

HALLERVORDEN-SPATZ HASTALIĞINDA MR: Bir vaka bildirimi

Dr. HÜLYA APAYDIN*

ÖZET

Yavaş ilerleyici, başlıca yürüme bozukluğu ve ekstremitelerde şekil bozukluğuna yol açan, ekstrapiramidal, piramidal tutulum ve kognitif yıkım ile kendini gösteren bir hallervorden-Spatz olgusunda manyetik rezonans görüntüleme tetkiki, T2 ağırlıklı kesitlerde her iki putamen bölgesinde ve substantia nigrada hipointans sinyal özelliği göstermiştir. "Kaplan gözü" adı verilen bu görünümün nörodejeneratif bir hastalıkta, hasta hayatta iken tanı koydurucu olabildiği vurgulanmış, klinik ve radyolojik özellikler gözönüne alınarak ayırıcı tanısı yapılmıştır.

SUMMARY

A patient with progressive impairment of gait resulting from rigidity of legs and feet deformity and mental retardation was presented. Magnetic resonance (MR) imaging showed symmetrical signal hypointensity of putamen and substantia nigra on T2-weighted images which constitutes the so-called "eye of the tiger" sign pathognomonic for Hallervorden-Spatz disease. The combination of neurologieal signs and MRI findings allowed the diagnosis of this neurodegenerative disorder in a living patient.

GİRİŞ

Hallervorden-Spatz (HS) Hastalığı, ilk kez 1922 yılında Hallervorden ve Spatz tarafından tanımlanmış olan, ailevi ve otozomal resessif geçişli, çocuklukta veya ergenlik çağında başlayarak sinsi ve yavaş bir ilerleme gösteren, başlıca yürüme ve konuşma bozukluğu gibi motor semptomlarla ortaya çıkan "akinetik-rijid" bir hastalıktır (McDowel ve Cedarbaum 1992). Hastalığın seyri boyunca uzuv ve gövde kaslarında rijidite, distonik postür, koreoatetoid hareketler, spastisite ve taban cildinde ekstansor yanıt şeklinde piramidal bulgular, görme keskinliğinin azalması ve demans gelişir (Weiner ve Lang 1989, Riley ve Lang 1996, Rapin 1989, Özekmekçi ve ark. 1989). Hastalığın kesin tanısı, globus pallidus ve substantia nigra pars retikülatada demir birikiminin saptanması ile otopside konur (Weiner ve Lang 1989). Son yıllarda klinik olarak HS hastalığı tanısı düşünülen olgularda kranyal manyetik rezonans (MR) incelemesinde, T2 ağırlıklı kesitlerde, globus pallidus ve substantia nigra pars retikülatada demir birikimine işaret eden sinyal yoğunluğunda azalma ve globus pallidus internada küçük hiperintensite saptanması ile hasta hayatta iken HS tanısının konulabileceği görüşü yaygınlık kazanmaktadır. Tanımla-

nan bu MR özelliği "kaplan gözü" görüntüsü olarak anılır (Weiner ve Lang 1989, Angelini ve ark. 1992, Schafert ve ark. 1989, Galluci ve ark. 1990). Bu yazıda bir olgu nedeniyle HS hastalığı klinik ve MR görüntüleme verileri doğrultusunda gözden geçirilmiş ve ayırıcı tanısı tartışılmıştır.

VAKA SUNUMU

19.5 yaşındaki kadın hasta yaklaşık 7 yıldan beri süregelen ilerleyici yürüme bozukluğu, dengesizlik, kuvvetsizlik, unutkanlık, görme bozukluğu, ellerinde ve ayaklarında bükülme ve bacaklarda ağrı yakınmalarıyla ailesi tarafından getirildi. Aileden alınan bilgiye göre hastanın 12 yaşındayken koşamadığı farkedilmiş, bir süre sonra sol ayakta içe dönme şeklinde duruş bozukluğu yerleşmiş, bunu izleyen 6 ay içinde diğer ayakta da içe dönme gelişmiş. Nitekim hasta sık sık düşmeye başlamış. Birkaç yıl içinde hastanın ayak tabanları eğrilmiş ve izleyen yıllarda içe dönük olan ayaklarının dış kenarına basarak yürümeye başlamış. Hasta aynı zamanda dizlerini kalçasını ve kollarını hafif bükük tutuyormuş. Son iki yıldan beri yürürken sağa sola yalpaladığı, denge bozukluğunun geliştiği öğrenildi. Ayrıca son üç yıldan beri şekil bozukluğu geliştiği için ellerini kullanamayan hastanın bacakları giderek güçsüzleşmiş. Son yıllarda görmesinin de azalmış olduğunu ifade eden hastanın ilkökul birinci sınıfta başarısız olup

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

sene kaybettiği, sonraki yıllarda vasatın altında bir öğrenci olduğu ve tüm yakınmalarının sürekli olarak ama yavaş bir biçimde ilerleme gösterdiği öğrenildi.

