



OLGU BİLDİRİLERİ

CASE REPORTS

MOTOR NÖRON HASTALIĞI KONUSUNDA SON GELİŞMELER
THE RECENT ADVANCES IN MOTOR NEURON DISEASES

Dr. Betül YALÇINER*

ÖZET: Motor Nöron Hastalığı etyolojisi aydınlatılmamış, etkili bir tedavi önerilemeyen progresif bir hastalıktır. Ancak bu konuda çok sayıda araştırma vardır. Burada bu çalışmalardan önemli olanlar gözden geçirilmiş ve kliniğimizde yatan 19 vakanın klinik özellikleri belirtilmiştir.

Anahtar sözcükler: ALS, etyoloji, heksoaminidaz, nükleik asitler, virus, nörotransmitterler.

SUMMARY: Motor Neuron Disease is a progressive illness with an unknown etiology and without an effective therapy. But there are many studies on this subject. Here we will discuss important studies among these and clinical features of 19 cases hospitalised in our clinic

Key words: ALS, etiology, hexoaminidase, nucleic acids, virus, neurotransmitters.

GİRİŞ

Motor Nöron Hastalığı (MNH) genel bir deyim olarak kas zafiyeti, atrofi ve çeşitli kombinasyonlarda kortikospinal trakt bulguları şeklinde klinikte bilinen, motor nöronun spinal kord, beyin sapı ve motor kortexteki progresif dejeneratif bozukluğunu belirtmek için kullanılır. Non-motor yolların tutulumu giderek artan bir şekilde, klinik ve patolojik olarak tanımlanmaktadır. Subklinik, non-motor tutulum Clarke nükleusunda ve dorsal root ganglionlarında nöronal kayıp, spinal kordun non-motor tractlarında dejenerasyon, spinal kordun dorsal boynuzlarındaki reseptörlerde kayıp ve sensoriyel ve mikst sinirlerde miyelinli lif kaybı ile birlikte segmental demiyelinizasyonu içerir (1). Sinir hücresinde patolojik olarak non-enflamatuar, non-vasküler morfolojik değişiklikler görülür (2). Kaybolan hücrelerin yerini fibröz astrositler almıştır. Demansla birlikte olan ALS vakalarında nöropatolojik çalışma yapılabilen bir kaç vakada MNH'nın bilinen etkilerine ek olarak özellikle superior frontal gyrus ve temporal lobun infero-lateral korteksi olmak üzere premotor ve motor bölgeyi tutan gliosis ve nöronal kayıp gösterilmiştir. Bu konuda yapılan bir klinik çalışmada ise, ALS'li hastalarda kontrol grubu olarak seçilen non-demansif grupla yapılan karşılaştırmada her ikisi arasında nöro-psikolojik performans yönünden belirgin bir farklılık gösterilememiştir. Sonuç olarak ise sporadik olarak

ortaya çıkan ALS ile birlikte progressif demans ALS'nin basit bir varyantı değil ayrı bir klinik antitesi olmalıdır denmiştir (3). Buna karşılık progressif demans-parkinsonizm-ALS tanısı ile 14 yıllık bir hastalık sürecinden sonra 59 yaşında ölen erkek hastada aile anamnezinde 17. yüzyıla kadar gerilere gidilerek 9 aile üyesinde ALS veya ALS-demans bulunduğu tesbit edilmiştir (4). Demans-parkinsonizm-ALS kompleksine Shy-Drager de eklenebilmektedir. Yaklaşık %10 familyal olarak belirlediği bildirilen hastalıkta yaşam süresi 1-20 yıl arasında değişmekte ancak ortalama 3 yıl civarında olmaktadır (5).

ETYOLOJİ

MNH ile ilgili olarak üzerinde en çok tartışılan konu etyolojidir. Muhtemelen etyolojide birden fazla faktör rol oynamaktadır.

Yaş: 60 yaşın üzerindeki insanlarda motor ünit kaybı ve tek lif EMG anomalileri elektro-fizyolojik olarak gösterilmiştir. Spinal kordun ventral boynuzlarında ilerleyen nöronal kayıp normal yaşlı insanda görülür. ALS'de motor nöronların erken kaybı esas sebep genetik de olsa, exogen faktörlerle hızlandırılan yaşa bağlı bir fenomen olarak açıklanmaktadır. ALS'nin başlangıç yaşı en fazla 55-60 yaş arasındadır (6). Bizim vakalarımızda da sayı en fazla 55-60 yaşlardadır.

