

Progresif supranükleer palsi'nin klinik ve laboratuvar özellikleri: beş olgu'nun retrospektif analizi

Mehmet Yücel (*), Oğuzhan Öz (**), Hakan Akgün (***), Ümit Hıdır Ulaş(**), Şeref Demirkaya(**), Yaşar Kütükçü (**), Zeki Odabaşı (**)

ÖZET

Progresif supranükleer palsi (PSP) beyinsapı ve bazal ganglionları etkileyen nörodejeneratif hastalıkların bir formudur. Hastalar supranükleer oftalmopleji, postural instabilite ve hafif demansla kendini gösterirler. 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2009 tarihleri arasında PSP'li 5 olguyu inceledik. Hastaların klinik bulguları, demografik bulguları, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bellek testi ve otonomik inceleme sonuçları incelendi. Hastaların tümü L-dopa ya da dopamin agonisti alıyordu. PSP başlangıcındaki ilk tanı tüm hastalarda Parkinson hastalığıydı. Beyin MRG' de ciddi mezensefalon atrofi vardı, mini-mental durum muayenesi predominant subkortikal frontal atrofi ile ilişkili kognitif bozulma olduğunu göstermekteydi. Hastaların üçünde otonomik testler bozdu. Biz klinik pratikte PSP tanısının erken dönemde konulmasının halen zor olduğunu vurgulamak istedik. Buna rağmen daha iyi klinik tanı kriterlerinin ortaya konulmasının hastalığın doğru yönetilmesine izin vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Progresif supranükleer palsi, manyetik rezonans görüntüleme, kognitif bozukluk

SUMMARY

Clinical and laboratory features of progressive supranuclear palsy: five cases retrospective analysis

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a form of neurodegenerative disease which affects the brainstem and basal ganglia. Patients present supranuclear ophthalmoplegia, postural instability and mild dementia. We analyzed five cases of PSP from 1 January 2005 to 31 December 2009. All patients underwent a memory test, autonomic examination, brain magnetic resonance imaging (MRI) and they evaluated by formal neurologic examination. All were taking L-dopa or dopamine agonists. At the onset of PSP the initial diagnosis was Parkinson's disease in all patients. The brain MRI findings were revealed severe midbrain atrophy, while mini-mental state examination disclosed cognitive impairment, with predominant subcortical-frontal involvement. Autonomic tests were failure in three of the patients. We emphasize the still obvious current difficulty in diagnosing PSP at an early stage in clinical practice. Therefore it is essential to formulate better clinical diagnostic criteria, to permit correct management of the disease.

Key words: Progressive supranuclear palsy, magnetic resonance imaging, cognitive impairment

Giriş

Progresif supranükleer felç (palsy) (PSP) sporadik, progressif, nörodejeneratif bir hastalıktır. Genellikle postural insitabilite, supranükleer bakış paralizisi ve frontal demans ile birlikte olan akinetik rijit bir sendromdur(1,2,3). 1964'te ilk tanımlayan araştırmacıların adına atfen bu hastalık Steele-Richardson-Olszewski hastalığı olarak da adlandırılır. 1,39/100 000 oranında görüldüğü bildirilmiştir(4). Patolojisindeki belirleyici özellik beyin sapının santral gri maddesinde, bazal ganglionları oluşturan özellikle pallidum, subtalamik nükleus, substantia nigra gibi oluşumlarda, nöron kaybı ve gliosis ile bu bölgelerdeki nöronların içinde tau proteini içeren nörofibriler yumakların görülmesidir(5). Yaşayan hastalarda kesin tanı koyduracak belirteçler olmadığı için tanı, klinik kriterlere göre konur. Bu nedenle tanısı zor konan ve erken klinik tanının yüksek oranda yanlışlıklar içerebildiği bir hastalıktır. Laboratuvar bulguları klinisyenlere büyük oranda yardımcıdır. Biz de çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz 5 olgunun klinik ve laboratuvar bulgularını inceleyerek, literatür eşliğinde PSP tanısında klinisyenlere yardımcı olacak bulgularımızı ve klinik ipuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2005-2009 yılları arasında Nöroloji kliniğinde PSP tanısı ile takip edilen 5 hasta retrospektif olarak incelendi. Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Hastalardan ayrıntılı bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastaların demografik özellikleri, hastalık başlangıç yaşı, başlangıç semptomu, hastalık süresi ve dopaminergik tedaviye yanıtı değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri ve