Doğumu ve büyüme gelişmesi normal seyretmiş olan hastanın öz geçmişinde bir özellik saptanmadı. Anne-baba akrabalığı yoktu, 5 kardeşin üçüncüsüydü. Sülalesinde benzer hastalık tablosuna sahip bireyler yoktu.

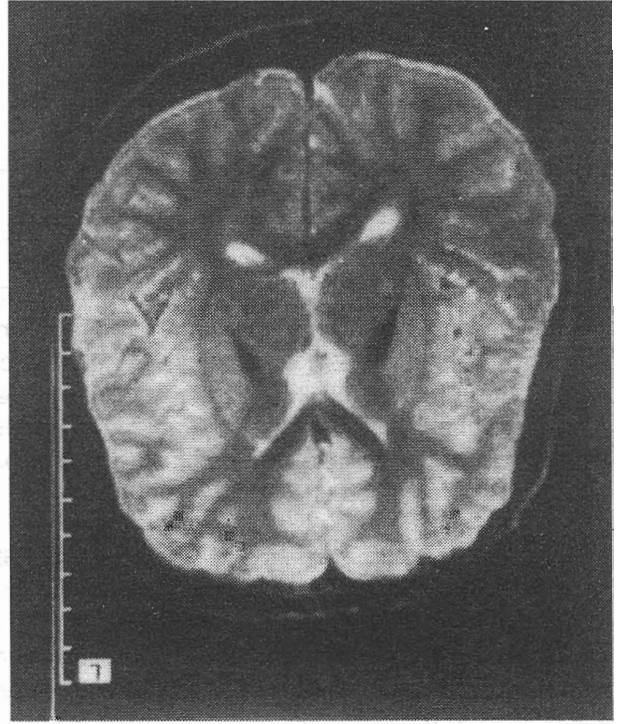
Nörolojik muayenesinde distonik kasılmalara bağlı dizartri nedeniyle konuşması zorlukla anlaşılan hastanın ekstremitelerinde, distal kaslarında belirgin yaygın erime, distonik kasılmalar, üst ekstremitelerde distonik tremor vardı. ellerde dupuytren kontraktürleri, ayaklarda solda daha ağır derecede inversiyon, pes kavus ve ekinovarus deformiteleri, el bileği, diz, dirsek ve kalça eklemlerinde yarı fleksiyona yol açan kas kontraktürleri dikkati çekti. El bileğinde dişli çark belirtisi saptandı. Dirence karşı koyamayacak şekilde hafif paraparezi, iki yanlı olarak Aşil klonusu, derin tendon reflekslerinin artmış olduğu belirlendi. Babinski ekstansor yanıtıydı. Yürüyüş muayenesinde, ayaklarının dış kenarına basarak, sürüyerek, güçlükle ve yardımla yürüyordu. Serebellar olduğu izlenimi veren ataksisi vardı, başlıca yanlara ve arkaya düşme eğilimi gösteriyordu. Ardırsıra hareketlerde beceriksizdi, Romberg bulgusu yoktu. Gözdibi muayenesinde iki yanlı primer optik atrofi belirlendi.

Laboratuvar bulguları: Kanın biyokimyasal incelemesi, seruloplazmin 35.3 mg/dl (normali 26-63 mg/dl), bakır 70 mg/dl (normali 65-165 mg/dl), demir düzeyi ve demir bağlama kapasitesinin ise normalin alt sınırında bulunması dışında normaldi. Periferik kanda akantositoz saptanmadı.

