

Kortikobazal Dejenerasyon: Olgu Sunumu ve Gözden Geçirme

Doç. Dr. Hatice MAVİOĞLU*

Kortikobazal dejenerasyon (KBD), serebral korteks ve bazal gangliyon tutuluşuna ait klinik bulgularla seyreden dejeneratif bir hastalıktır. İlk kez 1967'de tanımlanmış (Rebeiz ve ark. 1967) ve 1980'li yılların ikinci yarısına kadar da başka olgu yayınlanmamıştır. Bindokuzyüzseksen sonlarında Gibb ve arkadaşları (1989) ve Riley ve arkadaşları (1990) tarafından patolojik olarak da tanısı desteklenmiş 5 olgu bildirilmiştir. Sonra daha büyük sayılı seriler (Rinne ve ark. 1994) ve alışılmamış klinik tablolar gösteren olgular (Bergeron ve ark. 1996) yayınlanmıştır. KBD, sık görülen bir hastalık değildir, ancak son yıllarda artan frekanslarda tanılanmaktadır. En sık karşılaşılan klinik form asimetrik yerleşimli parkinsonizm, ekstremitte distonisi ve apraksidir.

Bu yazıda klasik tablodan farklı klinik tablo ile başvuran bir kortikobazal dejenerasyon tanılı olgu sunulacak ve nadir görülen bu hastalık gözden geçirilecektir.

OLGU

50 yaşında, ilkokul mezunu, çiftçi, erkek hasta polikliniğimize 2001 Ocak ayında başvurdu. İlk başvuru yakınması 6 aydan beri var olan unutkanlık yakınmasıydı. Özellikle yakın zamana ait bilgi-

leri unuttuğu, unutkanlığın günlük yaşam aktivitesini aksattığı, tek başına alışverişe gidemediği, parayı nereye harcadığını unuttuğu, televizyon seyretmediği ve evin odalarını karıştırdığı öyküsü veriliyordu. Anamnez derinleştirildiğinde bir yıldan beri aşırı sinirliliğinin olduğu ve zaman zaman saldırganlaştığı öğrenildi. Son üç aydır da sağ kolda birkaç saniye süren istem dışı kasılma tanımıyorlardı. Bu yakınmalarla gittiği hekim tarafından demans tanısı konulup Rivastigmin ve Pirasetam başlanmıştı, ancak ilaçlar düzenli kullanılmamıştı ve yarar bildirilmiyordu. Bize başvurudan üç ay önce mitral darlık nedeni ile bir operasyon geçirmişti. Özgeçmişinde başka bir özellik ve ailede demans öyküsü yoktu.

Hastanın nörolojik bakısında konuşma miktarında belirgin azalma ve kelime bulma gücü gözlemlendi. Yer, zaman ve kişi oryantasyonu bozuktu, ancak işbirliği iyiydi. Piramidal, ekstrapiramidal, serebellar bulgu saptanmadı. Sağ omuz biraz geride duruyordu. Hasta yakınının tanımladığı sağ koldaki istem dışı kasılma bakı sırasında hiç gözlenmedi. Türk toplumuna uyarlanmış Standardize Mini Mental Test (SMMT) (Güngen ve ark. 2002) skoru 16/30 bulundu. Bu testteki oryantasyon 3/10, kayıt belleği 3/3, dikkat 0/5, yakın bellek 2/3, lisan 8/9 olarak saptandı. Kısa Oryantasyon-Bellek-Konsantrasyon Testi (Katzman ve ark. 1983), 23/28 (en kötü skor 28); Modifiye Günlük Yaşam

