

Familial Alzheimer Hastalığı: İki Kardeş Olgu

Dr. Dursun AYGÜN, Dr. Taner ÖZBENLİ, Dr. Nilgün CENGİZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Alzheimer hastalığı (AH), demansın en yaygın nedenidir. Otozomal dominant geçiş gösteren familial Alzheimer hastalığı (FAH), AH olgularının ortalama %10'unu oluşturmaktadır. Bu yazıda, Alzheimer hastalığı tanısı alan iki kardeş olgu nedeniyle FAH tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Familial Alzheimer hastalığı

- ✓ **Familial Alzheimer Disease: Two Siblings**

Alzheimer disease is the most common form of dementia. Familial Alzheimer disease (FAD) is inherited as an autosomal dominant trait. FAD may account 10% of all cases. We report a family in which two brothers had Alzheimer disease.

Key words: Familial Alzheimer disease

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), demansın en yaygın nedenidir. Hücre dışında oluşan amiloid plaklar ve hücre içinde oluşan nörofibriler yumakları da içeren çeşitli nöropatolojik bulgularla karakterizedir. Olguların ortalama %10'unu oluşturan familial Alzheimer hastalığı (FAH), en az dört farklı gen lokalizasyonunda otozomal dominant olarak geçiş gösterir. Bu lokalizasyonlar; 21. kromozomda amiloid prekürsör proteini (app), 14. kromozomda presenilin 1 geni (ps1), 1. kromozomda presenilin 2 (ps2) geni ve 19. kromozomda apolipoprotein E geninin E4 alelleri (apo E4) şeklinde tanımlanmıştır. Apo E4 geni, geç başlangıçlı FAH için risk faktörüdür^(1,2). Demans bulgularının ortaya çıkma yaşı, ps1 gen mutasyonlu hastalarda, ortalama 29-62 arasında iken app gen mutasyonlu hastalarda 43-62 ve ps2 gen mutasyonlu hastalarda ise 40-88 yaş arasındadır⁽³⁾.

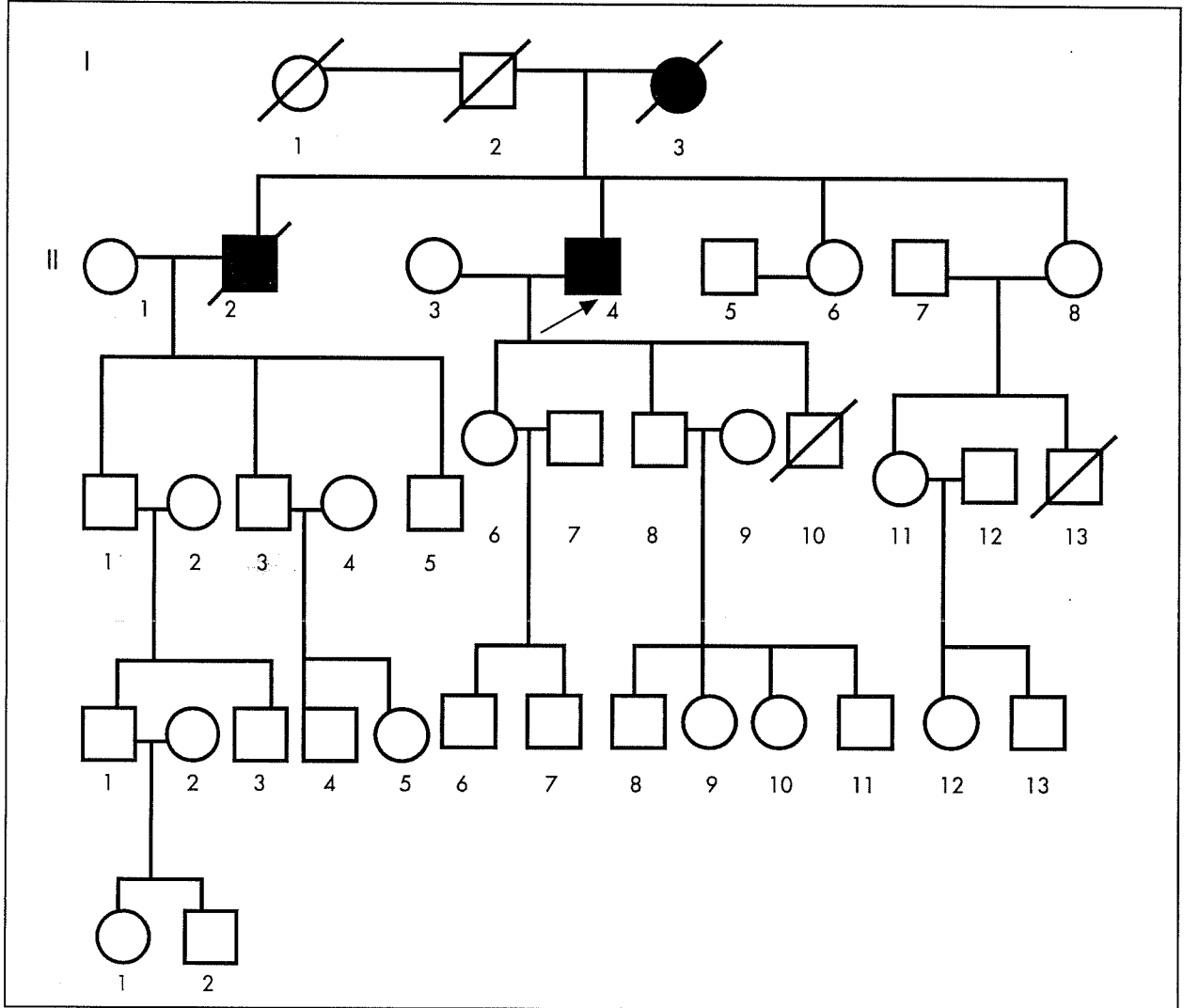
Bu yazıda, Alzheimer hastalığı tanısı alan iki kardeş olgu nedeniyle FAH tartışılmaktadır.