Kranyal MR incelemesinde T2 ağırlıklı kesitlerde iki yanlı olarak globus pallidus ve substantia nigra da hipointans alanlar saptandı (Resim). Tedavisinde baklofen 60 mg/gün ve triheksifenidil tedricen artırılmak üzere 40 mg/gün verildi ve fizik tedavi planlandı: ilk etapta spastik kaslara buz uygulanması ve antispastik duruş şeklinin verilmesi, kısa kaslara germe egzersizleri verilmesi, karın kaslarını güçlendirme egzersizleri ve ayaklar için iki yanlı pafö ortezi önerildi.

TARTIŞMA

Hallervorden-Spatz hastalığı klinik olarak distoni, yürüme bozukluğu, rijidite, tremor veya atetoz, demans ve görme bozukluğu şeklinde belirti verir, piramidal tutulum ve optik atrofi görülür. Zamanla distoni nedeniyle alt ekstremitelerde uçlarında ortaya çıkan kullanılmamaya bağlı kas atrofisi, pes kavus ya da



Resim 1

ekinovarus şeklinde şekil bozuklukları, hastanın ayak baş parmağına basarak yürütmesine yol açar. Yine distoni nedeniyle el parmakları hiperekstansiyonda kalır ve giderek hasta ellerini kullanamaz olur, oysa henüz yardımsız yürüyebiliyordur. Distoni bulber kasları da etkileyebilir. Donuk, "risus sardonius" şeklinde yüz ifadesi ve kasılmış platizma kasları hastalığa özgü bir görünüm arzedebilir. Hastalar genellikle dişlerini sıkarak konuşurlar ve yutma zorluğu gösterirler. Giderek kelimeleri telaffuz edemez olurlar fakat hastalığın erken döneminde söylenilen anlamaları normaldir (Weiner ve Lang 1989, Riley ve Lang 1996, rapin 1989, Özekmekçi ve ark. 1989). Sunulan olguda nörolojik muayenede çeşitli kas ve eklem deformitelerine yol açan jeneralize distoni ön plandaydı. Kasılmalar ve deformiteler hastanın konuşmasını ve yürütmesini ağır düzeyde engellemekteydi.

HS hastalığında kas tonusu hem spastik hem de rijid olabilir ve ağırlı kas kasılmaları tabloya eşlik edebilir, ancak sırt üstü yatan bir hastanın eklemlerinin pasif hareketi altta yatan hipotoniye açığa çıkarılabilir. Bazı çocuklar ileri derecede distonik olurlar ve garip duruş değişiklikleri "distonia muskulorum deformans" tanısını akla getirir. Ataksi, tremor, niştagmus ve yüz buruşturma bazı hastalarda hastalığın erken döneminde görülebilir. Bazı ailelerde retinada pigmentli dejenerasyon olabilir, bazılarında ise primer optik atrofi görülür (Weiner ve Lang 1989, Ra-

pin 1989). Sunulan hastanın da vizyonu bozacak derecede bilateral primer optik atrofi vardı.

Olguların yaklaşık yarısında aile öyküsünde HS vakaları vardır, %15 olgu ise sporadiktir. Hastalık süresi oniki yıl kadardır ve araya giren bir hastalık nedeniyle vefat ederler (Weiner ve Lang 1989). Sunulan hastanın kardeşlerinde ya da yakın akrabalarında benzer bir hastalık gözlenmemiştir.

Hastalığın kesin tanısı hastanın ya da aile bireylerinden birinin postmortem incelenmesine dayanır. Makroskopik olarak beyin globus pallidus ve substantia nigra pars reticulata bölgelerinde kahverengi renk değişikliği görülür ve bu durum aşırı demir birikiminin göstergesidir. Mikroskopik olarak bu çekirdeklerde gliozisin eşlik ettiği nöron ve miyelinli liflerin kaybı, sferoid denilen çok sayıda aksonda şişme saptanabilir, sferoidlere daha az sayıda beyin diğer bölgelerinde ve omurilikte de rastlamak mümkündür. Bu yapıların varlığı infantil nöroaksonal distrofi ile ortak bağlantıya işaret etmektedir (Weiner ve Lang 1989, Riley ve Lang 1996, Rapin 1989).

Hallervorden-Spatz hastalığının patogenezi konusunda lipofüsinin nöromelanine dönüşmek üzere anormal peroksidasyona uğradığı ve sistein dioksijenaz aktivitesinde eksiklik olduğu görüşü hakimdir (Riley ve Lang 1996). Diğer bir görüşe göre globus pallidusta sistin ve glutatyon-sistein disulfid düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu maddeler sistein dioksijenazla reduksiyona uğrar. Bu enzim, sistinin sistin sülfidik aside (taurin) dönüşmesinden sorumludur ve enzimin azalması durumunda sistin birikir, serum demirin bağlar ve demir depolanmasına yol açar (McDowel ve Cedarbaum, 1992).

