

Motor Nöron Hastalıkları



Dr Cavit BOZ
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji, Trabzon



Motor nöron hastalıkları

Tanım

Motor nöron hastalıkları klinik ve patolojik olarak heterojen bir grup nörolojik hastalıktır ve motor nöronların progresif dejenerasyonu ile karakterizedir. Hem sporadik hem de kalıtsal hastalıkları içerir.

Üst ve alt motor nöron kavramları

- Serebrumun primer motor korteksinden (precentral gyrus) kaynaklanan ve kortikospinal ve kortikobulbar yolları oluşturan uzun aksonlara sahip kısımlar **üst motor nöronları**
- Beyin sapından (kranial sinir motor çekirdeği) ve omurilikten (ön boynuz

hücreleri) kaynaklanan ve doğrudan iskelet kaslarını innerve eden kısımlar **alt motor nöronlar**'dır.

Motor nöron hastalıkları, etkilenen kısma göre çeşitli klinik farklılıklar gösterirler.

Bazı motor nöron hastalıkları ağırlıklı olarak üst motor nöronları, bazıları alt motor nöronları; ALS ise her iki kısmı etkiler.

Üst motor nöron hastalıkları

- Herediter spastik paraparezi
- Progresif lateral skleroz

Alt motor nöron hastalıkları

- Spinal müsküler atrofi

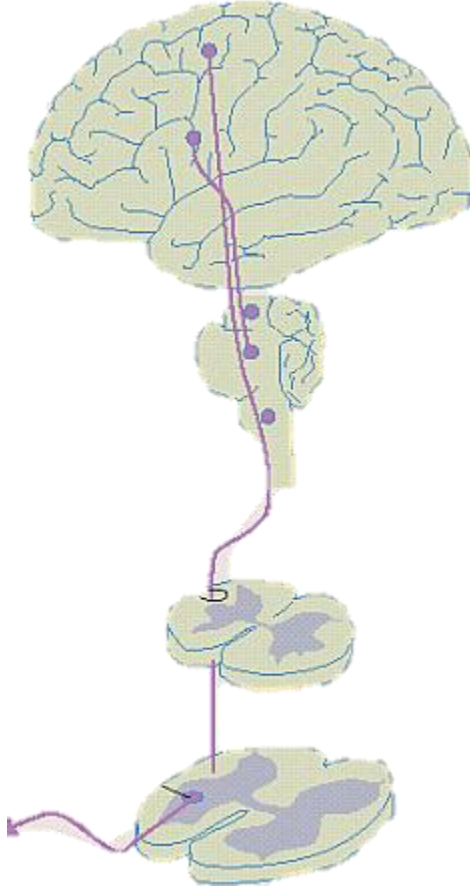
- Multifokal motor nöropati
- Paraproteinemiler ve kanser ile ilişkili motor nöropati

Üst ve alt motor nöron hastalıkları

- Amyotrofik lateral skleroz (ALS)
- Postpolio sendromu

Spinal müsküler atrofiler (SMA) çocukluk döneminde gelişir, nadir erişkin türleri de vardır.

SMA, duysal veya piramidal sistem tutulumuna dair hiçbir kanıt olmaksızın,



spinal ön boynuzlardaki alfa motor nöronların aşamalı dejenerasyonu ile karakterize, genetik büyük bir grup nöromüsküler bozuklukları içerir. Bu durum genetik olarak heterojendir, otozomal resesif (en yaygın), otozomal dominant ve X'e bağlı resesif kalıtım gösteren tipleri vardır.

Uluslararası SMA Konsorsiyumu başlangıç yaşına ve elde edilen motor becerilere bağlı olarak aşağıdaki dört klinik grubu tanımlamıştır

- Tip I SMA (akut form, Werdnig-Hoffmann hastalığı)
- Tip II SMA (ara form)
- Tip III SMA (çocuk formu, Kugelberg-Welander hastalığı)
- Tip IV SMA (yetişkin formu)

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), tıbbın en ürkütücü hastalıklarından biridir ve nörodejeneratif hastalıkların en trajik olanları arasındadır. İlk kez 1850'de Aran tarafından tanımlanmıştır. 1873'de Charcot, hastalığın tarifini genişletmiş ve kortikospinal yol tutulumunu vurgulamıştır. ALS İngiltere'de motor nöron hastalığı, Amerika'da Lou Gehrig (1903-1941), ve Fransa'da Charcot sendrome adıyla anılır.

Amyotrofik lateral skleroz 'un kelime anlamı aşağıda gibidir:

- **Amyotrofik:** Kas dokusundaki erime
- **Lateral** : Spinal kolumnun her iki tarafının etkilenebilmesi
- **Skleroz:** Nöronal ölüme bağlı sinir liflerin sertleşmesi

ALS hem üst hem de alt motor nöronlarını etkiler. ALS ile, yürüme, konuşma, çiğneme, yutma ve nefes almaya yardımcı olan kaslar üzerindeki kontrol yavaş yavaş kaybedilir. Zamanla, zayıflar ve atrofiye giderler. Ayrıca kaslarınızda spastisite ve fasikülasyonlar olur.