OLGU BİLDİRİMİ

Tanımladığımız hastalar, ailenin ikinci jenerasyon üyeleridir (Şekil 1).

Olgu 1:

Altmışbeş yaşındaki erkek hastanın, 10 yıl önce unutkanlıklarının başladığı, günlük alışverişleri yaparken hesaplamalarda yanlışlıklar yaptığı ve giderek bu şikayetlerinin arttığı, son üç yıldır bir konu üzerinde tartışamaz hale geldiği, davranışlarında değişmelerin ve zaman zaman uygunsuz ağlamalarının olduğu öğrenildi. Son bir yıldır dışarıdan eve çöp (kağıt, naylon poşet vb.) getiren hasta her zaman yaptığı günlük işleri artık düzenli bir şekilde yapamaz olmuş. Yemek yediğini unutup tekrar tekrar yemek istiyormuş. Hastanın 15 yıl önce, konversiyon reaksiyonu olarak tanımlanan, iki defa tekrarlayan bayılması olmuş. Nörolojik muayenesinde istemsiz hareketleri yoktu, postürü normaldi, kranial sinir, motor fonksiyon, duyu, serebellar sistem ve otonomik sinir sistemi muayenelerinde patolojik bulgu yoktu. Derin tendon refleksleri (DTR), alt ve üst ekstremitelerde simetrik ve normoaktifdi.



Şekil. Aileye ait pedigr (Üçüncü kuşağın en büyük üyesi 53 yaşındadır).

Plantar yanıtlar iki taraflı fleksör olarak alındı. Mini mental test (MMT) skoru 6 olarak elde edildi. Tam kan sayımı (CBC), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), idrar incelemesi (İİ), serum vitamin B12 ve folikosit seviyeleri, tiroid fonksiyon testleri (TFT), serum paratiroid hormon (PTH) seviyeleri, antistrep-tolizin O (ASO), romatoid faktör (RF), CRP, biyokimya, ELİSA, elektrokardiyografi (EKG) ve göğüs röntgenografisi normal sınırlardaydı. Yüzeysel elektrodlar kullanılarak yapı-

