

Non-Ketotik Hiperglisemiye Bağlı Hemikore-Hemiballismus

Hemichorea-Hemiballismus Due to Non-Ketotic Hyperglycemia

Dr. Hayat GÜVEN,^a
Dr. Nejla SARITAŞ,^a
Dr. Selim Selçuk ÇOMOĞLU,^a
Dr. Aslı Ece ÇİLLİLER^a

^a2. Nöroloji Kliniği,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, ANKARA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Hayat GÜVEN
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
2. Nöroloji Kliniği, ANKARA
hayatguven@gmail.com

ÖZET Non-ketotik hiperglisemi, hemikore-hemiballismusun nadir bir nedenidir. Nonketotik hiperglisemiye bağlı hemikore-hemiballismus, genellikle yaşlı ve kan şekeri regüle olmayan diabetik kadınlarda görülür. Karakteristik görüntüleme bulgularına sahiptir ve sıklıkla iyi prognozladır. Hastalığın patofizyolojisi ve görüntüleme çalışmalarındaki bulguların doğası henüz tam aydınlatılamamıştır. Metabolik yetmezlik sonucunda gelişen nörotransmitter değişiklikleri ve serebral iskemi hastalığın patogenezinde sorumlu tutulurken; görüntüleme çalışmalarında saptanan lezyonların kalsifikasyonlardan, peteşiyal hemorajilerden, myelinolizisten veya abondan gemistositlerin varlığından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu makalede; sağ hemikore-hemiballismus ile başvuran ve etiyojisinde non-ketotik hiperglisemi saptanan 80 yaşında diabetik bir kadın hasta sunulmuştur. Hastanın T1 ağırlıklı magnetik rezonans görüntülemesinde kontralateral striatumda hiperintens lezyon belirlenmiş ve istemsiz hareketler medikal tedaviye direnç göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Kore; hiperglisemi; manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT Non-ketotic hyperglycemia is a rare cause of hemichorea-hemiballismus. Hemichorea-hemiballismus associated with non-ketotic hyperglycemia, is usually seen in old and diabetic women who have unregulated glucose regimen. The disorder has characteristic cerebral imaging findings and prognosis is generally good. The pathophysiology of the disorder and the nature of the findings seen in imaging studies are not clear yet. While alterations of neurotransmitters due to metabolic derangement and cerebral ischemia are considered to be responsible in pathogenesis; calcifications, petechial hemorrhages, myelinolysis and presence of abundant gemistocytes have been suggested as possible mechanisms of the lesions seen in imaging studies. In this paper, we describe a diabetic 80 year old woman who presented with right hemichorea-hemiballismus associated with non-ketotic hyperglycemia. There was a hyperintense lesion at contralateral striatum on T1 weighted magnetic resonance images and the involuntary movements of the patient didn't respond to the medical therapy.

Key Words: Chorea; hyperglycemia; magnetic resonance imaging

Turkish Medical Journal 2008, 2:38-42

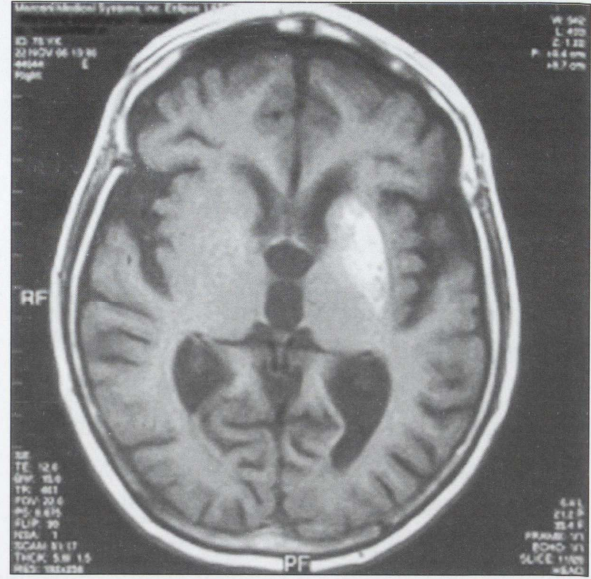
Hemikore-hemiballismus (HK-HB)'un en sık nedeni serebrovasküler hastalıklardır.¹ Vasküler lezyonlar dışında; tümörler, demyelinizan plaklar, enfeksiyöz lezyonlar ve metabolik bozukluklar da HK-HB'a yol açabilir. Non-ketotik hiperglisemi (NKH), HK-HB'un nadir bir nedenidir.^{2,3} NKH'ye bağlı HK-HB genellikle yaşlı kadınlarda ortaya çıkar, karakteristik görüntüleme bulgularına sahiptir ve sıklıkla iyi prognozladır.²⁻⁵ Patofizyolojisi ve görüntüleme çalışmalarında saptanan lez-

yonların doğası tartışmalıdır ve hastalık bu yönleriyle ilgi çekmektedir.