Çoğu zaman, ALS "sporadik" tir. Vakaların sadece% 5 ila% 10'u aileseldir.

ALS genellikle 40 ila 60 yaşları arasında başlar. Hastalığı olanların çoğu semptomları başladıktan sonra 3 ila 5 yıl yaşar, ancak bazı hastalar 10 yıl veya daha uzun süre yaşayabilir. Şöyle ki hastaların yarısı 4 yıl içinde kaybedilir, yüzde 10 kadar hasta 10 yıldan uzun yaşar.

ALS'de zarar gören sinir hücreleri motor nöronlardır. Motor nöronlar, spinal kordun anterior hornuna yerleşmişlerdir ve aksonları spinal sinirlerin ön kökünü oluştururlar.

Bu motor nöronlar bazen alt motor nöron olarak adlandırılırlar ve beynin komutlarını iskelet sistemine ulaştırarak istemli hareket ve kas gücünü sağlarlar. Alt motor nöronlar sürekli olarak, serebral korteksten, orta beyinden, pons ve medulladan gelen impulsları almaktadır. Bu impulslar beyaz cevher içinde alçalan yollar olarak adlandırılan sinir demetleri ile alt motor nörona ulaşırlar ve üst motor nöronları oluştururlar.

Böylece beyin, hareket etmesi için vücudun gerekli kaslarına uyarıları üst ve alt motor nöronlar vasıtası ile gönderir ve kaslarımız bu uyarılara kasılma ile cevap verir, istemli hareketlerimiz gerçekleşir. ALS'de, dejenere olan ve ölen motor nöron hücrelerinin görevlerini yapamaması sonucu, beynin uyarıları iskelet sistemine ulaşamaz ve istemli hareket gerçekleştirilemez. Sonunda, nöronal aktivasyonu bozulan yani denerve olan kaslar eriyerek hasta tamamen paralize olur.

- **İnsidans 1-2 /100 000**
- **Erkek/kadın: 1.5/1**
- **Ortalama başlangıç yaşı 50-60 yaş**
- **Sporadik 90-95%**
- Familial 5-10% - SOD1 mutasyonu kromozom 21 en sık.

- SOD1'
- UBQLN2'
- C9ORF72'
- TDP-43,
- FUS'OPTN,
- TBK1,
- IRF3'
- NEK1

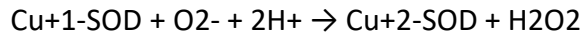
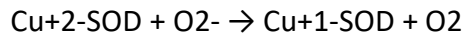
ALS de glutamat transport defekti gösterildi.
[Etiyopatogenez](#)

ALS'nin biyolojik esaslarını belirlemede hastalığın patolojisi ait analizler temel taşlardır. ALS'de ana patolojik gözlem hastalığın beyin, beyin sapı ve spinal korddaki motor nöronları etkilemesidir. Tek bir hücre düzeyinde ALS, motor nöron hücrelerinin küçülmesi, yıpranması ve değişime uğraması ile karakterizedir.

Etkilenen bölgede sıklıkla astrogliosis ve birkaç çalışmada lenfosit birikimi olmakla birlikte, inflamatuvar bir patolojiye işaret eden hücresel yanıt yoktur. Subsellüler seviyede, proksimal motor nöron aksonunda, ubiquitin pozitif sitoskeleton elementler (nörofilamentler), golgi aparatının fragmentasyonu ve sitoskeletonun parçalanması ile birikimi (sferoids) gibi daha belirgin patolojik bulgular vardır.

ALS'nin mekanizması tanımlama yolunda diğer veriler ALS'nin kalıtsal olan formları üzerine yapılan çalışmalardan gelmektedir. En sık görülen form olan familial ALS, klinik olarak sporadik ALS'den esas itibarıyla farksızdır. 1991 yılında ALS'nin kromozom 21 ile bağlantısı bulunmuş ve 1993 yılında kromozom 21 üzerinde bulunan superoxide dismutase 1 enziminde defektin familial ALS'nin nedeni olduğu bulunmuştur. Daha sonra birlikte yürütülen birçok çalışmalarda

familial ALS vakalarının %20'sinin sitozolik Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gen mutasyonu ile ilgisi bulunmuştur ve günümüze kadar, yaklaşık 50 SOD1 mutasyonu tanımlanmıştır. SOD1, 153 aminoasitlik iki proteinden oluşan bir metallo-enzimdir. Bu enzim superoksid anyonunu, hidrojen perokside dönüştürür- dismutase ederek oksijeni meabolize eden hücreleri, superoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerinden korur.