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, MANİSA

Aktiviteleri Ölçeği, 5/16 (en kötü skor 16); Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği Skoru, 12/14 (en kötü 14); Fiziksel Özbakım Ölçeği Skoru, 12/30 (en kötü 30-en iyi 6); Klinik Demans Evreleme Ölçeği (Hughes ve ark. 1982), 2/3; Global Bozulma Ölçeği (Reisberg ve ark. 1982), 4/7; Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Akdemir ve ark. 1996) skoru, 18/52 bulundu. Hastanın tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri, B₁₂ vitamini, folik asit, elektrolitleri, hemogram, sifiliz testleri, elektroensefalografi (EEG) normaldi. Açlık kan şekeri yüksek bulundu ve endokrinoloji tarafından diabetes mellitus tanısı konularak tedavi başlandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sol paryetal lobda daha belirgin olmak üzere yaygın atrofi, birkaç milimetrik iskemik gliyotik alan gözlemlendi. Hastaya DSM-IV'e (1994) göre demans tanısı konuldu. NINCDS-ADRDA'ya (McKhann ve ark. 1984) göre de mümkün (possible) Alzheimer hastalığı (AH) düşünülerek Rivastigmin başlandı ve klinik takibe alındı. Üç ay sonra görüldüğünde asetilkolin esterase inhibitöründen saldırganlık ve mekan dezoryantasyonu belirtileri yönünden yarar gördüğü ifade edildi. Ancak diğer yakınmalara sağ elde güçsüzlük yakınması eklenmişti. Bakıda kas gücü normal bulundu. Anamnez derinleştirildiğinde bunun beceriksizlik olduğu anlaşıldı ve bakıda da ideomotor apraksi saptandı. Ayrıca muayenede yürürken sağda belirgin olmak üzere her iki kolun assosiyat hareketinin hafif azalmış ve sağ kolu-omuzu geride tutma şeklinde distonik bir postürün var olduğu gözlemlendi. Amaçlı sorular sorulduğunda sağ elini yastıktan kaldıramama ve başka birinin eli gibi algılama tablosu tanımlandı (yabancı el sendromu?). Bu tablo ile tanı KBD yönünde değişti. Öyküden myoklonus ve fokal motor nöbet ayrımı yapılamayan sağ koldaki kasılmalara yönelik antiepileptik başlandı. Ancak hasta yararlanmadığı ve sonraki takipte bunun nöbetten çok myoklonik kasılma olduğu düşünüldüğü için ilaç üç ay sonra kesildi. Daha sonra da tarafımızdan myoklonus hiç gözlenmediği için buna yönelik bir tedavi eklenmedi.

Üç ay sonraki ikinci kontrolde sık düşmeler olduğu ve bunların yaralanmaya neden olduğu anamnezi alındı. Öykü tekrar ayrıntılı olarak sorgulandığında, düşmelerin hastalığın başından beri var olduğu ancak sıklığının gittikçe arttığı anlaşıldı. Nörolojik

bakıda da postural instabilite saptandı. Aynı dönemde uykusuzluk yakınmaları eklendi.

Daha sonraki 15 aylık takipte sırası ile yürürken sağ tarafını sürüme, ellerde ve başta paroksizmal titreme yakınması gelişti ve nörolojik bakıda önce sağda, sonra bilateral ılımlı paratoni ve dissinerji, ılımlı sağ hemiparezi, bradikinezi, ataksi, nukkal rijidite saptandı. Horizontal planda gözün sakkadik ve izleme konjuge göz hareketleri bozuldu. Ancak spontan göz hareketlerinde sorun yoktu ve optokinetik nistagmus elde ediliyordu. Bu, bakış apraksisi olarak değerlendirildi. Zamanla postural instabilite ve ataksi iyice arttı, zamanının çoğunu yatakta geçirmeye başladı ve mutizm gelişti. Psikometrik testler 2-12 ay aralarla tekrarlandı. İlk testten 21 ay sonra yapılan son testlerde SMMT skorunda ilkinde göre 2 puan kayıp vardı (14/30). Bu kayıp lisan fonksiyonlarının bozulmasından kaynaklanıyordu. Tekrarlama, okuduğunu anlama, yazma ve konstrüksiyon 0 puan almıştı. Bellek puanları hala iyiydi. Puandaki az düşüşe rağmen klinik olarak çok daha ileri düzeyde kötüleşme gözlemlendi. Bu dönemde, başlangıçtaki kısmi yarara rağmen daha sonra yararlanmanın kaybolması ve tanıda Alzheimer hastalığından uzaklaşılması nedeni ile asetilkolin esterase inhibitörü kesildi. L-Dopa, Pribedil, antidepresan, İndometasin, Pirasetam, ginkgo biloba gibi tedaviler eklendi. Ancak hiçbirine anlamlı yanıt gözlenmedi. Hasta Ekim 2002'den beri kontrole gelmedi, telefon ve adresinden ulaşılamadı. Son sekiz aylık seyri hakkında bilgi edinilemedi.

