

BİR UNVERRICHT LUNDBORG HASTALIĞI VAKASI A case of Unverricht Lundborg disease

Yahya KARAMAN¹, Emel KÖSEOĞLU², Ali Ö ERSOY¹, Abdullah TALASLIOĞLU¹

Özet: *Progressif myoklonik epilepsi şeklinde seyreden ve Unverricht Lundborg hastalığı düşünülen 17 yaşında bayan hasta klinik ve elektrofizyolojik bulgularının tipik olması nedeniyle takdim edilmiş ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.*

Anahtar Kelimeler: *Myoklonik epilepsi, progresif, Baltık myoklonusu; Unverricht Lundborg sendromu*

Abstract: *A 17 year-old female patient whose symptoms were in the form of progressive myoclonic epilepsy is presented. A diagnosis of Unverricht Lundborg disease was made because of the typical clinical and electrophysiological findings. The case is discussed under the light of the current literature.*

Key Word: *Myoclonic epilepsies, progressive; Unverricht Lundborg syndrome*

Unverricht Lundborg hastalığı (ULH), myoklonik ve tonik klonik nöbetlerle seyreden, progressif nörolojik disfonksiyon gösteren, ataksi ve demans ile karakterize genetik geçişli bir sendromdur (1,2). Progressif myoklonik epilepsilerin prototipidir. Hastalığı ilk kez Lundborg'un 1903'de tanımladığı belirtilmektedir(3). İsveç ve Estonya'da bazı ailelerde gösterilmiş ve Baltık myoklonusu olarak adlandırılmıştır (4). Özellikle Finlandiya'da sık görülmektedir. Şimdi ise Kuzey Amerika, Kuzey Afrika, Avrupa ve Arap ülkeleri başta olmak üzere bütün dünyada görüldüğü bilinmektedir (5).

Klinik başlangıç 8-13 yaşları (ortalama 10) arasındadır. Myoklonus ve tonik klonik nöbetlerle birlikte. Myoklonik ve jeneralize tonik klonik nöbetler ile beraber, serebellar semptomlar vakaların hemen hemen hepsinde tanımlanmıştır. Myoklonus segmental, fragmenter veya yaygın olabilir. Myokloniler genellikle şiddetlidir ve hareketle, stresle ve duysal stimulusla presipite olabilir (proprioseptif stimuluslar, tendonlara vurma, iştirme ve ışık stimulusları). Bazı vakalarda konuşma ile de

nöbetler artar. Tekrarlayan sabah myoklonusları tipiktir. Uyku ve istirahatte nöbetler azalır. Sıklıkla bu myoklonik nöbetler tonik klonik nöbetlerle sonlanır. Nörolojik muayenede ayrıca %30 vakada piramidal belirtiler olur. Mental bozukluklar görülür, özellikle de ilerleyen dönemlerde belirginleşir. Başlangıçtan itibaren 5-10 yıl içinde progressif motor bozukluklar vardır. Dizatri, ataksi başlangıç dönemlerinde de olabilir. Ortalama 15 yıl içinde ölüm husule gelir. Antiepileptik tedaviden çok az yararlanır. Nöbetleri kontrol etmek güç olabilir. Fakat ataksi ve demanstaki progresyon yavaştır ve geç dönemlerde olur. Klinik gidiş değişkendir. Aile bireyleri arasında nöbetlerin şiddeti farklı olabilir. Bazı hastalar relatif olarak daha hafif etkilenmiştir ve ileri yaşlara kadar yaşayabilirler. Bazı hastalarda fulminan gidiş vardır, bunlar 2-10 yılda ölümler(2,6,7).

ULH otozomal ressesif geçişlidir. Yirmibir nolu kromozomun uzun kolunda defekt tespit edilmiştir. Hastalık için tanısal laboratuvar test yoktur. Hastalığın tanısı karakteristik başlangıç yaşı ve klinik gözlemlerle konulur (2,8,9). Cochius ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada 5 ULH vakasının deri biyopsilerinde ekrin berrak ve karanlık hücrelerinin içinde membrana bağlı berrak içerikli vakuoller tespit edilmiştir. Fakat bu bulgu spesifik değildir, tanı için destekleyicidir. Karaciğer, kardiyak kas veya diğer visseral

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Nöroloji. Prof.Dr.¹, Y.Doç.Dr.²*

Geliş tarihi: 12 Temmuz 2001

organlardan yapılan biyopsilerde anormal bulgu bulunamamıştır.

EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama, jeneralize diken dalga, yavaş dalga aktivitesi, yaygın progresif jeneralize 3-5/Hz diken dalga burstları olur. Frontal bölgelerde hızlanmalar görülür (11,12). Diken dalga (spike wave) kompleksi Lafora cisimciği hastalığı daha sıktır (13). Fotik stimülasyon ile spike ve polispik dalgalar oluşur ve bu terminal dönemlerde daha belirgindir(11). Hastalığın başlangıcından itibaren EEG anormallığı görülür

Somatosensoriyel uyarılma potansiyellerinde dev dalgalar olur, ancak bunun progressif myoklonilerin diğer varyantlarında (Lafora cisimciği hastalığı) da olduğu belirtilmiştir (14). Beyin sapı uyarılma potansiyelleri normaldir. EMG'de sinir iletim hızları normaldir. Kronik denervasyon potansiyelleri olabilir. O zaman periferik sinir tutulumu düşünülmelidir ve bu durum hastalığın geç dönemlerinde görülmektedir (5,9).

Spesifik metabolik defisit bulunamamıştır. Depo materyali yoktur ama nöronal kayıp ve gliosis vardır. Özellikle serebellum, medial talamus ve spinal kord etkilenir. İmmünolojik anormallikler görülebilir. Oligoklonal band ve İmmünglobulin G (İgG)'de artma olabilir. İgA, İgM serum ve BOS'da normaldir (8). İmmünolojik anormallikler etiolojide suçlanmış, ancak belirgin bir delil elde edilememiştir (2,6). Patofizyolojide dopaminerjik ve gama aminobutirik asiterjik etkilerden bahsedilmektedir (8). Homovanilik asit ve 5 hidroksiindol asetik asit seviyelerinde azalma, GABA santral fonksiyonunun azaldığının belirtisidir. Myoklonik nöbetlere valproat, klonazepam ve lamotrigin kısmen cevap verir; fenitoin ve gabapentin ile kötüleşir. Hastalara levodopa ve karbidopa verildiğinde myoklonusun azaldığı, ancak progresyonunun değişmediği belirtilmektedir (13).

VAKA TAKDİMİ

Onyediyedi yaşında bayan hasta 11.9.1996 tarihinde kliniğimize bayılma, kol ve bacaklarında sıçrama

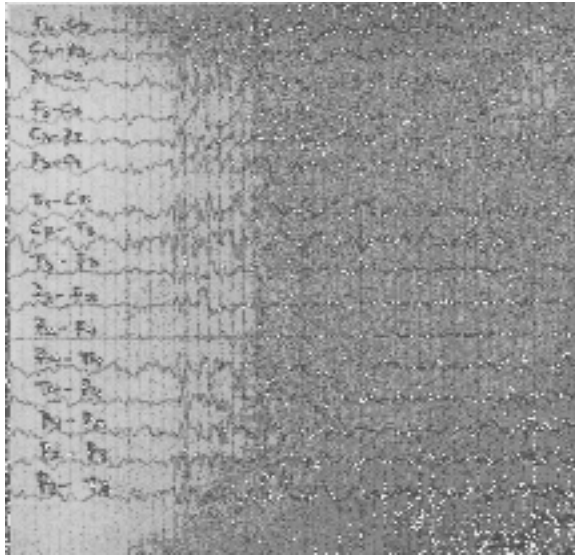
hareketleri ile başvurdu. Şikayetlerinin dört yıl önce başladığı, bayılmalarının tonik biçimde 2-3 ayda bir olduğu, özellikle sabahları olan ve gün içerisinde tekrarlayan tüm vücudunda 15-20 saniye süren sıçramaları ve ara ara 20-30 saniye süren dalmaları olduğu, son iki yıl içinde myoklonik hareketlerinin ve tonik tarzdaki nöbetlerinin arttığı öğrenildi. Özgeçmişinde okul başarısının iyi olmadığı, ilkokuldan ayrıldığı benzer kliniğe sahip bir kızkardeşinin ardarda nöbetlerinin kontrol edilememesi nedeniyle 5 yıl önce öldüğü, anne ve babasında benzer durumların olmadığı belirtildi.