Hidrojen peroksid ise daha sonra catalase ya da glutathione peroxidase ile suya dönüştürülür. Böylece SOD1'in serbest radikal hemostazında çok önemli bir rol oynaması, ALS'nin serbest radikal hemostazının hastalığı olduğu ve reaktif oksijen türlerinin sporadik ALS gelişimine karıştığı hipotezlerini ortaya çıkarmıştır.

Son yıllardaki çalışmalar, SOD1 mutasyonunun enzimin biokimyasal özelliklerini nasıl etkilediği göstermiş ve oksidatif hasar hipotezini çalışmaya başlamışlardır. SOD1 Mutasyonu olan familial ALS hastalarında, beyin dokusunda ve eritrosit, limfoblastoid gibi hücrelerde SOD1 aktivitesinde her zaman olmasa da sıklıkla azalma olurken, bu, sporadik ALS vakalarında ve SOD1 mutasyonu olmayan familial ALS vakalarında olmamaktadır. Sporadik ALS'li hastalarda spinal sıvıda azalmış SOD1 aktivitesi bildiren iki rapor vardır. Moleküler düzeyde, farklı mutasyonların, molekülün aktivitesi ve stabilitesinde farklı etkileri olduğu gözükmemektedir. Bazı mutasyonlar enzim aktivitesini dramatik olarak azaltırken, bazılarında normal kalmaktadır. Diğer taraftan, bu zamana kadar analiz edilen bütün mutant proteinlerin stabilitesinin azaldığı

yarılanma ömrünün azalması ile gösterilmiştir.

Proteinlerde oksidatif hasarın göstergesi olan protein carbonyl grup düzeyi sporadik ALS'li hastaların beyinlerinde artmışken familial ALS'li hastalarda artmamıştır. Buna karşın, ALS'li hastaların spinal sıvılarında oksidatif stresin seçilmiş göstergeleri artmamıştır.

Nöronlara yönelik in vitro çalışmalarda superoksid anyonunun temizlenememesi apoptotik nöronal ölüme neden olduğu gösterilirken, bazı tartışmalar mutant SOD1 molekülünün, motor nöronlar için sitotoksik olan bir ya da birçok fonksiyona sahip olduğunu bildirmektedir. Bunun en önemli kanıtı farelerde, SOD1 proteini over ekspresyonu olan familial ALS'lere benzer şekilde mutasyonun olması, SOD1 enziminin aktivitesinde artışa neden olmasına rağmen, farelerde 3-5 aylıkken öldürücü ve paralizan bozukluk oluşturmaktadır. Daha hafif etkili enzimin ise aynı düzeyde over ekspresyonu motor nöron patolojisine neden olmamaktadır. Daha da fazlası, SOD1 inaktivitesi olan farelerde ise, en azından 14 aya kadar, belirgin motor nöron belirtisi oluşmamıştır.

Mutant SOD1 niçin motor nöronlar için toksik olduğu bilinmemekte, fakat birkaç hipotez bulunmaktadır. Mantar ve bakterilerde yapılan çalışmalar, mutant proteinin metallere normal olarak bağlanmadığını göstermesi, intraselüler bakır yada çinkonun toksisitesinin etkili olabileceği ihtimalini getirmiştir. İkinci hipotez, kritik tyrosine yapısının nitrasyonun artmasıdır. Üçüncü hipotez ise, mutant proteinin peroksidase gibi hareket ederek, hidrojen peroksid ile birleşmesini takiben çeşitli proteinler ile hidroksi grubu eklemesi nedeniyle, pro-apoptotik olmasından bahsetmektedir.

Sonuç olarak SOD1, boldur, intraselüler proteinlerin tahminen %0.5'i kapsamaktadır. Unstable, mutant proteinin birikiminin, direk yada protein resiklusyonunu bloke ederek indirek olarak toksik olduğu düşününlebilir.

Familial olan ALS formu dışında ALS'nin nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte birkaç neden öne sürülmektedir.

