

HUNTINGTON HASTALIĞI: İKİ OLGU

CASE REPORT: TWO PATIENTS WITH HUNTINGTON'S DISEASE

Nurşen KÖMÜRCÜLÜ

Aysun İNCE

Ebru BAKAR

Hikmet YILMAZ

İnanç KARAPOLAT

Deniz SELÇUKİ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı

Anahtar kelimeler: Huntington Hastalığı, PET

Key words: Huntington's disease , PET

ÖZET

Huntington Hastalığı (HH) otozomal dominant genetik geçiş özelliği gösteren, motor, psikiyatrik ve bilişsel içerikli klinik bulgularla karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır.

Genetik geçişli nörodejeneratif hastalıkların kesin tanısı birçok açıdan önemlidir. 56 yaşında bayan ve 61 yaşında erkek olgular kliniğimize unutkanlık, istemsiz hareketler ve depresif semptomlar ile başvurdu. Kraniyal manyetik rezonans inceleme yöntemiyle birinci hastada jeneralize atrofi, ikinci hastada bilateral kaudat ve putaminal atrofi görsel olarak saptandı. Olguların Pozitron emisyon tomografi incelemelerinde kaudat çekirdekte 10 mCi F-18 deoxyglucose (FDG)'un düşük metabolik aktivitesi gösterilerek tanı desteklendi. Etiyolojik incelemede N19/Exp43 CAG uzunluğu gösterilerek HH tanısı kesinleştirildi. Genetik inceleme ile tanısı doğrulanan 2 olguda PET incelemesinin önemi vurgulanmıştır.

SUMMARY

Huntington's disease is an autosomal dominantly transmitted, progressive neuro-degenerative disease which presents itself with motor, psychiatric and cognitive dysfunction. Diagnosis of genetically transmitted disease is important in many aspects. 56 year-old female and 61 year-old male patients referred to the hospital with complaints of forgetfulness, involuntary movements and depressive-like symptoms. The female patients cranial magnetic resonans imaging (MRI) showed diffuse atrophy and the male patient's MRI was notable for focal areas of atrophies mainly in the caudate and putamen nuclei. In PET(Positron emission tomography) examination low methabolic activity of FDG in the caudate nucleus of both patients supported the diagnosis the genetic results of N19/Exp43 CAG. The clinical significance of PET study was stated in two genetically diafnascd cases with, Huntington's diseas.

Yazışma adresi: Nurşen KÖMÜRCÜLÜ, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, TÜRKİYE

Makalenin geliş tarihi : 09.05.2005 ; kabul tarihi : 02.03.2006

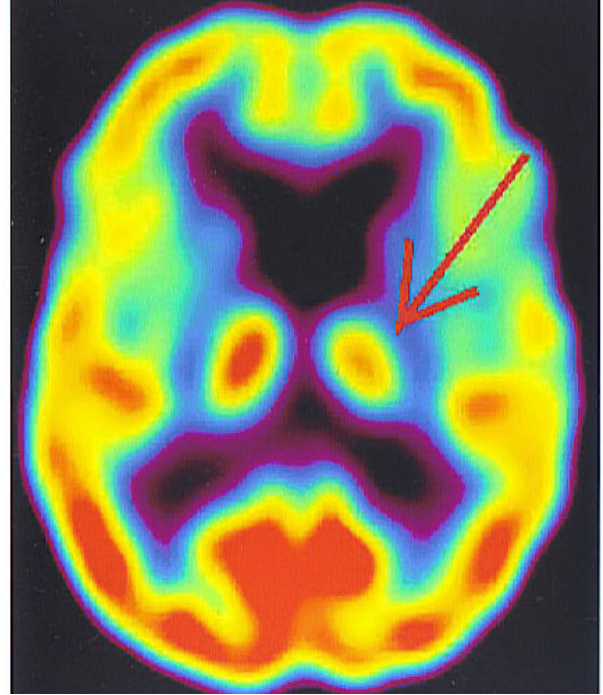
GİRİŞ

HH otozomal dominant geçiş gösteren kore ve/veya distoni gibi motor bulgular, psikiyatrik bozukluk, progresif seyirli demans ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (1,2). Batı Avrupa'da görülme sıklığı yaklaşık 3-7/100000'dir (3). İlk kez 1872 yılında George Sumner Huntington tarafından tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda hastalık ile ilgili ayrıntılı çalışmalar yapılmış ve 1983'de kromozom 4'ün kısa bacağına HH ile ilgili genom (IT-15) bulunmuştur. IT-15 geni huntington proteinini kodlamaktadır. Bu genin birinci ekzonundaki CAG tekrarlarının sayısının artmasıyla normalden fazla CAG(citozin-adenin-guanin) trinükleotid tekrarı meydana gelmektedir. CAG tekrarı 40'ın üzerinde olursa hastalık ortaya çıkmakta ve kesin tanısı bu tekrarın gösterilmesiyle konulmaktadır (1). Kraniyal MRG, HH tanısını destekleyici yöntemdir ve ilerleyici korteks ve kaudat atrofisi görülür (4,5). PET, sistemik olarak intravenöz yolla uygulanan radyoaktif moleküllerin bölgesel serebral konsantrasyonunu ölçen bir tetkiktir. En sık olarak 11(C), 18 (F), 13 (N), 15 (O) izotopları kullanılır. Bu yöntemle lokal serebral kan akımı, dokunun oksijeni tutma kapasitesi ve glikoz metabolizması ölçülmektedir. Günümüz rutin klinik PET uygulamalarının büyük bir kısmını (~ % 90) FDG ile glukoz metabolizmasının ölçülmesi oluşturmaktadır. HH'da 10 mCi F-18 deoxyglucose (FDG) radyoizotopuyla yapılan PET çalışmalarında putamen, kaudat çekirdek, frontal kortekste glukoz metabolizmasında azalma saptanmaktadır (6,7). HH'nın tedavisi sadece semptomatiktir.

OLGU 1

65 yaşında bayan olgu, yedi - sekiz yıldır ellerde ve ayaklarda istemsiz oynama tarzında dönücü hareketler, bir yıldır ağız köşesinde çekilmeler, dilin ağız içinden istemsiz dışarı çıkması yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. 6 ay kadar önce depresyon tanısı almış ve unutkanlık yakınması eklenmişti. Özgeçmişinde önemli bir özellik tanımlamayan olgunun soygeçmişinde amcası ve amcasının üç kızında benzer yakınmalar sonrası genç yaşta ölümler tanımlanıyordu. Hastanın fizik bakışı normaldi. Nörolojik bakıda dizatrik konuşma, istemsiz hareketler nedeniyle ataksik yürüyüş, bilateral göz ve ağız çevresinde, dilde, ellerinde ve ayaklarında koreiform hareketler vardı. Psikiyatrik bakısı "Kısmi remisyonda major depresif bozukluk" ve kognitif bakısı evre 1 demans ile uyumlu değerlendirildi. Rutin tetkikleri normaldi. 0.2 tesla kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); jeneralize serebral ve serebellar atrofi görsel olarak saptandı.

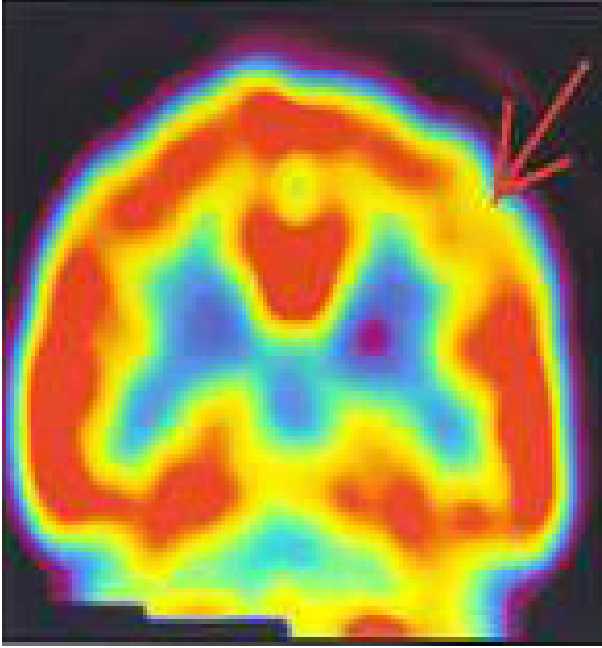
Atrofi ölçümleri teknik yetersizlikler nedeniyle yapılamadı. İzmir-Özel Şifa Hastanesinde Pozitron emisyon tomografi (PET) tetkiki yapıldı. Olguya; açlık kan şekerinin ölçülmesinin ardından, 10 mCi F-18 deoxyglucose (FDG) intravenöz yolla enjekte edildi. Enjeksiyondan 40 dakika sonra ECAT EXACT PET kamerası ile beyinin üç boyutlu tomografik görüntüleri alındı Resim 1.



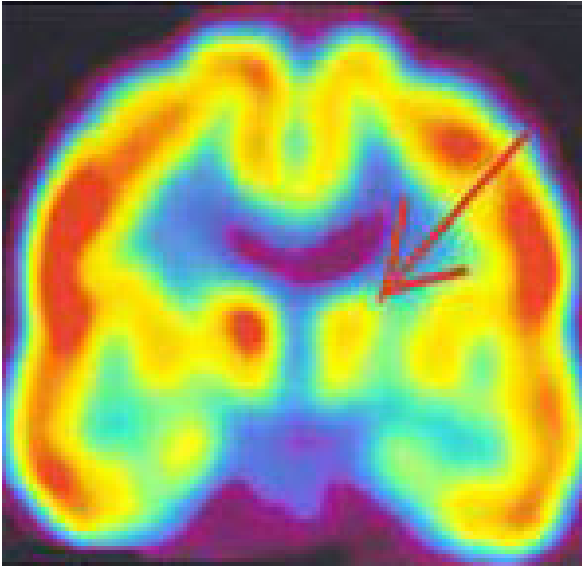
Resim 1 A. Okla işaretli olan sol nükleus kaudatus simetrik yapıya oranla hipometabolik olarak izlenmektedir.

Görüntülemesinde solda belirgin, bilateral talamus, kaudat çekirdek ve parietotemporal bölgede düşük FDG metabolik aktivitesi izlendi (Resim 1A, 1B, 1C). Hipometabolik ve simetrikliğinin SUV değerleri: sol parietotemporal bölge; 2.69, (hipometabolik)-sağ parietotemporal bölge; 2.86, sol talamus; 2.42(hipometabolik) - sağ talamus; 2.64, sol nükleus caudatus; 2.73 (hipometabolik) - sağ nükleus caudatus; 2.90 olarak saptandı.

Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde yapılan genetik incelemesinde PCR ve Genescan metodu ile N19/Exp43 CAG uzunluğu gösterilerek HH tanısı kesinleştirildi.



Resim 1B. Okla işaretli olan sol parietotemporal bölge simetrik yapıya oranla hipometabolik olarak izlenmektedir.

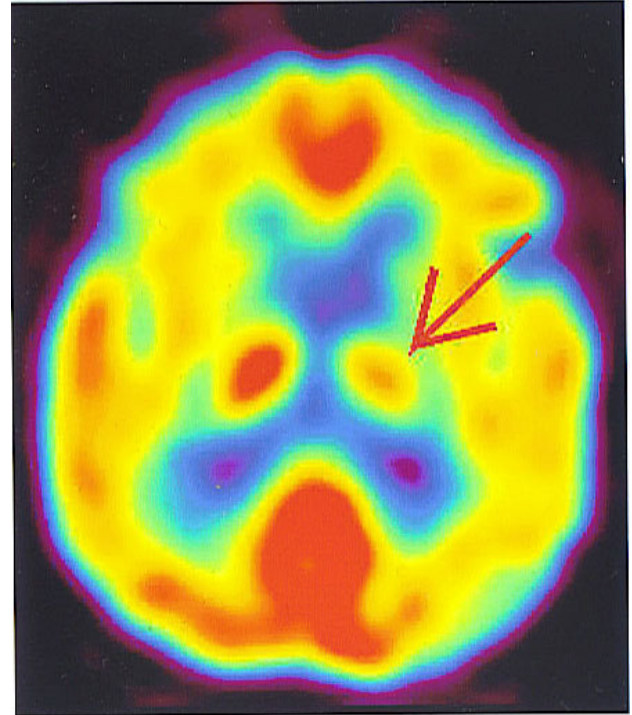


Resim 1C. Okla işaretli olan sol talamus simetrik yapıya oranla hipometabolik olarak izlenmektedir.

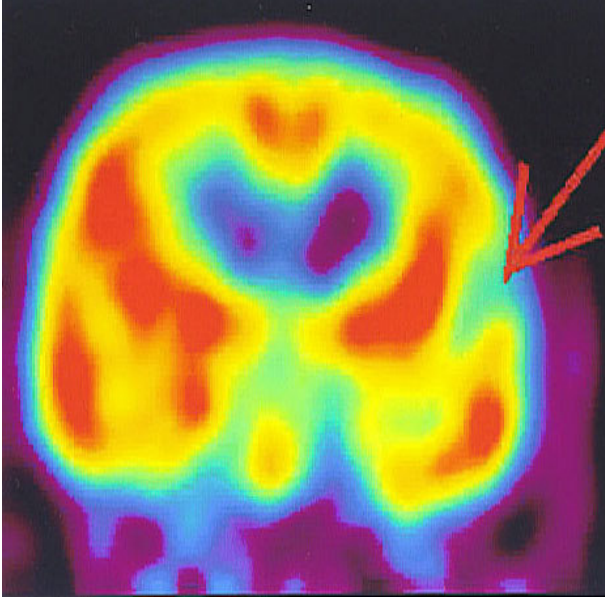
OLGU 2

50 yaşındaki erkek olgu yaklaşık 4 yıldır, ağız çevresinde yalanma, dudaklarda büzülme, parmaklarda ani ve sıçrayıcı tarzda istem dışı hareketler olması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde önemli bir özellik tanımlanmayan olgunun babasında da kırklı yaşlarda başlayan aynı özellikte istemsiz hareketler tarif ediliyordu. Fizik bakışı olağandı. Nörolojik bakışında; dizartrik konuşma, oromandibuler, omuz kuşağı ve boyun kaslarında distoni,

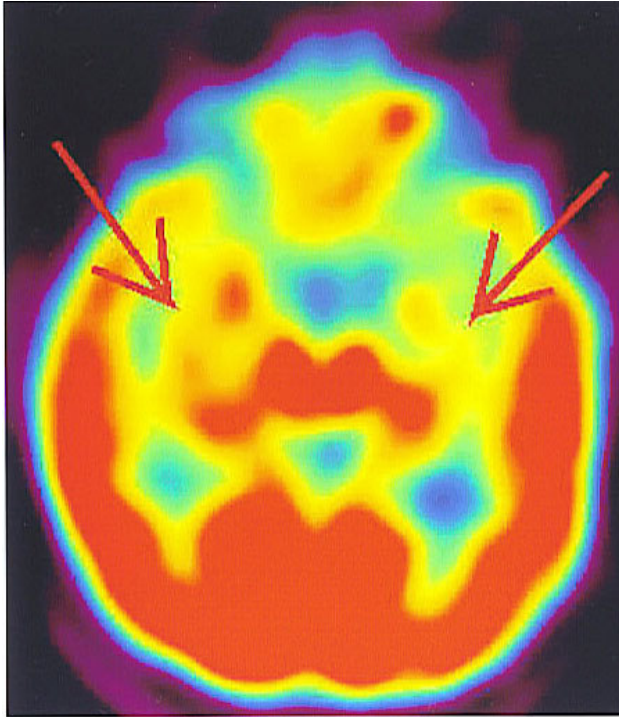
el ve ayak parmaklarında kore, alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde artma, bilateral klonus, solda Hoffman bulgusu saptandı. Psikiyatrik bakıda major depresyon bulundu ve kognitif bakısı evre 2 demans ile uyumluydu. Rutin tetkikleri normaldi. 0.2 Tesla kraniyal MRG tetkikinde jeneralize serebral atrofik patern, bilateral kaudat ve putamende simetrik atrofi görsel olarak saptandı. Ancak, atrofi ölçümleri teknik yetersizlikler nedeniyle yapılamadı. Olgunun PET tetkiki benzer teknik ve yerde yapıldı. Bilateral talamus, kaudat nükleus ve parietotemporal bölgede düşük FDG metabolik aktivitesi izlendi (Resim 2A, 2B, 2C). Hipometabolik ve simetriğinin SUV değerleri: sol parietotemporal bölge: 1.1 (defektif alan) - sağ parietotemporal bölge: 1.3, sol putamen:1.35 - sağ putamen: 1.48, sol nükleus caudatus:1.29 - sağ nükleus caudatus: 1.40 olarak saptandı. Moleküler genetik laboratuvarında çalışılan PCR analiz ile IT-15 geninde 19/43 CAG tekrar sayısı tespit edildi ve tanı kesinleştirildi Resim 2.



Resim 2A. Okla işaretli olan sol nükleus caudatus simetrik yapıya oranla hipometabolik olarak izlenmektedir.



Resim 2B. Okla işaretli olan sol parietotemporal bölge simetrik yapıya oranla hipometabolik olarak izlenmektedir.



Resim 2C. Okla işaretli olacak Resimde solda belirgin bilateral putamende hipoperfüzyon izlenmektedir.

TARTIŞMA

Olgularımız ortalama 5 yıldır korenin hakim olduğu istemsiz hareketleri olan son birkaç yıldır demans ve major depresyonun eşlik ettiği HH olgularıdır. PCR analiz ile IT-15 geninde 19/43 CAG tekrar sayısı tespit edilmiş ve PET

tetkikinde kaudat çekirdekte glikoz metabolizmasındaki azalma gösterilmiştir. Otozomal dominant kalıtım gösteren bir nörodejeneratif hastalık olan HH'da yüksek oranda aile öyküsü alınmakta ve hastalık çoğunlukla 30-50 yaşlarında başlamaktadır (2,3). Olgularımızın hastalık başlangıç yaşları, aile öyküleri, klinik özellikleri ve PCR analizleriyle IT-15 geninde 19/43 CAG tekrar sayısının saptanması literatürü desteklemektedir(1,4,8).

