Alzheimer Hastalığı Altıtipi Olarak Kortikobazal Sendrom: Olgu Sunumu

Corticobasal Syndrome as Alzheimer's Disease Subtype: A Case Report

Türkçe Kısa Başlık: Alzheimer Hastalığı altıtipi olarak Kortikobazal Sendrom

İngilizce Kısa Başlık: Corticobasal Syndrome as Alzheimer's Disease subtype

Faruk Uğur Doğan, Bedia Samancı, Basar Bilgic, Haşmet Ayhan Hanağası, Hakan Gürvit
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Sorumlu Yazar Bilgileri

Asistan Faruk Uğur Doğan

farukugurdogan@hotmail.com

0212 414 20 00- 31291

<https://orcid.org/0000-0002-8088-0006>

18.12.2020

10.01.2022

Giriş

Tipik Alzheimer hastalığı (AH), merkezini progresif amnestik bozukluğun oluşturduğu, diğer kognitif fonksiyonlardaki bozulma ve kişilik değişikliğinin sıklıkla sonradan eklendiği, kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Bununla birlikte, etkilenen beyin alanlarına bağlı olarak diğer fokal kortikal demans sendromlarının çeşitli amnestik olmayan klinik profilleri ile atipik olarak ortaya çıkabilir. Ulusal Yaşlılık Enstitüsü – Alzheimer Derneği'nin (NIA-AA) 2011 yılında ve Uluslararası Çalışma Grubu -2'nin (IWG-2) 2014 yılında yayınladığı Alzheimer Hastalığı Tanı Kriterleri'nde tipik amnestik AH dışında, dil bozuklukları (logopenik varyant primer progresif afazi- lvPPA), vizyospasyal bozukluklar (posterior kortikal atrofi - PKA), davranışsal/yürütücü işlev bozuklukları (frontal varyant - fvAH) ve Down sendromu ile sunulan atipik AH grupları da kendilerine yer bulmuşlardır (1,2). Ancak klinik pratikte BOS biyobelirteçleri ve literatürde post-mortem incelemeler ile AH patolojisi taşıyabileceği gösterilen diğer bir klinik profil ise kortikobazal sendromdur (KBS) ve NIA-AA ve IWG-2 tanı kriterleri kapsamında atipik AH sunumları arasında yer almamaktadır (3).

KBS sinsi başlangıçlı, korteks ve ekstrapiramidal alanları tutan ve klinik olarak asimetrik ekstrapiramidal bulgular ile apraksi, yabancı el fenomeni, kortikal duyu kusuru, miyokloni gibi kortikal bulgular gösteren, sıklıkla 50-70 yaşları arasında ortaya çıkan, nispeten nadir bir sendromdur. Hastaların birçoğunda yürütücü bozukluk olarak da adlandırılan frontal tipte bir demans oluşur. En sık kortikobazal dejenerasyon (KBD) patolojisi görülen bu sendromda yapılan otopsi serilerinde ikinci sırada %23-50 arasında değişen oranlarda AH patolojisi olabileceği gösterilmiştir (3, 4). Dahası, Cambridge'den 34 olgulu bir atipik AH otopsi serisinde grubun %18'ini KBS oluştururken, fvAH sadece %6'sını oluşturmuştur (5). fvAH gibi çok daha nadir görülen atipik AH varyantları tanı kriterlerinde kendilerine yer bulurken, KBS'nin bir altıtipi olarak tanımlanmamış olması KBS

sunumunun AH korelatı olma ihtimalinin gözden kaçırılmasına ve yakın gelecekte erişilebilir olacak nedene yönelik tedavilerin bu hastalar için ihmal edilmesine neden olacaktır.

Bu olgu bildiriminde BOS biyobelirteçleri AH patolojisi ile uyumlu olan bir KBS olgusu bu sunum içinde hangi nüansların atipik AH'yi düşündürmesi gerektiği tartışılarak anlatılacaktır.

Olgu

Altmış bir yaşında sağ elini kullanan, ortaokul mezunu erkek hasta, altı sene önce konu ve soru tekrarı ile özel eşyalarını kaybetme şeklinde başlayan unutkanlık, iki sene önce eklenen yürüme ve hareketlerde yavaşlama, sağ elde istirahat halinde titreme, gece uykuda yataktan düşme, kelime bulmada güçlük, anlamada bozukluk yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinde selim prostat hiperplazisi dışında özellik yoktu. Anne ve babası kardeş torunlarıydı. Yetmişli yaşlarında AH tanısı alan annesinin dışında soygeçmişinde nörolojik hastalık öyküsü yoktu.