- 1- motor nöron bölgesine tropizim gösteren Polio benzeri bir virusun motor nöron spesifik hastalığa neden olabileceği fikridir. Fakat desteklenmiş tek bir durum dışında poliomyelit kültür ve herhangi diğer bir virusü üretmeye yönelik bütün çalışmalar RNA hybridization da dahil olmak üzere başarısızlıkla sonuçlanmıştır.
- 2- Çeşitli çalışmalarda motor nöron dejenerasyonuna neden oldukları kanıtlandığından, alüminyum, kurşun gibi nörotoksik metaller suçlanmışlardır. Fakat bu tarihe kadar hiçbir klinik (serum ve idrar analizleri) ya da postmortem çalışma bu hipotezi desteklememiştir.
- 3- Spinal ve kortikospinal motor nöron hastalıklarının her ikisi de otoimmün esaslara dayanarak deneysel olarak, hayvanlara spinal ve kortikospinal parçalardan hazırlanmış preparatlar ile immunizasyonu ile oluşturulmuştur. Bununla uyumlu olarak ALS'li hastaların serumları, voltaja bağlı Ca kanalları içeren distal motor terminallere karşı antikor içerir. Bu antikorlar invitro olarak motor nöronlarda hücre içine uzun süre kalsiyum akışına neden olarak apoptosis indükleyebilmektedirler. Fakat bunlar ALS nedeni olarak gösterilememiştirler. Daha da fazlası, immunesupresörlerin ALS'de etkili olmaması otoimmün etiyolojiyi imkansız kılmasa da desteklememektedir.

- 4- Glutamat toksisitesi teorisi: Bir çok çalışma, glutamat gibi eksitator nörotransmiterlerin synaptik aralıktaki fazla bulunmasının motor nöron dejenerasyonuna neden olduklarını göstermiştir. Sinaptik aralıkta glutamat fazlalığı sinir hücresinin uyarılmasından sonra glutamatın uzaklaştırılmaması durumunda gerçekleşir. Glutamatın uzaklaştırılmaması bazı spesifik nöronal metabolik fonksiyonların aşırı stimülasyonuna neden olur. Böylece sinir hücreleri daha çok kalsiyumu hücre içine alır ve pek çok hücre fonksiyonu bozularak, hücre ölümü gerçekleşir. ALS'nin ilerlemesini az bir miktarda yavaşlattığı gösterilen tek ilaç, 'Riluzole' sinir uçlarından glutamat salınımını azalmaktadır.
- 5- Oksidatif hasar: Bazı araştırmacılar, serbest radikallerin birikiminin motor nöron ölümüne neden olduğunu düşünmektedirler
- 6- Calbiden gibi intraselüler Ca bağlanma proteinlerinin azalması, motor nöronlarda glutamat toksisitesini artırdığı ileri sürülmektedir.
- 7- Açık olan bir nokta, vakaların %10'unu tek bir gende defektin neden olduğu Ailesel ALS'nin oluşturduğudur.

Klinik bulgular

ALS'nin ana klinik bulgusu, alt (beyin sapı ve spinal kordun anterior horna yerleşmiş olan ve kasları innerve etmek üzere ayrılan) ve üst motor nöron (motor kortekse yerleşmiş ve alt motor nöron ya da onlarla irtibatı sağlayan interöronları innerve etmek üzere pyramidal yol olarak alçalan) tutulumu gösteren patolojisine bağlıdır. ALS'nin kesin tanısı en azından üç eksremitede bu her iki tür motor

nöron tutulumunun kanıtlarını göstermeden çok zordur.

Hastalık tipik olarak fokal olarak başlar ve diğer motor nöron alanlarına bulaşıcı bir şekilde yayılır. Başlangıç semptomları alt motor nöronlardan gelişirse, hastalık kendini asimetrik güçsüzlük ve denervasyona bağlı atrofi ile gösterir. ALS'nin başlangıcında semptomlar gözden kaçırılabilir kadar hafif olabilir ve bu vakalarda genelde başlangıç bulguları retrospektif olarak tespit edilen istemli kramplar ve fasikülasyonların neden oldukları seğirmelerdir. Distal alt ekstremitelerde en sık başlangıç yeridir. Hastalarda ilk olarak düşük ayak gelişerek, alçak basmaktalara takılarak düşme şikayeti ile başvurabilirler. Şayet hastalık elleri etkilerse anahtar, demir para gibi küçük objeleri düşürmek yada düğme ilikleyememe gibi şikayetler olabilir. Bulbar kasları etkileyen motor nöronların etkilenmesi ile disfaji, çiğneme güçlüğü ve konuşma bozukluğu olur.

Başlangıçta üst motor nöron veya kortikospinal yol etkilendiğinde, spstisitenin neden olduğu katılık ile beraber güçsüzlük görülür. Katılık-stiffness başlangıçta en rahatsız edici semptomdur. Kortikospinal yolunun spinal korda kadar tutulumu ile, stiffness ve yürümede yavaşlama, hızlı, ince dengeli ayarlamalar yapma yeteneğinde azalma ve bu nedenle düşme gibi şikayetlerin gelişmesine neden olur. Üst ekstremitelerde el ve parmakların kolay hareketi azalır. Şayet kortikobulber sistem ilk olarak etkilenirse hastada spastik disfaji, aşırı ağlama ve gülme ile karakterize duygusal cevaplarda artma (pseudobulber affect) gelişir. Hangi motor nöron popülasyonunun ilk önce etkilenmesinin ötesinde, sonunda bütün motor nöronların tutulacak olması ALS'nin ana özelliğidir. Bununla birlikte, ilerlemiş hastalık döneminde bile duygusal, bilişsel,

koordinasyon, bağırsak ve mesane fonksiyonları etkilenmemiştir. Bir çok vakada okulomotor fonksiyonlar korunmuştur.

