

Nöroakantositozis

NEUROACANTHOCYTOSIS: A CASE REPORT

Dr. Bülent KAYAHAN,^a Dr. Fatma ÖZDEMİR,^a Dr. Emre BORA,^a Dr. Nuri Doğan ATALAY^a

^aPsikiyatri AD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Nöroakantositozis, nörolojik hareket bozukluklarının ön planda olduğu ve periferik kanda %3'ün üzerinde akantositlerin görüldüğü, progresif seyreden ve birçok sistemi etkileyen bir klinik tablodur. Bu olgu sunumunda psikiyatri kliniğine kronik psikotik bozukluk ve tardif diskinezi ön tanısı ile yatırılan bir olgu sunulmuştur.

Olgu 40 yaşında bayan hasta. İlk belirtiler orofasiyal diskinezi ile başlamış ve progresyon göstererek tabloya ekstremitelerde ve gövdede koreiform hareketler, disartri, disfaji eklenmiştir. Ayrıca kaslarında atrofi, derin tendon reflekslerinde azalma, jeneralize tonik klonik konvülsiyonlar görülmüştür. Biyokimyasal incelemelerde taze eritrosit yaymalarında %25-30 oranında akantositlerin görülmesi nedeniyle "Nöroakantositozis" tanısı düşünülmüştür.

Bu olgu sunumunda nörodejeneratif hastalıklarda başlangıçtan itibaren görülen psikiyatrik belirtilerin tanı karmaşasına neden olduğuna ve ayrıntılı hastalık öyküsü almanın önemine dikkat çekilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöroakantositozis, hareket bozuklukları, psikotik bozukluk, epilepsi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:576-580

Abstract

Neuroacanthocytosis is a progressive disease with a wide range of symptoms. Movement disorder with acanthocytosis (over 3% in peripheral blood smear) is the main clinical presentation. We present a case report of a patient who was initially admitted to our psychiatry clinic with the diagnosis of chronic psychotic disorder and tardive dyskinesia.

Detailed history of the patient revealed that symptoms began with orofacial dyskinesia and later progressed to choreatiform movements in extremities and trunk, dysarthria, and dysphagia in addition to muscular atrophy, weakening of deep tendon reflexes and generalized tonic-clonic convulsions. Fresh blood smears contained between 25 and 30% acanthocytes and neuroacanthocytosis was considered to be the most suitable diagnosis.

In presenting this case, we emphasize that neurodegenerative disorders may present with psychiatric symptoms from the outset of disease and that this situation can be the source of diagnostic inaccuracies that can be overcome only by the taking of a detailed history.

Key Words: Choreatic disorders, movement disorders, psychotic disorder, epilepsy

Nöroakantositozis (NA), nörolojik hareket bozukluklarının ön planda olduğu ve periferik kanda %3'ün üzerinde akantositlerin görüldüğü, progresif ve birçok sistemi tutan klinik bir tablodur.¹

Periferik yaymada %3'ün üzerinde eritrositte akantosit formasyonu saptanması akantositozis (AK) olarak bilinir. AK azalmış membran akıcılığına bağlı olarak eritrosit membran iskeletindeki

yapısal anormalliklerin gelişmesi sonucu meydana gelir. AK terimi Yunanca'da 'diken' anlamına gelir ve eritrositlerin dikensi görünümü için kullanılır. Hepatik koma, hipotiroidi, üremi, splenektomi sonrası, "reticle cell sarkoma", psoriasis, anoreksiya nervoza, ağır anemiler ve panhipopituitarizm ile birlikte AK ortaya çıkabilmektedir.²

AK bazı herediter nörolojik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur ki, bunlardan genellikle NA olarak söz edilir. Nörolojide AK ile giden bazı sendromlar şunlardır:

- Abetalipoproteinemi ile birlikte 'Bassen-Kornweig Sendromu',
- Hipobetalipoproteinemi ile birlikte 'Hipolipoproteinemik NA ve Harp Sendromu',

Geliş Tarihi/Received: 16.02.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2004

2002 yılında 38. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Bülent KAYAHAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri AD, 35100, Bornova, İZMİR
bkayahan@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

- AK'in eşlik ettiği X'e bağlı bening miyopati 'McLeod Sendromu' ('The Kell' kan grubu antijeni pozitifdir),

- Normobetalipoproteinemi ile birlikte 'NA'.