Nörolojik muayenesinde mekan ve zaman yönelimi kısıtlı olan hasta tutuk konuşuyordu ve tek basamaklı emirlerin bir kısmını yerine getirebiliyordu. Göz hareketlerinde vertikal ve horizontal sakkadları yavaştı. Sağ üst ekstremitede distal baskın parezi, sağda belirgin, üst ve altta eşit iki yanlı orta düzeyde bradikinezi, miyokloni, iki yanlı Babinski pozitifliği ve derin tendon reflekslerinde global artış saptandı. Myerson refleksi, çene refleksi, iki yanlı yakalama, palmomenta ve Hoffmann refleksleri pozitif. Desteksiz ve yavaş bir şekilde, antefleksiyon postürde, küçük adımlarla ve sağ kolunu daha az sallayarak yürüyordu.

Kortikal duyu muayenesinde iki-nokta ayrımı sağ işaret parmağında 15mm, solda 8 mm idi. Sağ eliyle yokladığı nesnelerde sıklıkla, sol eliyle yokladığında ise daha seyrek olarak astereognozik cevaplar verdi. Sağ üst ekstremitede daha belirgin olmak üzere her iki tarafta ideomotor apraksisi vardı. Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) skoru 11/30 idi. Mekan yöneliminden beş, zaman yöneliminden üç, kayıttan bir, dikkatten iki, hatırlamadan üç, cümle tekrardan bir, üç basamaklı emirden iki, yazma ve şekil kopyalamadan birer puan kaybetti.

Nöropsikolojik değerlendirmesinde kişisel ve aktüel bilgiler ile zaman ve mekan oryantasyonu bozuktu. Basit dikkat, çalışma belleği, zihinden adlandırma, semantik bilgi işleme ve dikkati sürdürme becerisi, planlama, kavramsallaştırma ve soyutlama becerileri, ventral ve dorsal yol işlevleri ile yapılandırma becerisi ileri düzeyde bozuktu. Simultanagnozi ve alkalkulisi vardı. Dil işlevlerinde konfontasyon adlandırmada düşük frekanslı kelimelerde anomi görüldü. Tek kelime anlama da çok hafif düzeyde bozuktu. Evet-hayır soruları için de anlama korunmaktaydı. Ancak gramatik soruların çoğunu yanlış cevaplaması, hastanın karmaşık durumlarda anlama işlevinin bozulduğunu göstermekteydi. Ayrıca hastanın özel isim bulmakta zorlandığı görülmekteydi. Piramit ve Palmiye Ağaçları Testi ile hastanın semantik bilgi işlemede zorlandığı görüldü. Tekrarlama becerisinde de bozulma vardı, ancak bu durumun çalışma belleği sorunu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Kelime bulma güçlüğüne varlığı hastanın spontan konuşmasına yansımaktaydı. Bellekte sekonder tipte bozulması vardı, kayıt süreci korunmaktaydı.

Laboratuvar incelemelerinde ılımlı trombositopeni dışında tam kan sayımında özellik yoktu. Geniş biyokimya incelemesi, tiroid fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, B12 vitamini ve folat düzeyleri normal sınırlar içinde, anti-HIV ve VDRL-TPHA sonuçları negatifti.

Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), frontal bölgelerde bilateral simetrik, temporoparietal bölgelerde solda belirgin bilateral atrofi saptandı. Hippokampal ve parahippokampal bölgelerde de atrofi mevcuttu. Ayrıca triventriküler hidrosefali mevcuttu ve perikallosal açı daralmıştı (Resim 1).

Beyin florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) incelemesinde solda belirgin iki yanlı asimetrik frontoparietal ve solda bazal ganglia ile talamusta hipometabolizma izlendi (Resim 2).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde direkt bakıda hücre yoktu. BOS biyokimyası, BOS sitolojisi normal, oligoklonal bant negatif sonuçlandı. Amiloid β_{1-42} 295 pg/ml (<813), fosforile Tau 52 pg/ml (>52), total Tau 506 pg/ml (>375) şeklinde sonuçlandı.

Genetik etyolojiler açısından gönderilen presenilin 1, presenilin 2 ve amiloid perkürsör protein genlerinde mutasyon saptanmadı.