Bu olgu; HK-HB nörolojik bulguları ile başvuran ve etiyojisinde NKH saptanan bir hasta aracılığıyla hastalığın patofizyolojisini gözden geçirmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Sağ kol ve bacakta 2 ay önce başlayan istem dışı hareket yakınmasıyla başvuran 80 yaşındaki kadın hastanın 15 yıl önce diabetes mellitus (DM) tanısı aldığı, insülin tedavisine karşın kan şekerinin düzensiz olduğu ifade edildi. Vital bulguları normal olan hastanın nörolojik muayenesinde sağ üst ve alt ekstremitelerde koreik ve ballistik hareketler dışında patolojik bulgu yoktu. Bu hareketler uykuda kayboluyor, emosyonel değişikliklerle artıyordu ve hastanın günlük aktivitesini engelliyordu. Laboratuvar incelemelerinde kan şekeri yüksek olarak bulundu (339 mg/dl). Ketonüri saptanmadı. Serum osmolaritesi, tiroid fonksiyon testleri, parathormon, serum bakır, seruloplasmin, idrar bakır düzeyleri, vaskülitik ve diğer laboratuvar incelemeleri normaldi. Hastanın bilgisayarlı beyin tomografi (BBT)'sinde kortikal atrofi mevcuttu. Kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde; T1 ağırlıklı kesitlerde sol putamen, kaudat nükleus başı ve pallidumun putamene komşu lateral kesiminde hiperintens lezyon saptandı (Resim 1). Lezyonun ödem etkisi yoktu ve kontrast tutulumu göstermiyordu. T2 ağırlıklı, FLAIR görüntülemeleri normaldi. Bu bulgularla hastada NKH'ye bağlı HK-HB düşünüldü. Kan şekeri değerleri sıklıkla 200mg/dl'nin üzerinde seyreden hastanın DM tedavisinde zorluk çekildi ve insülin dozlarının düzenlenmesiyle kan şekeri regülasyonu 2. haftada sağlandı. Kan şekeri regülasyonunun yanı sıra istemsiz hareketlerine yönelik olarak haloperidol 1,5 mg/gün başlandı. Tedaviye yanıt vermemesi üzerine önce haloperidol dozu arttırıldı ve 4 mg/dl'ye çıkıldı, cevap alınamayınca klonozepam, olanzapin, valproik asit tedavileri tek başına ve kombinasyonlar şeklinde denendi. Ancak uygulanan bu tedavilere karşın istemsiz hareketler ortaya çıkışlarının 6. ayında halen devam etmekteydi. Kontrol MRG hasta kabul etmediği için yapılamadı.



RESİM 1: T1 ağırlıklı aksiyal MR kesitinde sol putamen, kaudat nükleus başı ve pallidumun putamene komşu kesiminde hiperintens lezyon.

TARTIŞMA

HK-HB sıklıkla vasküler lezyonlar sonucunda gelişse de, farklı etiyojilerle de ortaya çıkabilir. NKH, HK-HB'un nadir bir nedenidir.^{2,3} Sıklıkla yaşlı, DM kontrolü düzensiz olan kadınlarda görülmekle birlikte,²⁻⁵ erkeklerde⁴⁻⁶ ve DM öyküsü olmayan hastalarda da NKH'ye bağlı HK-HB ortaya çıkmaktadır ve HK-HB DM'un ilk klinik bulgusu olabilmektedir.⁵ NKH'ye bağlı HK-HB'un Asya ülkelerinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Nedeninin, bu ülkelerdeki DM kontrolündeki yetersizlikten mi, yoksa genetik yatkınlıktan mı olduğu açıklık kazanmamıştır.⁴ Bizim olgumuz da, kan şekerinde sık sık yükselmeleri olan yaşlı bir kadın hastaydı. Hastamızda üst ve alt ekstremitelerde eşit olarak etkilenmişti. NKH'de istemsiz hareketler sıklıkla tek taraflıdır, üst ve alt ekstremiteleri birlikte etkiler. Daha nadir olarak tek ekstremiteleri etkileyen monokore şeklinde veya bilateral olabilir. HK-HB'un yanı sıra piramidal tutulum bulguları, geçici motor güçsüzlük gibi fokal nörolojik bulgular da eşlik edebilir.⁴