Metal ve Mineraller: Hg'nin nörotoksik etkisi temelinde selektif protein sentezinin bozulduğu

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Asistanı

düşünülmektedir. Elektron-probe X-ray mikroskop analizler bazı ALS'li hastaların lomber anterior horn hücrelerinin nükleuslarında belirgin alüminyum birikimi gösterilmiştir. Ayrıca perivasküler kalsiyum, alüminyum ve manganez birikimi de ALS'li hastaların spinal kordlarında gösterilmiştir. Bazılarında ise bakır ve selenyum fazlalığı gösterilmiş ancak bunların diyete bağlı olabileceği düşünülmüştür (7). Özellikle alüminyum ve kalsiyum olmak üzere metallerin santral sinir sistemi hücreleri üzerindeki birikimi nöronlar üzerindeki nörofibriller bantların oluşmasına sebep olurlar. Bu olay semptomların ortaya çıkışından uzun süre önce olmaktadır (8). ALS'li hastaların kalsiyum ve D vitamini metabolizmasında da gösterilebilen anormallikler belirir. Parat hormonun ALS patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (9). 6 ALS'li ve 5 Parkinson Demanslı hastada serum immünosupresif parathormon seviyesi orta derecede yükselmiş olarak bulunmuştur. MNH'li erkek hastalarda bu seviye ile hastalığın süresi arasında pozitif bir korelasyon saptanmış, ancak bu ilişki kadın hastalarda ve parkinson demanslı hastalarda gösterilememiştir (10). Histokimyasal olarak incelenen ön boynuz hücreleri ve etkilenen kan hücrelerinde biyokimyasal değişiklikler saptanmıştır (11).

Hekzoaminidaz Eksikliği: Hekzoaminidaz-A eksikliğinin tanınması bu hastalarda özel bir biyokimyasal anormallığe bağlı olarak nadiren atipik ALS formlarının olabileceğini düşündürmüştür (12). Chonson ve arkadaşları bir grup MNH'in da hekzoaminidaz enzimini düşük bulmuşlardır. Ancak bu enzimin normal nöronlara etkisini bilmek gerekir ve bu enzimin rolü bu enzim için bir gen izole edildiğinde anlaşılabilir (13).

Nörotransmitterler: Yakın zamandaki bildirimler anormal nörotransmitter fonksiyonunun ALS'de sözkonusu olabileceği yönündedir. Muskarinik kolinerjik reseptörler ile glisin ve benzoiazepin reseptörlerinde azalma ve kayıp bildirilmiştir. Serebrospinal sıvıda azalmış GABA ile birlikte artmış plazma ve serebrospinal sıvı nor-epinefrin düzeyi artmış serotonin platelet düzeyi, artmış MAO aktivitesi ve azalmış serbest veya bağlı plazma triptofan düzeyi hastalığın ciddiyle korelasyon göstermektedir. Yükselmiş MAO aktivitesi, yükselmiş plazma non-epinefrin düzeyi ile ilgilidir (14).

Nükleik Asitler: ALS'de değişik mekanizmaların RNA seviyesinde bir düşüşe sebep olmaları ve sonuçta motor nöron dejenerasyonuna sebep olacak şekilde protein sentezini azaltmaları mümkündür. ALS'li DNA yapım kapasitesinde bozukluk olduğu düşünülmektedir. Eğer bu doğrusa bütün diğer etyolojik faktörler bu yönden tartışılacaktır (15).

Endokrin: Parathormon daha önce tartışıldı. Hipertiroidi ile birlikte ALS'ye benzer klinik tabloların görüldüğü vakalar bildirilmiştir. İnsülin

seksiyon bozukluğuna veya insüline rezistansa bağlı anormal glikoz metabolizması bazı ALS'li hastalarda bildirilmiştir. Yaşla birlikte total ve serbest testosteron düzeyinin azalmasıyla birlikte androjen reseptörlerindeki kaybın ALS patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüş, ancak bu açıklık kazanmamıştır (16).

Cerrahi Girişim ve Travma: Yapılan araştırmalar ALS'li hastaların kontrol gruplarına nazaran daha fazla travma ve cerrahi müdahaleye maruz kaldıklarını göstermektedir. 181 ALS'li hastaya sorulduğunda -ki bunlar 45 yaşından önce hastalığa yakalanmışlardır- 135 hastadan cevap alınmıştır. Bunlardan 78'i (%58) motor nöron hastalığının başlangıcından önce medikal tedaviyi gerektirecek ciddiyette yaralanmalara maruz kaldığını bildirmiştir. Bunların %76'sı baş, boyun ve kollarından yaralanmışlardır. Bulgular hayatın erken evrelerinde gelişen bazı ALS vakalarında yaralanmaların da etyolojide önemli olabileceğini göstermiştir.