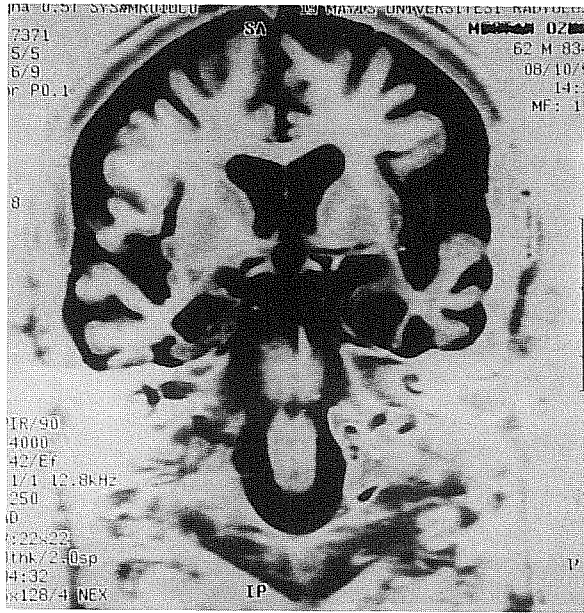
lan elektroensefalografi (EEG)'de zemin aktivitesi alçak amplitütlü irregüler teta aktivitesinden oluşuyordu. Daha sonra hastaya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı [Resim 1 (A)] ve temporoparietalde belirgin olmak üzere yaygın kortikal atrofi tesbit edildi. SPECT incelemesinde, temporoparietal hipoperfüzyon alanları gözlemlendi [Resim 2 (A)].

Olgu 2:

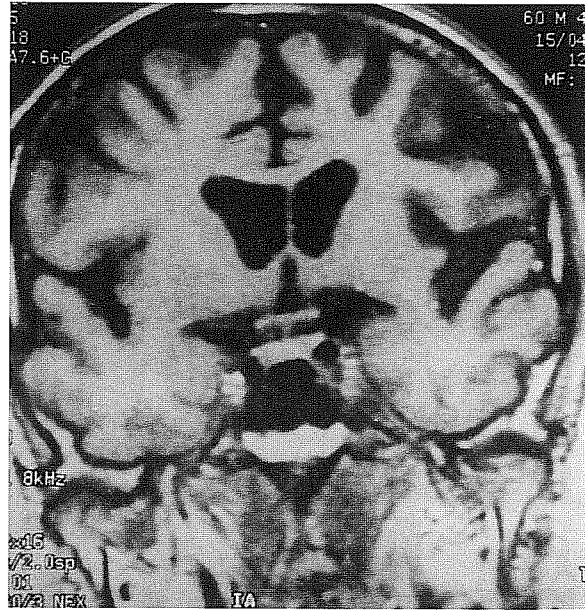
Birinci olgunun büyük kardeşi olan 73 yaşındaki erkek hastanın üç yıl önce unut-

kanlık ve aynı soruyu defalarca sorma şeklinde yakınmaları başlamış. Bu yakınmaları giderek artarken, çabuk sinirlenme ve yakınlarına karşı saldırgan davranışları olmuş. Son altı aydır evin yolunu bulamaz olmuş ve ailesinin dışındaki yüzleri karıştırmaya başlamış. Bu yüzleri hatırlayamadığı zaman rahatsız olurmuş. Son zamanlarda zaman zaman idrar kaçırmaları olurmuş. İskemik kalp hastalığı bulunan hastanın epileptik nöbet öyküsü yoktu. Hastanın nörolojik muayenesinde istemsiz hareket gözlenmedi. Motor, yüzeysel duyu, kas tonusu, sebellar sistem ve kranial sinir muayene bulguları normaldi. Patolojik olarak bilateral agrafestezi ve astereognozi bulguları saptandı. DTR'ler, alt ve üst ekstremitelerde simetrik ve normoaktif olup plantar yanıtlar iki taraflı olarak fleksördü. MMT skoru 11 olarak bulundu. Laboratuvar testleri olarak biyokimya, serum lipid profili sonuçları, TFT, serum PTH

seviyeleri, İi, serum B12 ve folikosit seviyeleri, CBC, ESH, EKG, ASO, CRP, RF, ve ELİSA çalışıldı. Serum CPK ve AST dışında tüm değerler normaldi. CPK 1356 U/L (35-195), AST 91 U/L (8-46) olarak ölçüldü. Bu bulgular ve iskemik kalp hastalığı öyküsü nedeni ile kardiyoloji ve dahiliye klinikleri tarafından değerlendirilen hastanın, akut kardiyolojik bir patolojisi olmadığı belirlendi ve patolojik laboratuvar testleri tekrarlandığında normal bulundu. Hastaya yapılan MRG incelemesinde, özellikle sol temporoparietalde belirgin olan yaygın kortikal atrofi saptandı [Resim 1 (B)]. SPECT çalışmasında bilateral temporoparietal hipoperfüzyon alanları tesbit edildi [Resim 2 (B)]. Hastanın EEG incelemesinde yaygın teta aktivitesi saptandı. Akut olarak gelişen inferior miyokard enfarktüsü nedeniyle kaybedilen hastanın ailesinden gerekli izin alınmadığı için post-mortem beyin biyopsisi yapılamadı.

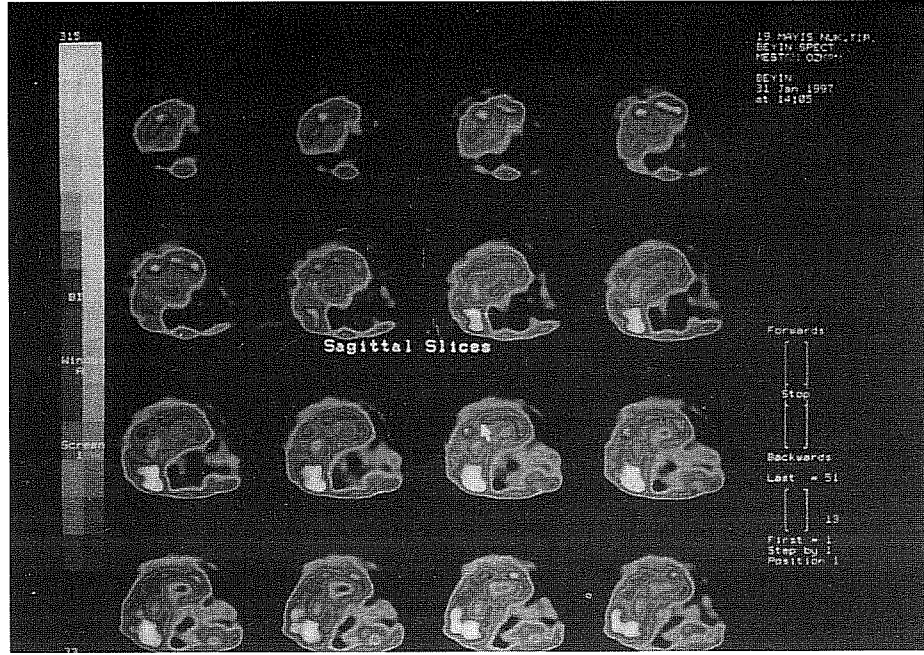


(A)