Hastanın nörolojik muayenesinde şuuru açık, bütün ekstremitelerinde 4-5 dakikada bir olup birkaç saniye süreli myoklonik hareketler mevcut, belirgin dizartri ve yardımsız yürüyememe şeklinde ileri ataksi tesbit edildi. Mental muayenesinde dizartrik konuşma dışında konuşma akıcılığında azalma, agramatik parafazik konuşma, anlama ve tekrarlamada azalma, motor dispraksi, dikkat ve hafızada azalma, okuma, yazma ve hesaplamada bozukluk, ileri derecede öğrenme yetersizliği olduğu görüldü. Ajitasyon, zaman zaman bağırarak konuşma, ağlama ve anlamsız bağırması vardı. Bundan dolayı zor kooperasyon kuruluyordu.

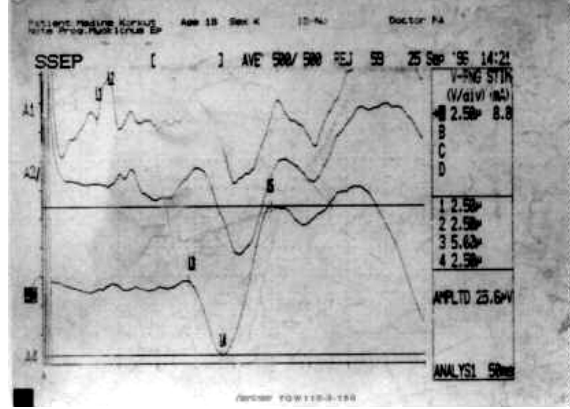
Hastanın yapılan laboratuvar testlerinde biyokimyasal incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Hastaya lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısı(BOS) biyokimyası, serolojisi, kültürü ve kızamık antikorları ile immünglobulinleri normal olarak değerlendirildi. BOS'da oligoklonal bant tesbit edilmedi. Elektroensefalografi (EEG)' sinde her iki hemisferde diken, multiple diken, keskin dalgaların yaygın börsler yaptığı gözlemlendi (Şekil 1). Bilgisayarlı beyin tomografi ve kranial manyetik rezonans tetkikleri normaldi. Median sinirden yapılan somatosensoriyel uyarılma potansiyellerinde normal kontrollerden 6 kat daha büyük ve geniş amplitüdü dev kortikal dalgalar tespit edildi (Şekil 2). Görsel uyarılma , beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri ve EMG normaldi. Aksiller bölgeden yapılan deri ve kas biyopsisi normal olarak değerlendirildi.

Hasta, son 10 ay içinde iki kez yatırılarak takip

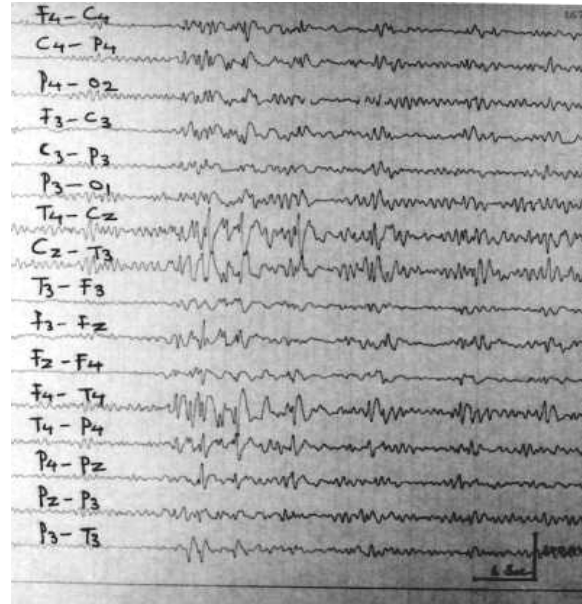
edildi. İlk yatışında sodyum valproat 4x200 mg/gün ve klonazepam 4x2 mg/gün başlandı. Hastanın myoklonik jerklerinde azalma görüldü. Bir ay içinde 10-15 kez jeneralize tonik nöbet gözlemlendi. Yatışının ikinci ayında tonik ve tonik-klonik nöbetlerde ve myoklonik jerklerde belirgin azalma olması nedeniyle taburcu edildi. Daha sonraki takiplerinde tonik-klonik nöbetlerde artma olması nedeniyle ikinci kez yatırılarak sodyum valproat dozu artırıldı (15 gün 5x200 mg/günde daha sonraki günlerde 2 gr/günde kadar çıkıldı),klonazepam aynı dozda devam edildi. Hasta halen kombine ilaç tedavisiyle takip edilmektedir. Ayda 1-2 kez tonik nöbetlerinin olduğu öğrenildi. Kontrol EEG'lerinde zemin aktivitesinde hafif düzelme ile birlikte diken dalgalarının kaybolduğu; paroksizmal, bilateral, senkron, yaygın yavaş dalga aktivitesinin devam ettiği görüldü (Şekil 3).