Özet olarak,

ALS'nin klinik bulguları:

- Kas güçsüzlüğü; (eller, kollar, bacakların bir ya da daha fazlasında, konuşma, yutma ya da solunum kaslarında) yürümede ve merdiven çıkmada zorluk, eşyaları düşürme, düğme iliklerken, giyinir ve yıkanırken güçsüzlük, yürürken takılıp düşme, kol ve bacaklarda anormal yorgunluk hali,
- Fasikülasyonlar ve kas krampları (özellikle el ve ayaklarda)
- Kalın ses tonuyla konuşma ve ses çıkarmada güçlük
- Kontrolsüz gülme ve ağlama nöbetleri
- İlerlemiş vakalarda, nefes adrlığı, soluk almada ve yutmada zorlanma

Nörolojik muayene bulguları:

- Alt motor nöron bulguları
- Kuvvetsizlik
- Atrofi
- Fasikülasyonlar
- Üst motor nöron bulguları
- Patolojik refleksler
- Klonus
- Klonik çene refleksi
- Artmış snout refleksi
- Pseudobulbar bulgular
- Esnemeler
- Patolojik DTR' ler
- Spastic tonus
- Hoffman refleksi
- Ekstensor plantar cevap

Tanı:

Tanıda öykü ve muayene çok önemlidir. Kesin ALS tanısı için en az üç bölgede üst motor nöron ve alt motor nöron bulgusu olması ve hastalığın progressif seyretmesi gerekmektedir.

Tanıda EMG yardımcıdır.

EMG'de denervasyonlar, fasikülasyonlar, dev MÜP'ler gözlenebilir. Sinir iletileri çalışmasında azalmış motor aksiyon potansiyeli amplitüdü, ileti hızı normal veya normale yakın saptanabilir.

Duyusal iletiler normal beklenir. MRG ile ayırıcı tanı yapılır. Kas biopsisi nörojenik atrofiyi gösterir.

Elektrofizyolojik çalışmalar klinik olarak konulan ALS tanısını desteklemek yada ayırıcı tanı için önemli bir yöntemdir. Elektrofizyoloji, klinik olarak gözlenemeyen kas denervasyonun kanıtlarını sağlayabilir. Kronik denervasyon ve reinnervasyon bulguları, hafif kasılmalar ile ateşlenen, azalmış sayıda motor ünit potansiyelleri diğer bulgulardır. Fasikülasyon potansiyelleri gözlenmesi ALS tanısında çok önemlidir. EMG'de fasikülasyonun olmaması durumunda, ALS tanısı konurken dikkatli olunmalıdır.

Nöroradyolojik tetkikler, üst motor nöron bulgularına neden olabilecek yapısal bozuklukların tespiti ve ayırıcı tanıların ekarte edilmesi açısından önemlidir. Beyin ve spinal bölge MR tetkikleri en çok kullanılan nöroradyolojik tetkiklerdir.

Kan tetkikleri karaciğer, tiroid, renal fonksiyon testleri, serum CK düzeyi ve immunofiksasyon elektroforezi içerir. Şayet hastalık atipik özellikler gösteriyorsa (örneğin hasta genç ve laboratuvar bulguları patolojik ise), lumborpanksiyon, kas biyopsisi, serum anti GM1 antikoru ve diğer ileri tetkikler yapılabilir. Monoklonal gammopati

durumunda, radyolojik kemik surveyi, kemik iliği çalışmaları lenfoproliferatif hastalıkların ekarte edilmesi için gereklidir. Genellikle ALS ne kadar erken başlarsa ya da tanı ne kadar şüpheli ise o kadar çok testin yapılması gerekli olur.

SOD1 mutasyonu için gen çalışması mümkün fakat çok pahalıdır. Şayet ailesel ALS söz konusu ise yapılmalıdır.

Daha önce belirtildiği gibi ALS'li hastaların nörolojik muayaneleri üst ve alt motor nöron bulgularını içermelidir. Dünya nöroloji nöromusküler hastalıklar subcomite federasyonu 1994'de ALS için tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterler bulber, servikal, torokal ve lumbosakral bölgelerde saptanan motor nöron bulgularını kapsamaktadır. Üst motor nöron bulguları sadece klinik muayene sonucu ile, alt motor nöron bulguları ise klinik, elektrofizyolojik, yada kas biyopsisi sonucu ile değerlendirilmektedir.