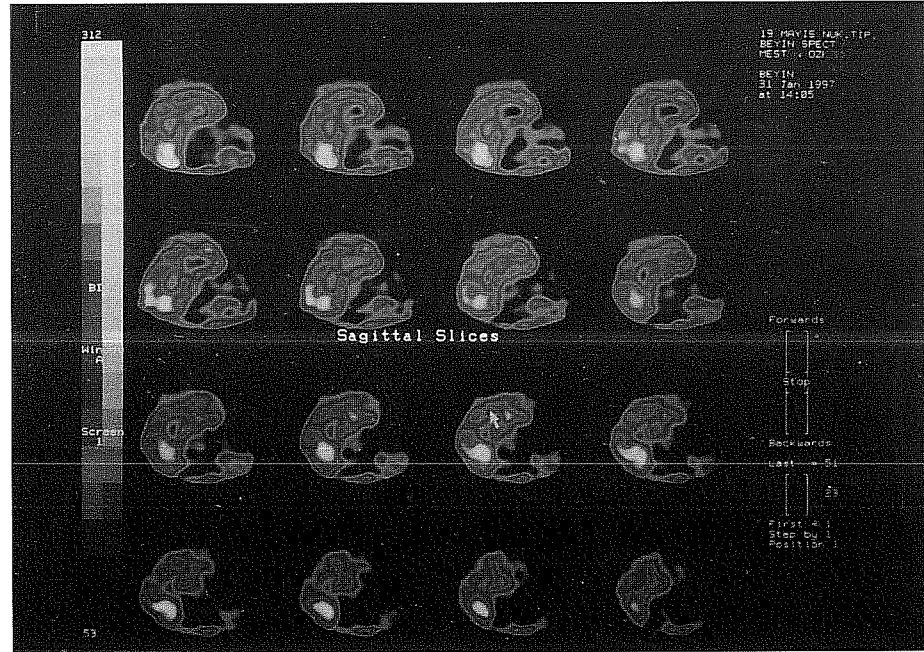


(B)

Resim 1: (A) Olgu 1'den elde edilen, (B) olgu 2'den elde edilen MRG incelenmesinde temporoparietal alanda belirgin olan yaygın kortikal atrofi bulguları.

