

Ataksi, Skolyoz ve Pes Kavus: Bir Olgu Sunumu

İhsan Kafadar*, Betül Diler**, Koray Yalçın***

*İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Birimi, **Çocuk Kliniği, ***İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

ÖZET

1863 yılında Nicolaus Friedreich tarafından tanımlanan Friedreich ataksisi otozomal resesif kalıtılan, herediter progresif nörodegeneratif bir hastalıktır. Hastalar genellikle progresif ataksi, güçsüzlük, alt ekstremitelerde duyu kaybı, skolyoz ve tipik bir ayak deformitesi olan pes kavus ile sağlık kuruluşlarına başvururlar. Bu sunumda Friedreich ataksisi tanısı alan 13 yaşındaki kız olguda, ataksi ile başvuran hastalarda fizik muayene bulgularının ayırıcı tanıda ne kadar yol gösterici olabileceğini vurguladık.

Anahtar kelimeler: friedreich ataksisi, skolyoz, pes cavus

SUMMARY

Ataxia, Scoliosis and Pes Cavus: A Case Report

Friedreich Ataxia was named by Nicolaus Friedreich at 1863. It is an autosomal recessive, inherited, progressive, neurodegenerative disorder. The patients usually have progressive ataxia, weakness, loss of senses in the lower extremities, scoliosis and pes cavus deformity. Here we present, 13-year-old girl diagnosed with friedreich ataxia. By this case report we want to express the importance of physical examination at the diagnose.

Key words: friedreich ataxia, scoliosis, pes cavus

GİRİŞ

Friedreich ataksisi otozomal resesif kalıtılan, Güneydoğu Asya popülasyonu hariç, Avrupa, Kuzey Afrika, Orta-Doğu ve Hindistan popülasyonlarında bildirilen herediter progresif nörodegeneratif bir hastalıktır⁽¹⁾. Friedreich ataksisi frataksin proteinini kodlayan X25 geni 9q13 kromozomunda oluşan Guanidin-Adenin (GAA) tekrarları ve nokta mutasyonlarından kaynaklanır. Frataksin proteinin kaybı mitokondrilerde demir birikimi ve oksidatif fosforilasyonda bozulmaya neden olur^(2,3). Bu nedenle hastalığın tedavisinde antioksidanlar denenmektedir⁽⁴⁾. Hastalar genellikle ilerleyici ataksi, güçsüzlük ve alt ekstremitelerde refleks kaybı ile sağlık kuruluşlarına başvururlar. Hipertrofik kardiyomyopati, skolyoz ve diyabet diğer sık rastlanılan ek bulgularıdır.

Biz burada Friedreich ataksisi tanısı alan 13 yaşında bir kız olguda ataksi ile başvuran hastalarda fizik muayenenin ne kadar yol gösterici olabileceğini vurguladık.

rici olabileceğini vurguladık.

OLGU

On üç yaşında kız çocuğu yürüme bozukluğu yakınması ile çocuk nöroloji polikliniğimize başvurdu. Hastanın ilk olarak 7 yaşında yürüme zorluğu yakınması ile bir sağlık kuruluşuna başvurduğunu öğrendik. Sekiz yaşında iken muayene eden hekim tarafından tetkik amacı ile çocuk nöroloji polikliniğine yönlendirilmiş olan hasta ile ailesi çeşitli merkezlere başvurmuş fakat hiçbir merkezde düzenli takip edilememişti. Hastanın 7 yaşında başlayan yürüme bozukluğu yakınmasına zaman ilerledikçe dengesiz yürüme, ellerde titreme, yürürken takılıp düşme yakınmalarının eklendiğini öğrendik.

Özgeçmişinde; takipsiz gebelikten normal spontan vajinal yol ile evde doğduğu, postnatal döneminde sorun olmadığı öğrenildi. Hastanın nöromotor gelişim basamakları yaşına

Alındığı Tarih: 07.01.2012

Kabul Tarihi: 25.09.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İhsan Kafadar, İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 34377-İstanbul

e-posta: drkafadar@yahoo.com

uygun gelişim göstermişti. Geçirilen önemli bir hastalığının, hastane yatış öyküsünün olmadığı, 7 yaşında şüpheli konvülsiyon öyküsünün olduğu fakat yinelemediği ve bu açıdan tetkik edilmediği öğrenildi. Hasta yürüme bozukluğu nedeni ile başvurduğu ortopedi kliniğinde 10 yaşında skolyoz tanısı almıştı. Ailede bilinen hastalık öyküsü yoktu.

Solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem muayenelerinde bir özellik saptanmadı. Ataksik yürüyen hastanın fizik muayenesinde bacaklarda derin tendon refleksleri alınmadı. Babinski fleksör saptandı. Romberg bulgusu pozitif. Skolyozu ve ayaklarda pes kavus deformitesi vardı (Resim 1). Diğer sistem muayeneleri doğaldı.



Resim 1. Olguda pes kavus bulgusu.



Resim 2. Olguda pes kavus bulgusu.

Tam kan sayımı ve biyokimya değerleri normal olarak saptandı. Kraniyal Manyetik Rezonans (MR) incelemesinde patoloji saptanmadı. Göz dibi incelemesi normaldi. Elektrokardiyogramda sol ventrikül hipertrofisi lehine bulgu yoktu. Tetkiklerinde kardiyolojik bir patolojiye rastlanılmadı. Fizik muayenesinde tespit edilen artmış ayak kavitesi nedeniyle yapılan ekstremitelerin elektrofizyolojik incelemesinde alt ve üst ekstremiteleri tutan yalnızca duy-

sal liflerin etkilendiği polinöropati ile uyumlu bulgular saptandı. Hastanın semptomlarının başlama yaşı ve semptomları göz önüne alınarak mevcut bulguları ile Friedreich ataksisi düşünüldü. Periferik kandan gönderilen DNA analizinde her iki allelde GAA kodonu yinelemelerinde homozigot artış ve GAA yineleme sayısının 1000'in üstünde olduğu belirlenerek, Friedreich ataksisi (FRDA) tanısı kesinleştirildi.

Hasta diyabet gelişimi açısından çocuk endokrin, kardiyomyopati gelişimi açısından çocuk kardiyoloji, işitme sorunları açısından kulak burun boğaz, yürüme bozukluğu açısından fizik tedavi ve genetik danışma için genetik polikliniğine yönlendirildi. Yapılan bu konsültasyonlarında ek bir patolojik bulguya rastlanılmadı. Ancak, hastalığın bilinen özellikleri nedeniyle aralıklı olarak ilgili branşlarda kontrolleri planlandı.

TARTIŞMA

Ataksi; serebellum ve medulla spinalisin arka duysal yollarını tutan hastalıklarda ortaya çıkan, istemli hareketlerin düzgün ve dengeli yapılamadığı bir hareket bozukluğudur. Atak-

Tablo 1. Çocukluk çağıında akut veya yineleyici ataksi nedenleri ⁽¹⁴⁾.

Beyin tümörü
Konversiyon tepkisi
İlaç alımı
Ensefalit
Genetik bozukluklar
Dominant yineleyici ataksi
Aralıklı ataksi tip 1
Aralıklı ataksi tip 2
Hartnup hastalığı
Akçaağaç kokulu idrar hastalığı
Piruvat dehidrogenaz eksikliği
Migren
Baziller migren
Benign paroksizmal vertigo
Postenfeksiyöz/immün
Postenfeksiyöz serebellit
Miller Fischer sendromu
Multipl skleroz
Miyoklonik ensefalopati/nöroblastom
Pseudoataksi (epileptik)
Travma
Hematom
Travma sonrası
Vertebrobaziller tıkanma
Damarsal bozukluklar
Beyincik kanaması
Kawasaki hastalığı

Tablo 2. Çocukluk çağında kronik veya ilerleyici ataksi nedenleri ⁽¹⁴⁾.

Beyin tümörleri	Okulomotor apraksi olmaksızın ataksi
Beyincik hemanjioblastomu	Aralıklı distoni ile birlikte olan ataksi
Ependimom	Friedreich ataksisi
Medülloblastom	Hartnup Hastalığı
Supratentoriyal tümörler	Akçaağaç kokulu idrar hastalığı
Doğuştan oluşum bozuklukları	Marinesco-Sjögren sendromu
Kafa tabanı basısı	Piruvat dehidrogenaz eksikliği
Serebellar aplazi	Ramsey-Hunt sendromu
Dandy Walker sendromu	Solunum zinciri bozuklukları
Vermis aplazisi	X-e bağlı geçişli
Chiari malformasyonu	Adrenolökodistrofi
Kalitsal ataksiler	Leber'in optik atrofi
Otozomal dominant geçişli ataksiler	Erişkin başlangıçlı demans ile seyreden
Otozomal resesif geçişli	Sağırlıkla birlikte seyreden
Abetalipoproteinemi	Sağırılık ve görme kaybı
Ataksi-telenjektazi	