Tanı Sınıflaması

Kesin ALS: Beyin sapı, kol, gövde ve bacadan üçünde UMN + AMN belirtileri.

Probable ALS: İki bölgede UMN + AMN belirtileri. UMN belirtileri AMN' nin yukarısındaki bölgelerde olmalı.

Possible ALS: Bir bölgede UMN + AMN belirtileri ya da iki – üç bölgede UMN belirtileri (Monomelik ALS, Progressif bulber felç, Primer lateral skleroz gibi).

Kuşkulu ALS: İki – üç bölgede AMN belirtileri (Progressif kas atrofi ve diğer motor nöron sendromları gibi)

Ayırıcı tanı

ALS tedavi olmadığından bütün vakalar tedavi edilebilir motor nöron disfonksiyonu açısından ele alınmalıdır (pratikte nadiren rastlansa bile). Bu özellikle, sadece üst yada

alt ekstremitelerle sınırlı, non motor nöron tutulumu ve elektrofizyolojik testlerde ileti bloğu gibi atipik klinik özellikleri atipik özellikler gösteren vakalarda önemlidir.

ALS ile karıştırılabilecek durumlar şunlardır.

- Kronik servikal radikülopati
- X'e bağılı bulbospinal nöronopati
- Post poliomyelit sendrom
- Charcot-Marie-Tooth
- Multifokal motor nöropati
- Civa, kurşun intoksikasyonu
- Hipertiroidi
- Siringomyeli
- Sifiliz
- Lyme hastalığı
- MG
- Benign fasikülasyon ve kramplar
- Monomelik amyotrofi

Servikal kord yada servikomedüller bileşkenin tümör ya da vertebral kanala projekte olan dejeneratif osteofitlerin kompresyonu, üst ekstremitelerde güçsüzlük, erime ve fasikülasyonlar ile beraber olan alt ekstremiteler spastisitesine neden olabilir. Kranial sinir tutulumunun olmaması bu tanıyı desteklerken, ağrının ve duyuşal değişikliklerin, bağırsak ve mesane disfonksiyonun olmaması, normal röntgenografi, spinal sıvıda değişikliklerin eksikliği spinal kord kompresyonuna karşın ALS'yi destekler. Şayet kuşku varsa, servikal spinal kordu görüntülemek için MRI taraması ve kontrastlı myelografi yapılmalıdır.

Siringomyeli, şirinksin seviyesinde alt motor nöron bulgularına ve altında üst motor nöron bulgularına neden olduğundan mutlaka ekarte edilmelidir.

ALS'nin ayırıcı tanısında diğer önemli bir durum, alt motor nöron fonksiyonlarının fokal ya da multifokal olarak iletide bloke edici bozulmanın görüldüğü ileti bloğu ile giden motor nöropatidir. Bazı vakalarda, motor nöronlarda paranodal demyelinizasyon oluşturan monoklonal yada poliklonal antiganglioside GM1 antikolar ile ilişkilidir. İleti bloğu ile giden motor nöropatili hastalarda piramidal bulgular göstermezler. Daha da fazlası, hastalar IV gama globulin tedavisi ya da kemoterapiye iyi yanıt verebilirler. Bu nedenle, ALS teşhisinde, ileti bloğu ile giden motor nöropati mutlaka düşünölmeli ve ekarte edilmelidir.

ALS'yi taklit eden alt motor aksonal motor nöropati bazen lenfoma gibi hematopoetik hastalıkların bir parçası olarak gelişebilir. Bu malignansiler M-proteinin serumda yükseldiğı motor nöropatiler ile ortaya çıkabilirler.

Lyme hastalığı aksonal alt motor nöropatiye neden olabilir.

Nadiren kurşun zehirlenmesi, vitamin B-12 eksikliği, tirotoksikosis gibi metabolik hastalıklar da ALS benzeri klinik durumlara ortaya çıkabilirler.

Şayet pozitif aile ALS öyküsü varsa, SOD1, hexoaminidase A, alpha-glucosidase eksikliğini içeren enzim bozuklukları ekarte edilmelidir.

Benign fasikülasyonlar da motor nöron hastalıklarında gözlenen fasikuler kas hareketlerine benzerler. Fakat erimenin, güçsüzlüğün, elektrofizyolojik testlerde

denervasyonun eksikliği genelde ALS'yi ekarte edebilir.

Polimiyelitis sonrası hayatta kalan hastalar, geçikmiş ilerleyici motor nöron değişikliği yaşayabilirler. Açık geçirilmiş polio öyküsü, hastalığın kronisitesi ve kortikospinal sistemin etkilenmemesi ALS teşhisine karşı ağırlık koyar.