* Kasımpaşa Asker Hastanesi
** GATA Nöroloji Anabilim Dalı
*** Etimesgut Asker Hastanesi

Ayrı basım isteği: Dr. Mehmet Yücel, Kasımpaşa Asker Hastanesi, İstanbul
E-mail: drmehmetyucel@yahoo.com.tr

Makalenin geliş tarihi: 24.02.2012 • Kabul tarihi: 19.03.2012 • Çevrim içi basım tarihi: 27.12.2012

muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Beyin MRG'de hastaların mezensefalon çapı en geniş olduğu kesitten ölçüldü. Serebral, serebellar atrofileri kaydedildi. Elektrofizyolojik testlerden R-R interval incelemeleri, sempatik deri yanıtları ve psikometrik inceleme olarak mini-mental test skorları kaydedildi.

Bulgular

Hastaların 3'ü kadın, 2'si erkekti. Ortalama yaşları $67 \pm 6,48$ iken ortalama hastalık başlangıç yaşı 64,4 olarak bulundu. Ortalama hastalık süresi 2,1 yıl idi. Başlangıç semptomu hastaların 2'sinde düşme iken diğerlerinde hareketlerde yavaşlama, tremor ve denge-sizlikti. Hastaların tamamına başlangıçta İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) tanısı konarak tedavi başlanılmıştı. Hastaların tamamında dopaminerjik tedaviye yanıt alınamamıştı (Tablo 1). Hastaların PSP tanısı aldığı dönemdeki muayenelerinde, hepsinde bakış paralizisi, bradikinezi, rijidite, postural instabilite, düşme, hiperrefleksi vardı. Dört hastada aksiyel rijidite, dizartri, saptandı. Üç hastada retrokollis, depresyon, iki hastada anterokollis ve disfaji bir hastada ise göz kapağı açma apraksisi, apati, babinski işareti, sfinkter bozukluğu tespit edildi (Tablo 2). Hastaların 3'ünde R-R interval çalışması otonomik bozuklukla uyumlu olarak bulundu. Yine bu hastalarda sempatik deri yanıtları elde edilemedi. Mini mental test 4 has-

tada hafif kognitif bozukluk varlığını gösteriyordu bir hastada demans düzeyindeydi (Tablo 3). Hastaların MR'larındaki mezensefalon çapları 0,6 cm, 0,5 cm, 0,5 cm, 0,7 cm, 0,9 cm olarak ölçüldü. Mezensefalon atrofi tüm hastalarda varken, serebral ve serebellar atrofi sadece 2 hastada vardı (Tablo 3).

Tartışma

PSP'nin klinik tablosu akinetik-rijid bir parkinsonizmle birlikte supranükleer tipte bakış felci, postural insitabilite ve subkortikal tipte bir demans olarak özetlenebilir. PSP klinik tanı kriterleri National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) ve The Society for PSP, Inc. (SPSP) tarafından 3 grup altında toplamıştır. Bunlar olası PSP, muhtemel PSP ve kesin PSP tanı kriterleridir. NINDS-SPSP tanı kriterlerine göre olası PSP tanısında, 40 yaş ve üstünde ortaya çıkan progressif bir hastalık olması, vertikal supranükleer bakış paralizisi ya da vertikal bakış hareketlerinde yavaşlama ve hastalığın birinci yılında ortaya çıkan düşmelerle birlikte olan postural instabilitenin olması. Muhtemel PSP tanısında, vertikal supranükleer bakış paralizisi ve hastalığın birinci yılında ortaya çıkan düşmelerle birlikte olan postural instabilitenin olması. Kesin PSP tanısında olası ya da muhtemel PSP kliniğinin olması ve histopatolojik incelemede PSP bulgularının olması tanı kriterleri olarak belirlenmiştir(6). PSP ayırıcı tanısında klinik bulgulara göre düşünülmesi gereken hastalıklar ayrıca belirtilmiştir (Tablo 4). Son olarak Litvan ve ark.'ları tarafında PSP tanı kriterleri yeniden belirlenmiştir(2). Bu kriterlerde öncekine ilave olarak destekleyici kriterler ilave edilmiştir. Bunlar; simetrik akinezi ya da rijidite (özellikle proksimal), anormal boyun postürü (özellikle retrokollis), levodopa tedavisine yanıtızsızlık veya kötü yanıt, erken disfaji ve dizartri, erken başlangıçlı kognitif bozukluk ve şu bulgulardan en az ikisi: apati, konuşma akıcılığında azalma, soyut düşünmede bozukluk-tur.