Nadir bir hastalık olan NA kore, tikler, orofasiyolingual diskinezi, subkortikal kognitif bozukluk ve AK ile karakterizedir.

NA'da ilk semptomlar genellikle 30.-40. yaşlarda ortaya çıkar. Orofasiyal istemsiz hareketler, ekstemite uçlarında koreiform hareketler, disartri, disfaji sıklıkla ilk ortaya çıkan bulgulardandır. Bulgular progresiftir. Dizatri ve disfaji çok şiddetli olabilir. Distoni, tik, istemsiz vokalizasyon siktir ve çeşitli kombinasyonlarda ortaya çıkabilir. Kaslarda distallerde belirgin atrofi ve güç kaybı, derin tendon refleksi (DTR)'lerinde azalma/kayıp birçok olguda vardır. Bazı olgularda jeneralize tonik klonik konvülsiyon görülebilir. Hastaların yarısından çoğunda depresyon, davranış bozuklukları, organik kişilik değişiklikleri, kognitif yetersizlikler gibi psikiyatrik belirtiler ortaya çıkmaktadır. İlerleyen dönemde ılımlı demans görülebilir. Bazı olgularda zaman içinde parkinsonizm klinik tabloya eklenir. Birçok olgu sporadiktir. Familial olgularda otozomal resesif geçiş siktir.^{1,3-5} NA'da laboratuvar ve beyin görüntüleme tetkiklerinin özellikleri de şöyledir: Sedimentasyon hızı çok yavaştır (saatte 1 mm). Bazı olgularda demir eksikliği anemisi görülebilir. Taze eritrosit yaymalarında %8-50 akantosit saptanır. İlimli kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği olguların %60'ında vardır. Nadir olgularda CPK 1000 IU/L üstüne çıkar. Bazı olgularda kan ve BOS'ta yüksek siyalik asit değerleri saptanmıştır. EMG'de sık olarak aksonal dejenerasyon bulguları saptanır (%60). Hastalığa özel EEG bulgusu yoktur. BT'de birçok olguda ılımlı kortikal atrofi ve nukleus kaudatusta atrofi gözlenebilir. MRG tekniği ile özellikle T2 incelemelerinde nukleus kaudatusta intensite artışı saptanır. Bazı olgularda buna lentiform nukleustaki intensite artışı eşlik eder.^{1,6,7}

Bu olgu sunumunda psikiyatri kliniğine kronik psikotik bozukluk ve tardif diskinezi ön tanısı ile yatırılan bir NA olgusu sunulacaktır.

Olgu Sunumu

Kırk yaşında, evli, lise mezunu, ev hanımı, 3 çocuk annesi kadın hasta.

Şikayetleri

Konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, ağızda, dilde, yüzde ve gövdede istemsiz hareketler, denge-sizlik, düşmeler, bayılmalar, güçsüzlük, titremeler ve kilo kaybı.

Öykü

Hastanın şikayetleri ilk olarak yaklaşık 10 yıl önce anne-babasının, öz anne-babası olmadığını öğrendikten 6 ay sonra başlamış. Bu dönemde hasta yeni tanıştığı öz annesi, ağabeyi ve ablası ile sorunlar yaşıyormuş. Onlardan beklediği ilgi ve yakınlığı görememiş. Hastada aylar içinde giderek içe kapanma, insanlardan ve toplumdan uzaklaşma, durgunluk, evine, çocuklarına ve eşine karşı ilgisizlik, gün boyu televizyon seyretme, toplum içinde sohbet katılmama, konuştuğu zamanda konuyla ilgisiz şeyler söyleme şeklinde belirtiler başlamış.

Yaklaşık 1 sene sonra da hastada damak şaklatma, diş gıcırdatma şikayetleri ortaya çıkmış. Bu şikayetlerden sonra nöroloji uzmanına başvurmuşlar. Hastaya antidepresan tedavi (imipramin, amitriptilin) başlanmış. Ancak hasta ilaçlarını kullanmıyor, hastalığını kabul etmiyormuş. Bu şikayetlerini takiben birkaç ay sonra evin içinde iç çamaşırları veya uygunsuz giysilerle dolaşma, açık pencerelerin önünde yatma, kendi kendine konuşma gibi garip davranışlar başlamış. Bu şikayetlerinden sonra nöroloji uzmanı tarafından psikiyatriste gönderilmiş. Pimozid ve zuklopentiksol başlanmış. Bu ilaçlarla hastanın uygunsuz davranışları, ilgisizliği, kayıtsızlığı azalmış ve ev işlerini biraz yapmaya başlamış.