Nadiren ALS, geniş nörodejenerasyon ile beraber ortaya çıkabilir. Sonradan Parkinson yada demans gelişmeseydi ALS olabilecek hastalar görülebilir. ALS benzeri özelliklerin demensla beraber olan parkinsonian hareket bozukluğu gelişme eğilimi ile beraber geçiş gösterdiği, hatta daha öncesinde schizofreniform hareketlerin olduğu nadir ailler vardır.

Bazı dejeneratif motor nöron hastalıkları, bazı belirli motor nöron grupları ile sınırlı olabilir (Tablo 1). Primer lateral skleroz ve familial spatik parapleji de sırasıyla beyin sapı ve spinal kord üst motor nöronlarını etkilerken, bulber palsy ve spinal musküler atrofi (yada progresif musküler atrofi) de sırasıyla beyin sapının yada spinal kordun alt motor nöronları etkilenmiştir.

X'e bağlı spinobulber muscüler atrofi (Kennedy hastalığı), X'e bağlı, ilerleyici alt motor nöron kaybı, özellikle bulber motor nöronlar, orta-erişkin yaşlarda başlar, jinekomasti azalmış fertilitate ile gözüken androjen insensitivitesi ile beraberdir. Belirgin olmayabilen jinekomasti dışında ALS'den ayrılan özellikleri, spastisitenin olmaması ve hafif duyuşal nöropatinin olmasıdır. Hastalığıdaki moleküler defekt, X-kromozonu üzerinde androjen reseptör geninin ilk exonunda artmış trinucleotide tekrarıdır (-CAG-). Bu kan DNA'sından elde edilen örnek ile görüntülenebilir. -CAG-

tekrarının sayısı ile hastalığın başlangıç yaşı arasında ters orantı bulunmuştur.

Erişkin Tay-Sachs hastalığı. Erişkin yaşta başlayan, ağırlıklı olarak alt motor nöropatiler, hexosaminidase enzime eksikliği sonucu ortaya çıkabilir.

The spinal musküler atrofiler, erken başlangıçlı motor nöron hastalıkları, ALS benzeri özellikler gösterir. Kromozom 5q üzerinde iki spinal muscüler gen belirlenmiştir, SMN ve apoptotik hücre ölümü inhibitörü (NAIP). Bütün spinal muscüler atrofiler otosomal resesif geçiş gösterir.

Primer lateral sklerosis, orta ve geç yaşlarda erişkinlerde görülen oldukça nadir bir hastalıktır. İlerleyici spatik ekstremitte güçsüzlüğü, bunu takiben spatik disartri ve disfaji gelişmesi – kortikospinal ve kortikobulber tutulum ile karakterizedir. Fasikulation, amyotofi ve duyuşal değişiklikler yoktur. Elektrofizyoloji ve kas biopsisi denervasyon göstermez. Uzun yaşam süresi olduğu söylenebilir, ALS kadar hızlı da ilerleyebilir.

Ailesel spatik parapleji, genellikle otosomal dominant olarak geçiş gösteren, distal alt ekstremitelerde ilerleyici spatik güçsüzlükle karakterizedir. Klinik olarak 30 ve 40'lı yaşlarda başlar ve tipik olarak solunum kasları tutulmadığından yaşam süresi uzundur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde uriner urgency, incontians, ve bazen fecal inkontians olabilir.

Tedavi:

ALS'yi durdurabilecek bir tedavi yoktur. **Rilutek (riluzole 50 mg, 2x1) ile** pek göze çarpmayan fakat yaşam süresinde istatistiksel olarak anlamlı artış gösteren iki çalışma vardır. Riluzol'un glutamat salınımını azalttığı

ve böylece excitotoxiciteyi azalttığı düşünülmektedir.

Diğer onaylı ilaç **Edaravone** (Radicava): 60mg IV, 14 gün sonra 14 gün ara, sonra 60 mg IV 10 gün sonra tekrar 14 gün ara ve tekrar 10 gün uygulama.

Ancak bu iki ilacın yaşam süresi uzatma etkisi yaklaşık %10 kadar olmaktadır.

Ana tedavi yaşam kalitesini artırmak ve destek tedavisidir.

Destek tedavisi:

Var olan belirtilere göre tedaviler ile yaşam kalitesi artırılır.

Çeşitli rehabilitasyon programları ALS hastalarına yardımcı olabilir.

Depresyon siktir, SSRI veya Çuygun başka ilaç ile tedavi edilir.

Kramplar için germe egzersizleri yanında pregabalin, baklofen tercih edilebilir.

Mekanik ventilasyon, kısa süreli solumu, hiperkapni ve hipoksiyi önleyerek yaşamı uzatabilir. Uyku bozukluğu (sıklıkla kabuslar), sabah başağrısı (muhtemelen vasodilatasyona bağlı), ve gün içinde artan somnolans, hiperkapniye işaret edebilir.