Bu hastalık için tipik olan göz hareketleri bozukluklarıdır ve klinik tanı için gerekli kriterdir(2). Bizim hastaların 2'si hariç görme yakınmaları yoktu ancak muayenelerinde longitüdünel bakış paralizisi hepsinde vardı. Yakınları hastaların bakmak için vücutları ile döndüklerini belirtiyorlardı. Longitüdünel bakış paralizisi halen tanı için en önemli bulgulardan biri olarak kabul edilmektedir(6).

Nöropsikolojik incelemede hastaların özellikle dikkat, mental hız ve yürütücü işlevlerde bozulma ol-

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

Olgu	Yaş	Cins	Hastalık süresi	İlk semptom	Tedaviye yanıt
1	60	K	1 Yıl	Düşme	Kötü
2	72	E	3 Yıl	Düşme	Kötü
3	60	E	2 Yıl	Bradikinezi	Kötü
4	70	K	4Yıl	Tremor	Kötü
5	73	K	6 Ay	Dengesizlik	Kötü

Tablo II. Hastaların klinik özellikleri

Klinik bulgular	Görülen hasta sayısı
Bakış paralizisi, bradikinezi, ekstremitte rijiditesi, postural instabilite, düşme, dopaminerjik tedaviye kötü yanıt, hiperrefleksi,	5
Aksiyel rijidite, dizartri, hafif kognitif bozukluk	4
Retrokollis, depresyon, otonomik testlerde bozukluk	3
Anterokollis, disfaji	2
Göz kapağı açma apraksisi, babinski işareti, apati, demans, sfinkter bozukluğu	1

Tablo III. Hastalarımızın laboratuvar özellikleri

Olgu	R-R interval çalışması	Sempatik deri yanıtı	Mini Mental Test skorları	MR Mezenşefalon Çap ölçümü	Serebral atrofi	Serebellar atrofi	Mezenşefalon atrofisi
1	Otonomik disfonksiyon ile uyumlu	Elde edilemedi	24	0,6 cm	+	+	+
2	Otonomik disfonksiyon ile uyumlu	Elde edilemedi	19	0,5 cm	+	+	+
3	Otonomik disfonksiyon ile uyumlu	Elde edilemedi	21	0,5 cm	-	-	+
4	Normal	Normal	23	0,7 cm	-	-	+
5	Normal	Normal	26	0,9 cm	-	-	+

Tablo IV. PSP ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar ve olmazsa olmaz bulguları(2)**1) Kortikobazal ganglionik dejenerasyon**

Yabancı el sendromu
Ciddi ekstremitte apraksisi
Kortikal duyu kaybı
Bradikinezi asimetrik başlangıçlı
Fokal frontal ya da temporopariyetal atrofi

2) Parkinson hastalığı

Bradikinezi asimetrik başlangıçlı
Tremor-dominant hastalık olması
Belirgin ve uzun süreli levodopa yararı

3) Lewy body demans

Dopaminerjik tedaviden bağımsız halüsinasyonlar ya da delüzyonlar
Kortikal demans, özellikle afazi

4) Alzheimer hastalığı

Kortikal demans (ciddi amnezi ve afazi, ya da agnozi)

5) Multisistem atrofi

Belirgin serebellar semptomatoloji ya da beklenmedik erken inkontinans, impotans ve postural hipotansiyon

6) Multi-enfarkt parkinsonizm

Multiple strok (en az biri beyin sapı ve bazal ganglionları tutan)

duğu gözlenebilir(7). Bizim olgulardan birinin mini mental testi demans seviyesindeydi ancak diğer 4 olguda hafif kognitif bozukluk vardı. Konuşma erken dönemde etkilenebilir, ses alçak tonda, konuşma dizartriktir ve ilerleyen dönemde zor anlaşılır hale gelir. Konuşma bozukluğu tanı koydurucu olmasa da destekleyici kriterler arasında yer almaktadır. Bizim olgularımızın dördünde belirgin konuşma bozukluğu vardı. Konuşma bozukluğunun eşlik ettiği bellek bozuklukları PSP tanısında destekleyici kriterlerdir.