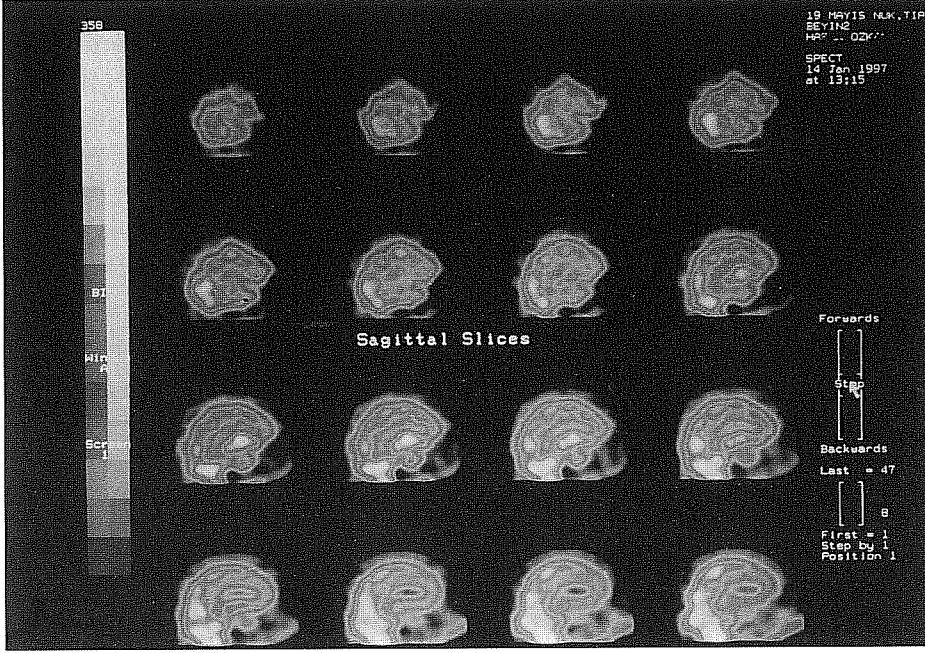


(A) SAĞ

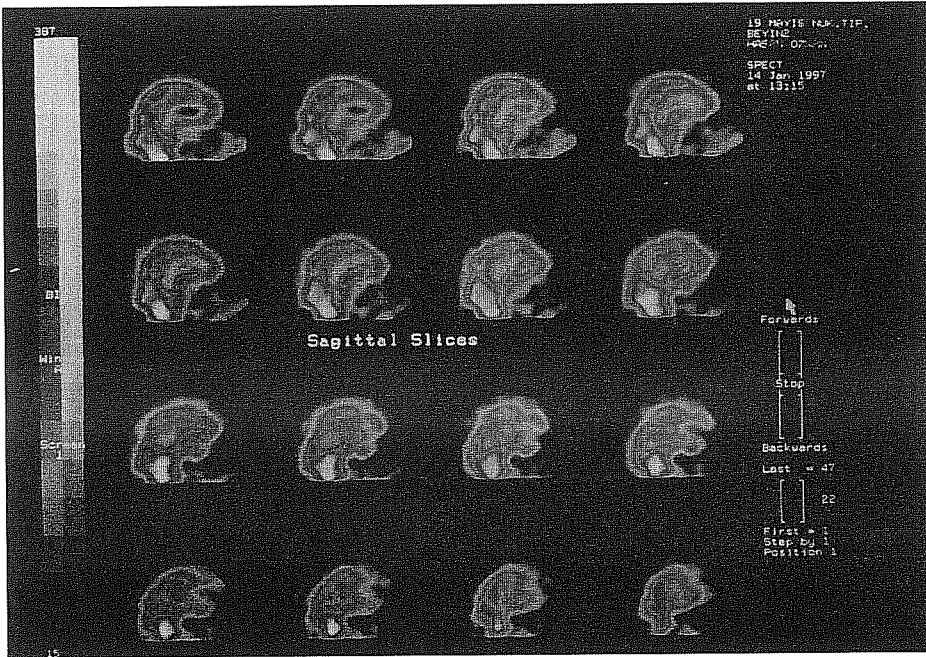


(A) SOL

Resim 2 (A). Olgu 1'den elde edilen SPECT incelemesinde temporoparietal bölgede hipoperfüzyon alanları



(B) SAĞ



(B) SOL

Resim 2 (B). Olgu 2'den elde edilen SPECT incelemesinde temporoparietal bölgede hipoperfüzyon alanları

TARTIŞMA

Demansın başlangıcının sinsi ve seyrinin progresif olması, özellikle yeni bilgilerin öğrenilmesinde ve hatırlamada güçlüğü olması ile beraber fokal nörolojik bulgu ve yürüme bozukluğunun olmaması ve özellikle hastalığın erken fazında tedavi edilebilir diğer durumların (hipoparatiroidizm, vitamin yetmezliği, normal basınçlı hidrosefali gibi) dışlanması AH'nın ayırıcı tanısında önemlidir⁽³⁻⁶⁾. AH gibi genellikle ileri yaşlarda görülebilen Pick hastalığı, Binswanger hastalığı, Adam-Hakim sendromu, multi-infarakt demans (MİD), parkinson-demans kompleksi (PDK) ve idyopatik parkinson hastalığı gibi diğer demans nedenleri klinik ve laboratuvar özellikleri nedeniyle AH'dan ayrılır. MİD'da bir veya daha fazla kognitif bozulmanın ani başlaması ve tablonun basamak basamak ilerlemesi, beyin görüntülemeye multipl infarktların gösterilmesi bu tanıyı destekler. AH'da kognitif bozulmanın başlangıcının sinsi olması ve demans belirtilerinin giderek kötüleşmesi hastalığın önemli özelliğidir. Binswanger hastalığı (Subkortikal arteriosklerotik ansefalopati) (BH), AH'dan daha hafif şiddette, yavaş progresif seyreden demans ile tanınır. Öyküsünde hipertansiyon ve strok olması, ekstrapiramidal bulguların ve ayrıca psödobulber paralizinin eşlik etmesi BH tanısını destekler. Frontotemporal demanslardan olan Pick hastalığı, psikiyatrik semptom ve bulgularının ön planda olması, lisan fonksiyon bozukluklarının eşlik etmesi, erken inkontinansın görülmesi ve SPECT'de bilateral frontal hipoperfüzyon ve MRG'de frontal kortikal tutulumun dikkati çekmesi ile AH'dan ayrılır. İdyopatik parkinsonizm ve PDK'de ekstrapiramidal semptom ve bulgular ön plandadır⁽⁷⁻¹⁴⁾. FAH ile ilgili ilk pedigrî örneği 1932 yılında bildirilmiş olup daha sonra bunu geniş aileleri içeren pedigrîler izlemiştir. FAH'da otozomal dominant geçiş ile