Yutma güçsüzlüğü geliştiğinde gastrik tüp oldukça gereklidir. Oral alımın devam etmesi gastrik tüpü gereksiz kılmaz.

Ayrıca adjuvan tedavi olarak oral sekresyonların aspire edilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Bazen antikolinerjik özelliği olan amitriptilin düşük doz olarak verilmesi faydalı olabilir.

Prognoz ve komplikasyonlar:

ALS'nin prognozu genellikle iyi değildir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre yaşam süresi 23-52 ay arasında, ortalama 27-43 ay arasında değişmektedir. Hastaların sadece %25'i 5 yıl ve %8-16'sı 10 yıl yaşayabilmektedirler. Başlangıç yaşı, klinik tipi ve tanı konuncaya kadar geçen süre prognozu etkileyen faktörlerdir. Gebelikte hasta ne kadar genç ise ya da teşhis ile şikayetlerin başlangıcı arasındaki süre ne kadar fazla ise prognoz o kadar iyidir. Saf üst ya da alt motor nöron tutulumları ya da pseudobulberpalsi, klasik ALS'ye göre daha iyi prognoza sahiptirler. Elektrofizyolojik olarak düşük amplitüdü birleşik kas aksiyon potansiyelleri olanların prognozu daha kötüdür. Düşük serum klor düzeyi solunum depresyonu nedeniyle biriken bikarbonatı gösterdiğinden kötü prognoz işaretidir. Bazı SOD1 mutasyonları çok kısa yaşam riski taşıırken (örneğin:A4V, ortalama 1 yıllık yaşam), bazıları uzun yaşam süresine sahiptirler (örneğin, G37R, bir kaç yıl).

Diğer Motor Nöron Hastalıkları

Kennedy Hastalığı (bulbospinal MA)

- X- bağlı geçiş gösterir
- Güçsüzlük, atrofi ve bulber bulgular ile gittiğinden ALS ile karışabilir
- Yüzde perioral fasikülasyonlar, refleks kaybı
- Jinekomasti ile ayrılabilir

Polio - Postpolio Sendromu

- Polimiyelit virusu nasofarinks replike olduktan sonra GİS'de kolonize olur, ardından RES ve kana geçerek yayılır
- PSS'de nöromusküler kavşağı tutarak aksonal transport ile ön boynuz hücrelerine ulaşır
- Servikal, lumbosakral bölgeyi nadiren torasik bölgeyi

Motor nöron hastalıkları Cavit BOZ

- Arka boynuz ve dorsal kök ganglionu,
- Nükleus ambiguus, fasyal, hipoglossal, trigeminal motor nükleusu
- Presentral motor korteks, talamus, hipotalamus, retiküler formasyon tutabilir
- Boğaz ağrısı kusma, karın ağrısı baş ağrısı, hafif ateş, halsizlik
- Boyun ve sırt sertliği
- Bazılarının hastalığı ilerleyerek etkilenen ekstremitelerde refleks canlılığı, fasikülasyon hemen ardında refleks parezi gelişir primer olarak lumbosakral bölge ardından servikal bölge ve beyin sapı etkilenir
- Tipik olarak parezi asimetriktir
- Yutma güçlüğü konuşamama, yüz felçi ve dilde atrofi olabilir
- Poliomyelit hikayeli hastaların %25-60'ında ataktan 20-30 yıl sonra gelişir
- Öncesinde
 - Değişen vücut postürü, gelişen skolyoz
 - Kısa bir dönem immobilizasyon
 - Kilo alımı sonrası mobilitede azalması şikayeti vardır
- %50-80'ninde progresyon vardır
- Özellikle etkilenen ekstremitelerde etkilenmeyen kas grubunda ya da etkilenmeyen ekstremitelerde görülür
- Kas atrofisi, kas ağrısı, fasikülasyon olabilir

Hereditör Spastik Paraparezi

- Otosomal dominant, resesif yada X-bağılı geçiş heterojen bir grup hastalıktır (SP1-14)
- Sıklıkla alt ekstremiteler tutulur
- Tonus artışı, refleks canlılığı, Babinski, daha az sıklıkla güçsüzlük vardır

- Yavaş seyirlidir, yaşam beklentisi azalmaz,
- Optik atrofi, sağırılık, demans ataksi, periferik nöropati, amyotrofi, epilepsi eşlik edebilir

Progresif Lateral Skleroz

- Üst motor nöron hastalığıdır
- İlerleyici güçsüzlük (paraparezi-parapleji ve quadripleji vardır)
- Spastisite, artmış DTR'leri, Babinski, pseudobulber konuşma ve davranış,
- Nadiren bulber güçsüzlük ve hemipleji görülebilir,
- Duyu kusuru yoktur,
- ALS'den daha iyi prognozudur.

Sorunlarınız için cboz@ktu.edu.tr e-posta
adresine yazabilirsiniz.