

## SPİNO SEREBELLAR HASTALIKLAR

Dr. Adalet ARIKANOĞLU

DÜTF Nöroloji A.B.D

Ataksi

▪ Altta yatan parezi, kas tonus bozukluğu veya istemsiz hareket olmaksızın hareketlerin dengeli ve amacına uygun şekilde yapılmasında bozukluk olmasıdır

### GENEL BİLGİ

▪ Etiyolojisi bilinmemektedir.

▪ Sinir sisteminin belli bir bölümünü veya işlevsel sistemlerini tutma eğilimindedir.

▪ Sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyen progresif seyir

▪ Bulgular irreversibl

▪ Tedavi sınırlı

### GENEL BİLGİ

▪ Striatal, nigral ve olivopontoserebellar sistemde nöron kaybı ve gliosis ile

▪ tübüler yapıların birikmesinden oluşan nöronal intrasitoplazmik ve intranükleer arjintofilik inklüzyonlar ortaya çıkan patolojik değişikliklerdir.

▪ 19 farklı tipte spinoserebellar atrofi saptanmıştır.

### SINIFLAMA

• Spinoserebellar ataksi (SSA)

• Spinal kord tutulumu

• Saf serebellar ataksi

– Sadece serebellar bulgular

• Komplike serebellar ataksi

– Retinal, optik sinir, okülomotor, işitsel, piramidal, ekstrapiramidal, periferik sinir ve serebellokortikal bulgular

### SPİNO SEREBELLAR ATAKSİ

(SSA)

▪ SSA-1 (6p)

– Oftalmoparezi, piramidal ve ekstrapiramidal

▪ SSA-2 (12q)

– Yavaşlamış göz hareketleri

▪ SSA-3 (14q)

– Machado-Joseph tipi

▪ SSA-4 (16q)

– Duyusal nöropati ve piramidal bulgular

▪ SSA-6 (19q)

– Epizodik ataksi (EA)(voltaja bağımlı kanalopati)

▪ EA-1 (12p): Potasyum kanalopatisi

▪ EA-2 (19p): Kalsiyum kanalopatisi, asetozolamide yanıtı

▪ SSA-7 (3p)

– Retinal dejenerasyon

## **Olivopontoserebellar Atrofi**

■ 1900'de Dejerine ve Andre-Thomas

■ Özellikle beyin sapı ve serebellumun tutulumu ile karakterize, kalıtsal geçiş gösteren dejeneratif bir hastalıktır.

■ Otozomal dominant, resesif veya sporadik

### **PATOLOJİ**

■ Orta serebellar pedinkül

■ Serebellar beyaz cevher

■ Pontin, oliver ve arkuat nükleuslarda dejenerasyon, myelin dejenerasyonu, hücrelerde atrofi, Pürkinje hücrelerinde kayıp

■ Parkinson tipinde (MSA: multisistem atrofisi);

– nigral hücre ve striatonigral dejenerasyon

### **KLİNİK**

■ Semptomlar 5. dekada başlar.

■ OPCA'da ilk bulgu serebellar ataksi

– Önce bacak, sonra kol, baş ve bulber kas

■ Geç dönemde postürde dengesizlik ve yürüme ataksisi ortaya çıkar.

### **KLİNİK**

■ İntansiyonel tremor

■ İmpotans,

■ Postüral hipotansiyon,

■ İdrar tutukluğu veya inkontinansı

■ Senkop ataklarıdır.

■ Tendon reflekslerinde artış ve ekstansör taban yanıtı olmasına karşın ileri dönemlerde spastisite ve alt ekstremitelerde güçsüzlüğü nadirdir

### **KLİNİK**

■ Nistagmus, sakkadik göz hareketleri

■ Yukarı, aşağı ve yana bakışlar kısıtlanmış

■ Optik atrofi

■ Retinal dejenerasyon

■ Dizartri

■ Solunum stridoru geç bir belirtidir

■ Uyarana hassas miyoklonus vakaların üçte birinde görülür.

■ Derin duyu değişiklikleri hafiftir

– pozisyon ve vibrasyon duyusunda

### **OPSA PARKİNSONİZM TİPİ**

■ Akinezi

■ Rijidite

■Tremor

■Ayrıca;

■Nöropatik bulgular

■Distoni

■Yavaş göz hareketleri

TANI

■Anamnez

■Klinik bulgular

■MRI taramasında beyin sapı ve serebellar atrofi görülebilir.

Tedavi

■Vakaların üçte birinde parkinsonizm levadopa preparatlarına yanıt verir.

■Dopamin agonistlerine ise yanıt zayıftır.

