geninin 1. ekzonunda oluşan dinamik bir mutasyondan ileri geldiğini ortaya koymuştur.^[1] IT15 geni huntingtin proteinini kodlar. Glutamin aminoasidini kodlayan CAG baz üçlüsü normal bireylerde 17-30 kez tekrarlanırken,

HH'deki kararsız mutasyon sonucu bu tekrarlar 40'ı aşar. CAG tekrar sayısı 30-35 ise premütasyon, 36-39 ise düşük penetranslı hastalık, 40'tan yüksek ise tam penetranslı hastalık, 60'tan yüksek ise juvenil başlangıçlı hastalık, 80'den yüksek ise ilk 10 yaşta başlangıç ile kliniğe yansır.^[7,8]

Huntington hastalığı geninin bulunmasından sonra %1 olgunun orta yaşta başlayan kore, demans, kişilik değişiklikleri, rijidite, dizartri, miyoklonus, ataksi, epilepsi ve aile yüklülüğü gösterdiği halde söz konusu geni taşımadığı belirlenmiştir. Huntington hastalığı benzeri 1 (HHB-1) olarak tanımlanan bu olguların da otomozal dominant geçiş gösteren, 20. kromozomda 192 bazdan oluşan prion proteini genine eklenme mutasyonu söz konusudur. Huntington hastalığı benzeri 2 (HHB-2) olarak tanımlanan hastalıkta ise klinik HH gibidir; kore, distoni veya parkinsonizm ön plandadır ve 16. kromozomda, junktofilin-3 geninde CAG/CTG tekrar artışı saptanmıştır. Huntington hastalığı benzeri 3 (HHB-3) otomozal resesif geçişli olup gen kusuru 4. kromozomdadır. Huntington hastalığı benzeri 4 (HHB-4) ise otomozal resesif geçişlidir ancak lokusu bilinmemektedir.^[1]

Erişkin başlangıçlı HH genellikle sinsi başlayan, yanlışlıkla basit bir sinirlilik olarak yorumlanabilecek yerinde duramama ve beklenmedik hareketlerle ortaya çıkabilen bir hastalıktır. Hafif koreik hareketleri olan hastaların bir kısmı aynaya bakarken bile koreik hareketlerini fark etmezler, sadece beceriksizlikten yakınırlar. Koreik kasılmaların şiddetine göre konuşma patlayıcı tarzda dalgalanabilir, yutma ve solunum kesintili olabilir, yürüme dans eder gibi düzensiz ve dengesiz bir hal alabilir. Bazen istemli hareketler sürdürülemez ve aralıklı kesintiye uğrar.^[1] Bradikinezi genellikle HH'nin rijit formunda belirgindir ancak kore ile birlikte olduğunda rutin muayenede tam olarak ayırt edilmeyebilir.^[9,10]

Beyin MRG incelemesi, HH tanısını destekleyici yöntemdir ve tekrarlayan incelemelerde, korteksi ve kaudat çekirdekleri tutan ilerleyici atrofi görülür. Hücre dejenerasyonu özellikle striyatım için seçicilik gösterir, zamanla yaygın atrofi gelişir. Striyatal atrofi tüm beynin ağırlık

kaybının %20'sinden sorumludur.^[11,12]

Pozitron emisyon tomografisiyle (PET) yapılan araştırmalarda bazal gangliyonlar ve serebral kortekste glukoz metabolizmasının yavaşladığı saptanmıştır.^[13,14] Kaudat çekirdek hipometabolizması, hastaların bradikinezi, rijidite, demans ve işlevsel kapasitelerini ölçen klinik test puanlarındaki düşüklükle paraleldir. Daha çarpıcı diğer bir bulgu ise, HH'ye yol açan genetik mutasyonu taşıyan bireylerin yaklaşık %50'sinin, belirtilerin başlangıcından yıllar önce metabolik değişimler göstermesidir.^[15,16] Buna ek olarak, motor semptomlar henüz başlamadan, sadece psikolojik değişimler ve duygulanım bozukluklarından yakınan hastalarda da sıklıkla kortikal metabolizma değişikliklerine rastlanmıştır.^[13-17]

