

PRİMER PROGRESSİF AFAZİ Primer progressive aphasia

Yahya KARAMAN¹, Abdullah TALASLIOĞLU¹, Murat AKSU²

Özet: İki yıl içinde ilerleyici motor disfazi gelişen 49 yaşında erkek hasta klinik ve laboratuvar bulgularının nadir görülen sendromlardan primer progressif motor afaziye uyması nedeniyle takdim edilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Demans, Progressif afazi

Asimetrik dejeneratif sendromlardan sol hemisferle ilgili olanların başında primer progressif aza fi (PPA) sendromu gelir. Genellikle demans bulguları olmadan lisan yeteneğinin izole progressif kaybı şeklindedir. Afazi bulguları gittikçe derinleşmekte ve yaygınlaşmaktadır.

Hastalarda generalize kognitif ve davranışsal bozukluk görülmeden ilerleyici afazi bulguları fokal ve asimetrik dejeneratif hastalıklar grubuna ilgiyi son yıllarda arttırmıştır

PPA'yi ilk kez 1982'de Mesulam(1) generalize demans bulguları olmadan yavaş ilerleyen afazi vakalarında rapor etmiştir. 6 hastada demansın diğer semptomlarının olmadığı progressif motor afazi tanımlamıştır Bu tip afazilerde lisan bozukluğu konuşmanın diğer elementleriyle birlikte olabilir, başlangıcı sinsi ancak ilerlemesi belirgindir Anomi, anlamada azalma, az konuşma, tereddütlü konuşma, akıcılıkta azalma, kekeleme şeklinde olabilir. Daha çok anlamının iyi, konuşma akıcılığının daha belirgin etkilendiği ve fonemik parafazi şeklindedir (1-11). Diğer kognitif fonksiyonlarda önemli ölçüde

Abstract: We report a 49-year-old male patient old with progressive motor dysphasia which developed in a period of two years. Clinical and laboratory findings suggested the case to be the syndrome of primary progressive nonfluent aphasia; the case was presented and discussed.

Key Words: Dementia, Progressive aphasia

bozukluk yoktur veya belirgin değildir. Hafif anterograd amnezi bulunabilir. Öğrenme azlığı görülebilir. Başlangıç dönemlerinde personalite değişiklikleri görülmez. Bu defisit izole olmalıdır ve en az 2 yıl gözlenmelidir Bildirilen vakalarda 5 yıldan sonra afazi ile birlikte nonlinguistik kognitif becerilerde kayıplar görülmüştür Daha çok lisan akıcılığında azalma ve anomi ile karakterize vakalar bildirilmiştir. (9, 11, 12). Konstrüksiyonel apraksi, orofasiyal dispraksi veya akalkuli görülebilir.

Klinikopatolojik özellikleri nöronal kayıp, gliosis, laminer spongiosis, kromatolitik nöronlar geniş kortikal bölgelerde özellikle lisan ile ilgili merkezlerde (sol inferior frontal ve superior temporal girus) görülmüştür (7, 13, 14). Otopsilerde yaygın beyin tutulumunun olmadığı görülür. Daha çok sol temporal lob üst kısımlar belirgin olmak üzere atrofi, sol silvian fissürde genişleme özellikle bunun etrafındaki beyaz cevherde atrofi görülmektedir. İskemik, hemorajik, inflamatuvar değişiklikler bulunmamaktadır. Nöronlarda ve nöronal liflerde azalma predominanttır(4,9,15). Bazı incelemeler temporal ve frontal kortekste sinir hücreleri etrafında granüler materyal (Pick cisimcikleri), Lewy cisimcikleri ve lipofuscin birikimi göstermiştir (16,17). Bazılarına göre de histopatolojik incelemeler atipik Parkinson veya atipik Pick hastalığı şeklinde yorumlanmaktadır (6,16).