MACHEDO-JOSEPH-AZOREAN

HASTALIĞI (SSA-3)

■Beyin sapı ve ekstrapiramidal sistem bulgularının beraber görüldüğü ataksi

■OD ( Ataksin-3 geninde CAG trinükleotid tekrar sayısındaki artmalar )

■Adolesan / genç erişkin dönemde başlar

■Yavaş progresif ataksi

■Hiperrefleksi

■Rijidite

■Distoni

■Bulber bulgular

■Distal motor güçsüzlük

■Ofalmopleji

DENTATORUBROPALLİDOLUZİYAN ATROFİ ( DRPLA)

■OD

–12q'daki mutasyon sonucu CAG trinükleotid tekrar sayısındaki artmalar neden olur.

–(Poliglutamini kodlayan Atrofin protein)

■Nöropatolojik bulgu;

–Dentat nukleus

–red nukleus,

–globus pallidus

–subtalamik nukleus'da belirgin hücre kaybı

DENTATORUBROPALLİDOLUZİYAN ATROFİ

■Serebellar ataksi

■Koreatetoz

■Distoni

■Myoklonus

- Parkinsonizm
- Epilepsi
- Demans

### **Friedreich Ataksisi**

- Nickolaus Friedreich, (1825 – 1882)
- Spinal kordun uzun yollarını etkileyen erken erişkinlik ve çocukluk çağının bir dejeneratif hastalığıdır.
- Otozomal resesif
- İnsidansı 2/100.000
- Geni kromozom 9'un uzun koluna (9q13-21) yerleşiktir.
- GAA trinükleotid artışı (800-1000)
- Frataksin proteini hücrede aşırı demir birikimini önler. (mitokondride demir birikimi)→ serbest radikal→hücre ölümü

#### **FRATAKSİN**

#### **PATOLOJİ**

- Spinal kordun;
  - kortikospinal,
  - spinoserebellar yolları
  - posterior kolonunda
  - demyelinizasyonla birlikte görülen atrofi en önemli patolojik değişikliklerdir.
- Dejenerasyona uğrayan bölgelerde;
  - akson kaybı
  - myelin kaybı
  - sekonder gliosis görülür.

#### **PATOLOJİ**

- Dejeneratif değişiklikler, dorsal kök ganglionlarının nöronlarında başlar ve periferik sinirlerde ve spinal kordun posterior kolonlarında büyük miyelinli liflerin aksonlarının kaybı ile devam eder.
- Medial lemniskus, nucleus gracilis ve nucleus cuneatus dejeneratif değişikliklerle birlikte, benzer nöronal değişiklikler görülür.
- Dorsal ve ventral spinoserebellar yollar benzer şekilde etkilenir.

#### **PATOLOJİ**

- Kortikospinal yol demyelinizasyonu mevcuttur.
- Serebellumda Purkinje hücrelerinin kaybı ve süperior serebellar pedikülde aksonal kayıp ve demyelinizasyonla birlikte dentat nukleusta dejenerasyon da ortaya çıkar.

#### **PATOLOJİ**

- Kalp kas hücrelerinin dejenerasyonu ile birlikte kardiyak hipertrofi ve yaygın miyokardiyal fibrozis standart bir bulgudur.
- Miyokardial liflerde demir-reaktif granül
- Kardiyak aritmi veya konjestif kalp yetmezliği sonucu exitus

#### **KLİNİK**

- 10-20 yaşlarında başlar.

- İlk bulgu yürüme ataksisi
- Ekstremit ve gövde ataksi
- Görme keskinliğinde azalma,
- Optik atrofi,
- Horizontal nistagmus,
- Takip edici göz hareketlerinde bozulma,
- İşitme kaybı,
- Disartri ve disfaji

#### KLİNİK

- Motor sistemde kas hacminde azalma
- Ekstremitelerde güçsüzlük
- Hızlı tekrarlayıcı hareketler yavaşlamıştır
- Parmak burun testinde hedefi geçme
- Bilateral intansiyonel tremor vardır.

#### KLİNİK

- Posterior kolon fonksiyon kaybı, spastisite ve serebellar ataksinin birlikteliği nedeniyle yürüme geniş kaidelidir.
- Dokunma duyusunun korunmasına rağmen ısı, vibrasyon ve pozisyon duyuları bozulmuştur.
- Derin tendon refleksi azalmıştır veya yoktur,
- Bilateral Babinski (+)

#### SİSTEMİK BULGULAR

- Skolioz
- Pes kavus
- Fulminan kardiyomyopati
- EKG anormallikleri hastalığın erken dönemlerinden itibaren pek çok hastada mevcuttur.
- Kardiak aritmi veya konjestif kalp yetmezliği nedeni ile ölüm sıktır.