Bazı yazarlar, HS vakalarında hasta hayatta iken globus pallidusta radyoaktif demir tutulumunun artmış olduğunu göstermişlerdir (Vakili ve ark. 1977). BT bulguları özgün değildir, sıklıkla iki yanlı olarak globus pallidusta, muhtemelen artmış demir birikiminin göstergesi olmak üzere hiperdansite görülür. Son yıllarda, yine demir birikimine, dolayısıyla patolojik demiyelinizasyon, nöron kaybı, gliozis, akson şişmesine işaret etmek üzere T2 ağırlıklı MR incelemesinde iki yanlı olarak globus pallidus ve substantia nigra sinyal yoğunluğunda çarpıcı bir biçimde azalma olduğu gösterilmiştir. Globus pallidusta hipointansite zemininde bazen medial parçada noktasal bir hiperintansite görülebilir. Bu durum "kaplan gözü belirtisi" olarak isimlendirilir ve fokal demiyelinizasyon, nöronal dejenerasyon ve sferoid formasyonuna işaret eder. Böylece klinik verilerle HS hastalığı olduğu düşünülen olgularda MR bulgularının da tipik olması halinde hasta hayattayken tanı konulabileceği görüşü yaygınlaşmaktadır (Angelini ve ark.

1992, Schaffert ve ark. 1989, Galluci ve ark. 1990, Lee ve ark. 1992, Pomeranz ve ark. 1989, Adams ve ark. 1993, Schneider ve ark. 1992). Bazı olgularda başlangıçta MR bulguları özgün değilse de izleyen yıllarda tekrarlanan MR incelemelerinin tanı koydurucu olduğu saptanmıştır (Galluci ve ark. 1990). Benzer şekilde, sunulan hastanın kranyal MR incelemesinde T2 ağırlıklı kesitlerde iki yanlı olarak globus pallidus ve substantia nigra hipointans alanlar saptanmıştır.

Burada, yavaş progressif seyirli gidiş gösteren ve klinik görünümü başlıca distoni, ataksi, mental fonksiyonlarda regresyon, görmenin azalması, konuşma bozukluğu ve hafif paraparezi ile şekillenen bir olgu sunulmuş olup klinik ve kranyal MR verilerine dayanılarak Hallervorden-Spatz tanısı düşünülmüştür, aile öyküsünde HS hastalığı olan bireyler saptanmadığı için sporadik olarak ortaya çıktığı kabul edilmiştir.

Öte yandan, bazı klinik özellikleri Hallervorden-Spatz ile benzerlik gösterebilen başka hastalıkları da gözönüne almakta yarar vardır. Bunlardan biri olan Wilson hastalığı nörolojik ve/veya karaciğere ait belirtilerle ortaya çıkar. Serebellar veya distoni ve parkinsonizm başta olmak üzere ekstrapiramidal belirtiler gösteren, ortalama 19 yaş civarında başlayan heredodejeneratif bir hastalıktır. Kayser-Fleischer halkasının varlığı, düşük seruloplazmin düzeyi, idrarda bakır artışının belirlenmesiyle tanınır. Hallervorden-Spatz hastalığında görülen optik atrofi Wilson hastalığında bildirilmemiştir. MR incelemesinde T2 ağırlıklı kesitlerde putamen ve globus pallidusta hiperintansite, BT'de ise hipodansite görülür (Lee ve ark. 1992, Schneider ve ark. 1992, Willet ve ark. 1992). Hastamızda bakır ve seruloplazmin değerleri normal bulundu, MR tetkiki Wilson hastalığı ile uyumlu değildi.

