

PROGRESSİF SUPRANUKLEER PALSİ Progressive supranuclear palsy

Fehim Arman¹, Yahya Karaman², Handan Özışık Turan³, Zeki Tin⁴

Özet: *Progressif supranukleer palsinin tipik semptomları ile karakterize bradikinezi, rijidite, supranukleer bakış felci, aksiyal distoni ve sık düşmeleri olan bir olgu tedaviye iyi cevabı nedeniyle sunulmuştur.*

Anahtar Kelimeler: *Progressif supranukleer palsy*

Summary: *A patient with typical symptoms of progressive supranuclear palsy characterized with bradykinesia, rigidity, supranuclear down-gaze palsy, axial dystonia and frequent falls is presented because of his good response to therapy.*

Key Words: *Progressive supranuclear palsy*

Progressif supranukleer palsy (PSP): Progressif Parkinsonizm ve göz hareketlerinde bozuklukla seyreden bir hastada ilk kez Richardson ve Olszewski tarafından açıklanmıştır(1).

Sendromu karakterize eden klinik özellikler; vertikal bakışı etkileyen progressif supranukleer oftalmopleji, aksiyal rijidite, psödöbulber paralizi ve hafif demansdır. Temel patolojik bulgular; spesifik diensefalik, beyinsapı ve serebellar nükleuslarda nörofibriler dejenerasyon, nöron kaybı ve gliosis olup etyolojisi halen bilinmemektedir(2,3). Parkinsonizmlı hastaların %7.5'i PSP'nin tüm klinik kriterlerine uymaktadır. PSP'li hastaların tipik özellikleri yürümede dengesizlik, sık düşme, monoton konuşma, göz iletişimde kayıp, hareketlerde ve düşünce içeriğinde yavaşlama, yemek yeme beceriksizliği, non spesifik görme bozukluklarıdır. Hastalık erkeklerde daha fazla ve ortalama 63 yaşlarında başlar. Parkinson hastalığına göre başlangıç yaşı daha geçtir(4,5).

En erken bulgu yürüme ve denge bozukluğudur. Sık düşme ve travmalara maruz kalma vizüel-vestibüler bozukluklar, aksiyal rijidite ve bradikinezi ile semptomlar belirginleşmektedir. Parkinson'lu hastalarda tipik olarak görülen ayağını sürü-

yerek ve kısa adımlarla yürüme, postürün öne eğik olması, dar bir tabanda dizlerin fleksiyonda olması gibi bulguların tersine; dizler ve gövde gergin, yürüyüş katı ve geniş tabanlıdır ve daha sık denge bozukluğu vardır. Ataksi vardır ama belirgin serebellar bulgular eşlik etmez(6,7). Dizartri, disfaji, emosyonel dengesizlikler gibi psödöbulber bulgular olabilir. Rijidite, bradikinezi, hipertonic yüz kasları ve anlamsız yüz ifadesi sık görülür. PSP' li hastaların konuşması spastik, hipersonal, monoton, alçak sesli bir dizartri ile karakterizedir. Bazen ağır palilali, kekeleme görülebilir. Afoni, inleme, hırıltı, homurtu şeklinde sürekli istemsiz sesler çıkarma, progressif disfaji, çiğneme güçsüzlüğü, aşağı bakışta kısıtlılık, ellerini kullanmada zorluklar olabilir(8,9). Tipik olarak aşağı bakış paralizisi ile ortaya çıkan supranukleer oftalmopleji ayırıcı tanıda PSP' nin en önemli bulgusudur. PSP'li hastaların üçte birinde görme bulanıklığı, diplopi, okuma ve gözle izleme yeteneklerinin kaybı olur. Oküler fiksasyonun uzun süre devam etmesi tipik özelliklerdendir. Erken devrede aşağı bakış kısıtlılığı, konverjans güçlüğü, vertikal optokinetik nistagmusta bozulma, vertikal ve daha sonra lateral göz hareketlerinde bozulma gelişir(6,8,10).

Progresyon gösteren beyin sapı tutulumu, vestibülooküler reflekslerin kaybı şeklinde bir klinik tablo yanında saf akinezi görülen tablolara da rastlanabilir. Blefarospazm, göz kapağını açma kapama veya her ikisine ait apraksi görülebilir. Hastalığın erken dönemlerinde demans görülebilir veya ağır

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Nöroloji. Prof.Dr.1, Doç.Dr.2, Araş.Gör.Dr.3, Uzm.Dr.4.