NKH'ye bağlı HK-HB'un patogenezi; metabolik yetmezlik sonucunda gelişen nörotransmitter değişiklikleri ve serebral iskemi sorumlu

tutulmaktadır.^{3-5,7-9} Hiperglisemide serebral metabolizma trikarboksilik asit (Krebs) döngüsünün inaktivasyonu ile birlikte anaerobik yola kayar. Bunun sonucunda bazal ganglionlarda GABA ve asetilkolinin azalması, enerji üretim eksikliği ortaya çıkar ve metabolik asidozla birleşince bazal ganglion disfonksiyonu ve HK-HB gelişimine neden olabilir.⁴ Ancak bu hipotezle kan şekerinin normale dönmesinden sonra HK-HB'un sürmesini açıklamak zordur. Dahası, HK-HB hipoglisemide ve ketotik hiperglisemide de görülebilmektedir. Sistemik metabolik bozukluklara bağlı hareket hastalıklarının tek taraflı olarak ortaya çıkmasının nadir bir durum olduğu da düşünüldüğünde, NKH'nin HK-HB gelişiminde tek sorumlu mekanizma olamayacağı anlaşılır.⁴ Diğer taraftan hiperglisemi sırasında beyin su içeriğinin artması veya metabolik bozukluğa bağlı olarak kan akımı regülasyonunun kaybı sonucunda serebrovasküler direncin artışı bölgesel serebral hipoperfüzyona yol açarak HK-HB patogenezinde sorumlu olabilir.¹⁰ NKH'ye bağlı HK-HB'un çoğunlukla yaşlı kadınlarda görülmesi, postmenopozal düşük östrojen konsantrasyonlarının, striatal dopamin reseptörlerinde hipersensitivite geliştirebileceği ve bu durumun HK-HB için predispozisyon oluşturabileceği ileri sürülmüştür.^{2,8,11} NKH sırasında gelişen hiperosmolaritenin de, HK-HB'dan sorumlu olabileceği iddia edilmiştir.³

NKH'ye bağlı HK-HB'un karakteristik MRG bulgusu; T1 ağırlıklı kesitlerde striatumu tutan hiperintens görünümdür.^{2-7,12} T2 ağırlıklı ve FLAIR kesitlerdeki bulgular değişkenlik gösterir; hipo, izo veya nadiren hiperintens lezyonlar izlenebildiği gibi normal de olabilir.²⁻⁴ BBT normal bulunabilir^{3,5} veya hiperdens lezyonlar saptanabilir.^{3,5,6,8} BBT ve MRG lezyonlarında kitle veya ödem etkisi, kontrast tutulumu yoktur.^{2,3} Çalışmalarda tüm hastalarda putamenin tutulduğu, yanı sıra kaudat nükleus ve/veya globus pallidusda lezyon bulunabileceği bildirilmiştir.²⁻⁴ İnternal kapsülün ön bacağına korunması tipiktir.^{2,4,7} Karakteristik MRG sinyal değişikliklerinin doğası ve patogenezi tartışmalıdır. BBT ve MRG lezyonlarının postanoksik iskemik kalsifikasyonlardan,² peteşiyal hemorajilerden^{2,6,8,13},