Şekil 1. Hastanın ilk EEG'si bilateral diken, multipl diken keskin dalga kompleksi



Şekil 2. Median sinir somatosensoryal uyarılma potansiyeli. Dev kortikal dalgalar (normalden 6 kat büyük)



Şekil 3. Kontrol EEG (bir yıl sonra) bilateral yaygın yavaş dalga aktivitesi

TARTIŞMA

Nadir görülmesine rağmen ilerleyici ve prognozunun iyi olmaması nedeniyle progressif myoklonik epilepsilerde önemli bir grubu teşkil eden Unverricht Lundborg hastalığı ülkemizde sık rapor edilmemiştir. Kesin tanısının tam olarak konulamaması, spesifik olmamakla birlikte önemli laboratuvar bulgularının varlığı ve tanıda klinik gözlem ile muayene bulgularının ağırlıklı olması, genetik geçişli oluşu, progressif ve dejeneratif kabul edilmesi hastalığın önemli özelliklerini teşkil etmektedir (3,6,15).

Hastamızda semptomların 12-13 yaşlarında başlaması, ilkökul döneminde derslerdeki başarısızlığının kognitif fonksiyonlarla ilgili bozukluklardan kaynaklanıyor olması bu hastalığın literatürdeki başlama yaşı ile uyumludur. Daha önce bir kardeşinin de aynı yaşlara yakın dönemlerde benzer semptomlar gösterdikten bir iki yıl sonra aniden nöbetlerinin artması sonucu ölmesi aile hikayesinin varlığını desteklemektedir.

Unverricht Lundborg hastalığı klinik özellikleri nedeniyle Ramsey Hunt sendromu, sialidoz, Lafora cisimciği hastalığı, miyoklonus epilepsy ragged-red fiber (MERRF), nöronal seroid lipofuscinosis ve spinocerebellar dejenerasyonlar ile karışabilir (3,14,16). Bu olguda cilt ve kas biopsisinde spesifik değişiklikler bulunamadı. Cilt ektrin hücreleri ile vakuollerin tanıda önemli olduğu belirtilmekle birlikte, membrana bağlı vakuoller ve ektrin hücreleri, mukopolisakkaridozis, GM1 gangliosidozis, galaktosidozis gibi depo hastalıklarında da görülebilir. Ayrıca bu hastalıklarda dermal fibroblastlar, Schwann hücreleri, endotelial hücreler içinde vakuoller olduğu bildirilmiştir (16-19). Histopatolojik değişikliklerinin tanı koyduracak kadar önemli olmadığı belirtilmektedir. Biz sosyal nedenlerden ve hasta yakınlarıyla iyi diyalog kurulamaması nedeniyle hasta ve yakınlarıyla ilgili genetik çalışma yapamadık. Sodyum valproat ve klonazepam tedavisinin belirli bir süre yarar sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Bu tedavi protokolümüzden sonra hastanın EEG bulgularında

belirgin değişiklik görülmesine rağmen klinikte özellikle mental ve kognitif fonksiyonlarda önemli ölçüde değişikliklere rastlamadık. Ancak myoklonik ataklarda tedavi öncesine göre önemli düzelmeler kaydedildi. Klinik-EEG arasında önemli uyum gözlemlendi. Bu da hastalık için spesifik özelliklerden birisidir.

Bu hastamızı üç yıl takip ettik. Bu süre içinde myoklonik ve tonik klonik nöbetlerde biraz azalma olması yanında, ataksi, dizartri gibi semptomlar ve belirgin progressif demansiyel bulguların devam etmesi de literatür bilgileriyle uyumludur. Klinik bulgularının tipik olması yanında en önemli laboratuvar bulguları EEG ve somatosensoriyal uyarılma potansiyel değişiklikleridir. Bunlar diğer progressif miyoklonilerden ayırırda oldukça önemli kolaylıklar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. *Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30:389-399.*
2. *Berkovic SF, So NK, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and neurophysiological diagnosis. J Clin Neurophysiol 1991;8:261-274.*
3. *Tassinari CA, Rubboli G, Michelucci R. The epilepsy syndromes of childhood. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G (eds), Epilepsy. Chapman-Hall, London 1995:408-412.*
4. *Duncan JS, Shorvon SD, Fish DR. Clinical Epilepsy. Churchill Livingstone New York 1995: 321-349*
5. *Cochius JI, Figlewicz DA, Kalvaianen R et al. Unverricht-lundborg disease. Ann Neurol 1993, 34:739-741.*
6. *Berkovic SF, Cochius J, Anderman E, Anderman F. Progressive myoclonic epilepsies. Clinical and genetic aspects. Epilepsia 1993;34(Suppl 3):S19-S30.*
7. *Guazzi GC, Federico A. Progressive myoclonus epilepsies. Criteria for diagnosis on the basis of the follow-up of 37 cases.*

- Review. *Acta Neurol Scand* 1992;14:469-484.
8. Parmeggiani H, Lehesjoki AE, Carelli V, Posar A, et al. Familial Unverricht-Lundborg disease. A clinical neurophysiologic, and genetic study. *Epilepsia* 1997; 38:637-642.
 9. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Noria R, et al. Localization of the EPM1 gene for progressive myoclonic epilepsy on chromosome 21: linkage disequilibrium allows high resolution mapping. *Hum Mol Genet* 1993; 8:1229-1234.
 10. Cochius P, Carpenter S, Anderman E, Rouleau G, et al. Sweat gland vacuoles in Unverricht-Lundborg disease. A clue to diagnosis?. *Neurology* 1994;44:2372-2375.
 11. Naidu S, Niedermeyer E. Degenerative disorders of the central nervous system. In: Niedermeyer E, Da Silva EL (eds), *Electroencephalography. Basic principles clinical applications and related field*. Williams-Wilkins, Baltimore 1993:360-361.
 12. Chippa KH, Hill RA. Short-latency somatosensory evoked potentials. In: Chippa KH (ed). *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Lippincott-Raven Pub. Philadelphia. 1997: 394-395.
 13. Acharya JN, Satishchandra P, Shankar SK. Familial progressive myoclonus epilepsy: clinical and electrophysiologic observations. *Epilepsia* 1995;36:429-434.
 14. Shakir RA, Khan RA, Al-Zhair AGH. Progressive myoclonic ataxia without ragged red fibres: Unverricht-Lundborg disease vs Ramsey Hunt syndrome. *Acta Neurol Scand* 1992;86:470-473.
 15. Solomon GE, Pfeffer C. Neurobehavioral abnormalities in epilepsy. Frank Y (ed). *Pediatric Behavioral Neurology*. CRC Press, New York 1996, 269-287
 16. Arsenio-Nunnes ML, Goutieres F, Aicardi J. An ultramicroscopic study of skin and conjunctival biopsies in chronic neurological disorders of childhood. *Ann Neurol* 1981; 9:163-173.
 17. Tinuper P, Plazzi G, Monari L, Sangiorgi S, et al. Arylsulfatase A pseudodeficiency and Lafora bodies in a patient with progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 332-335.
 18. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease: Diagnosis by skin biopsy. *Neurology* 1981;31:1564-1568.
 19. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Medina MT. Myoclonic seizures and progressive myoclonus epilepsy syndromes. In Wyllie E (ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Second ed*. Williams-Wilkins, Baltimore 1996:474-475.