Huntington koresi olan hastaların %5'ini kapsayan juvenil formda hastalık 1 ila 4, sıklıkla da 5 ila 14 yaşları arasında başlar. Bir hareket bozukluğundan çok bu tabloda yavaş bir şekilde ilerleyen zeka yıkımı, konuşmanın kötü telaffuzdan dolayı anlaşılmasız olması, uzuvlarda rijidite, küçük adımlarla yürüme şeklinde parkinsonizm bulguları, gövde ve uzuvlarda fleksiyon hipertoni olabilir. Ancak bazı vakalarda koreoatetoz görülür. Bunların dışında konjuge göz hareketlerinde yavaşlama ve kısıtlanma vardır. Derin tendon reflekslerinde rijiditeye paralel bir basılanma olur. Bazı vakalarda patolojik refleksler, miyoklonik sıçramalar ve serebellar ataksi bildirilmiştir. İlerleyici olan bu hastalıkta zamanla mental yıkıma ek olarak akinezi ve distonik postür yerleşir. MR incelemesinde T2 ağırlıklı kesitlerde kaudat ve putamende gliozis nedeniyle hiperintansite görülür, de-

mir depolanmasına bağlı olarak da kaudat ve putamende T2'de hipointans görünüm olabilir (Lee ve ark. 1992). Hastamızda primer optik atrofi ve görme bozukluğu olması, koreoatetoz bulunmaması ve MR bulgularının farklı olması nedeniyle Huntington korezi ile benzerlik yoktu.

Distonia muskulum deformans genellikle 6 ila 14 yaşları arasında başlar ve belirtileri başlıca fokal başlayıp yıllar içinde progressif seyreden distoni, istemsiz spazmlar ve koreoatetozdur. Zeka yıkımı yoktur, MR görüntülemesi normaldir (Adams ve ark. 1993). Olgumuzda progressif mental yıkım ve distoni dışında da ek nörolojik bulgular nedeniyle bu hastalık tanısından uzaklaşıldı.

Leigh hastalığı 1. veya 2. dekada başlayan, davranış bozukluğu, ataksi, ekstrapiramidal rijidite, distoni, psikomotor gerileme, görme bozuklukları, nistagmus ile şekillenen klinik tabloya sahiptir. Kısa bir klinik seyir gösterir ve yaklaşık bir yıl içinde solunum yetmezliğinden dolayı ölümlerle sonlanır. Hastalığın alta yatan sebebi biyokimyasal bir eksikliğin yol açtığı metabolik asidozdu. Putamende oluşan kavite nedeniyle MR incelemesinde T2'de ak ve gri cevherde ve putamende hiperintansite, nadiren talamus ve lentiform nükleusta hipointensite görülebilir (Lee ve ark. 1992, Macaya ve ark. 1993). Hastamızda metabolik asidoz yoktu ve uzun bir klinik seyir mevcuttu. MR bulguları Leigh hastalığı ile uyumlu değildi.

İnfantil nöroaksonal distrofi (Seitelberger hastalığı), otozomal resesif geçişli, 6 ila 18 aylıkken belirti veren ve 10 yaşından önce ölümlerle sonlanan bir hastalıktır. Önce motor gelişme durur ve kazanılmış beceriler kaybedilir. Tonus değişiklikleri, konuşmama ve alt ekstremitelerden yukarıya ilerleyen motor bozukluk, disfaji, ataksi ve optik atrofi gelişir, mental yıkım olur. Patolojik olarak aksonlarda yer alan sferoidlere merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak rastlanır. Kranyal MR tetkikinde serebellar atrofi ve serebellar kortekste hiperintansite görülür (Rapin 1989). Bu hastalık başlangıç yaşının çok erken olması, semptomların çok daha şiddetli seyretmesi, distoninin önde gelen bulgu olmaması ve MR özellikleriyle sunulan hastamızdan farklılık gösteriyordu.

Chédiak-Higashi hastalığında nörolojik semptomlar mental gerilik, nöbetler, kronik polinöropati, serebellar ataksi ve parkinsonizm ile şekillenir (Adams ve ark. 1993). Hastamızda distoninin ön planda olması, nöbet öyküsü ya da polinöropati olmamasıyla bu hastalık dışlandı.

Jüvenil paralizi ajitans hastalığında klinik tablo genç yaşta başlar, Parkinson hastalığına benzerlik ve yavaş ilerleme gösterir, distoni yoktur, zeka korun-

muştur (Adams ve ark. 1993).

"Status dysmyelinatus" adı altında tanımlanan hastalıkta, nükleus lentiformislerde tüm miyelinli liflerin ve sinir hücrelerinin kaybolduğu ve rijidite ve atetozun ortaya çıktığı, giderek ekstremitelerde spazmlarla oluşan postür değişikliklerinin olduğu bildirilmekteyse de (Adams ve ark. 1993), sunulan olgunun klinik bulguları mental yıkım, vizyon kaybı, ataksi ve piramidal bulguları da içermekteydi.

HS hastalığında tedavi distoninin düzeltilmesine yöneliktir. Nitekim biz de hastamızda yüksek dozda antikolinergikler ve baklofen kullandık. Öte yandan stereotaktik talamotominin de distoni tedavisinde yeri vardır, fakat dizartri, iatrojenik lezyon biraz büyükçe yapılırsa hemipleji oluşma riski vardır. Talamotominin hastalık progresyonunu durdurmadığı da bilinmelidir. Nörolojik belirtilerine ve özgün MR bulgularına göre HS tanısı almış olan 10 yaşındaki bir kız çocukta temel semptom ilerleyici distoni olup tedaviye dirençli bulunması nedeniyle iki taraflı talamotomi uygulanmış ve distoninin başarılı biçimde kontrol altına alındığı bildirilmiştir (Tsukamoto ve ark. 1992).

Sonuç olarak bu yazıda laboratuvar tetkikleriyle tanı konulamayan bir hastalık olan HS hastalığının hasta hayatta iken klinik ve MR bulgularına dayanılarak tanısının konulabileceğini literatür bilgileri ışığında vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

- Adams RD, Victor M. Principles of Neurology NY, McGraw-Hill Inc. 1993, pp: 835-837.
- Angelini L, Nardocci N, Rumi V, Zorzi C et al. Hallervorden-Spatz disease: clinical and MRI study of 11 cases diagnosed in life. J Neurol (Germany), 1992;239(8): 417-425.
- Galluci M, Cardona F, Arachi M, Splendiani A et al: Follow-up MR studies in Hallervorden-Spatz disease. J Comput Assist Tomogr: (USA), 1990; 14 (1): 118-120.
- Lee HS, Rao CVG K, Zimmerman RA.: Cranial MRI and CT. Third edition. McGraw-Hill Inc., 1992, pp: 271-275.
- Macaya A, Munell F, Burke RE, De Vivo DC. Disorders of movement in Leigh syndrome. Neuropediatrics (Germany), 1993; 24 (2): 60-67.
- McDowel F, Cedarbaum JM.: The extrapyramidal system and disorders of movement. In: Joynt RJ (Ed): Clinical Neurology; V3 (38): 84: Philadelphia, Lippincott Company, 1992.
- Özekmekçi S, Baybaş S, Denктаş F.: Hallervorden-Spatz hastalığı. Yeni Symposium, 1989, 26 (3-4): 56-62.
- Pomeranz SJ.: Craniospinal magnetic resonance imaging. WB Saunders Company, 1989, pp: 389.
- Rapin I.: Cerebral degenerations of childhood. In: Rowland LP (Ed): Merrit's Textbook of Neurology, Lea&Febiger (UK) Ltd. Philadelphia, London. 1989, pp 553-

576.

Riley D, Lang AE.: Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Eds): *Neurology in Clinical Practice*; V2 (76): 1996, Boston, Butterworth-Heinemann.

Schaffert DA, Johnsen SD, Johnson PC, Drayer BP.: MRI in pathologically proven Hallervorden-Spatz disease. *Neurology (USA)*, 1989; 39 (3): 440-442.

Schneider S; Ott D, Sauer M.: Nuclear magnetic resonance tomography and differential diagnosis of Hallervorden-Spatz disease. *Nervenarzt (Germany)*, 1992; 63 (2): 105-107.

Tsukamoto H, Inui K, Taniike M, Nishimoto J et al.: A ca-

se of Hallervorden-Spatz disease: progressive and intractable dystonia controlled by bilateral thalamotomy. *Brain Dev (Japan)*, 1992, 14 (4): 269-272.

Weiner WJ, Lang AE.: *Movement Disorders/A Comprehensive Survey*. Futura Publishing Company, New York, 1989, pp 192-195.

Willet J, Kiechl SG, Birbamer G, Schmidauer C et al.: Wilson's disease with primary CNS manifestation-current status in diagnosis and therapy. *Fortschr Neurol Psychiatr (Germany)*, 1992, 60 (6): 237-245.

Vakili S, Drew AL, Von Schuching S, Becker D et al.: Hallervorden-Spatz syndrome. *Arch of Neurol*, 1977; 34: 729-738.