Huntington hastalığında striyatım bölgesine özgü nöron kaybı görülür. Substansiya nigra ve globus pallidus'a uzanan ve striyatal nöronların %80'ini oluşturan GABAerjik nöronlar özgün olarak etkilenen nöron grubudur. İlk klinik belirtiler bu nöronlara lokalize olmuş striyatal dopamin D1 ve D2 reseptörlerinin %30-40'nın kaybıyla açıklanabilir. Ani ve kontrolsüz hareketler, vücut hareketlerinin kontrolünü sağlayan bazal gangliyonlar-talamus-korteks yollarındaki bozukluktan kaynaklanmaktadır. Duygulanım bozuklukları ve kişilik değişimleri ise özellikle prefrontal bölgedeki kortikal nöron disfonksiyonu ile ilişkilendirilebilir.^[18-21]

Huntington hastalığı tedavisi semptomatiktir. Depresyon, takıntılı davranışlar, sinirlilik, öfke, derin iç sıkıntısı, kilo kaybı ve intihar fikirleri varlığında SSRI (seçici serotonin geri alım inhibitörleri) grubu antidepresanlar ve anksiyolitik ilaçlar; duygu durum bozukluğu için karbamazepin veya valproik asit kullanılabilir. Şüphecilik fikirleri, görsel-işitsel halüsinasyon ve kore nöroleptik tedavisini gerektirir. Ancak haloperidol ve klorpromazin gibi klasik nöroleptiklerin yıllar boyu kullanımına bağlı olarak gelişebilen ağız ve çenede belirgin istemsiz hareketler, ağırlı olabilen kasılmalar ve parkinsonizm tablosu nedeniyle atipik nöroleptiklerin kullanılması önerilmektedir.^[22]

Lipe ve Bird^[23] yaptıkları çalışmada HH semptomları geç dönemde ortaya çıkan (60-79

yaş), tanısı genetik inceleme ile konulan 34 hastayı incelemiştir. İlk başlayan semptomun sıklıkla hafif motor semptomlar (kore, koordinasyon güçlüğü, el yazısında bozulma, ses değişikliği), kognitif bozukluk ve psikiyatrik hastalık olduğu gösterilmiştir. İlave olarak bazı hastaların başlangıçta Alzheimer hastalığı, PH veya şizofreni tanısı aldığı tespit edilmiştir. Literatürde ayrıca yanlışlıkla normal basınçlı hidrosefali tanısı ile takip edilmiş olgular da bildirilmiştir.^[24,25] Huntington hastalığı hakkında bu nitelikleri bilmek hekimlere ayırıcı tanıda kolaylıklar sağlayacaktır.

Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan her levodopa dozunun etkisinin zamanla giderek azalması nedeniyle hastalar daha sık ilaç alırlar ve bu dönemde diskinezi olarak tanımlanan istemsiz, kore benzeri hareketler sergilerler. Hastamızın görünümü gittiği hekime ilk anda böyle bir tablo çağrıştırmış olabilir. Hekimler arasında levodopa diskinezileri konusundaki farkındalık, kore konusundakinden daha yüksek olabilir. Bütün bu özelliklerden dolayı hastamızın doğru tanısının gözden kaçmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Huntington hastalığı nöropsikiyatrik özellik gösteren bir hastalık olduğundan hekim tanıda güçlüklerle karşılaşabilir. Hareket bozukluğu tanısı ile takip edilen hastaların kullandıkları tedaviden gördükleri yarar özellikle sorgulanmalı, öz geçmiş ve soy geçmiş özellikleri geniş biçimde sorgulanmalı ve ayırıcı tanı dikkatle yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Apaydın H, Hanağası H. Kore ve hemiballismus: fenomenoloji ve tedavi. *Parkinson Hast Hareket Boz Der* 2007;10:62-71.
2. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C. *Neurology in clinical practice*. 4th ed. Philadelphia. Butterworth Heinemann; 2004.
3. Benelli RM, Hofmann PA. Review of the treatment options for Huntington's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:767-76.
4. Penney JB Jr, Young AB, Shoulson I, Starosta-Rubenstein S, Snodgrass SR, Sanchez-Ramos J, et al. Huntington's disease in Venezuela: 7 years of follow-up on symptomatic and asymptomatic individuals. *Mov Disord* 1990;5:93-9.
5. Ersoy N, Basak AN. Huntington hastalığının moleküler biyolojisi. *Türk Nöroloji Dergisi* 2005;1:127-44.
6. Ho LW, Carmichael J, Swartz J, Wytttenbach A, Rankin J, Rubinsztein DC. The molecular biology of Huntington's disease. *Psychol Med* 2001;31:3-14.
7. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 1993;72:971-83.
8. Gusella JF, MacDonald ME. Huntington's disease. *Semin Cell Biol* 1995;6:21-8.
9. Di Maio L, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *J Med Genet* 1993;30:289-92.
10. Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kiebertz K, et al. Rate of functional decline in Huntington's disease. *Huntington Study Group. Neurology* 2000;54:452-8.
11. Kent A. Huntington's disease. *Nurs Stand* 2004;18:45-51.
12. Kassubek J, Bernhard Landwehrmeyer G, Ecker D, Juengling FD, Mucche R, Schuller S, et al. Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study. *Neuroreport* 2004;15:363-5.
13. Kuwert T, Lange HW, Langen KJ, Herzog H, Aulich A, Feinendegen LE. Cortical and subcortical glucose consumption measured by PET in patients with Huntington's disease. *Brain* 1990;113:1405-23.
14. Andrews TC, Brooks DJ. Advances in the understanding of early Huntington's disease using the functional imaging techniques of PET and SPET. *Mol Med Today* 1998;4:532-9.
15. Berent S, Giordani B, Lehtinen S, Markel D, Penney JB, Buchtel HA, et al. Positron emission tomographic scan investigations of Huntington's disease: cerebral metabolic correlates of cognitive function. *Ann Neurol* 1988;23:541-6.
16. Antonini A, Leenders KL, Spiegel R, Meier D, Vontobel P, Weigell-Weber M, et al. Striatal glucose metabolism and dopamine D2 receptor binding in asymptomatic gene carriers and patients with Huntington's disease. *Brain* 1996;119:2085-95.
17. Feigin A, Leenders KL, Moeller JR, Missimer J, Kuenig G, Spetsieris P, et al. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *J Nucl Med* 2001;42:1591-5.
18. Reddy PH, Williams M, Tagle DA. Recent advances in understanding the pathogenesis

- of Huntington's disease. *Trends Neurosci* 1999;22:248-55.
19. Andrews TC, Weeks RA, Turjanski N, Gunn RN, Watkins LH, Sahakian B, et al. Huntington's disease progression. PET and clinical observations. *Brain* 1999;122:2353-63.
 20. Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:369-84.
 21. Albin RL, Reiner A, Anderson KD, Penney JB, Young AB. Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann Neurol* 1990;27:357-65.
 22. Shoulson I. Huntington disease: functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs. *Neurology* 1981;31:1333-5.
 23. Lipe H, Bird T. Late onset Huntington Disease: clinical and genetic characteristics of 34 cases. *J Neurol Sci* 2009;276:159-62.
 24. McCusker E. Commentary: Huntington disease in a nonagenarian mistakenly diagnosed as normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2010;17:1068.
 25. Dennhardt J, LeDoux MS. Huntington disease in a nonagenarian mistakenly diagnosed as normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2010;17:1066-7.