si; doğumsal anomaliler, infeksiyonlar, ilaçlar, intrakraniyal yer kaplayan lezyonlar ve daha ender olarak Kawasaki hastalığı, serebellar arteriovenöz malformasyonlar, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif serebellar hastalıklar gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (Tablo 1,2). Friedreich ataksisi bu nörodejeneratif hastalıklardan biridir.

FRDA otozomal resesif geçişli ataksin en sık karşılaşılan formudur ⁽⁵⁾. FRDA, frataksinin kodlayan X25 genine lokalize 9q13 kromozomundaki GAA trinükleotid yinelemelerinin normalden fazla olması ile oluşur. FRDA larının % 96'sında homozigot yine artışları ve yaklaşık % 4'ünde bileşik heterozigot yine artışı ve nokta mutasyonları bulunmaktadır. Nokta mutasyonlar ile prezente olan hastalarda klinik bulgular atipik seyretmektedir ve literatürde kore ile başvuranlar da bildirilmektedir ⁽⁶⁾. Hastamızın genetik analizinde her iki allelede GAA yine sayısının 1000'in üstünde olduğu belirlenmiştir. GAA yinelemelerinin artması transkripsiyonun uzama fazını engelleyerek frataksinin oluşumunu durdurmaktadır ⁽⁷⁾. Frataksinin yokluğu mitokondrilerde demir birikimi, oksidatif strese artmış duyarlılık, solunum zinciri oksidatif fosforilasyon aktivitesinde bozulma; tüm bunlara bağlı olarak da kalp ve iskelet kası enerji metabolizmasında aksamaya neden olmaktadır ^(8,9).

Hastalığın klinik bulguları; ilerleyici ataksi, güçsüzlük, ayakta vibrasyon ve pozisyon duyuları kaybı, alt ekstremitelerde refleks kaybı, dizartri,

25 yaşından önce başlangıç, otozomal resesif kalıtımı destekleyen aile öyküsü ile klinik tabloya eşlik eden hipertrofik kardiyomiopati, skolyoz, glukoz intoleransı ve diyabettir ⁽¹⁰⁾. Bu nedenle tanı alan hastalar kardiyoloji, endokrin, ortopedi ve genetik bölümlerine de yönlendirilmelidir. Olgumuzda tanı koyduktan sonra hastayı özel dal polikliniklerine yönlendirdik. Ancak, hastaların bir kısmında endokrinolojik sistem, lokomotor sistem ve kardiyovasküler sistem yakınmaları ön planda değerlendirilmekte ve hastalar FRDA tanısını daha geç alabilmektedir. Bizim olgumuzda da skolyoz hariç bu aşamada ek bir patoloji tespit edilmemişti. FRDA'da aileler arasında ve aynı aile içinde de klinik farklılıklar olabilmekte olup, bu farklılıklar olası genetik mutasyonlara bağlanmıştır ⁽¹⁰⁾. Çalışmalar GAA yineleme uzunluğunun hastalığın başlangıç ve progresyonu ile korele olduğunu, hatta özellikle 1. alleldeki uzunluğun ikinci alleldeki uzunluğa göre belirleyici olduğunu göstermiştir ^(11, 12). Genetik tanı almış 61 hastanın incelendiği bir çalışmada % 54'ü erkek ve ortalama tanı yaşı 12.8 yıl olarak bulunmuştur. Bu hastalara eşlik eden kardiyomiopati % 54 olguda, skolyoz ise % 72 olguda saptanmıştır ⁽¹⁰⁾. Olgumuz bir kız çocuğu olup, eşlik eden kardiyomiopati veya endokrinolojik sorunu yoktu. Olgunun 10 yaşında bir ortopedi kliniğinde tespit edilen skolyozu mevcuttu. Ancak skolyozuna yönelik olarak bir tetkik uygulanmamıştı. Hastamızın anamnezi değerlendirildiğinde özellikle kronik ilerleyici ataksi nedenleri arasında ayırıcı tanı yapmayı düşündük (Tablo 2). Fizik

muayenesinde pes kavus'unun tespit edilmesi ve aralıklı distonilerinin görülmesi FRDA üzerinde yoğunlaşmamıza neden oldu. Gerek nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısı açısından yapılan kraniyal MR, göz dibi incelemesi gibi tetkikler gerekse genetik tetkikler tanımımızı destekledi.