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

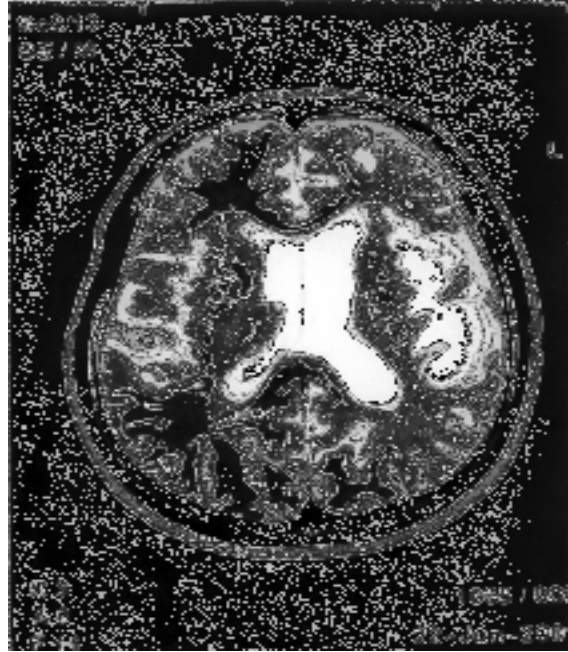
Geliş tarihi: 23 Ocak 2003

Alzheimer hastahğı(AH) ve Pick Hastalığında izole afazi sendromu ile başlayan generalize kognitif yıkımla seyreden vakalar olabilir(bir veya iki yıl içinde) veya afazi silik de olsa diğer semptomlardan önce başlayabilir. Bulgular Pick hastalığı,veya diğer frontotemporal lob dejenerasyonları yada Lewy body hastalığı gibi özellikler gösterebilir(2,5,16). AH'nın lokal formu veya Pick hastalığının varyantı şeklinde kabul edenler de vardır(18,19). Herediter disfazik demans ile ilişkisi konusu aydınlık kazanmamıştır (16).Kolin asetil transferaz aktivitesi normal,neokorteks ve hipokampus somatostatin seviyelerinde azalmalar görülmüştür(3,14,20).

Lisanın semenlik komponentlerinde daha belirgin azalmayla progressif akıcı afazi şeklinde ve lisanın diğer yeteneklerinin korunduğı afazi tipleri semantik progressif primer afazidir. Bu şekilde görülmesi çok daha nadirdir. Bu tür vakalara "sementik demans"

da denilmektedir. Kelime veya objelere ilişkin anlam kaybı belirgindir.Personel bilgiler veya geçmiş hafıza iyi korunmuştur,verbal hafıza kaybı varsa ilerleyicidir ve belirli bir dönem sonra da nonverbal hafızaya ilişkin bilgileri içerir. Fakat hafıza kaybının erken dönemde belirgin olmaması gerekir (4,6,8,9,17,21).

Primer progressif afazide görüntüleme metodları ve perfüzyon çalışmaları dominant hemisferle ilgili anormallikler gösterir. Bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları genelde sol silvian fissürde genişleme, pozitron emisyon tomografi (PET) ve single pozitron emisyon komputeriye tomografi(SPECT) ile sol hemisferde hipometabolizm, hipoperfüzyon; özellikle sol temporal hornunda genişleme tesbit edilir (2,6,15,16,22-24). Nonverbal kortikal alanlarda da anormal bulgular olabilir.