Hastaların klinik tabloları hastalığın ilk yıllarında İPH'na benzeyebilir (asimetrik başlangıç, istirahat tremorunun varlığı, iyi L-dopa cevabı, yavaş progresyon)(8,9). Bu nedenle İPH ile ayırıcı tanısında zorluklar çekilmektedir. Bizim olgularımızın tamamında dopaminerjik tedaviye yanıtın başlangıç döneminde

minimal olduğu ilerleyen dönemde (3 ay- 6 ay) yanıtın tamamen kaybolduğu görüldü ve İPH tanısından uzaklaşıldı.

PSP hastalarında sık düşmeler ve dengesizlik otonomik etkilenme sonucu ortaya çıkmaktadır. Bazı yayınlar PSP hastalarında otonomik disfonksiyon açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtse de(10,11), belirgin otonomik kardiyovasküler anormallikler olduğunu bildirenler de vardır(12,13). Son klinik çalışmalar PSP hastalarında hastalık süresinden bağımsız olarak, otonomik beyin sapı merkezinde anlamlı patolojiler olduğunu desteklemektedir(14). Tüm bu tartışmaların yanında halen otonomik etkilenme olması PSP tanısından uzaklaştırıcı bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Bizim hastalarımızın üçünde R-R interval çalışması ve Sempatik deri yanıtı (SDY) ince-

lemesi anormal olarak bulundu. Bu bulgu hastalardaki otonomik bozulmanın bir göstergesi olarak değerlendirildi. Klinik olarak da hastalardaki sık düşmeler, baş dönmeleri ve ortostatik hipotansiyon bizim hastalarda gördüğümüz bulgulardı. Hastaların ortostatik hipotansiyonları klinikte ölçülerek gösterildi.

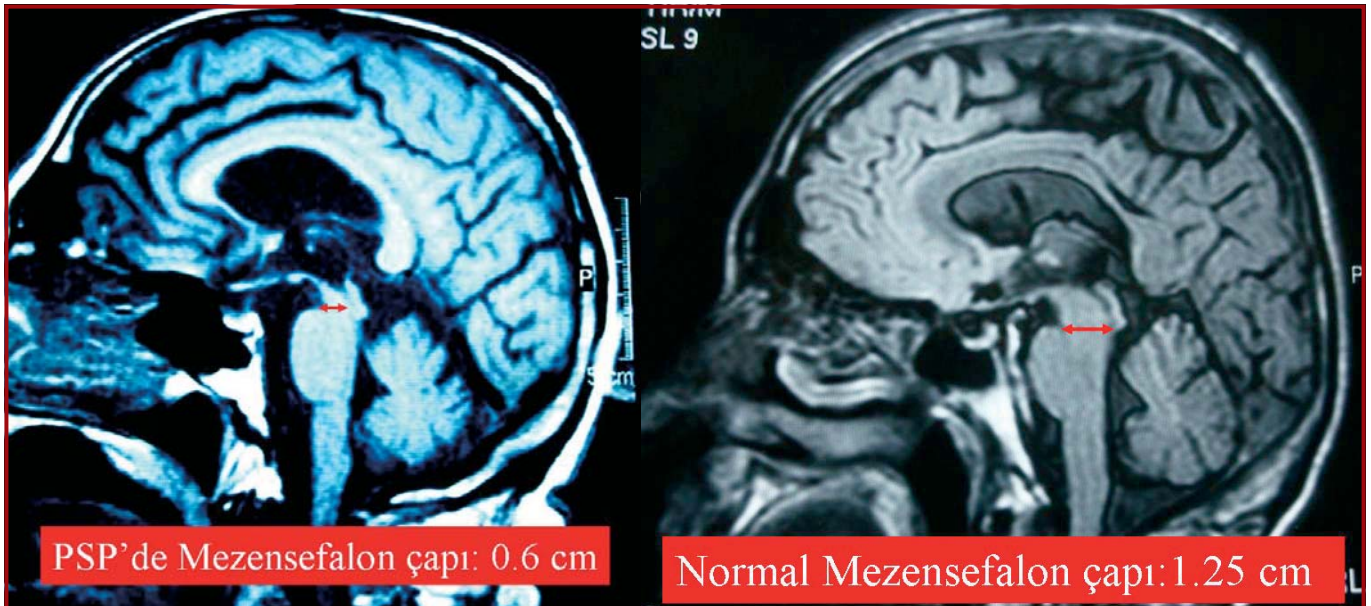
PSP'li hastalarda mezensefalon atrofisine bağlı ortaya çıkan görünüm tipik iken, Parkinson hastalarında mezensefalon atrofi yoktur, multisistem atrofi hastalarında ise pons atrofi belirgindir. MR sagittal kesitlerinde mezensefalon kuşun başına, pons gövdesine benzetilmekte başın gövdeye göre küçük olması penguen görünümü olarak isimlendirilmektedir ve PSP'li hastalarda görülür. Bir olgumuzun sagittal beyin MR' da görülen mezensefalon atrofi ve normal bir bireyin karşılaştırılması resim'de görülmektedir (Resim a, b). Literatürde bu bulgunun gösterilmesinin tanı için çok önemli olduğu belirtilmektedir(15). Oba ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada mezensefalon alanının ölçülmesinin PSP hastalarında tanı koydurucu olduğu belirtilmiştir(16). Biz olgularımızda, alan ölçümünde kullanılan ve alan ölçümüne göre daha basit olarak değerlendirilebilen mezensefalon çapını inceledik. Normal bireylerde 1,25-1,50 cm arasında ölçülen değer, bizim olgularımızda $\leq 0,9$ cm olarak bulundu. Bunun yanında 2 hastamızda serebral ve serebellar atrofinin de olması dikkat çekiciydi.