TARTIŞMA

KBD'nin temel klinik görüntüsü asimmetrik başlangıçlı ekstrapiramidal ve kortikal tutuluş bulgularıdır. En önemli özelliği asimmetrik başlaması ve son dönemlere kadar asimmetrik seyretmesidir. Geç dönemde diğer taraf da etkilenir. Ekstrapiramidal bulgu olarak parkinsonizm, ekstremitte distonisi, postüral instabilite olur. Postüral ya da aksiyon tremoru da görülebilir. Kortikal tutuluş olarak apraksi, kortikal duysal bozukluk, yabancı el sendromu sıktır. En sık karşılaşılan bu bulgular dışında refleks myoklonus, atetoz, orolingual diskinezi, frontal lob refleksleri, göz ve gözkapığı hareketlerinde bozukluk, dizartri, konuşma apraksisi, demans, hiperrefleksi, patolojik refleksi gibi diğer nörolojik bulgular da ortaya çıkabilir.

Genellikle en erken ortaya çıkan bulgular apraksi ve fokal distoni ise de sayılan bu bulgular farklı kombinasyonlarda ve farklı kronolojik sıralanma ile ortaya çıkabilirler. Bu nedenle klinik görüntü çok farklı şekillerde olabilir (Riley ve Lang 2000). Demans, dizatri, disfazi, kortikal traktüs bulguları genellikle KBD'nin geç dönemlerinde ortaya çıkan bulgulardır (Rinne ve ark. 1994). Erken bilişsel bozukluklar sol taraf ağırlıklı tutuluşu olanlarda ideomotor ve verbal apraksi, sağ paryetal yerleşim gösterenlerde görsel-uzaysal bozukluklar şeklindedir. Nöropsikiyatrik bulgular da görülebilir. En sık ve erken görülen psikiyatrik belirti şiddetli depresyondur (Miller 2002).

KBD, altıncı dekad ya da sonrasında ortaya çıkan bir hastalıktır. Ancak prevalansı Lewy cismi tipi demans ve AH gibi yaş arttıkça artmaz. 60 yaş civarında pik yapar. Kadın/erkek oranı eşittir (Miller 2002).

Etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Ancak nörodejeneratif taupatiler grubundan bir hastalıktır. Frontotemporal demans (FTD) ve progresif supranükleer palside (PSP) olduğu gibi tau patolojisi varken amiloid patolojisi genellikle yoktur. Normalde taunun kısa (3R) ve uzun (4R) şekli vardır ve bunlar arasında bir denge vardır. Taunun intronlarındaki mutasyon bu izoformlardan birinin birikimine neden olur. KBD ve PSP'de taunun uzun tipini seçici olarak etkileyen nöronal inklüzyon cisimleri görülür. Genetik olarak PSP ve KBD'nin AO alleli ile bağlantılı olduğu görülmektedir (Miller 2002).

Patolojide makroskopik olarak serebral atrofi vardır. En belirgin medyal fontal ve paryetal lobdadır. Atrofi genellikle asimetrik ve klinik bulguların karşı tarafındadır. Substansiya nigranın depigmentasyonu diğer temel patolojik bulgudur. Mikroskopik olarak atrofik bölgelerde nöron kaybı, gliyozis, vakuolasyon ve özellikle 3. ve 5. katlarda bulunan canlı nöronlarda akromazi ve fosforile nörofilament epitoplarına karşı immunoreaktivite vardır. Anormal tau içeren astrositik plaklar görülür (Riley ve Lang 2000). Globoid astrositler PSP için tipik kabul edilirken, astrositik plaklar KBD için patognomiktir (Miller 2002). Substansiya nigra da nöronal kayıp, pigmentasyon yetmezliği, gliyozis vardır. Ayrıca subtalamik nükleus, nükleus ruber, lateral talamik nükleuslar, globus pallidusta

da dejeneratif değişiklikler vardır. Eğer bu patolojiler anterior kortikal ağırlıklı yerleşmişse, klinik görüntü FTD, dominant hemisfer laterale yerleşmişse primer progressif afazi kliniğine benzer (Riley ve Lang 2000).

BBT ve MRG, genellikle kliniğin karşı tarafında belirgin asimetrik atrofi gösterir. Pozitron emisyon tomografide yine asimetrik olarak kortikal metabolizmada azalma görülür (Riley ve Lang 2000). Bunun özellikle primer sensorimotor bölge ve/veya bazal gangliyonlarda olduğu ileri sürülmektedir (Ishii 2002). Ancak bu tetkikler bazı hastalarda normaldir ve spesifik değildir. EEG ve uyarılmış potansiyeller de genellikle normaldir (Riley ve Lang 2000).