Resim 1. *Beyin MRG'de sol hemisfer özellikle anterior bölgelerde atrofi*

Tablo I. Vakanın iki yıl aralıklarla yapılan kognitif fonksiyon testleri

	Total	Önce (2 yıl)	Sonra (2 yıl)
Yazma Çizme	30	15	10
İşittiğini anlama	23	19	18
Tekrarlama			
Kelime	10	7	6
Anlam	10	5	5
Okuma			
Kelime	10	6	5
Anlam	10	6	5
isimlendirme	60	30	24
Kelime akıcılığı	60	23	13
Okuduğunu anlama	10	9	9
Sayma	10	4	4
Oryantasyon	10	9	8
Hafıza			
Mantiki hatırlama	10	9	9
Karşılaştırma	15	14	12
Kelime hatırlama	8	7	6
Şekil hatırlama	8	8	7
Vizüospanyal Testler			
Çizgi oryantasyon	30	28	27
Yüz tanıma	20	19	18
Praksi			
Kompleks figür testi	36	35	36
Blok Dizayn	14	14	14
Planlama	15	15	15
Motor koordinasyon	10	8	7
MMSE	30	22	20
ADAS-Cog	0/70	17	21
Global Bozulma Skalası	100	87	80
Demans Rating Skala	140	130	127

VAKA TAKDİMİ

49 yaşında erkek hasta Mart 1998'da konuşma güçlüğü şikayetiyle başvurdu. Hikâyesinde; 16-20 aydanberi konuşurken duraklamalar, kelimeleri telaffuz edememe, kısa kelime ve cümle kullanma, çoğu kez konuşmasının anlaşılmasını, cümlelerin

sonunu getirememesi, konuşmaya başlamada gecikme, cisimlerin ismini söyleyememe veya yanlış söyleme tarzında konuşma çıkışı ve akışının azalması şeklinde bozukluk olduğu ve bir yıl içinde şikayetlerinde belirgin artma olduğu öğrenildi.

Nörolojik muayenesi: Motor disfazi dışında normal değerlendirildi.

Mental muayenede afazi testleriyle konuşma akıcılığında belirgin azalma, ayrıca isimlendirme, yazma, okuma, tekrarlama fonksiyonlarında sekonder azalma, normal anlama ve değerlendirme ile diğer kognitif fonksiyonlarda (praksi, gnozi, hafıza, oryantasyon, konstrüksiyon, öğrenme, karşılaştırma, hesaplama) değişiklik gözlenmedi (Tablo I).

Lisan fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Konuşma, okuma ve yazma için Boston Diagnostik Afazi Muayenesi(25), Gülhane Afazi Testi (26), Western Afazi Bataryası Subtestleri(27) uygulandı.

Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde Hafıza için Weschler Memory Scala(28), Recognition Memory Testi (29), Vizüospasyal fonksiyonlar için Benton Çizgi Oryantasyon Testi(30), Yüz Tanıma Testi(29), Apraksi için Kompleks Figür Testi (31) ve Blok Dizayn Testi (WAİS-28), Oryantasyon için MMSE(32), eksekütif fonksiyonlar için Porteus Maze testi(30) uygulandı.

Hastada demans bulgularının değerlendirilmesinde (demans sınırları içinde olup olmadığı) NINCDS-ADRDA(33) ve CERAD(34) Kriterleri ile DSM IV (35) kriterleri esas alındı

SPECT'de sol hemisfer anterior bölgelerde yaygın hipoperfüzyon, MRG ve BBT'de sol hemisferde, özellikle anterior bölgelerde daha belirgin olmak üzere atrofi tesbit edildi (Şekil.1).Hasta iki yıl boyunca takip edildi. Bu süre içinde konuşma akıcılığında azalmanın arttığı görüldü.

TARTIŞMA

Hastada generalize kognitif ve davranışsal bozukluk görülmeden ilerleyici afazi bulguları, daha çok lisan akıcılığında azalma ve anomi ile karakterize olması, primer progressif motor afazi sendromu için tipiktir. Lisan fonksiyonları içinde en belirgin bozukluk konuşma akıcılığında olup, iki yıllık takibi boyunca bozukluğun arttığı görüldü. İsimlendirme, tekrarlama, okuma, yazma fonksiyonlarında azalmalar motor afazi tipine uygundur. Bunlarda da iki yıllık sürede hafif

azalmalar gözlemlendi. Lisan dışındaki diğer kognitif fonksiyonlarda başlangıçta ve iki yıl sonunda bozukluk tesbit edilmedi (hafıza, praksi, planlama, karşılaştırma, koordinasyon, vizüospasyal yetenek).