Pozitron Emisyon Tomografisi, radyoaktif olarak işaretlenmiş biyomoleküller aracılığı ile canlı organizmadaki çeşitli biyokimyasal ve metabolik olayları invivo olarak ölçen ve görüntüleyen bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Bu tetkikin hareket bozukluğu olan olgularda altta yatan biyokimyasal, hemodinamik ve metabolik olayları göstermedeki yararı yüksektir (10). Pozitron emisyon tomografi ile yapılan çalışmalar HH'da enerji metabolizmasındaki değişimlerin gözardı edilemeyeceğini göstermiştir (3). FDG ile yapılan çalışmalarda özellikle kaudat çekirdek ve putaminal bölgede glikoz metabolizmadaki azalma dikkat çekicidir. Preklinik dönem HH ve asemptomatik HH ailelerinde yapılan PET çalışmalarıyla hastalığın erken dönemlerinde ve etkilenmesi muhtemel bireylerin yıllar öncesinde tespitinin mümkün olduğu ve hastalık düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Son yıllarda HH'nın tedavisinde denenmekte olan, intrastriatal fetal transplantasyon yapılan olguların takibinde PET tetkiki kullanılmaktadır (12,13). PET serebral metabolizma ölçümlerinde güvenle kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Pahalı olması ve ulaşılmasının zor olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Ancak, fetal transplantasyon tedavisinin gündeme geldiği günümüzde genetik tanısı konmuş HH'da PET değişim özelliklerinin ortaya konması ve PET değişimlerinin standartlarının oluşturulması, transplantasyon tedavisinin hedefleyeceği beyin bölgelerini ve/veya nöron gruplarını belirlemede önem kazanacaktır. Bu standartların oluşturulmasında olgu birikimi önemlidir.

HH nadir görülen orta erişkin yaş grubunun etkilendiği genetik geçişli ilerleyici dejeneratif bir hastalıktır. Kesin tanısı genetik inceleme ile konur. Ancak PET, tetkikin tanıyı desteklemesi yanı sıra gelecekteki tedavi standartlarını oluşturmadaki yeri önem kazanmaktadır.

Teşekkür: Olguların genetik analizini yapan sayın Nazlı BAŞAK'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C. Neurology in clinical practice. Fourth edition. Philadelphia. Butterworth Heinemann, 2004: 2148 - 52
2. Benelli RM, Hofmann PA review of the treatment options for Huntington's disease. Expert Opin Pharmacother. 2004 Apr;5(4):767-76
3. Ersoy N, Başak AN. Huntington hastalığının moleküler biyolojisi. Türk Nöroloji Dergisi. 2005;11(1): 27 - 44.
4. Kent A. Huntington disease, Nurs Stand. 2004 Apr 21-27;18 (32): 45 - 51
5. Kassubek J, Bernhard Landwehrmeyer G, Ecker D, Juengling FD, et al. Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study. Neuroreport. 2004 Feb 9;15(2):363-5.
6. Pavese N, Andrews TC, Brooks DJ, Ho AK, et al. Progressive striatal and cortical dopamine reseptor dysfunction in Huntington's disease: a PET study. Brain. 2003 May;126 (Pt5): 1127 - 35.
7. Georgiou-Karistians N, Hoy KE, Bradshaw JL, Farrow M, et al. Motor overflow in Huntington disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jun;75(6): 904 - 906
8. Yu S, Fimmel A, Polymorphisims in the CAG repeat- a source of error in Huntington's disease DNA testing. Clin Genet 2000; 58: 469 - 72.
9. Bohnen NI, Frey KA. The role of positron emission tomography imaging in movement disorders. Neuroimaging Clin N Am. 2003 Nov; 13 (4): 791 - 803.
10. Bohnen NI, Frey KA. The role of positron emission tomography imaging in movement disorders. Neuroimaging Clin N Am. 2003 Nov;13 (4): 791 - 803.
11. Feigin A, Leenders KL, Moeller JR, et al. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an FDG PET study. J Nucl Med. 2001 Nov; 42 (11):1591,5.
12. Furtado S, Sossi V, Hauser RA, et al. Positron emission tomography after fetal transplattation in Huntington's disease. Ann Neurol. 2005 Aug; 58 (2):331,7.
13. Gaura V, Bachoud-Levi AC, Ribeiro MJ, et al. Striatal neural grafting improves cortical metabolism in Huntington's disease patients. Brain. 2004 Jan;127: 65 - 72.