Genellikle yavaş başlayıp progresif seyreden bir hastalık olmakla birlikte bazen hızlı başlangıç ve seyir olabilir ve bu nedenle Creutzfeldt-Jakob hastalığı ile karışabilir (Miller 2002). Tedavisi yoktur. Dopaminerjik ve antikolinergik tedavi kullananlar vardır, ancak anlamlı yanıt bildirilmemiştir. Klonezapam myoklonuslara yardımcı olabilir. Antidepresan gerekebilir (Riley ve Lang 2000, Miller 2002).

Sunulan olgu, agresyon ile başlayıp günlük yaşam aktivitelerini bozan unutkanlık, ilgilerde azalma, mekan dezoryantasyonu, sağ kolda paroksizmal titreme (myokloni?, tremor?, nöbet?) şeklinde gelişen bir klinik tablo ile başvurdu. Süreç bir buçuk yıllık bir dönemi kapsıyordu. Başlangıç yaşı 48-49 gibi erken sayılabilecek bir yaştı. NINCDS-ADRDA kriterlerine göre mümkün AH'ye uyuyordu. Başlangıç yaşının erken olması, davranışsal problemlerin bellek bozukluğundan önce başlaması ve göreceli olarak hızlı seyir AH için tipik olmayan özellikleri oluşturuyordu. Bellek bozukluğu yakınması ön planda olduğu halde yapılabilen psikometrik testlerde dikkat ve oryantasyon bozukluğu daha belirgindi. Belleğe ve yürütücü fonksiyonlara yönelik daha detaylı psikometrik testler yapılamadı. Klinik olarak KBD tanısı almış hastalarda hastalığın erken dönemlerinde şiddetli kognitif yıkım ve davranış bozukluklarının görülmesi nadirdir ve olguların ancak %30'unda hastalığın geç döneminde bazen şiddetli olabilen yüksek mental fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir (Rinne ve ark. 1994). KBD ile ilgili nöropsikolojik çalışma azdır. Bir çalışmada KBD'li hastaların anlık

ve yakın belleklerinin erken evre AH hastalarına göre çok daha iyi olduğu; buna karşılık praksi, motor programlamada AH olanların daha iyi olduğu bildirilmiştir (Massman ve ark. 1996). Bunlardan farklı olarak, Bergeron ve arkadaşları (1996), hastalık başlangıcında şiddetli demans gelişen 2 atipik hasta bildirmişlerdir. Bu hastalarda hastalığın klasik bulguları en az beş yıl sonra gelişmiştir. Bu olgular patolojik olarak KBD tanısı kesinleştirilen olgulardır. İki olguda da patolojik olarak tutulumun ağırlıklı anterior frontal lob, amigdala, hipokampus ve entorinal kortekste olduğu saptanmıştır. Halbuki KBD'de tipik tutulum medyal frontal ve paryetal bölgelerdedir. Olgumuzda aile tarafından bellek bozukluğu çok vurgulanmakla birlikte psikometrik testlerin bellek alt testlerindeki bozulma daha geri plandaydı. Olasılıkla hasta yakınlarının bellek bozukluğu olarak değerlendirdikleri tablo bellek bozukluğundan daha çok yürütücü fonksiyonlardaki bozukluğa bağlıydı. Agresyon, ilgilerde azalma, yürütücü fonksiyonlarda bozulma, konuşma miktarında azalma şeklindeki başlangıç tablosu göz önünde bulundurulduğunda bu hastada tanı olarak öncelikli FTD veya frontal tip kognitif etkilenme yapan PSP düşünülebilirdi. Ancak FTD'de asimmetrik apraksi, postural instabilite, okulomotor bozukluklar alışılmış klinik bulgular değildir (Gilroy 2000). Ancak klinik olarak frontotemporal demans tanısı almış 50 hastanın 4'ünde KBD ile uyumlu patolojik bulguların saptandığı bildirilmiştir (Cooper ve ark. 1995). Bu

olguda, erken dönemde postural insitabilitenin ve daha sonra nukkal rijiditenin ortaya çıkması da PSP tanısı lehine değerlendirilebilecek bulgulardır. Ancak PSP'nin klasik bulguları içinde asimmetrik başlangıç ve belirgin apraksi yoktur ve okülomotor bozukluklar vertikal bakışlardadır (Gilroy 2000). Pillon ve arkadaşları (1995) KBD'li hastalarda PSP'ye benzer şekilde yürütücü fonksiyon bozukluğu ve motor defisitler bildirmiştir. Yukarıda bahsedildiği gibi KBD, PSP ve FTD ortak etiyopatogeneze sahiptir. Bu nedenle klinik görüntüler arasında birbirine geçişler beklenebilir.