Klinik olarak anlama bozukluğu ve sementik hataların olduğu tablolarda belirli bir süre sonra Alzheimer tipi demans daha çok görülmektedir (1,3,9,12,15,21,36). Nominal afazi, akıcı olmayan afazi ve agramatizm şeklinde olan tiplerde demans pek gelişmemekte, demans gelişse bile çok geç dönemlerde en az 5 veya 7 yıl sonra nonverbal fonksiyon bozuklukları, özellikle verbal ve nonverbal hafıza bozukluğu tabloya dahil olmaktadır (5,7-9,11,16,19,22).

Green(3) progressif afazi(disnomi, tereddütlü konuşma) olan 8 hastasını 5 yıl boyunca incelediğinde başlangıçta hiçbirinde global kognitif bozukluk yok iken 2 yıl sonunda yarısında verbal fonksiyonlarla beraber nonverbal fonksiyonlarda da bozukluğun başladığını ve 5 yıl içinde verbal, nonverbal hafıza bozulduğuyula birlikte demans tablosunun geliştiğini belirtmiştir. Afazinin ilerlemesiyle birlikte gelişen bu tablonun sonuçta demansa uyduğu, global demans prekürsör bulguları olabileceğini, daha çok da yavaş ilerleyen frontotemporal demans geliştiğini belirtmektedir.

Tyrrell(12) özellikle sol temporal lob anterior bölgelerde yoğunlaşan atrofi ile birlikte olan progressif afazili beş yıl içinde demansa uyar bulgular geliştiğini belirtmiştir. Weintraub(11) fonemik parafazinin başlangıçta demans gelişmesinde önemli bir bulgu olduğunu belirtmiştir. Poeck(9) amnezik afazi tanımladığı, anlama bozukluğu olan hastalarda (yani sementik semptomları leksikal olanlardan daha ciddi olduğunu) demans geliştiğini belirtmiştir. Snowden(15) Davranış değişiklikleri bulunan ve progressif Parkinsonizm bulguları bulunan hastalarda anomi, ekspressif afazi ve özellikle anlama bozukluğu olan vakalarda demans geliştiğini ve sonuçta çoğunun mutizm tablosuyla sonlandığını belirtmektedir (ancak bunların afazi profiline uygun olup olmadığı tam belirtilmemiştir.

Kirshner H (36) Strok ve geçici iskemik hastalık

hikayesi olmayan, fokal dominant hemisfer lezyonuna bağlı sekonder afaziye benzer progressif lisan bozukluğu olan 6 hastanın çoğunda demans geliştiğini, PPA'nin kortikal dejenerasyonun başlangıç semptomu olduğunu belirtmiştir. Poeck(9) ve Green(3) de progressif afaziye generalize demans bir ön bulgusu olduğu şeklinde yorumlamaktadır. Kirshner,Tanndağ(7) başka bir vaka takdiminde progressif afazi olan 2 hastada 3 yıl içinde demans gelişmediğini sol temporal ve frontal kortekste görülen sponjioform dejenerasyonun Jacob Creutzfeldt hastalığına benzediğini, diğer demenslardan histopatolojik olarak farklılık gösterdiğini belirtmiştir. Chawluck J(22) yavaş ilerleyici afazi olan generalize demans bulunmayan 2 hastayı PET bulgularına göre sol serebral kortekste glikoz kullanımının önemli derecede azaldığını belirtmektedir. Hastaların birinde BBT'de sol perisylvian bölgede hafif atrofi,diğerinde MRG ve BBT ile normal görüldüğünü;hem klinik hemde laboratuvar yöntemleriyle Pick ve Alzheimer hastalığından farklılık gösterdiğini belirtmiştir. 4 yıl takip ettiği hastalarında daha sonra AH ve Pick hastalığına benzer global kognitif yetersizlik olmadığını vurgulamaktadır.