Şikayetlerinin başlangıcından 3 yıl sonra bilinç kaybı, hırıltılı solunum, morarma, tüm gövdede kasılma ve titremeler ile seyreden nöbetleri başlamış. Bu nöbetlerden sonra yaşadığı yerin devlet hastanesinin psikiyatri kliniğinde yatırılmış. Hastada muhtemelen dezorganize şizofreni tanısı düşünülmüş ve bayılmaları da konversif doğada değerlendirilmiş. Bu yatışında hastaya EKT uygulanmış. Hastanın bu yatıştan sonra hamilelik dö-

nemi ve doğumu olmuş. Antipsikotik ilaçları kesilmiş ve yaklaşık 4 yıl kadar ilaç kullanmamış.

Ancak bu 4 yıl içinde hastada yavaş yavaş göz kırpması, çene kaslarında, yüzde, kollarda ve gövdede istemsiz hareketler, dilde tremor, konuşmada bozukluk ve yutma güçlüğü ortaya çıkmış. Bu arada hastanın nöbetleri, kendi kendine konuşmaları, zaman zaman ağlama ve gülmeleri, uygunsuz, saldırgan davranışları (evdeki eşyaları kırma, dökme) şikayetleri devam ediyormuş. İstemsiz gövde ve ekstremiteler hareketleri, kaslarda güçsüzlük, halsizlik ve zayıflık nedeniyle ayakta duramama, düşme, kendini yaralama (ocaktaki kaynamış suyu taşıırken üstüne dökme) gibi durumlar gelişmeye başlamış.

İki yıl önce bu şikayetleri ile polikliniğimize başvuran hastada ön tanı olarak kronik psikoz ve tardif diskinezi düşünülmüş. Poliklinik izlem kartlarından anladığımızı göre hastanın başlangıçta epileptik nöbetleri öyküsünden saptanamamış ve tardif diskinezi üzerine olumlu etkisinden dolayı hastaya klopazin (300 mg/g'e kadar çıkılmış), diazepam (7.5-15 mg/g dozlarında) ve yüksek doz E vitamini başlanmış. Ancak hastada epileptik nöbetlerin görülmesi ve klopazin dozunun azaltılmasına rağmen (100 mg/g'e düşürülmüş) epileptik nöbetlerin devam etmesi üzerine klopazin kesilmiş. Hastada epileptik nöbet eşliğini düşürme riski daha az olduğu için ketiyapin tedavisine başlanmış. Ketiyapin 800 mg/g'e kadar çıkılmış. Hastanın şikayetlerinin ve epileptik nöbetlerinin devam etmesi üzerine hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırılmış.

Öz ve soygeçmiş

Geçirilmiş önemli ameliyat, kaza ve hastalık yok. Anne-baba ve kardeşlerinde nörolojik ve psikiyatrik hastalık tanımlanmıyor.

Psikiyatrik ve nörolojik muayene

Hastanın nörolojik muayenesinde bilinç açık, koopere ancak konuşma disartrik, disfonik karakterdeydi. Yönelimi tamdı. Hasta disfajiden yakınıyordu. Dilde belirgin tremor ve diskinezi vardı. Göz kapama, kaşlarını kaldırma şeklinde fasiyal tikler yanında orofasiyolingual diskineziler vardı. Boyunda, gövdede, ekstremitelerde koreiform ha-

reketler izleniyordu. Kaslarda belirgin atrofi ve güç kaybı vardı. DTR dört yanlı olarak azalmıştı. Öyküde jeneralize tonik klonik nöbetler tanımlanıyordu.