Geliş tarihi: 12 Ocak 1995

kognitif bozukluklar olabilir. Subkortikal demans tablosu daha ağırlıklıdır(11,12). Demansın ilerlemesiyle uyku bozuklukları görülür(13). Hastaların yarısında motor ve sensoriyal uyarılma potansiyellerinde anormallikler tesbit edilir. Komputize tomografi(CT) ve Manyetik rezonans görüntüleme(MRI) 'da gözlenen bulgular jeneralize beyin sapını da içine alan atrofidir(14,15). Bölgesel serebral kan akımında azalmaya bağlı subkortikal iskemik, serebral hipometabolizma, multiinfarktlar olabilir. Daha sıklıkla mezensefalonda atrofiyle birlikte. Pozitron emisyon tomografi(PET)'de kaudat, putamen ve frontal kortekste metabolik aktivitede azalma olur(3,7). PSP'nin erken dönemlerinde Parkinsonizm bulgularının presinaptik dopamin terminallerindeki kayıptan çok postsinaptik reseptör değişikliklerine bağlı olduğu düşünülür(5,16,17). PSP'de motor, davranışsal ve semptomatik bulgular Meynert'in bazal nukleusu, pallidum, subtalamik nukleus, superior kollikulus, mezensefalik tegmentum, substantia nigra, lokus seruleus, nukleus ruber, retiküler formasyon, vestibüler nukleus, serebellum ve spinal kordda belirgin nöronal dejenerasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kolinerjik nöronların özellikle Edinger-Westphal nukleusu, Cajal'ın rostral nukleusu, medial longitudinal fasikülüs, superior kollikulus, pedinkülopontin nukleusta dejenerasyon bulunmuştur(11,12,16). Mikroskopik olarak: Nörofibriler yumaklar, granülovakuoler dejenerasyon, gliozis, Lewy cisimcikleri görülmektedir. PSP'li hastalarda yumaklar 22-24 nm genişlikte çift sarmal filamentlerden çok(Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklar) 15 nm'lik düz çubuklar içermektedir(6,8). Nörokimyasal olarak: Striatumda dopamin reseptör dansitesi ve kolin asetil transferaz aktivitesinde belirgin azalma ve bazal ön beyinde muskarinik ve kolinerjiktan çok nikotinik reseptörlerde kayıp dikkati çeker, ek olarak striatum, pallidum, akumbens nukleus, oksipital ve temporal kortekste glutamat düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur(14,17). Nukleus akumbensde dopamin düzeylerinin normal bulunması mezolimbik sistemin göreceli olarak korunduğunu düşündürmektedir. Parkinson'un tersine substantia nigrada glutathion yüksek bulunmuştur(18,19). PSP'nin tedavisinde Levodopa ve dopamin agonistleri ile hafif iyileşme sağlanabilir(20). Fizostigmin, antikolinerjikler, meti-

sergit, amitriptilin de verilebilir(3,18,21). Çoğu kez tedavi başarısızdır.

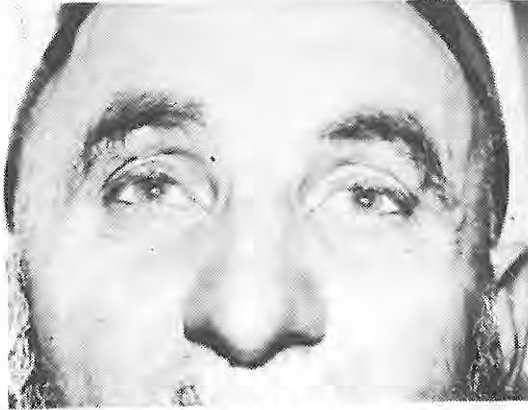
OLGU SUNUMU

Ellidokuz yaşındaki erkek hasta, yürümede yavaşlama, unutkanlık, dengesizlik yakınmaları ile başvurduğu nöroloji polikliniğinden yatırıldı. Hikayesinden 1.5-2 yıldır unutkanlığı olan hasta, namaz kıldığını, yemek yediğini unuttuğu, eve gelen konuklara bir kaç kez hoşgeldiniz dediği, tanıdıklarının isimlerini hatırlıyamadığı, yine aynı süreden beri konuşmasının azaldığı ve ancak soru sorulduğunda cevap verdiği, bir yıldır yürümesinin yavaşladığı ve sık sık düşmelerinin olduğu ifade edildi.