Bu çalışmada kliniğimizde PSP tanısı ile takip ettiğimiz 5 olgunun klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik bulguları incelendi. PSP tanısı için olmazsa olmaz

bulgunun longitudinal bakış paralizisi ve düşmeyle birlikte seyreden postüral instabilite olduğu bunun yanında mezensefalon çapının PSP tanısındaki önemi ve PSP hastalarındaki otonomik etkilenmenin elektrofizyolojik olarak incelenmesi gerektiği vurgulandı. Biz çalışmamızda dopaminerjik tedaviye düşük dozda yanıt vermeyen hastalarda ilaç dozu yükseltilmeden önce hastaları gereksiz ilaç kullanımından korumak için Parkinson artı sendromlarının araştırılması gerektiğini vurgulamak ve PSP tanısında dikkat edilmesi gereken ipuçlarını belirtmek için bulgularımızı paylaşmak istedik.

Kaynaklar

1. Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurol.* 2002;1(6):359-69 (PMID: 12849397)
2. Litvan I, Agid Y, Calne D. ve ark. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47(1):1-9. (PMID:8710059)
3. Williams DR, Lees AJ Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):270-9 (PMID: 19233037)
4. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS. ve ark. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38(7):1031-4 (PMID:3386818)
5. Dickson D, Rademakers R, Hutton M. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol.* 2007;17(1):74-82 (PMID:17493041)
6. Hauw J-J, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-



Şekil 1. a) Olgu 1'in MR görüntüleri, penguen görünümü ve mezensefalon atrofi **b)** Aynı yaş grubuna ait sağlıklı bireydeki pons çapı.

- Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994;44(11):2015-9 (PMID: 7969952)
7. Buçluköse Ö, Özel-Kızıl E.T, Duman B. Psikiyatrik Belirtilerle Seyreden Bir İlerleyici Supranükleer Felç Olgusu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2007;44:117-9.
 8. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG. ve ark. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy : A clinical cohort study. *Neurology* 2003 Mar 25;60(6):910-6 (PMID: 12654952)
 9. Nieforth K, Golbe L. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol* 1993;16(4):338-46. (PMID: 8374914)
 10. Kimber J, Mathias CJ, Lees AJ, ve ark. Physiological, pharmacological and neurohormonal assessment of autonomic function in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1422-30. (PMID: 10869054)
 11. Kikkawa Y, Asahina M, Suzuki A. ve ark. Cutaneous sympathetic function and cardiovascular function in patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10(2):101-6 (PMID: 14644000)
 12. Gutrecht JA. Autonomic cardiovascular reflexes in progressive supranuclear palsy. *J Auton Nerv Syst* 1992 ; 1;39(1):29-35 (PMID: 1629523)
 13. Holmberg B, Kallio M, Johnels B, Elam M. Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2001;16:217– 225 (PMID: 11295773)
 14. Rub U, Del Tredici K, Schultz C, ve ark. Progressive supranuclear palsy: neuronal and glial cytoskeletal pathology in the higher order processing autonomic nuclei of the lower brainstem. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28(1):12-22 (PMID: 11849559)
 15. Stamelou M, Knake S, Oertel WH, Höglinger GU. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2011;258(4):549-58 (PMID:21181185)
 16. Oba H, Yagishita A, Terada H. ve ark. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005 Jun 28;64(12):2050-5 (PMID: 15985570)