ilişkili olan genetik mutasyonlar, 1990 yılından sonra bildirilmeye başlanmıştır⁽¹⁵⁾. Hernekadar FAH, erken başlangıçlı (ortalama olarak 65 yaşdan önce) ve geç başlangıçlı (ortalama olarak 65 yaşdan sonra) FAH olarak iki alt gruba ayrılmışsa da FAH'lı ailelerde fenotipik heterojeniteye rastlanılmaktadır. Erken başlangıçlı otozomal dominant pedigrîler rölatif olarak daha seyrek ve olguların %5'inden daha azını oluşturur. Geç başlangıçlı pedigrîler daha yaygındır. Bununla birlikte AH'lı olguların ortalama %10'u familialdir^(3,15). Her iki olgumuzun öyküsünden demans tablosunun sinsi bir şekilde başladığı ve daha sonra kişilik değişikliklerinin eşlik ettiği öğrenildi. Hastaların fizik incelemelerinde fokal nörolojik bulgu yoktu. MMT skoru olgu 1'de 6 bulunurken olgu 2'de 11 olarak elde edildi. Her iki olguda da laboratuvar testleri olgu 2'de ilk CPK ve AST değerleri dışında (tekrarlanan değerler normaldi) normal olup MRG ve SPECT bulguları AH tanısını destekliyordu. Klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucu AH tanısı alan hastaların iki kardeş olgu olması nedeniyle AH'nın familial olabileceği sonucuna varıldı. Ailenin çıkarılan pedigrîsi (Şekil 1) otozomal dominant kalıtım kriterlerine uyuyordu (Olgu 1 ailede AH tesbit edilen ilk olgu olup hastaların annesinde de unutkanlık yakınmasının olduğu öğrenildi)⁽¹⁶⁾. Hastalara genetik inceleme yapılamadığından mutasyona gen ile ilgili bilgiler elde edilemedi.

Geliş tarihi : 08.12.1998

Yayına kabul tarihi : 25.01.1999

Yazışma adresi:

Dr. Dursun AYGÜN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Bird TD, Wijsman EM, Nochlin D, et al. Chromosome 17 and hereditary dementia: Linkage studies in three non-Alzheimer families and kindreds with late-onset familial Alzheimer disease. *Neurology* 1997; 48: 949-954
2. Aoki M, Abe K, Oda N, et al. A presenilin-1 mutation in a Japanese family with Alzheimer's disease and distinctive abnormalities on cranial MRI. *Neurology* 1997; 48: 1118-1120
3. Lendon CL, Ashall F, Goate AM. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics. *JAMA* 1997; 277: 825-831
4. Mayeux R, Chun MR. Dementias. In: Rowland LP. *Merritt's Textbook of Neurology*. (9th ed). Baltimore, Williams& Wilkins, 1995; 677-685
5. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill, inc., 1993; 364-377
6. Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48 (suppl 6): 2-9
7. Mayeux R, Foster NL, Rossor M et al. The clinical evaluation of patients with dementia. In: Whitehouse PJ, (ed). *Dementia. Contemporary Neurology Series*. Philadelphia. FA Davis, 1993; 40: 92-130
8. Whitehouse PJ. Genesis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48 (suppl 7): 2-7
9. Combarros O, Leno C, Oterino A, et al. Gender effect on apolipoprotein E e4 allele-associated risk for sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 68-71
10. Hanafusa H, Motomura N, Fukai M. Event-related potentials in senile dementia Alzheimer's type, multiinfarct dementia and Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45(3): 667-670
11. Read SL, Miller BL, Mena I. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1243-1247
12. Payami H, Montee KR, Kaye JA et al. Alzheimer's disease. Apolipoprotein E4, and gender. *JAMA* 1994; 271: 1316-1317
13. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813-817
14. Levey AI, Heilman CJ, Lah JJ, et al. Presenilin-1 protein expression in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 742-753
15. Rossor MN. The dementias. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. (eds.). *Neurology in Clinical Practice*. (2nd ed). Volume 2. Boston, Butterworth-Heinemann, 1996;1586-1599
16. Şaylı BS. *Temel Medikal Genetik*. 4.baskı Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1982; 127-128