myelinolizisten^{6,11} ya da abondan gemistositlerin varlığından^{7,12} kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Tekrarlanan BBT ve MRG'lerde lezyonların rezolüsyonu, bu lezyonların kalsifikasyondan çok hemoraji ile uyumlu olabileceğini düşündürmüştür.⁴ Hiperglisemiye bağlı metabolik bozukluk, iskemi ve asidozis nedeniyle endotelial hasar geliştiği ve eritrositlerin diapedeziyle sonuçlandığı, bunu methemoglobin oluşumunun ve hemosiderin depolanmasının izlediği ileri sürülmüştür.^{2,6,8,13} BBT'deki hiperdens lezyonların bir süre sonra kaybolmasına karşın, bazı olgularda MRG hiperintensitelerinin yıllarca devam etmesi nedeniyle peteşiyal hemorajinin BBT lezyonlarının sebebi olabileceği de, MRG'deki lezyonları açıklayamayacağı savunulmuştur.⁶ Biyopsi çalışmalarında da hemorajiyi destekler bulgu saptanmamıştır.^{7,14} Öte yandan T1 ağırlıklı MRG'lerde lezyonu olan hastaların bir kısmında BBT'nin normal bulunması nedeniyle myelinolizis suçlanmıştır.^{6,11} Putamende myelin kılıfında çözünmenin, myeline bağlı su ve aksonal serbest suyu arttırarak T1 relaksasyon zamanında kısalmaya neden olabileceği olası bir açıklamadır.¹¹ Deneysel çalışmalarda kısa süreli iskemi ve izleyen reperfüzyonun; T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde hiperintens bazal ganglion lezyonlarının görüldüğü gecikmiş iskemik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca birkaç saat süren ani major hemisferik inmeli hastaların bazal ganglion ve serebral kortekslerinde T1 ağırlıklı görüntülemelerinde hiperintens lezyonlar gösterilmiştir.⁴ Tam infarkt gelişmeksizin kısmi striatal hasarın HK-HB'a neden olabileceği, T1 ağırlıklı kesitlerdeki MRG lezyonlarının – hafif iskemi ile ilişkili abondan gemistositlerin varlığından kaynaklanabileceği- öne sürülmüştür.¹² NKH'ye bağlı HK-HB'lu hastaların diffüzyon ağırlıklı MRG çalışmalarında, lezyonlarda diffüzyon kısıtlaması saptanmış ve bulgular iskemiye desteklemiştir.^{12,16} SPECT çalışmalarında birbirinden farklı bulgular elde edilmiştir. Çeşitli çalışmalarda lezyonun bulunduğu bazal ganglion alanlarında hipoperfüzyon, hiperperfüzyon ve başlangıçta hiperperfüzyon ve bunu izleyen hipoperfüzyon saptanmıştır.^{3,4,6,8,9} Bu bulguların vasküler otonöregülasyon bozukluğunu

yansıttığı belirtilmiş ve farklı sonuçların, incelemelerin hastalığın değişik dönemlerinde yapılmış olmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.⁹ 3 hastalık bir PET çalışmasında, lezyonların bulunduğu bölgede serebral glukoz metabolizma hızında belirgin düşüklük saptanmış ve bölgesel metabolik yetmezlik için bir kanıt oluşturmuştur.⁹ MR spektroskopide; kontrateral striatumda laktik asit, asetat ve lipidlerde artış; N-asetil-aspartat ve kreatinde azalma gösterilmiş ve bulgular enerji azlığıyla birlikte nöronal disfonksiyona işaret etmiştir.⁷ NKH'ye bağlı HK-HB'lu hastalarda az sayıda biyopsi ve postmortem patoloji çalışması bildirilmiştir.^{7,14} Bu çalışmalarda en sık bulgu reaktif astrositozdur. Shan ve arkadaşları bir hastanın hiperintens putamen biyopsi örneğinde abondan gemistositlerle birlikte gliotik beyin dokusunun varlığını saptamışlardır.⁷

Hastamıza ileri yaşta ortaya çıkan tek taraflı koreoballistik hareketlerinin olması, bu istemsiz hareketlere neden olabilecek ilaç kullanımı ve aile öyküsünün bulunmaması, immunolojik, enfeksiyöz ve DM dışında başka bir metabolik bozukluğun saptanmaması, BBT ve kraniyal MRG ile vasküler lezyonun dışlanması, MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde striatal hiperintens lezyon belirlenmesi ve hastanın izlemi sırasında serum glukozunun yüksek seyretmesi, ketonürinin olmaması nedeniyle NKH'ye bağlı HK-HB tanısı konuldu. T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde benzer hiperintens bazal ganglion lezyonlarına neden olabilecek; uzun süreli parenteral nutrisyona bağlı manganez toksisitesi, hepatik ensefalopati (bu iki durumda lezyonlar başlıca globus pallidusta ve simetriktir), kalsiyum metabolizma bozuklukları, Wilson hastalığı, nörofibromatozis tip 1, hipoksik-iskemik ensefalopatiler de ayırıcı tanıda dikkate alındı.^{3,12} Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularıyla bu hastalıklar

dışlandı. Hipoglisemide de HK-HB gelişebilmektedir. Fakat hipoglisemide bazal ganglionlarda T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde hipo, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonların görüldüğü bildirilmiştir.¹⁵