Virüsler: Polio ve ALS'de motor nöronun selektif dejenerasyonu ALS'nin polio virüs veya polio benzeri bir virüse bağlı kronik bir infeksiyon sebebiyle olabileceğini düşündürmüştür. Akut paralitik poliodyan uzun yıllar sonra yavaş ilerleyen ALS benzeri bir sendrom geliştiği birkaç vakada rapor edilmiştir. ALS'nin bir yavaş virüs infeksiyonu da olabileceği düşünülmüş, ancak bunu destekleyen bir kanıt gösterilememiştir. ALS'de immünolojik faktörlerin rolü kesin değildir. Ancak polio virüs antijenine karşı artmış hücresel bağışıklık, kanda ve böbrekte immün kompleksler ALS patogenezinde immüniteye bağlı bir mekanizma olduğunu düşündürmektedirler (18).

Kas biyopsisi ve elektrofizyolojik çalışmalarda da gösterildiği gibi ALS'de motor nöronların kaybını reinnervasyon ve filizlenme izler. Bu poliodya daha fazladır. Gurray ve arkadaşları sinir uçlarının filizlenmesinde etkili olduğu düşünülen bir madde buldular. Bu kas dokusu içinde bulunan ve sinir terminallerini etkileyerek filizlenmeye yol açan bir proteindi (Motor Sinir Büyüten Faktör). Bu faktör farelere enjekte edildiğinde oluşan antikorlar izole edildi. Bu tip antikorları taşıyan ALS'li hastaların serumlarının sinir terminallerindeki filizlenme oranını önemli ölçüde azalttığını saptadılar. Bu antikorun fonksiyonel önemi, sinir gövdesinde etkili olup olmadığı ve denervasyonun nonspesifik bir sonucu olarak ortaya çıkması olasılığı üzerinde tartışılması gereken konulardır (19).

TEDAVİ

Özel bir tedavisi yoktur. Guanidin hidroklorid ve az miktardaki kobra venomu enjeksiyonunun proçesi durduğuna ait iddialar vardır. Halen Siklofosamid, Bromokriptin, Octasonol, B-melanosit Stimulan hormon, ACTH ve Cronossial

(sığır beyin gangliosidleri) ve interferon uygulanması denenmektedir. TRH yakın zamanlarda özellikle erkek hastalarda olmak üzere yararlı görülmüştür. 1983 yılında 50 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalarda kas gücü ve spastisitede 24 saat ile 7-10 gün arası değişen sürelerle iyilik tesbit edilmiştir (20).

1985-86 yıllarında kliniğimizde MNH tanısı almış hastaların klinik özellikleri:

YAŞ	HASTA SAYISI
30-40	5
40-50	2
50-60	7
60 ve üstü	5
Toplam	19

Tablo 1: yaşlara göre dağılım

CİNSİYET	HASTA SAYISI
Kadın	7
Erkek	12
Toplam	19

Tablo 2: cinsiyete göre dağılım

TUTULUM	HASTA SAYISI
1. Nöron	3
2. Nöron	2
1 ve 2. Nöron	14
Toplam	19

Tablo 3: tutulan bölgeye göre dağılım

17 hastaya uygulanan EMG sonucunda nörojen tutulma tesbit edilmiş, 2 hastaya EMG uygulanamamıştır. Tüm hastalarda EEG uygulanmış, bir hastada subkortikal deşarj, bir hastada her iki

hemisferde biyoelektrik deşarj tesbit edilmiş, diğer hastalarda normal bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- Tandan R, Bradley WG: Amyotrophic lateral sclerosis: Part I. Clinical features, pathology, and ethical issues in management. *Ann Neurol* 18: 271-280, 1985.
- 2- 5- 13- 19- Rowland L.P.: Looking for the cause amyotrophic lateral sclerosis, *The new Eng. Jour. of Med.* V. 311: N (15), 1984.
- 3- M. Poloni, E. Capitani, M. Ceroni: Neuropsychological measures in amyotrophic lateral sclerosis and their relationships with CT scan-assessed cerebral atrophy, *Acta neurol Scand.* 74: 257-260, 1986.
- 4- Schmitt HP, Emser W, Heimes C.: Familial occurrence of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonizm, and dementia. *Ann Neurol* 16: 642-648, 1984.
- 6- 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 18- Tandan R, Bradley WG: Amyotrophic lateral sclerosis: Part 2. etiopathogenesis. *Ann Neurol* 18: 419-431, 1985.
- 8- 17- J.P. Gallagher, M. Sanders: Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: A report of 78 patients. *Acta Neurol Scand.* 75: 145-150, 1987.
- 10- Yanagihara R, Garruto R.M, Gajdusek DC, Tomita A, Uchikava T, Konogaya Y, Chen K.M, Sobue I, Plato CC, Gibbs CJ, Jr: Calcium and vitamin D metabolism in Guamanian Chamorros with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia. *Ann Neurol* 15: 42-48, 1984.
- 20- MND and TRH, İst. Tıp Fak. Dr. Halil İdris oğlu, 1983.