Olgumuzda tanımlanan, olasılıkla myoklonus olarak değerlendirdiğimiz asimmetrik paroksizmal kol kasılması da KBD ile uyumludur. Stimulusa duyarlı myoklonus KBD'nin kliniğinde iyi tanımlanmış bir bulgudur (Thompson ve ark. 1994). Tipik olarak üst ekstremitelerde bulunur ve elektrofizyolojik bulgular olasılıkla korteksten kaynaklandığını göstermektedir.

Başlangıç yaşı, belirti ve bulgular, seyir, klasik bilgiler ve literatür eşliğinde değerlendirildiğinde bu olguda klinik tanı olarak KBD düşünülmüştür. Doğaldır ki kesin tanı ancak patolojik olarak konulabilir. Demans, hareket bozuklukları ve diğer bulgularla giden dejeneratif hastalıklar ile ilgili klinik ve patolojik veriler arttıkça yelpaze genişlemekte, yelpaze içinde bulunan hastalıklar arasında geçişler görülmekte ve kavramlar değişmektedir. Bu nedenle bu olgu sunulmuş ve KBD tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nin (HDDÖ) geçerliği ve güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi*, 4:251-259.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. Baskı (DSM-IV), Washington, DC, American Psychiatric Association, s.143-146.
- Bergeron C, Pollanen MS, Weyer L ve ark. (1996) Unusual clinical presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Ann Neurol*, 40:893-900.
- Cooper PN, Jackson M, Lennox G ve ark. (1995) Ubiquitin, and B crystalline immunohistochemistry define the principal causes of degenerative frontotemporal dementia. *Arch Neurol*, 52:1011-1015.
- Gilroy J (2000) *Basic Neurology*. 3. Baskı, McGraw-Hill, s.343-392.
- Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark. (2002) Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13:273-281.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL ve ark. (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140:566-572.
- Ishii K (2002) Clinical application of positron emission tomography for diagnosis of dementia. *Ann Nucl Med*, 16:515-525.
- Katzman R, Brown T, Fuld P ve ark. (1983) Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 140:734-739.
- Massman PJ, Kreiter KT, Jankovic J ve ark. (1996) Neuropsychological functioning in cortical-basal ganglionic degeneration: differentiation from Alzheimer's disease. *Neurology*, 46:720-726.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA

Work group under the auspices of department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34:939-944.

Miller BL (2002) Demansın ayırıcı tanısı. *Demans Dergisi*, 2:75-79.

Pillon B, Blin J, Vidailhet M ve ark. (1995) The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology*, 45:1477-1483.

Rebeiz J, Kolodny E, Richardson E (1967) Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder in late adult life. *Trans Am Neurol Assoc*, 92:23-26.

Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ ve ark. (1982) The global deterioration scale (GDS) for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139:1136-1139.

Riley DE, Lang AE (2000) Movement disorders, *Neurology in Clinical Practice. The neurological disorders*, 3. Baskı, WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel ve ark. (Ed), USA, Butterworth-Heinemann Press, s.1889-1930.

Riley DE, Lang AE, Lewis A ve ark. (1990) Cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurology*, 40:1203-1212.

Rinne JO, Lee MS, Thompson PD ve ark. (1994) Corticobasal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brain*, 117:1183-1196.

Thompson P, Day B, Rothwell J ve ark. (1994) The myoclonus in corticobasal degeneration. Evidence for two forms of cortical reflex myoclonus. *Brain*, 117:1197-1207.

III. Ulusal Serebrovasküler Hastalıklar Kongresi

28 Nisan - 01 Mayıs 2004
Sheraton Hotel Çeşme, İzmir

Organizasyon:

Yöre Turizm
Tel: 0222 220 53 23
e-mail: kongre2@yoretur.com

TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERNEĞİ