

Nadir Görülen Bir Sekonder Parkinsonizm Nedeni: Edinsel Hepatolentiküler Dejenerasyon

A Rare Cause of Secondary Parkinsonism: Acquired Hepatolenticular Degeneration: Case Report

Ceyla ATAÇ UÇAR,^a
Burcu Gökçe ÇOKAL,^a
Tahir Kurtuluş YOLDAŞ^a

^aNöroloji Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 23.05.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 05.01.2016

*Bu olgu sunumu, 11. Ulusal Parkinson Hastalığı
ve Hareket Bozuklukları Kongresi
(15-19 Nisan 2015, Antalya)'nde
e-poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Burcu Gökçe ÇOKAL
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
gokceburcu@gmail.com

ÖZET Edinsel hepatolentiküler dejenerasyon, lentiküler çekirdeklerin (putamen ve globus pallidus) nörodejenerasyonu ile seyreden bir bozukluktur. Nörolojik bulgular akinezi, rijidite, antefleksiyon postürü, postüral tremor, kognitif bozukluk ve bazı hastalarda fokal distoni şeklinde olabilmektedir. Prevalansı, %1-21 arasında bildirilmektedir. Kognitif disfonksiyonun şiddetinden bağımsız olarak oluşan hızlı progresif ekstrapiramidal semptomlarla karakterizedir. Hareket bozuklukları polikliniğine hızlı progresif seyirli Parkinsonizm semptomları ile başvuran, öz geçmişinde kronik karaciğer hastalığı öyküsü bulunan olgu, seyrek rastlanan bir tablo olduğu için sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer hastalıkları; hepatolentiküler dejenerasyon; Parkinsonvari bozukluklar

ABSTRACT Acquired hepatolenticular degeneration is a disorder of neurodegeneration of the lenticular nuclei (putamen and globus pallidus). Neurological symptoms consist of akinesia, rigidity, anteflexion posture, postural tremor, cognitive disorder and focal dystonia in some cases. The prevalence of the disorder varies between 1-21%. It is characterised of rapidly progressive extrapyramidal symptoms independent of the severity of the cognitive dysfunction. Here, we present a patient admitted to our movement disorders outpatient clinic who was found to have rapidly progressive Parkinsonism symptoms, with known history of chronic liver disease. This case was found worthy of publishing due to its rare occurrence.

Key Words: Liver disease; hepatolenticular degeneration; Parkinsonian disorders

Türkiye Klinikleri J Neur 2016;11(1):28-32

Parkinsoniyen bozukluklar, primer (idiyopatik) Parkinsonizm, sekonder (edinsel, semptomatik) Parkinsonizm; heredodejeneratif Parkinsonizm ve multipl sistem dejenerasyonları (Parkinson plus sendromları) olarak incelenmektedir.¹ Sekonder Parkinsonizm, spesifik bir nedene bağlı olarak gelişen Parkinsonizm bulgularını tanımlamak için kullanılmaktadır. Nedenleri arasında; 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar, beyinde demir birikimi ile giden metabolik bozukluklar, vasküler patolojiler ve edinsel hepatoserebral dejenerasyon yer almaktadır.² Edinsel hepatolentiküler dejenerasyon aynı zamanda siroz zemininde Parkinsonizm olarak da bilinmektedir. Kognitif disfonksiyonun şiddetinden bağımsız olarak oluşan hızlı progresif ekstrapiramidal semptomlarla karakterizedir.³

Edinsel hepatolentiküler dejenerasyonun prevalansı %1-21 gibi değişen oranlarda bildirilmektedir.^{4,5} Tedavide L-dopa ve dopamin agonistleri yanında amonyak düşürücü tedavi stratejileri, manganez (Mn) şelatörleri ve karaciğer transplantasyonu önerilmektedir.³ Bu sekonder Parkinsonizm tablosunun ivedilikle tanınması, etiyolojiye spesifik tedavilerin başlanması önemlidir.

Hareket bozuklukları polikliniğine hızlı progresif seyirli Parkinsonizm semptomları ile başvuran, öz geçmişinde kronik karaciğer hastalığı öyküsü bulunan olgu, seyrek rastlanan bir tablo olduğu için sunulmaya değer bulunmuştur.

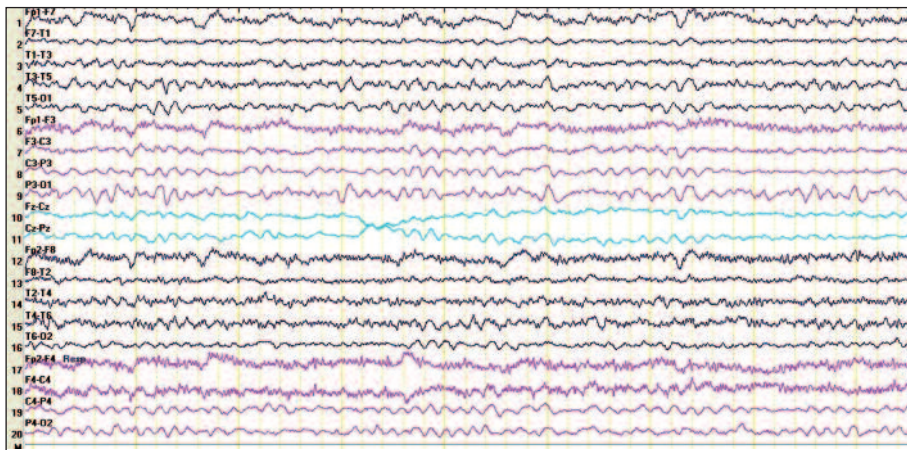
OLGU SUNUMU

Yetmiş dokuz yaşındaki erkek olgu, başvurusundan beş ay önce sağ elinde bu tarihten üç ay sonra da sol elinde istirahat hâlinde iken titreme gelişmesi ve giderek şiddetinin artması yakınmaları ile Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvurdu. Olgunun yakınları, son zamanlarda hareketlerinde yavaşlama olduğunu da bildirdi. Öz geçmişinde üç yıldır kronik karaciğer hastalığı mevcuttu. Serebrovasküler hastalık, travma veya toksin maruziyeti ve ailede nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Ekstrapiramidal semptomlarını tetikleyecek herhangi bir ilaç kullanmamakta idi. Nörolojik muayenede hastada hipomimi, her iki elde bradikinezi ve asosiye hareket azalması mevcuttu. Sağ elde daha belirgin

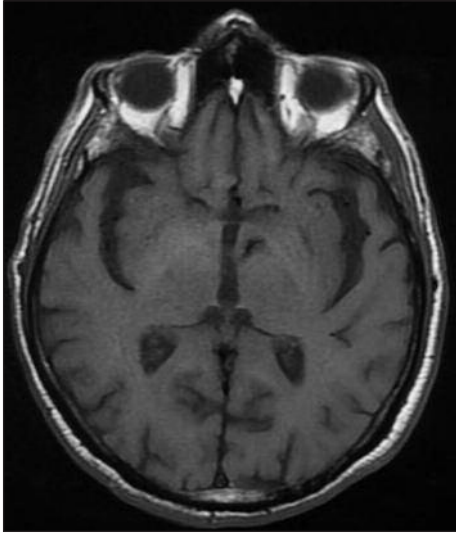
olmak üzere, bilateral, hafif derecede, distalde, 4-6 Hz frekansında istirahat tremoru ve her iki elinde, distalde, 6-10 Hz frekansında, ılımlı postüral tremor saptandı. “Flapping tremoru” yoktu. Her iki üst ekstremitede, boyunda ve her iki alt ekstremitede rijidite saptandı. Olgunun Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği [Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)] skoru 34 olarak hesaplandı. Okülomotor, serebellar, piramidal ve duyuşal değerlendirmeleri normal bulundu. Göz muayenesinde Kayser-Fleischer halkasına rastlanmadı.

Olgunun hızlı progresif ve görece simetrik Parkinsonizm bulguları gözönüne alınarak sekonder Parkinsonizm etiyojilerini araştırmak için tetkikleri planlandı. Tam kan sayımı normal sınırlarda olan olgunun kan düzeyleri; alkalin fosfataz: 145 U/L, total bilirubin: 2,04 mg/dL, amonyak: 161 (25-94) ug/dL yüksek olarak saptandı. Kan bakır ve seruloplazmin düzeyleri normal sınırlarda idi. HbsAg: 9860 IU/mL pozitif, anti-Hbs Ag negatif idi. Abdomen ultrasonografisi (USG) bulgularına göre karaciğer parankimi ileri derecede heterojen, kenar keskinliği kaybolmuş ve periportal alanda fibroz doku artışı mevcuttu. Mini mental test skoru: 15/30 idi, elektroensefalografide herhangi bir lateralizasyon ve lokalizasyon göstermeyen yaygın zemin ritmi yavaşlaması saptandı (Resim 1).

Endoskopide özofagus varisleri saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)’de T1 ağır-



RESİM 1: Elektroensefalografide serebral biyoelektrik aktivitenin herhangi bir lateralizasyon veya lokalizasyon göstermeyen yaygın zemin ritmi yavaşlaması ile uyumlu görünüm.



RESİM 2: T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme aksiyel görüntüde bilateral bazal ganglionlar düzeyinde hiperintens görünüm.

lıkl aksiyel görüntüde bilateral bazal ganglionlar düzeyinde hiperintens görünüm saptandı (Resim 2). T2 ağırlıklı MRG'de bu anormalliklerin radyolojik karşılığı saptanmadı (Resim 3a, b). Olgunun kliniği hepatit B enfeksiyonuna sekonder siroz zemininde gelişen Parkinsonizm olarak değerlendirildi ve gastroenteroloji kliniğine konsülte edilerek tedavisi düzenlendi.

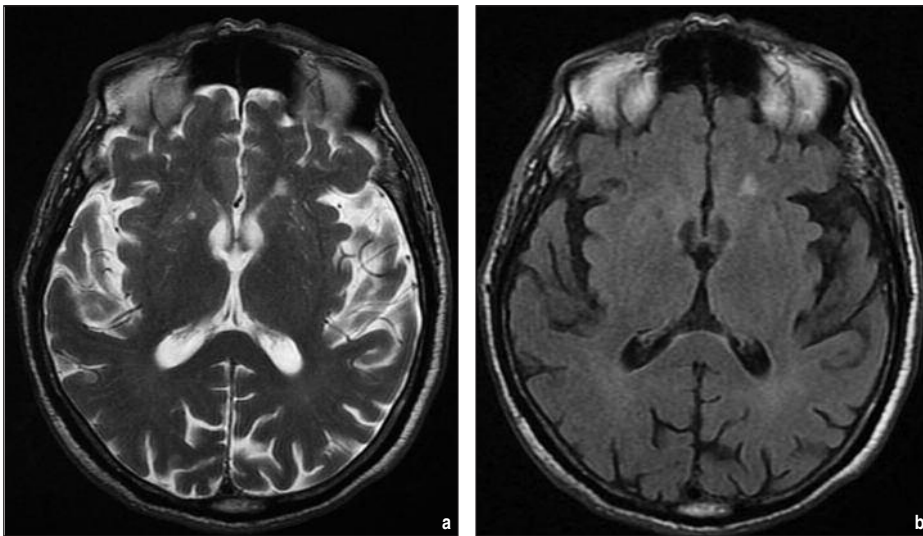
TARTIŞMA

Siroz, santral sinir sisteminde, nöronal dejenerasyon yaparak, post-şant miyelopatisi, serebellar de-

jenerasyon, Wernicke ensefalopatisi ve edinsel hepatolitiküler dejenerasyon gibi birçok komplikasyona yol açmaktadır. Edinsel hepatolitiküler dejenerasyon aynı zamanda Non-Wilsonian hepatocerebral dejenerasyon olarak da bilinmektedir. Lentiküler çekirdeklerin (putamen ve globus pallidus) nörodejenerasyonu ile seyreden bir bozukluktur.³

Sirozda görülen Parkinsonizmin prevalansı net olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada, orta-ağır derecede sirozu olan 51 hasta UPDRS ile değerlendirilmiş, hastaların 11 (%21,6)'inde orta-ağır Parkinsonizm bulguları saptanmıştır.⁴ Başka bir çalışmada ise sirozlu 1.000 hasta gözden geçirilmiş ve %1'inde edinsel hepatocerebral dejenerasyon saptanmıştır.⁵

Nörolojik bulgular akinezi, rijidite, postüral tremor, antefleksiyon postürü, kognitif bozukluk ve bazı hastalarda fokal distoni şeklinde olabilmektedir. Bir çalışmada Parkinsoniyen bulguların yavaş başladığı, ancak semptomların başlangıcı ile maksimal Parkinsonizm gelişimi arasında 2-18 ay olduğu bildirilmiştir.⁴ Bir başka çalışmada, hepatik hastalıkla nörolojik birlikteliğin ortaya çıkması arasında ortalama 7,4 yıl olduğu, klinik prezentasyonun ön planda subakut seyirli, istirahat tremoru, rijidite, akinezi/bradikinezi, azalmış kol sallama şeklinde olduğu, zaman zaman bu tabloya miyoklonus, asteriksis ve nadiren de serebellar bulgula-



RESİM 3: T2 ağırlıklı axial (a) ve aksiyel T2 flair (b) görüntülerde herhangi bir patoloji izlenmemektedir.

rın eşlik ettiği ortaya konulmuştur.⁵ Kognitif fonksiyonların bir miktar frontal lob disfonksiyonu dışında genel olarak korunduğu rapor edilmiştir.⁴ Olgumuzda üst ekstremiteden başlayan istirahat tremoru üç ay içinde karşı ekstremiteye yayılmış ve tabloya bilateral üst ekstremita ve boyun rijiditesi ile bradikinezi eklenmişti. Serebellar bulgular, miyoklonus, asteriksis veya distoni saptanmamıştı. Olgunun kronik karaciğer hasarı ise üç yıldır mevcuttu. Sekonder Parkinsonizmi ortaya çıkaran karaciğer sirozu etiyojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; bir çalışmada alkol, diğer bir çalışmada ise primer biliyer siroz en sık rastlanan etiyojisi olmuştur.^{4,6} Olgumuzun kronik karaciğer hastalığının etiyojisi hepatit B virüsü enfeksiyonu idi.

Edinsel hepatolentiküler dejenerasyonun patofizyolojisinde Mn birikimi suçlanmaktadır. Bu birikim dopaminerjik nörotransmitter sistemine zarar vermektedir. Spektroskopik ve biyokimyasal çalışmalardan elde edilen kanıtlar, etkilenen hastaların bazal ganglionlarındaki postsinaptik dopamin reseptörlerinin kaybı ile birlikte presinaptik dopamin taşıyıcılarında hasar olduğunu göstermektedir.³

Hastalar incelendiğinde, serebral MRG'de tipik olarak T1 ağırlıklı imajlarda, substantia nigra, globus pallidus, orta beyin ön kısmında, substantia innominatada ve hipotalamusta bilateral ve simetrik hiperintensiteler saptanmıştır.⁴ T1 ağırlıklı görüntülerdeki hiperintensitelerin lokal Mn birikimini yansıttığı düşünülmektedir. Bu bulguların haricinde, "fluid-attenuated inversion recovery" imajlarda beyaz cevher anormallikleri, manyetik rezonans spektroskopide globus pallidus ve beyaz cevherde glutamin/kreatinin oranında azalma ve miyoinositol/kreatinin ve kolin/kreatinin oranlarında artış saptanmıştır.⁷

Sirozlu hastalarda, artmış beyin dopamin döngüsü, azalmış dopamin transportu, bazal ganglionlar ve frontal kortekste postsinaptik dopamin reseptörlerinin kaybı nedeniyle santral bir dopaminerjik defisit gelişmektedir. Bu nedenle L-dopa ve dopamin reseptör agonistleri ile tedavi gündeme gelmiştir.³ Bir çalışmada, 11 edinsel hepatolentiküler dejenerasyon hastasının ikisine, levodopa ve dopa-dekarboksilaz inhibitörü (200 mg levodopa ve

50 mg benserazid) günde üç kez olarak bir yıl boyunca verilmiş ve UPDRS motor skorlarında %38,7-40,2 iyileşme saptanmıştır.⁴ Başka bir çalışmada, tedavi verilen altı hastanın beşinde hipokinezi ve rijiditede ön planda olmak üzere iyileşme saptanmıştır.⁶ Ancak bir başka çalışmada L-dopa ile tedavi edilen sirozlu bir hastada iyileşme saptanmamış, bu durum beyindeki D2 reseptörlerinin kaybına bağlanmıştır. D2 reseptör agonisti bromokriptin ile yapılan çalışmalar ele alındığında; bir çalışmada tedavi edilen yedi sirozlu hastada anlamlı iyileşme saptanmaz iken, bir başka çalışmada hepatik ensefalopatili altı hastanın üçünde iyileşme saptanmıştır.³

Siroz zemininde gelişen Parkinsonizmin, primer olarak bazal ganglion yapılarında Mn birikmesi sonucu oluştuğu bilinmektedir. Bu nedenle tedavide Mn ile şelasyon yapacak ajanlar da kullanılmıştır. Bir çalışmada trientin kullanılmış ve sirozlu hastalarda dolaşımdaki Mn miktarını azalttığı, MRG hiperintensitelerinde gerilemeye yol açtığı ve Parkinsonizm bulgularında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.⁸ Diğer bir şelatör "ethylenediaminetetraacetic acid" bir Mn toksisitesi hastasında kullanılmış, ancak yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır.⁹ Bir diğer tedavi seçeneği amonyak düşürücü ilaçlardır, ancak tedavideki etkileri tartışmalıdır. Cerrahi tedavi seçeneği olarak karaciğer transplantasyonu ele alındığında, hastaların yaklaşık %50'sinde Parkinsonizm semptomlarında düzelme saptanmıştır. Transplant sonrası başarıyı etkileyen faktörler arasında hepatik ensefalopati olup olmaması ve siroz etiyojisi gibi nedenler öne sürülmüştür.³ Prognoz gözden geçirildiğinde bulguların sinsi başladığı, aylar içinde hızlı bir progresyonla Parkinsonizmin giderek arttığı ve sonunda bir platoya erişerek, yıllar boyu devam edecek kronik bir tabloya yol açtığı söylenmiştir. Parkinsonizmin hepatik ensefalopati epizodundan ve kognitif disfonksiyonun şiddetinden bağımsız olarak ortaya çıktığı, ancak portosistemik şantların ve önceden geçirilmiş hepatik ensefalopati epizodlarının Parkinsonizm oluşmasına yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiştir.^{3,4}

Sonuç olarak, hızlı seyirli Parkinsonizm bulguları ile başvuran hastalarda sekonder Parkin-

sonizm nedenleri akla gelmelidir. Hastaların ayrıntılı anamnez ile kronik hastalıkları ortaya konulmalı, gerekli görüldüğünde ileri biyokimyasal ve görüntüleme tetkiklerine başvurulmalıdır.

Böylece dopamin replasman tedavisinin yanı sıra, sekonder Parkinsonizmi ortaya çıkaran eti-yolojiye spesifik tedavilerin başlanması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):368-76.
2. Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Mov Disord* 2011;26(6):1083-95.
3. Butterworth RF. Parkinsonism in cirrhosis: pathogenesis and current therapeutic options. *Metab Brain Dis* 2013;28(2):261-7.
4. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 2003;60(4):521-8.
5. Fernández-Rodríguez R, Contreras A, De Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol* 2010;17(12):1463-70.
6. Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, Fealey RD, Cowi CT, Kumar N. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity on magnetic resonance imaging: probable manganese neurotoxicity. *Arch Neurol* 2005;62(9):1385-90.
7. Meissner W, Tison F. Acquired hepatocerebral degeneration. *Handb Clin Neurol* 2011;100:193-7.
8. Park HK, Kim SM, Choi CG, Lee MC, Chung SJ. Effect of trientine on manganese intoxication in a patient with acquired hepatocerebral degeneration. *Mov Disord* 2008;23(5):768-70.
9. Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, et al. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1989;46(10):1104-6.