İki yıldır hipertansiyonu olan hastanın nörolojik muayenesinde: bilinç açık ve koopere idi. Yukarı bakışta bilateral supranükleer oftalmopleji saptanan hastada, sol nazolabial sulkus silik bulundu (Resim 1). Yüzün mimik hareketlerinde beceriksizlikler, maske yüz mevcut olup göz kırpmada azalma saptandı. Alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde azalma, koordine hareketlerde bozukluk, bilateral disdiadokokinezi, aksiyal rijidite, vibrasyonda yaygın azalma, bradikinezi ve demans mevcuttu.

Telekardiografisi normal olan hastada, EKG'de DII, III ve aVF de patolojik Q mevcuttu. Komputize tomografide kortikal atrofi ve buna sekonder ventriküler dilatasyon, işitsel uyarılma potansiyellerde deformasyonla birlikte latanslarda uzama saptandı. P 300 potansiyeli elde edilemedi. Diğer rutin laboratuvar bulguları normaldi.

Hastaya L-dopa(Sinemet) 125 mg/gün olarak başlanıp, 3x250mg'a çıkıldı. Yirmi-yirmibeş gün sonra hastanın yakınmaları azaldı. Daha sonra bromokriptin 1x1,25 mg eklendi, bir hafta sonra 2x2,50 mg çıkıldı ve bir ay kullandı. Hasta iki ay bu ilaçları kullandıktan sonra düşmelerinin azaldığını ifade etti. Motor fonksiyon bozukluklarının kısmen düzeldiği görüldü. Demansiyel bulgularda ve bakış parazisinde belirgin bir değişiklik olmadı.



Resim 1. Bilateral yukarıya bakış kısıtlılığı

TARTIŞMA

Progressif parkinsonizm ve göz hareketlerinde bozuklukla seyreden bir hastada PSP hatırlanmalıdır. Parkinsonizmli hastaların az bir kısmı bu sendromun tüm klinik kriterlerine uymaktadır. Klinik semptomlar yaşamın altıncı veya yedinci dekadlarında başlar. En erken ve sık rastlanan semptom yürümede ortaya çıkan dengesizlik, özellikle arkaya doğru ani düşmeler, dizartri, disfoni, entellektüel ve psikiyatrik bozukluklar ve vizüel yakınmalardır. Aksiyal rijidite, akinezi, özelliklerinin belirtilmesi güç bir yürüme bozukluğu görülür(3,5,7,9). Demans sık, fakat genellikle hafiftir. PSP'nin en ayırtedici özelliği vertikal supranükleer bakış paresisinin varlığıdır. Oftalmoplejinin supranükleer yönü gözlerin istemli hareketinin olmayışı ile karakterizedir. Bununla birlikte, normal refleks göz hareketlerinin(vestibulooküler refleks) varlığı ile gösterilebildiği gibi, göz hareketleri için nükleer mekanizmalar korunmuştur(8,10,17). Bu özellikler nedeniyle ileri dönem parkinsonizm ve diğer Parkinson -Plus sendromlarından ayırt etmek kolaylaşır.

Ayırtıcı tanıda hidrosefali, multipl infarktlar gibi benzer semptomlara yol açan diğer patolojiler ekarte edilir. Ancak PSP'nin tanısı klinik olarak konur. Postensefalitik Parkinsonizme histopatolojik olarak benzer. Bizim olgumuzda da bradikinezi, aksiyal rijidite, supranükleer oftalmopleji, düşmelerin olması ile ve tetkik metodları ile başka pato-

lojinin saptanmaması PSP klinik tanısı için yeterli idi. Klinik tablo sıklıkla parkinson hastalığı ile karıştırılır. Bu özellikle eğer göz hareketlerindeki bozukluk belirgin değilse söz konusudur. Diğer önemli ayırtedici noktalar erken yürüme ve konuşma bozuklukları ve az veya hiç tremor olmasıdır(4,17,21).

Şüphesiz tanı ve ayırıcı tanıda en önemli bulgular göz bulgularıdır. Aşağı bakış paralizisi ile ortaya çıkan supranükleer oftalmopleji PSP 'nin en önemli bulgusudur. Oküler fiksasyonun uzun süre devam etmesi, erken dönemlerde aşağı bakış kısıtlılığı, konverjans güçlüğü ve vertikal optokinetik nistagmusdaki bozulma çok hafif olabilir. Vertikal ve lateral göz hareketlerinde bozulma olur. Okulosefalik manevra ile oftalmoparezi ve vestibulooküler refleksler kaybolur ki bunlar ek nükleer tutulumların olduğunu ifade eder. Bütün bunlara rağmen oftalmoparezi bulunmayan PSP vakaları da sunulmuştur(6,21). Bizim vakamızda tipik Parkinson hastalığı bulgularına ilave olarak vertikal göz hareketlerinde kısıtlılık klinik olarak PSP 'yi büyük oranda desteklemektedir.