PPA'de en önemli radyolojik bulgunun erken dönemlerde görüntüleme ile temporal loblarda bilateral atrofi olduğu belirtilirken(21), bazılarında göre özellikle sol serebral korteks temporal loblarda asimetrik atrofi(6,9,16) olduğu belirtilmektedir.

Karbe H(5) PPA olan 10 hastayı 5 yıl boyunca izlemiş ve 2 yıl içinde afazi dışında global değişiklik görülmediğini belirtmiştir. Hastalarda ekspressif lisan bozukluğu olduğunu, konuşma akıcılığında azalma ve anominin predominant bulguları oluşturduğunu, anlama ve nonverbal kognisyonun normal olduğunu,bütün vakaların sol middle serebral enfarkt ve AH'na bağlı gelişen afazilerden farklılık gösterdiğini belirterek anomik afazinin PPA de predominant semptom olduğunu,yavaş ve agramatik spontanöz konuşma ve akıcılık skorlarının PPA'de daha fazla etkilendiğini belirtmektedir. Mesulam(1), Weintraub(11) klinik ve patolojik olarak PPA'yi ayrı bir sendrom olarak belirtmişlerdir. 2 yıl içinde klinik olarak lisan fonksiyonları dışında mental

fonksiyonlarda değişiklik olmaması,normal günlük yaşam aktivitesi gibi özelliklerin spesifik olduğunu belirtmişlerdir.

AH ile karşılaştırıldığında PPA'de hafıza ve vizüospasyal fonksiyonların korunduğu, sintaktik ve konuşma akıcılığı testlerinde AH'dan çok daha kötü olduğu ve ciddi dikkat azalması olduğu belirtilmektedir (3,9,19,37-39).

Primer progressif afazi şeklinde başlayan vakaların ilk 2 yıl içinde lisan fonksiyonlarında belirgin ilerleme olduğu,bu sürede nonverbal fonksiyonlarda önemli değişiklik olmadığı görülmektedir.

Çoğu vakada sonuç olarak demans tablosu gelişmektedir. Ancak ilk 2-3 yılda bu sonucu kestirmek mümkün değildir. Özellikle akıcı afazi şeklinde başlayan vakalar ve görüntüleme metodlarıyla veya perfüzyon çalışmalarıyla unilateral olmaktan çok bilateral anterior hemisferik alanlarda tutulum olduğunu gösteren vakalar ile temporal korteksin erken dönemlerde etkilendiği vakalarda demans oluşmaktadır. Patolojik değerlendirmeler PPA prognozunun belirlenmesinde daha sağlam delillere dayalı tahmin vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982;! 1:592-598.
2. Dick JDR,Snowden J,Northen B et al. Slowly progressive aphasia. *Behav Neurol* 1989;2:101-104.
3. Green J,Morris JC,Sandson J et al. Progressive aphasia. A precursor of global dementia. *Neurology* 1990;40:423-429.
4. Heath PD,Kennedy P,Kapur N. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Neurology* 1983; 13:687.
5. Karbe H,Kertes A,Polk M.Profiles of language impairment in primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 1993;50:193-201.
6. Kempler D, Metter EJ,Riege WH et al. Slowly

