

## FRIEDREICH ATAKSİSİ

Dr. Hasan KOÇ \*, Dr. Orhan DEMİR \*\*, Dr. İbrahim ŞİMŞEK \*\*\*, Dr. M. Mansur TATLI \*

\* S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, \*\* S.Ü.T.F. Nöroloji ABD, \*\*\* S.Ü.T.F. F.T.R. ABD,

### ÖZET

Akraba evliliği olan bir ailenin 8 ve 10 yaşlarındaki bir kız ve bir erkek çocuğunda gözlenen Friedreich ataksisi vakası takdim edildi. Hastalığın genetik geçişi ve başlıca özellikleri literatür ışığı altında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Friedreich ataksisi, EVOKED Potansiyelleri.

### SUMMARY

#### *Friedreich's Ataxia*

In this article Friedreich's ataxia cases that observed in two childs of a family with consanguineous marriage. One of them a girl 8 years of ages and the other a boy 10 years of ages. Genetic transmission and main features of the disease were discussed in knowledge of literature.

Key Words: Friedreich's ataxia, EVOKED Potentials.

### GİRİŞ

Friedreich ataksisi ciddi, yavaş ilerleyen nörodejeneratif ailevi bir hastalıktır. Arka kordonu, spinoserebellar yolları, piramidal yolların bir kısmını ve ön kordonu tutabilir (1,2). Sıklığı 1/50.000 olarak bildirilmektedir (3). Akraba evliliği olanlarda ise 1/22.000-1/25.000 arasında olduğu gösterilmiştir (4). Vakaların %75'i otozomal resesif geçiş gösterirler (5). Pek az ailede benzer bulgularla seyreden otozomal geçiş görülürken, genetik geçişlerin her zaman Mendel kanunlarına uymadığı gözlenmiştir (1-3). Rekombinan DNA çalışmaları ile hastalıktan sorumlu gen lokusunun D9S15 ve D9S5 olduğu tesbit edilmiş, böylece prenatal teşhis imkanı doğmuştur (1,2,3). Hastalık 4-20 yaş arasında ortaya çıkar. Nörodejeneratif değişiklikler yanında kardiyo-pati ve pankreas patolojileri görülebilir (2).

Bu çalışmada; yürüme kusuru sebebiyle başvuran, akraba evliliği olan bir ailenin 8 ve 10 yaşındaki kız ve erkek çocuğunda gözlenen Friedreich ataksisi vakaları takdim edilerek literatür gözden geçirildi.

### VAKA TAKDİMİ

Vaka 1: (GB protokol N: 9092) 8 yaşında kız hastada 1-2 yıldır düzgün yürüyememe, yürürken düşme, ellerinde titreme şikayetleri ile polikli-

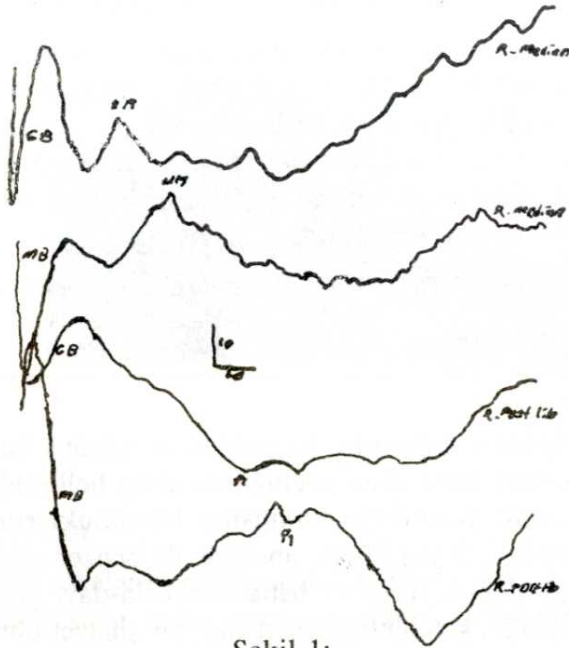
niğimize başvurdu. Karanlıkta ve gözünü kapadığı zaman adım atma güçlüğünün daha belirginleştiği, çabuk yorulduğu, konuşma bozukluklarının olmadığı, 2 yaş büyük abisinde de benzer şikayetler görüldüğü, anne ve babasının hala-dayı çocukları olduğu, kendilerinde herhangi bir şikayet olmadığı, 16 yaşındaki erkek kardeşinde izole pes kavus deformitesi bulunduğu, yürüme bozukluğu olmadığı, 14 ve 12 yaşlarındaki diğer kardeşlerinin sağlam ve sağlıklı oldukları öğrenildi.

Yapılan fizik muayenesinde; ağırlık 19.5 kg. (%10 Persentilde), boy 113 cm. (%3 Persentilin altında), kan basıncı, 110/70 mmHg, nabız, 88/dk. da, ritmik, solunum, 16/dk. idi. Hafif kifoskolyozu mevcuttu. Başta, ellerde, omuzlarda koreoatetoik hareketler, dilde tremor vardı. Dismetri ve disartri yoktu. Göz muayenesinde nistagmus görülmedi. Göz dipleri normaldi. Optik atrofi tesbit edilmedi. Derin tendon refleksleri alt ekstremitelerde alınamadı. Karın cildi refleksi pozitif. Pozisyon kusuru gözlenmedi. Vibrasyon kusuru vardı. Serebellar testler normaldi. Babinski bilateral pozitif olarak alındı. Bilateral pes kavus deformitesi vardı. Kas distrofisi gözlenmedi. Diğer sistem bulgularında patoloji tesbit edilmedi.