#### Harding Kriterleri

- Semptomların 25 yaşından önce başlaması
- Ekstremit ve yürüyüş ataksisi
- Patella ve Aşil reflekslerinin alınamaması
- Babinski pozitifliği
- Aksonal motor duysal nöropati

#### TANI

- Anamnez
- İskelet deformiteleri
- DNA analizi (GAA trinükleotid)
- EKG
- MR;

–Spinal kord ve serebellum atrofisi

▪EMG;

–motor ileti hızları normal,

–duyu ileti hızları alt ekstremitelerde azalmış / alınamaz.

PROGNOZ

▪10-15 yılda yatağa bağımlı

▪Erken başlangıç kötü prognoz

▪Ortalama yaşam süresi 35-40 yıl

▪Kardiyomiyopati / Enfeksiyon sonucu exitus

TEDAVİ

▪5-hidroksi triptofan

–Serotoninerjik olup, serebellar bulguları modifiye eder.

▪İdebenon (koenzim-Q analogu) ?

▪İskelet deformiteleri için cerrahi tedavi

ATAKSİ TELENJEKTAZİ

▪11q22-23 mutasyon

▪1.yaş civarında postural instabilite ve ataksi

▪Motor gelişim geri

▪6 yaşında ataksi artar.

▪Hipotoni,

▪Bradikinezi,

▪Koreatetoz,

▪Arefleksi,

▪Derin duyu kaybı,

▪Dizartrik konuşma

ATAKSİ TELENJEKTAZİ

▪Okülokütanöz telenjektaziler

–Konjunktiva

–Nazal kanatlar

–Kulaklar

–Boyun

–Ekstremitte fleksör kısımları

▪Hematolojik malignite

▪İmmun yetmezlik

–İg yetmezliği

ATAKSİ TELENJEKTAZİ

▪3-8 yaşlarında pulmoner enfeksiyon / malignensi sonucu exitus

▪Serum  $\alpha$ -fetoprotein yüksek bulunur

FAMİLİYAL SPASTİK PARAPLEJİ

▪OD 14q

- OR
- X 21-29q
- Çocukluk / adolesan dönemde başlar
- Yavaş progresyon
- Patoloji
- M.spinalis’de servikal bölgenin altında
- Pyramidal traktusda
- Spinocerebellar traktusu ve
- Fasikülüs grasilis’i etkileyen
- simetrik, bilateral dejenerasyon
- Klinik
- Progresif yürüme güçlüğü
- Spastik paraparezi
- Babinski (+)
- DTR artışı
- Klonus
- Duyu normal
- Bulber tutulum
- Sfinkter kusurlar
- Tanı
- Anamnez
- Klinik bulgular

### **Vitamin E eksikliği ile giden ataksi**

- Otozomal resesif kalıtım
- Başlangıç yaşı çoğunlukla 2. dekat
- Vitamin E’nin az alımı veya emilim bozukluğu gibi sebeplerle serebellar ataksi görülebileceği gibi,  $\alpha$ -tokoferol transfer proteinindeki bir mutasyondan da kaynaklanabilir.
- Bu protein  $\alpha$ -tokoferolun dolaşımdaki lipoproteinlere bağlanıp taşınmasını sağlamaktadır. Bu bağlanmanın bozulması sonucunda serumdaki vitamin E düzeyi düşmektedir.

▪Piramidal bulgular, polinöropati, arefleksi ve vibrasyon duyusu bozukluğu ile fenotip Friedreich ataksisine çok benzeyebilir. Ancak Friedreich ataksisinde sıklıkla izlenen diyabet ve kardiyomyopatinin görülmesi çok nadirdir.

▪Hastalık vizyon kaybı ve retinitis pigmentosa ile de başlayabilir. Serum vitamin E düzeyi düşüktür.

▪Tedavide yüksek doz vitamin E kullanılmaktadır.

### **Abetalipoproteinemi**

- Genellikle çocukluk veya ergenlik yaşlarında (<20 yaş) başlar.

- Nörolojik kliniği Friedreich ataksisini andırmaktadır.
- Çölyak hastalığı benzeri intestinal bulgularla birlikte, duysal polinöropati, arefleksi, distal kas atrofsi, ataksi, vitamin A eksikliğine bağlı retinopati, retinitis pigmentoza, hipokolesterolemi ve akantositoz izlenir.
- Hastalık mikrozomal transfer protein (MTP) genindeki mutasyon sonucunda oluşur.
- MTP geni, VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) ve şilomikronun yapımında rol oynamaktadır.
- Hastalarda ayrıca yağda eriyen vitamin malabsorbsiyonu (vitamin A, D, E, K) izlenmektedir.
- Tanıda serum lipoprotein elektroforezi kullanılmaktadır.
- Tedavi destekleyici ve vitamin yerine koyma tedavisidir.