Nörolojik muayenesinde piramidal bulguların saptanması üzerine yapılan ileti ve iğne elektromiyografi (EMG) incelemesinde motor nöron hastalığını telkin edecek bulguya rastlanılmadı. Duyusal ve motor liflerin etkilendiği polinöropati tablosu saptanan hastada etyolojiye yönelik yapılan vaskülit belirteçleri, protein ve idrar elektroforez ve immünoforezi normal sınırlar içinde sonuçlandı.

Asimetrik parkinsonizm, miyokloniler, piramidal bulgular, ilkel refleksler ve kranyal görüntüleme bulguları ile KBS olarak değerlendirilen ve BOS biyobelirteçleri AH patolojisi ile uyumlu olan KBS sunumlu motor varyant atipik AH tanısı alan hasta oral memantin tedavisiyle izleme alındı.

Tartışma

AH, KBS'nin iyi tanımlanmış altta yatan patolojilerinden birisidir. Antemortem dönemde kortikobazal dejenerasyon tanısı almış 21 vakanın postmortem patolojilerinin incelendiği bir seride, vakaların sadece beşinde kortikobazal dejenerasyon patolojisi saptanırken, diğer beş vakanın patolojisi AH, altı vakanın progresif supranükleer paralizi, iki vakanın Parkinson hastalığı, üç vakanın ise frontotemporal lobar dejenerasyon patolojisi ile uyumluydu (6). Benzer pek çok çalışma sonucu ve sunulan vakada da görüldüğü üzere KBS kliniği ile başvuran hastalarda BOS biyobelirteçleri veya amiloid PET gibi tetkiklerle AH patolojisinin varlığını araştırmak değerlidir. Şu an için klinik deneme aşamasında olan tau ve amiloid hedefli tedaviler göz önüne alındığında, altta yatan patolojiyi belirlemek akademik merakın ötesinde önem taşımakta, KBS tanısı almış olan hastalarda bir tedavi umudunun önünü açmaktadır.

Literatürde AH patolojisi gösteren KBS (KBS-AH) vakaları ile altta yatan patolojisi kortikobazal dejenerasyon olan KBS (KBS-KBD) vakaları karşılaştırılarak, AH patolojisini öngörebilecek faktörleri incelemeyi amaçlayan olgu serileri ve vaka bildirileri göz önüne alındığında, uzun hastalık süresi, giyinme apraksisi, primer bellek kusuru, düşük MMSE skoru, epileptik nöbet, vizyospasyal bozukluk olması, ekstremitte rijiditesinin yokluğu gibi bulguların AH patolojisini öngördürebildiği gösterilmiştir (7, 8, 9). KBS kliniğindeki hastalarda BOS bulgularından düşük amiloid düzeyi, yüksek fosforile tau ve total tau düzeyleri, görüntüleme bulgularından kranyal MRG'de posterior lateral temporal atrofi, beyin FDG-PET'te temporoparietal hipometabolizma ve amiloid PET tetkikinde amiloid yükünün gösterilmesinin AH ile uyumlu olduğu gözlenmektedir (7). Sha ve arkadaşları önerdikleri modifiye KBS kriterlerinde KBS'ye eşlik eden iki klinik alt tip tanımladılar: (I) frontal varyant KBS (fvKBS), (II) temporoparietal varyant KBS (tpvKBS) (10). fvKBS tutuk PPA, dvFTD özellikleri, kognitif profilde baskın yürütücü bozukluk özelliklerinin bir veya bir kaçı ile karakterize iken, tpvKBS'de logopenik PPA, PKA (Balint ve/veya Gerstmann) özellikleri ve kognitif profilde baskın bellek bozukluğu izlenmektedir. Yazarlar amiloid pozitifliğini fvKBS'de %17, tpvKBS'de %69 oranlarında buldular. Dolayısıyla, PPA'lar içinde lvPPA alt tipinin atipik AH'yi telkin etmesi gibi KBS'ler içinde tpvKBS alt tipinin atipik AH'yi telkin ettiği ileri sürülebilir.

Sunulan olguda ilerleyici hastalık seyri ve asimetrik parkinsonizm, myoklonus ve asimetrik kortikal duyu kusuru bulgularıyla çekirdek KBS kriterlerini doldurmaktadır. Ağır vizyospasyal bozukluk, simultanagnozi, akalkuli ve anomi ile Modifiye KBS kriterlerinin tpvKBS alt tipini de doldurmuştur. FDG-PET'te sol parietal hipometabolizma bulguları tpvKBS tanısını desteklemiş, BOS'ta düşük amiloid, yüksek fosfo tau ve total tau düzeyi ise [A+T+(N+)] bu sendromun AH ilintili olduğunu doğrulamıştır (11).

