

Nadir görülen bir geç distoni nedeni: erişkin başlangıçlı metakromatik lökodistrofi (olgu sunumu)

Deniz Selçuki (*), Ebru Ergin Bakar (**), Nursen Kömürcülü (***)

ÖZET

Metakromatik lökodistrofi aril sülfataz A eksikliği ile karakterize, serebral beyaz cevherde yaygın simetrik demiyelinizasyonla seyreden ve otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Otuz sekiz yaşında erkek hasta 8 yıl önce başlayan jeneralize tonik klonik nöbet geçirme, eş zamanlı başlayan tüm vücutta yaygın istemsiz kasılma şikayetleri ile başvurdu. Son 3-4 aydır yürümesinde dengesizlik, konuşmasında bozulma şikayetinin eklenmiş olduğu öğrenilen hastada jeneralize distoni tespit edildi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde T2 ağırlıklı aksiyal ve koronal kesitlerde subkortikal, periventriküler, homojen yaygın hiperintens lezyonlar saptandı. Bu bulgularla metakromatik lökodistrofi tanısı kondu. Erişkin çağda başlayan metakromatik lökodistrofi, nöbet geçirme ve kişilik değişiklikleri ile kendini gösterebilir. Bu yazıda metakromatik lökodistrofi tanısı, klinik görünümleri ve tedavi seçenekleriyle ilgili olarak bir literatür gözden geçirmesi yaparak, metabolik hastalıklar içinde yer alan metakromatik lökodistrofinin erişkin başlangıçlı distonilerde görülebileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler : *Distoni, epilepsi, metakromatik lökodistrofi*

Summary

A rare cause of late dystonia: metachromatic leukodystrophy with adulthood onset (case report)

Metachromatic leukodystrophy is an autosomal recessively inherited disease, which is characterized by deficiency of arylsulfatase A enzyme and diffuse symmetrical demyelination in cerebral white matter. A 38-year-old male patient admitted with the complaints of generalized tonic clonic seizures and common involuntary contractions in the whole body, which both had started 8 years ago. Generalized dystonia was detected in the patient in whom walking and speech disturbances additionally began 3-4 months ago. Diffuse subcortical, periventricular homogenous hyperintense lesions were detected in T2-weighted axial and coronal scans in cranial magnetic resonance imaging. The diagnosis of metachromatic leukodystrophy was established with all these findings. Metachromatic leukodystrophy with adulthood onset may present with seizures and changes in personality. We would like to emphasize that metachromatic leukodystrophy, one of the metabolic diseases, may be encountered as a cause of adulthood onset dystonia by making a literature review about the diagnosis, clinical presentation and treatment choices of the disease in this paper.

Key words : *Dystonia, epilepsy, metachromatic leukodystrophy*

Giriş

Metakromatik lökodistrofi (MLD), aril sülfataz A eksikliğinin yol açtığı, santral ve periferik sinir sisteminde galactosylceramide-3-O-sulfate (sülfatid) birikimiyle karakterize, bir lizozomal depo hastalığıdır. İlk kez 1910 yılında tanımlanmıştır. Santral ve periferik sinir sisteminde miyelin dejenerasyonu hastalığa neden olur. Sinir biyopsilerinin kristal viyole ve toluidine mavisi ile boyanmasıyla depolanan sülfatidler kahverengi veya kırmızı şeklinde renk değiştirir (metakromazi) ve hastalık adını bu renk değişiminden almıştır (1).

Hastalığın yaşam boyu 3 ayrı görülme evresi vardır: Geç infantil dönem, juvenil dönem ve erişkin dönem. Otozomal resesif geçiş gösterir ve 22. kromozomda genin varlığı gösterilmiştir. Juvenil ve erişkin formlarında en sık karşılaşılan 2 mutasyon, P426-L ve I179-S mutasyonlarıdır (2). Klinik olarak P426-L homozigotu olan olgularda spastik paraparezi ve serebellar ataksinin neden olduğu progresif yürüme bozukluğu ağırlıklı olarak görülürken, I179-S mutasyonu olan olgularda ise sosyal disfonksiyon ve mental bozuklukların belirgin olduğu şizofreni benzeri klinik tablo gözlenmektedir (2). Erişkin başlangıçlı MLD, şizofreni benzeri klinik tablo dışında demans, nöbet geçirme, mental gerileme ve ekstrapiramidal bulgular ile de başlayabilir. Nörolojik bulgular daha genç başlangıçlı tiplere göre yavaş seyirlidir. Beşinci ve 6. dekadlara kadar yaşam uzayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yaygın subkortikal demiyelinizasyon gösterilir. Görsel (VEP), işitsel (BAEP) uyarılmış beyin sapı potansiyelleri ve somatosensöryel uyarılmış potansiyellerde (SSEP) anormal uzama, sinir iletimlerinde 30 m/sn'nin altına inme, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde protein miktarında artma görülebilir. Üriner inceleme veya sinir biyopsilerinde metakromatik granüllerin görülmesi tanıyı destekler, ancak kesin tanı lökosit veya fibroblastlarda enzim aktivitesinin ölçümüne dayanır (1,3). MLD, yeni te-

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

** Kocaeli Körfez Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği

*** Manisa Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Kliniği

Bu makale, 40.Ulusal Nöroloji Kongresinde (29 Eylül- 03 Ekim 2004, Antalya) poster bildirisi olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Ebru Ergin Bakar, Deniz Ana Üs Komutanlığı, Batı Lojmanları, Savaştepe B-4, Gölcük, Kocaeli

E-mail: ebrubakar@yahoo.com

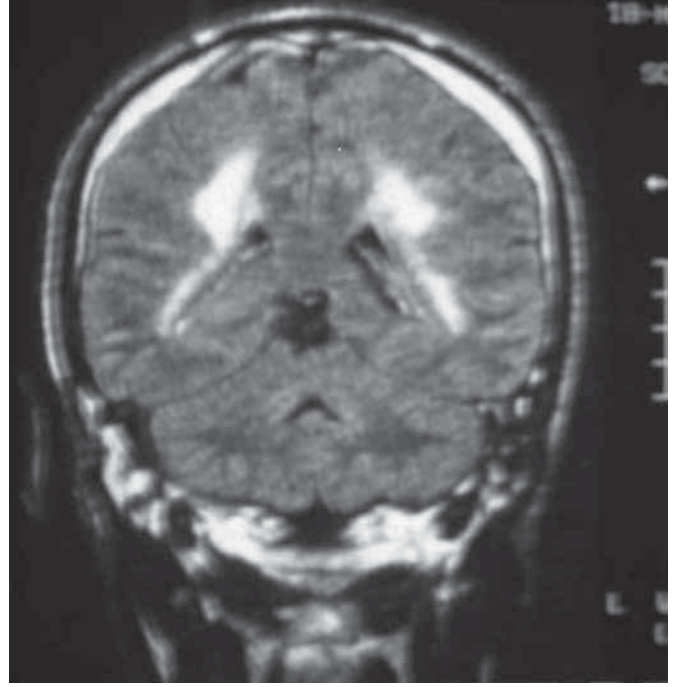
Makalenin geliş tarihi: 15.11.2007 • **Kabul tarihi:** 08.02.2008

davilerin acil olarak ihtiyaç duyulduğu bir depo hastalığıdır. Enzim, hücre ve gen tabanlı tedaviler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (4,5).

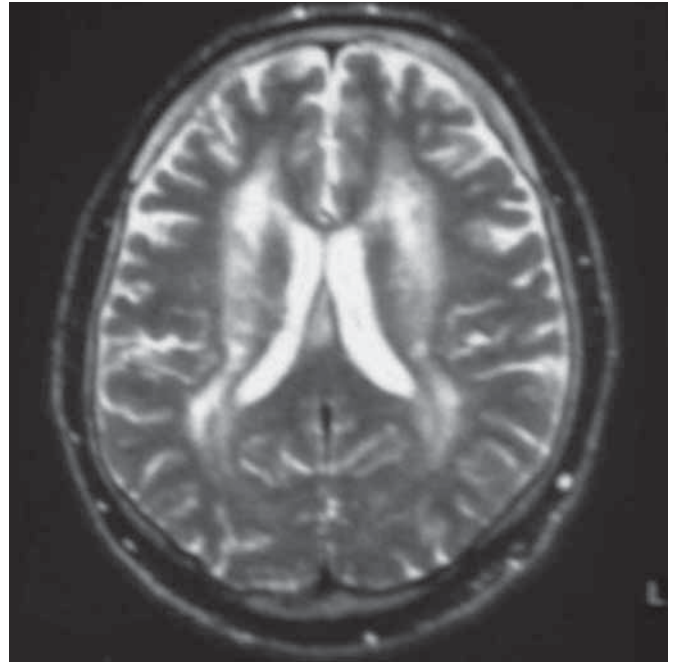
Bu olgu ile sunumu ile metabolik hastalıklar içinde yer alan MLD'nin erişkin başlangıçlı distoni nedenleri içinde görülebileceğini vurgulamak istedik.

Olgu Sunumu

Otuz sekiz yaşındaki, sağ elini kullanan erkek hasta, Nisan 2004'de jeneralize distoni ile kliniğimize başvurdu. Öyküde 8 yıldır, yılda 1-2 kez jeneralize tonik klonik konvülsiyon geçirme, ayda 2-3 kez elde, boyunda kıvrılma ve dönme tarzında istemsiz hareketlerin olduğu öğrenildi. Zamanla yürüyüşünde bozulmanın eklendiği, vücudun üst kısmında geriye doğru bakar gibi hareketlerin, ellerinde dönücü tarzda kasılmaların eşlik ettiği ve sıklığının giderek arttığı belirlendi. Öykü derinleştirildiğinde 3 ay öncesinde yine böyle bir kasılma sırasında merdivenden düştüğü ve ön dişlerinin kırıldığı öğrenildi. Şikayetlerinin son 1 aydır hemen hemen her gün, son 20 gündür ise yarım saatte bir, 15-20 dakikada bir olmaya başladığı, dilini dışarı çıkarma, ağızda kayma, kolunda ve bacağına atma, kendini yatakta hızla sağa sola döndürmelerin eklendiği, 2 ay önce başvurduğu hekim tarafından başlanan tiyoridazin ile yakınmalarının daha da arttığı öğrenildi. Öz geçmişinde her iki gözde geçirilmiş katarakt operasyonu öyküsü mevcuttu. Soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücudunda özellikle eklem yerlerinde, kollarında, bacaklarında ekimozları vardı. Nörolojik muayenesinde apatik görünümlü ve konuşması dizartrik idi. Yürüyüşü distonik ve ataksik idi. Demans testlerinden standardize mini mental test (SMMT): 24/30, "blessed": 14/28, klinik demans evreleme ölçeği (CDR): 0.5 olarak değerlendirildi. Derin tendon refleksleri 4 yanlı canlı idi ve karın cildi refleksleri bilateral alınamadı. Hastada yaygın distoni saptandı. Rutin kan tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Odiyometri normal, elektroensefalogramı normal, VEP sağda sınırda normal, solda normal, SEP altta uzamış ve elektromiyografide üst ekstremitelerde bilateral duysal aksiyon potansiyel amplitüdüleri küçülmüş olarak değerlendirildi. BOS tetkikinde ılımlı protein yüksekliği dışında patoloji saptanmadı. Kraniyal MRG'de T2 ağırlıklı aksiyal ve koronal kesitlerde; subkortikal, periventriküler, homojen yaygın hiperintens lezyonlar tespit edildi (Şekil 1,2). Kontrast tutulumu gözlenmedi. Yapılan sural sinir biyopsisinde, kristal violet ve toluidin blue ile "frozen" kesitlerinde metakromatik madde birikimi saptanmadı. Ancak sülfatid birikiminin erken çocukluk evresinde oluşabileceği dikkate alındığında, bu tanıyı dışlamadı.



Şekil 1. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme T2 ağırlıklı koronal kesitte subkortikal, periventriküler, homojen yaygın hiperintens lezyonlar



Şekil 2. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme T2 ağırlıklı aksiyal kesitte subkortikal, periventriküler, homojen yaygın hiperintens lezyonlar

Hastanın dış merkezde bakılan aril sülfataz A düzeyi 22 U (referans aralık: 55-80) azalmış olarak saptandı ve tanıyı destekledi. Haloperidol ile semptomlarına yönelik tedavi düzenlendi. İstemsiz hareketlerde belirgin düzelme gözlemlendi ve hasta semptomatik tedaviden fayda gördü.

Olguda nörolojik belirti ve bulguları, görüntüleme yöntemleri, kan arilsülfataz A düzeyi ile metakromatik lökodistrofi tanısı kondu.