FRDA tedavisinde hastalığın patogenezindeki oksidatif strese duyarlılıktan yola çıkılarak antioksidan ajanlar; idebenone, koenzim Q ve vitamin E denenmektedir⁽¹³⁾. Koenzim Q ve vitamin E tedavisinin, kalp tarafından üretilen enerjide hızlı ve sürekli artış sağladığı, antioksidan olan idebenone tedavisinin hastaların çoğunda kardiyak hipertrofi üzerine olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için hastalığın patogenezi ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalar gerektiği belirtilmektedir⁽⁴⁾. Biz de hastamızda vitamin ve antioksidan tedavi uygulamaya başladık.

SONUÇ

Ataksi; çocukluk çağında sık karşılaşılan ve doğumsal anomaliler, enfeksiyonlar, ilaçlar, intrakraniyal yer kaplayan lezyonlar ve daha ender olarak Kawasaki hastalığı, serebellar arteriovenöz malformasyonlar, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif serebellar hastalıklar gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı ataksi nedenleri sinsi seyirli olup, tanı koymak zordur. Ancak, bu tarz hastalarda bizim olgumuzda olduğu gibi fizik muayenede saptanabilen skolyoz ve pes kavus deformitesi gibi fizik muayene bulguları tanı koymada önemli bir yol gösterici olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Spacey SD, Szczygielski BI, Young SP et al. Malaysian siblings with Friedreich ataxia and chorea: a novel deletion in the frataxin gene. *Can J Neurol Sci* 2004; 31(3):383-386. PMID:15376485
2. Babcock M, de Silva D, Oaks R et al. Regulation of

mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science* 1997; 276(5319):1709-1712.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.276.5319.1709>
PMid:9180083

3. Rotig A, de Lonlay P, Chretien D et al. Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. *Nat Genet* 1997; 17(2):215-217. <http://dx.doi.org/10.1038/ng1097-215> PMID:9326946
4. Cooper JM, Schapira AH. Friedreich's Ataxia: disease mechanisms, antioxidant and Coenzyme Q10 therapy. *Biofactors* 2003; 18(14):163-171. <http://dx.doi.org/10.1002/biof.5520180219> PMID:14695932
5. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet* 2000; 37(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.37.1.1> PMID:10633128 PMID:1734457
6. Zhu D, Burke C, Leslie A et al. Friedreich's ataxia with chorea and myoclonus caused by a compound heterozygosity for a novel deletion and the trinucleotide GAA expansion. *Mov Disord* 2002; 17(3):585-9. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10175> PMID:12112211
7. Punga T, Bühler M. Long intronic GAA repeats causing Friedreich ataxia impede transcription elongation. *EMBO Mol Med* 2010; 2(4):120-9. <http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201000064> PMID:20373285 PMID:3377279
8. Lodi R, Taylor DJ, Schapira AH. Mitochondrial dysfunction in Friedreich's ataxia. *Biol Signals Recept* 2001; 10(3-4):263-270. <http://dx.doi.org/10.1159/000046891> PMID:11351132
9. Lodi R, Tonon C, Calabrese V et al. Friedreich's ataxia: from disease mechanisms to therapeutic interventions. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8(3-4):438-444. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2006.8.438> PMID:16677089
10. La Pean A, Jeffries N, Grow C et al. Predictors of progression in patients with Friedreich ataxia. *Mov Disord* 2008; 23(14):2026-2032. PMID:18759347
11. Durr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996; 335(16):1169-1175. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199610173351601> PMID:8815938
12. Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ et al. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet* 1999; 87(2):168-74. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19991119\)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19991119)87:2<168::AID-AJMG8>3.0.CO;2-2)
13. Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL et al. Mitochondrial dysfunction in Friedreich's ataxia: from pathogenesis to treatment perspectives. *Free Radic Res* 2002; 36(4):461-466. <http://dx.doi.org/10.1080/10715760290021324> PMID:12069111
14. Gerald M. Fenichel. Ataksi. In: Clinical Pediatric Neurology. 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009, 227-49. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4160-6185-4.00010-1>