KBS'yi de içeren fokal kortikal demans sendromlarının kayda değer oranlarda AH patolojisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Alladi ve arkadaşları yaptıkları bir otopsi çalışmasında, fokal kortikal demans sendromlarını AH patolojisi ile ilişkilerine göre en güçlüden en zayıfa doğru PKA, karma afazi, tutuk afazi, KBS, frontal varyant ve semantik demans olarak göstermişlerdir (5). Daha önce de değinildiği gibi klinik ve patolojik olarak KBS'de altta yatan AH patolojisi hiç de azımsanmayacak sıklıktadır. Buna rağmen NIA-AA ve IWG-2 tanı kriterlerinde atipik sunumlar içinde daha az sıklıkta görüldüğü bildirilen frontal varyant dahi yer bulurken, KBS kendine yer bulamamıştır. Bu durumun altta yatan AH patolojisinin klinik olarak KBS tanısı koyan klinisyenlerin gözünden kaçmasına neden olabileceği, izlem ve olası yeni tedavi fırsatları yönünden sorun olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, mevcut tanı kriterleri içinde yer almayan, ancak azımsanamayacak sayıda vakada AH patolojisi ile ilişkili olduğu bilinen KBS'nin gelecekte belirlenecek yeni AH tanı kriterlerinde göz ardı edilmemesi gerektiğini düşünüyoruz. Böylelikle hem klinisyenlerin hastayı değerlendirirken AH patolojisi yönünden daha dikkatli olmaları hem de AH patolojisine yönelik geliştirilecek tedavilerden bu hasta grubunun da faydalanması sağlanabilir.

Kaynaklar:

1. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
2. Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., Dekosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
3. Lee, S. E., Rabinovici, G. D., Mayo, M. C., Wilson, S. M., Seeley, W. W., Dearmond, S. J., Huang, E. J., Trojanowski, J. Q., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Sidhu, M., See, T. M., Karydas, A. M., Gorno-Tempini, M. L., Boxer, A. L., Weiner, M. W., Geschwind, M. D., Rankin, K. P., & Miller, B. L. (2011). Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Annals of Neurology*, 70(2), 327–340. <https://doi.org/10.1002/ana.22424>
4. Alexander, S. K., Rittman, T., Xuereb, J. H., Bak, T. H., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 85(8), 923–927. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307035>
5. Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130(10), 2636–2645. <https://doi.org/10.1093/brain/awm213>
6. Ling, H., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T., Massey, L. A., Williams, D. R., Paviour, D. C., & Lees, A. J. (2010). Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*, 133(7), 2045–2057. <https://doi.org/10.1093/brain/awq123>
7. Hassan, A., Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2011). The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(11), 1569–1578. <https://doi.org/10.1586/ern.11.153>

8. Parnera, J. B., Rodriguez, R. D., Neto, A. S., Nitrini, R., & Brucki, S. M. D. (2016). O enigmático diagnóstico da síndrome corticobasal. *Dementia e Neuropsychologia*, 10(4), 267–275. <https://doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004003>
9. Douglas, V. C., DeArmond, S. J., Aminoff, M. J., Miller, B. L., & Rabinovici, G. D. (2009). Seizures in corticobasal degeneration: A case report. *Neurocase*, 15(4), 352–356. <https://doi.org/10.1080/13554790902971158>
10. Sha, S. J., Ghosh, P. M., Lee, S. E., Corbetta-Rastelli, C., Jagust, W. J., Kornak, J., Rankin, K. P., Grinberg, L. T., Vinter, H. V., Mendez, M. F., Dickson, D. W., Seeley, W. W., Gorno-Tempini, M., Kramer, J., Miller, B. L., Boxer, A. L., & Rabinovici, G. D. (2015). Predicting amyloid status in corticobasal syndrome using modified clinical criteria, magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Alzheimer's Research and Therapy*, 7(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0093-y>
11. Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

Resim 1. Hastanın kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde FLAIR aksiyel kesitlerde solda daha belirgin hippocampal ve parahippokampal bölgelerde asimetrik atrofi (A). Sol parietal bölgede atrofi ile uyumlu sulkuslarda genişleme (B). T2 koronal kesitlerde frontal

bölgede bilateral simetrik atrofi görülmekteyken, temporoparietal bölgelerde solda belirgin bilateral asimetrik atrofi (C,D).

Resim 2. Beyin florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) incelemesinde solda belirgin iki yanlı asimetrik frontoparietal (A, B), solda bazal ganglia ile talamusta hipometabolizma (C).