Tartışma

MLD lizozomal depo hastalıklarının büyük bir grubunu oluşturur. İlerleyici, kalıtsal ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşam boyu 3 ayrı görülme evresi vardır: geç infantil dönem, juvenil (erken-geç) dönem ve erişkin dönem. On altı yaşın üzerinde görülmesi erişkin başlangıç olarak tanımlanır ve diğer tiplerine göre daha nadir görülür. Olgularda kişilik değişimleri, davranış değişiklikleri, demans, şizofreni benzeri bozukluklar, çalışma başarısında azalma, dürtüsellik ve dikkat bozukluğu en sık görülen klinik tablolardır. Tipik psikotik belirtiler işitsel varsanımlar, karmaşık sanrılar, düşünce parçalanması, uygunsuz duygulanım, garip davranışlar ve katatonik postür şeklindedir (6). Erişkin yaş grubunda, MLD'nin presenil demans ve psikotik bozukluklardan ayırıcı tanısının yapılması önem taşır. Bizim olgumuzda psikotik semptomlar bulunmamaktaydı ve psikiyatri konsültasyonu sonrası da psikoz saptanmadı.

Epileptik nöbet geçirme, MLD'de infantil ve juvenil formlarında ağırlıklı olmak üzere, yaygın olarak görülür. Özellikle juvenil başlangıçlı MLD'lerde hastalığın herhangi bir döneminde tekrarlayan nöbetler görülebilir. Geç infantil başlangıçlı hastalarda ise jeneralize nöbetler daha yaygındır (7). Erişkin başlangıçlı tipinde daha nadirdir. Nöbet ile başlama sıklığı %2.2 olarak verilirken, hastalığın seyrinde bu oran %22.7 olarak tanımlanmıştır (1,8). Bostantjopoulou ve ark. epileptik nöbet ile başlayan geç başlangıçlı iki MLD olgusu tanımlamışlardır (9). Bizim olgumuzun da ilk yakınmalarından biri tekrarlayan jeneralize nöbetler geçirmesiydi.

MLD'de sinir iletimlerinde yavaşlama sıklıkla geç infantil ve erken juvenil tiplerinde görülmektedir (10). Cameron ve ark. sinir iletimlerinde yavaşlama görülen 9 çocuk tanımlamışlardır. Bizim olgumuzda da üst ekstremitelerde bilateral duysal aksiyon potansiyel amplitüdleri azalmış olarak değerlendirilmiştir.

Erişkin MLD'li olgular ilk anda demans kliniği ile karşımıza çıkabilmektedir. Baumann ve ark. erişkin olgulardaki mental değişiklik ve demans kliniğinin psikiyatrist ve nörologlara sıklıkla ilk başvuru nedeni olduğunu vurgulamışlardır (3). Kozian ve ark. da yalnızca frontotemporal demans kliniği gösteren ve periferik sinir sistemine ait başka bulgunun gözlenmediği 39 yaşında MLD'li bir bayan olgu tanımlamışlardır (11). Olgumuzun yakınları tarafından tanımlanan unutkanlık yakınması yoktu, ancak SMMT alt sınırda (24/30) olarak değerlendirildi. Yapılan demans test-

lerinde, ılımlı kognitif yitim ("Blessed": 14/28, CDR: 0.5) saptandı.

MLD'li olguların nadir bir başlangıç şekli de distonilerdir. Sıklıkla çocuklarda görülür. Yatziv ve Russell, başlangıçlı distoni, dizartri, boyunda torsiyon spazmı olan MLD'li 3 kardeş bildirmişlerdir (12). Nordenbo ve Tonnesen mental retardasyon, distoni ve PSS bulgularıyla giden, ciddi düzeyde oro-fasiyal distonisi L-Dopa ile kontrol altına alınabilmiş olan 21 yaşında MLD varyantı bir bayan olguyu tanımlamışlardır (13). Bizim olgumuzda da; epilepsi kliniği ile yaklaşık aynı zamanda başlayan, yavaş seyirli, ancak bize başvurduğu sırada gün içinde yarım saatte bir tekrarlayan tüm vücutta yaygın distoniler mevcuttu. Bilindiği üzere distonilere yönelik spesifik bir tedavi prosedürü bulunmamaktadır, birçok farklı gruptan ilaç denenmiştir, ancak hiçbirinden dikkate değer bir cevap alınamamıştır (14). Klinisyenin kararına bağlı olarak farklı seçenekler denenebilir. Yaygın distoninin tedavisinde en iyi yol basamak tedavidir. Distoninin nedeni ortadan kaldırılamıyorsa levodopa, antikolinergik ilaçlar, baklofen, tetrabenazin, rezerpin ve her ne kadar antipsikotiklerden kaçınılsa da, diğer tedavilerden cevap alınamamışsa, atipik olanlar başta olmak üzere antipsikotikler kullanılabilir. Ek olarak; E vitamini, kalsiyum kanal blokerleri, prolaktin hormonu inhibitörleri, botulinum toksin A enjeksiyonu, elektrokonzülzif terapi ve talamotomi denenebilir (15). Biz de hastamıza semptomlarına yönelik olarak haloperidol tedavisi düzenledik. İstemsiz hareketlerinde akut dönemde belirgin düzelme gözlemlendi ve hasta semptomatik tedaviden fayda gördü.