PSP'de kaudat ve putamende dopamin ve homovaleinik asit düzeyleri büyük oranda azalmıştır(7), ayrıca striatumda dopaminin bağlandığı bölgeler de azalmıştır(21). Bu Parkinson hastalığından farklı olarak nigrostriatal dopaminerjik nöronlara ek olarak striatal kolinerjik internöronların da etkilendiğini düşündürmektedir. Bu nosyon striatumda saptanan kolin asetiltransferaz aktivitesinde azalma ile desteklenmektedir. Hastamızın bromokriptin tedavisine iyi cevap vermesi bunlarla açıklanabilir.

PSP vakalarının büyük bir kısmında(%80) demans görülmekte ve hemen hemen yarısında demans göz hareketlerindeki bozukluklarla birlikte başlangıç bulgularını teşkil etmektedir. Parkinson hastalığında da demansa sık rastlanır(%40-50), ancak Parkinsondaki demans yaklaşık olarak vakaların tümünde ileri dönemlerdedir, ya da hızlı ilerleyen ağır klinik durumlarla birlikte. Bizim vakamızda hafif dizartri konuşmayla birlikte, yakın ve uzak bellek bozukluğu, sol vizüospanyal ihmal, vizüel bellekte azalma, anlama karşılaştırma, yazma, hesaplama fonksiyonlarında azalma tesbit edildi.

PSP progresif bir hastalık olup ortalama yaşam süresi altı yıldan azdır. PSP'nin yaşamı en tehdit edici komplikasyonu disfajidir. Bir serotonin antagonisti olan metisergit ile tedavi edilen hastalarda fib-

rozisin sık olduğu ve bu komplikasyon oranını artırdığı görülmüştür(21). Bu ender rastlanan PSP olgusu bromokriptinin yarar sağladığını izlememiz nedeniyle ilginç bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Steele JC . Progressive supranuclear palsy. *Brain* 1972;95:693-702.
2. Davis PH, Golbe LI, Duvoisin RC et al. Risk factors for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38:1546.
3. Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski Syndrome. In: Marsden CD, Fahn S (eds), *Movement Disorders Butterworths, London* 1987 pp 272-287.
4. Adams RD, Victor M . *Principles of Neurology. Mc Graw Hill Book Co. Singapore* 1989; pp:944-945.
5. Jankovic J. Parkinson's plus syndromes. *Mov Disorders* 1989;4:95-97.
6. Jankovic J, Friedman DI, Pirozzolo FJ et al. Progressive supranuclear palsy. Motor, neurobehavioral and neuro-ophthalmic findings. *Adv Neurol* 1990;53:293-297.
7. Kristensin MO. Progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 1985;71:177-189.
8. Ishino H, Higashi H, Kuroda S et al. Motor nuclear involvement in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 1973;22:235.
9. Riley DE, Lang AE. *Movement Disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds), Neurology in Clinical Practice. Butterworth, London* 1991, pp 1563-1601.
10. Maher ER, Lees AJ . The clinical features and natural history of Steele-Richardson-Olszewski. *Neurology* 1986;36:1005.
11. Dubinsky RM, Jankovic J. Progressive supranuclear palsy and multi infarct state. *Neurology*. 1987;37:570-572.
12. Litvan I, Grafman J, Gomez C et al . Memory impairment in patients with progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1989;46:765-770.
13. Grafman J, Litvan I, Gomez C et al . Frontal lobe function in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1990;47:553-556.
14. Rivest J, Quinn N, Marsden CD. Dystonia in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1990;40:1571-1576.
15. Stern MB, Braffman BH, Stoinick BE et al. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. *Neurology* 1989; 39:1524-1528.
16. Pillon B, Dubois B, Ploska A et al . Severity and specificity of cognitive impairment Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;41:634-640.
17. Stacy M, Jankovic J . Parkinson plus syndromes. In: Cederbaum JM, Gancher ST (eds), *Parkinson's Disease. WB Saunders, Philadelphia* 1992:57-85.
18. Kertzman C, Robinson DL, Litvan I . Effect of physostigmine on spatial attention in patients with progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1990;47:1346-1349.
19. Young A . Progressive supranuclear palsy. Postmortem chemical analysis. *Ann Neurol* 1985;18: 521-524.
20. Newman GC . Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology* 1985;35:1189.
21. Rafal RO, Grimn RJ. Progressive supranuclear palsy. Functional analysis of the response to methysergide and atiparkinsonian agents. *Neurology* 1981;31:1505-1518.