Hastanın psikiyatrik muayenesinde affektte küntlük, zaman zaman uygunsuzluk ve labilite, çağrışımlarda çözülme, konudan konuya atlama ve tanjansiyalite, dezorganize ve dezinhibe davranışlar, sosyal ve kişilerarası ilişkilerde yetersizlik ve yıkım, sosyal çekilme, apati ve avolüsyon vardı. Hasta ve yakınları geçmişte ve şimdi herhangi bir pozitif psikotik belirti tanımlamıyordu. Ayrıca hastanın tedaviye uyumu iyi değildi ve hastalığına yönelik içgörüsü yoktu.

Laboratuvar İncelemeleri

Hemogram ve biyokimya

Rutin hematolojik incelemelerde ılımlı anemi (Hb: 11.6, Htc: 33.1) saptandı. Sedimentasyon hızı saatte 4 mm bulundu. Periferik kandan yapılan taze eritrosit yaymalarında %25-30 akantosit görüldü. KC fonksiyon testlerinde ve CPK düzeyinde ılımlı yükseklik (CPK: 457-185 IU, SGOT: 77, SGPT: 63) saptandı. Kan kolesterol, trigliserid ve total lipid değerleri normal sınırlarda bulundu. Lipid elektroforezinde patoloji saptanmadı. Serum bakır, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, folik asit, laktik asit ve siyalik asit değerleri normal sınırlarda bulundu. Vitamin B12 değeri düşük (182) bulundu. Tiroid hormon değerleri normal sınırlarda bulundu. Hepatit markerları ve romatolojik markerları negatif olarak bulundu. 'The Kell' kan grubu antijeni negatif olarak bulundu.

Görüntüleme ve diğer tetkikler

Hastanın yapılan EEG, EMG, BT tetkiklerinde patoloji saptanmadı. MRG'de bilateral bazal ganglionlarda ve korpus striatumda bilateral hiperintensite, kaudat atrofisini düşündüren bulgular gözlemlendi. Nöropsikolojik değerlendirme testlerinde hastanın karmaşık dikkat ve konsantrasyonu ılımlı derecede bozuk, anlık bellek ılımlı derecede bozuk, planlama ve organizasyon işlevlerinde bozukluk saptandı.

Laboratuvar incelemeleri

Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Laboratuvar testleri sonuçları.

Hb	11.6
Htc	33.1 (İlımlı anemi)
Sedimentasyon	4 mm/saat
CPK	457-185 IU
sGOT	77 IU (İlımlı yükseklik)
sGPT	63 IU (İlımlı yükseklik)
Kolesterol-Trigliserid-	
Total lipid	Normal
Lipid elektroforezi	Normal
Serum bakır-	
Seruloplazmin düzeyi	Normal
Alfa-1 antitripsin düzeyi	Normal
Folik asit düzeyi	Normal
Vitamin B12 düzeyi	182 pg/mL (197-866 pg/mL)
Laktik asit düzeyi	Normal
Siyalik asit düzeyi	Normal
Tiroid fonksiyon testleri	Normal
Hepatit 'marker'lar	Normal
Romatolojik 'marker'lar	Normal
EEG	Normal
EMG	Normal
BT	Normal
MRG	Bilateral bazal ganglionlarda ve korpus striatumda bilateral hiperintensite, kaudat atrofişi karmaşık dikkat ve konsantrasyonda ılımlı derecede bozukluk, anlık bellekte ılımlı derecede bozukluk, planlama ve organizasyon işlevlerinde bozukluk
Nöropsikolojik testler	
"The Kell" kan grup antijeni	Negatif
Periferik kandan yapılan taze eritrosit yayması	%25-30 oranında akantositler görüldü

Tartışma ve Sonuç

NA, erişkin yaşlarda ortaya çıkan, kore ve diğer hareket bozukluklarının hakim olduğu ve bir çok sistemi etkileyen, nadir görülen klinik bir tablodur. Giriş bölümünde de belirtildiği gibi NA'nın görüldüğü farklı sendromlar vardır.