MLD'li olgularda MRG'de proton dansiteli ve T2 ağırlıklı sekanslarda beyaz cevherde yaygın yüksek sinyal anormallikleri görülür. Bu anormallikler; özellikle anteriyör bölgede ve asimetric olabilir veya kortikal atrofi ile birlikte yaygın tutulum görülebilmektedir (16,17). Olgumuzun görüntülemesinde de bilateral beyaz cevherdeki simetric tutulum bildirilenler ile benzer yerleşimdedir (Şekil 1,2).

MLD'li olgularda kesin tanı için arilsülfataz A düzeyi bakılması gerekmektedir. Olgunun dış merkezde yapılan tetkikinde arilsülfataz A düzeyi düşük olarak bulundu.

Sonuç olarak, olgumuza nörolojik muayene, kan arilsülfataz A düzeyindeki düşüklük ve görüntüleme yöntemleriyle metakromatik lökodistrofi tanısını koyduk. Bu olgu çerçevesinde MLD tanısı, klinik görünümü ve tedavi seçenekleriyle ilgili olarak bir literatür gözden geçirmesi yaparak metabolik hastalıklar içinde yer alan MLD'nin erişkin başlangıçlı distonilerde görülebileceğini vurgulamak istedik.

Kaynaklar

1. Bosch EP, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in Clinical Practice. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1661-1662, 1741-1742, 2076-2077.
2. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. Neurology 2006; 67: 859-863.
3. Baumann N, Masson M, Carreau V, Lefevre M, Herschkowitz N, Turpin JC. Adult forms of metachromatic leukodystrophy: clinical and biochemical approach. Dev Neurosci 1991; 13: 211-215.
4. Biffi A, Capotondo A, Fasano S, et al. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy reverses neurological damage and in deficits mice. J Clin Invest 2006; 116: 3070-3082.
5. Sevin C, Aubourg P, Cartier N. Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 175-183.
6. Tufan AE. Arilsülfataz A eksikliğinin psikiyatrik bulgularla ilişkisi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2004; 11: 31-39.
7. Balslev T, Cortez MA, Blaser SI, Haslam RH. Recurrent seizures in metachromatic leukodystrophy. Pediatr Neurol 1997; 17: 150-154.
8. Cameron CL, Kang PB, Burns TM, Darras BT, Jones HR. Multifocal slowing of nerve conduction in metachromatic leukodystrophy. Muscle Nerve 2004; 29: 531-536.
9. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Michelakaki H, Kazis A. Seizures as a presenting feature of late onset metachromatic leukodystrophy. Acta Neurol Scand 2000; 102: 192-195.
10. Estrov Y, Scaglia F, Bodamer OA. Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. J Inherit Metab Dis 2000; 23: 2-6.
11. Kozian R, Sieber N, Thiergart S. Frontotemporal dementia in metachromatic leukodystrophy. Fortschr Neurol Psychiatr 2007; 75: 549-551.
12. Yatziv S, Russell A. An unusual form of metachromatic leukodystrophy in three sibilings. Clin Genet 1981; 19: 222-227.
13. Nordenbo AM, Tonnesen T. A variant form of metachromatic leukodystrophy in a patient suffering from another congenital degenerative neurological disease. Acta Neurol Scand 1985; 71: 31-36.
14. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Türkçe çevirisi. Murat Emre (çeviri ed). 8nci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 68.
15. Özdemir C, Eryılmaz M. Geç distoni, geç diskinezi ve tedavi yaklaşımları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9: 152-158.
16. Faerber E, Melvin J, Smergel E. MRI appearances of metachromatic leukodystrophy. Pediatr Radiol 1999; 29: 669-672.
17. Tekşam M, Casey SO, Michel E, Truwit CL. İskemik olmayan lezyonlarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002; 8: 31-37.