Hastamızda koreoballistik hareketler, antidiyabetik tedaviyle serum glukoz düzeyi regülasyonuna ve istemsiz hareketlerine yönelik olarak eklenen medikal tedaviye karşın dört aylık izlem (semptomların başlangıcından sonraki 6 ay) süresince düzelmedi. Oysa NKH'ye bağlı HK-HB'un serum glukoz düzeyi düzenlenmesi ve gerekirse eklenen medikal tedaviyle genellikle tamamen düzeldiği bildirilmiştir.^{2-5,8} Hastalarda 48 saatten kısa sürede düzelmeye olabildiği,⁵ bazı hastalarda istemsiz hareketler hiperglisemi düzeldikten sonra da devam edebilir nadiren düzelmeye yılları alabilir, hatta tekrarlama eğilimi olabilir.^{2,4,8,13} BBT ve MRG'deki bazal ganglion lezyonları da tedaviyi takiben giderek kaybolurlar.^{4,8} Ancak görüntüleme-deki lezyonların rezolüsyonu klinik düzelmeye göre daha yavaştır.⁶ Hastamıza kontrol MRG incelemesi yapılmadığından lezyonun prognozu değerlendirilemedi. Her ne kadar hiperglisemik veya iskemik olaylar akut olarak meydana gelse ve geçici olsa da, patolojik değişiklikler süreklilik gösterebilir, bu da MRG'deki lezyonların bazen kalıcı olabildiğini ve bazı hastalardaki HK-HB dirençliliğini açıklayabilir.⁷ Bizim hastamızda da, başvuru ve tedavi öncesi 2 ay süreyle yakınmalarının devam etmiş olması HK-HB'un tedaviye direnç göstermesiyle ilişkili olabilir.

Sonuç olarak, tek taraflı kore ve ballistik hareketlerle başvuran yetişkin hastalarda, NKH olası bir neden olarak araştırılmalıdır. HK-HB ile başvuran NKH'li yaşlı hastalarda karakteristik MRG bulgularının erken tanınarak teşhis konulması, hızlı ve uygun tedavi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Vidakovic A, Dragasevic N, Kostic VS. Hemiballismus: report of 25 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:945-9.
2. Lee BC, Hwang SH, Chang GY. Hemiballismus-hemichorea in older diabetic women: A clinical syndrome with MRI correlation. *Neurology* 1999;52: 646-8.
3. Lee EJ, Choi JY, Lee SH, Song SY, Lee YS. Hemichorea-hemiballismus in primary diabetic patients: MR Correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:905-11.
4. Oh SH, Lee KY, Im JH, Lee MS. Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases. *J Neurol Sci* 2002;200:57-62.
5. Ifergane G, Masalha R, Herishanu YO. Transient hemichorea/hemiballismus associated with new onset hyperglycemia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 365-8.
6. Lai PH, Tien RD, Chang MH, Teng MM, Yang CF, Pan HB, Chen C, Lirng JF, Kong KW. Chorea-ballismus with nonketotic hyperglycemia in primary diabetes mellitus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1057-64.
7. Shan DE, Ho DM, Chang C, Pan HC, Teng MM. Hemichorea-hemiballismus: an explanation for MR signal changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 863-70.
8. Oerlemans WGH, Moll LCM. Non-ketotic hyperglycemia in a young woman, presenting as hemiballismus-hemichorea. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 411-4.
9. Hsu JL, Wang HC, Hsu WC. Hyperglycemia-induced unilateral basal ganglion lesion with and without hemichorea a PET study. *J Neurol* 2004; 251:1486-90.
10. Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol* 1985;17:267-72.
11. Nagai C, Kato T, Katagiri T, Sasaki H. Hyperintense putamen on T1-weighted MR images in a case of chorea with hyperglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1243-6.
12. Shan DE. Hemichorea-hemiballismus associated with hyperintense putamen on T1-weighted MR images: An update and a hypothesis. *Acta Neurol Taiwan* 2004;13:170-7.
13. Broderick JP, Hagen T, Brott T, Tomsick T. Hyperglycemia and hemorrhagic transformation of cerebral infarcts. *Stroke* 1995; 26: 484-7.
14. Ohara S, Nakagawa S, Tabata K, Hashimoto T. Hemiballismus with hyperglycemia and striatal T1-MRI hyperintensity: an autopsy report. *Mov Disord* 2001; 16: 521-5.
15. Lai SL, Tseng YL, Hsu MC, Chen SS. Magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography changes in hypoglycemia-induced chorea. *Mov Disord* 2004; 19:475-8.
16. Chu K, Kang DW, Kim DE, Park SH, Roh JK. Diffusion-weighted and gradient echo magnetic resonance findings of hemichorea-hemiballismus associated with diabetic hyperglycemia. A hyperviscosity syndrome? *Arch Neurol* 2002; 59: 448-52.