Abetalipoproteinemi ile birlikte görülen NA, yağ intoleransı ve yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine yol açan serum apolipoprotein B'nin yokluğuyla karakterize otozomal resesif bir durumdur. Bu periferik nöropati ve retinitis pigmentosa ile birlikte progresif spinoserebellar ataksi ile sonuçlanır.⁴

McLeod sendromu, koreik hareketler, arefleksi ile birlikte periferik nöropati, artmış serum kreatin kinaz düzeyleri ve miyopati ile giden X'e bağlı geçişi olan bir NA sendromudur. X'e bağlı bu hastalıktan etkilenen hastalar Kell kan grubu antijeninin anormal ekspresyonunu gösterir.⁵ AK ile ilişkili hareket bozuklukları arasında McLeod sendromu (McKusick 314850) moleküler düzeyde en iyi karakterize edilendir. Tanımlayıcı özelliği düşük reaktiviteli Kell eritrosit antijenidir. KX, X kromozomu üstündeki XK geni için/ile kodlanır. Hareket bozuklukları genelde 5. dekatta meydana gelir ve progresiftir. Ekstremiteler, gövde ve yüzü içerir. Fasiyal grimas (yüz buruşturmaya ilaveten istemsiz olarak ses çıkartma) olabilir. Erken döneminde sadece ayak bileğinde ve parmaklarında istemsiz distal hareketler olabilir. Dudak ısırma ve fasiyal tikler kromozom 9 ile ilişkili otozomal resesif koreakantositozis de daha yaygındır. McLeod sendromunda disfajinin olmaması ayırıcı tanıya yardımcıdır.

Bu durumlara ilaveten AK, Hallervorden-Spatz hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıklarla da ilişkilidir.

Moleküler genetik çalışmalar bu hastalıkların mekanizmalarının aydınlatılmasına ve daha etkin tedavi yöntemlerinin bulunmasına ışık tutulmuştur.^{2,8,9}

Bu bilgilerimizin ışığında hastamızın belirtilerinin dikkatli ve ayrıntılı öyküsü alındığında; hastalığın başlangıç yaşı, ilk belirtilerinin orofasiyal diskinezi ile başlaması ve progresyon göstererek tabloya ekstremitelerde ve gövdede koreiform hareketler, disartri, disfaji eklenmesi, kaslarda atrofi, DTR'lerinde azalma, jeneralize tonik klonik konvülsiyonlar görülmesi, biyokimyasal incelemelerde taze eritrosit yaymalarında %25-30 oranında akantositler, ılımlı demir eksikliği anemisi, ılımlı CPK yüksekliği, kan lipidleri ve lipid elektroforezinin normal değerlerde olması, Kell kan grubu antijeninin negatif olması, MRG'de bilateral bazal ganglionlarda ve korpus striatumda bilateral hiperintensite ve frontal hornlarda genişleme saptanması sonucunda hastada AK ile giden diğer nörolojik ve klinik durumlar dışlanmış ve sporadik, normobetalipoproteinemi ile birlikte

'NA' tanısı düşünülmüştür. Bu olgu sunumunda nörodejeneratif hastalıklarda başlangıçtan itibaren görülen psikiyatrik belirtilerin tanı karmaşasına neden olduğuna ve ayrıntılı hastalık öyküsü alınmasının ve nörolojik muayenenin ve ileri tetkiklerin önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hardie RJ, Pullon HW, Harding AE, et al. Neuroacanthocytosis. A clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain* 1991;114:13-49.
2. Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med* 2002;80:475-91.
3. Bruneau MA, Lesperance P, Chouinard S. Schizophrenia-like presentation of neuroacanthocytosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:378-80.
4. Aasly J, Skandsen T, Ro M. Neuroacanthocytosis--the variability of presenting symptoms in two siblings. *Acta Neurol Scand* 1999;100:322-5.
5. Higgins DS Jr. Chorea and its disorders. *Neurol Clin* 2001;19:707-22.
6. Ohnishi A, Sato Y, Nagara H, et al. Neurogenic muscular atrophy and low density of large myelinated fibres of sural nerve in chorea-acanthocytosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:645-8.
7. Gross KB, Skrivaneck JA, Carlson KC, Kaufman DM. Familial amyotrophic chorea with acanthocytosis. New clinical and laboratory investigations. *Arch Neurol* 1985;42:753-6.
8. Danek A, Tison F, Rubio J, Oechsner M, Kalckreuth W, Monaco AP. The chorea of McLeod syndrome. *Mov Disord* 2001;16:882-9.
9. Stevenson VL, Hardie RJ. Acanthocytosis and neurological disorders. *J Neurol* 2001;248:87-94.