- progressive aphasia. Three cases with language memory CT and PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:987.
7. Kirshner HS, Tanndağ O, Thurman L, Whetsell WO. Progressive aphasia without dementia. Two cases with focal spongiform degeneration. *Ann Neurol* 1987;22:527-532.
 8. Mesulam MM. Primary progressive aphasia, differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987;22:533-534.
 9. Poeck K, Luzzatti C. Slowly progressive aphasia in three patients. *Brain* 1988;111:151-168.
 10. Sapin LR, Anderson FU, Pulaski PB. Progressive aphasia without dementia. *Ann Neurol* 1989;25:411.
 11. Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile and language features. *Arch Neurol* 1990;47:1329-1335.
 12. Tyrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RSJ et al. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. *Brain* 1990;113:1321.
 13. Kobayashi K, Kurachi M, Gyoubu T et al. Progressive dysphasic dementia with localized cerebral atrophy. Report of an autopsy. *Clin Neuropathol* 1990;9:254-261.
 14. Mehler MF, Dickson D, Davies P et al. Primary dysphasic dementia: clinical, pathological and biochemical studies. *Ann Neurol* 1986;20:126.
 15. Snowden JS, Neary D, Mann DMA et al. Progressive language disorders due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992;17:174-183.
 16. Graff-Radford NR, Damasio AR, Hyman BT et al. Progressive aphasia in a patient with Pick's disease. A neuropsychological, radiologic, and anatomic study. *Neurology* 1990;40:620-626.
 16. Morris C, Cole M, Banker BG, Wright D. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. *Ann Neurol* 1984;16:455.
 17. Luzzatti C, Poeck K. An early description of slowly progressive aphasia. *Arch Neurol* 1991;48:228-229.
 18. Cummings JL, Benson DF, Hill MA et al. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985;35:394-397.
 19. Greene JDW, Patterson K, Xuereb J, Hodges JR. Alzheimer's disease and nonfluent progressive aphasia. *Arch Neurol* 1996;153:1072.
 20. Lippa CF, Cohen R, Smith TW, Drochman DA. Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia. *Neurology* 1991;882-886.
 21. Hodges JR, Patterson K, Oxbory S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992;115:1783-1806.
 22. Chawluk JB, Mesulam MM, Hurtig H. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Studies with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1986;19:68.
 23. Delecluse F, Andersen AR, Waldemar G, Thomsen AM et al. Cerebral blood flow in progressive aphasia without dementia. *Brain* 1990;113:1395-1404.
 24. Mc Daniel KD, Wagner MT, Greenspan BS. The role of brain single photon emission computed tomography in the diagnosis of primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 1991;48:1257-1260.
 25. Goodglas H, Kaplan E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Ed.2. Philadelphia, Pa: Lea. Febriger 1983.
 26. Tanndağ O. Afazi. GATA Basımevi. Ankara 1993.
 27. Kertesz A. *The Western Aphasia Battery*. New York. Grun-Stratton 1982.
 28. Wechsler D. *WAIS-R Manual*. New York. Psychological Corporation. 1981.
 29. Warrington EK. *Recognition Memory Test*. Windsor England NFER-Nelson 1984.
 30. Benton AL, Hamsher K, Varnay N et al. *Contributions to Neuropsychological Assessment*. New York. Oxford University Press 1983.
 31. De Renzi E, Faglioni P. The Token Test. *Cortex* 1978;14:41-49.
 32. Folstein MF, Hug PR, Folstein SE. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-192.
 33. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman

- R,Price D et al. 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* 1984,34:939-944.
34. Welsh KA,Butters N,Mahs RC et al. The Consortium to Establish a Registry in Alzheimer Disease(CERAD).Part V.A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 1994,44:609-614.
35. American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition, Revised (DSM-III)* Copyright. Washington 1987;83-109.
36. Kirshner HS,Webb WB,Kelly MP,Wells CE. Language disturbance.An initial symptom of cortical degeneration and dementia. *Arch Neurol* 1984;41:491.
37. Mendez MF,Zander B A. Dementia presenting with aphasia clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ;54:542-545.
38. Westbury C,BubD. Primary progressive aphasia:a review of 112 cases. *Brain Lang* 1997;60:381-406.
39. Sakurai Y,Hashida H,Uesugi H et al. A clinical profile of corticobasal degeneration presenting as primary progressive aphasia. *Eur Neurol* 1996;36:134-137.
40. Scheltens P,HazenberGJ,Lindeboom J et al. A case of progressive aphasia without dementia: "temporal" Pick's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:79-80.