Laboratuvar incelemelerinde; Hb, 11,2 gr/dl, BK: 7.200 /ml, Periferik yaymasında özellik yoktu. CPK 79 Ü/L (N:10-80). Açlık kan şekeri, 114 mg/dl.

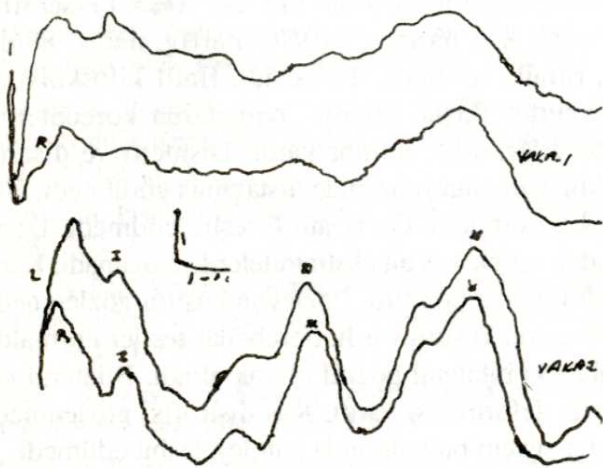
(N:60-110) EKG ve Ekokardiyografisinde yaşı ile ilgili bulgular mevcuttu. Aritmi, ST, T, dalga değişiklikleri, ventriküler hipertrofi gözlenmedi. EMG'sinde duysal ve motor iletimler normalin altındaydı.

EVOKED incelemelerinde; Nihon Kohden Neuro-pack 4 (Model MEM 4104K) evoked sistemi kullanıldı. BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials) le hiçbir potansiyel elde edilemedi (Şekil 1).



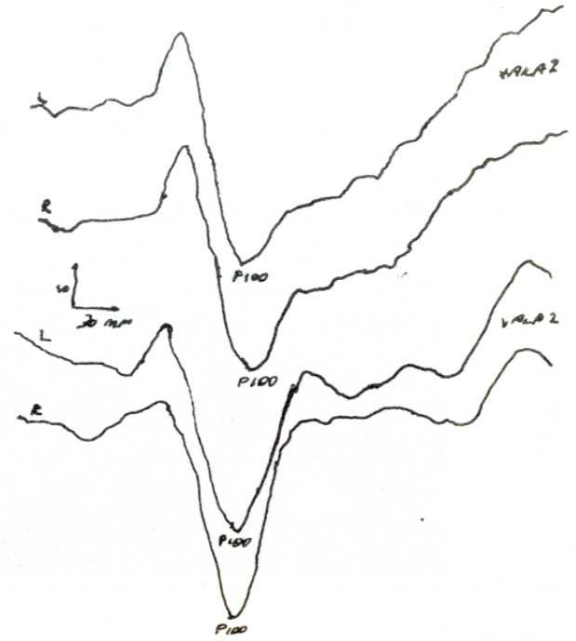
Şekil 1:

VEP (Visüel Evoked Potentials) incelemesinde, P<sub>100</sub> potansiyeli sağda 119, solda 117 olarak elde edildi (Şekil 2).



Şekil 2:

SEP (Somatosensory Evoked Potentials) incelemesinde Median sinirde N<sub>19</sub> potansiyeli; 21,6 bulunurken, Posterotibial uyarımla kortikal P<sub>1</sub> cevabı 46,3 (N<sub>38±3</sub>) olarak tesbit edildi (Şekil 3).



Şekil 3:

Vaka 2: (MB Protokol N: 9083): 10 yaşında erkek hasta yürüme kusuru, yürürken düşme şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Giderek artan yürüme bozukluğunun olduğu, çabuk yorulduğu hafif konuşma bozukluğunun (=disartri) başladığı, yürüme kusurunun 2 yaş küçük kardeşinde bulunduğu, diğer kardeşlerinin sağlıklı olduğu, bir kardeşinde izole pes kavus deformitesi olduğu, anne babasının hala-dayı çocukları olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; ağırlık, 22,5 kg. (%10 persentilde), boy, 125 cm. (%3 persentilde), kan basıncı, 115/80 mmHg, nabız, 80/dk, ritmik, solunum sayısı, 18/dk. idi. Genel durumu, iyi bilinci açıktı. Disartrisi mevcuttu. Kalp ritmikti. Duruş normal, yürüyüş kusuru vardı. Kaslarda atrofi yoktu. Alt ekstremitelerde bilateral derin tendon refleksleri alınamadı. Bilateral Babinski refleksi müsbetti. Pozisyon duygusu normal, alt ekstremitelerde bilateral vibrasyon duyu kusuru vardı. Serebellar testler normaldi. Bilateral pes kavus ve çekiç parmak deformiteleri vardı. Göz muayenesinde nistagmus görülmedi, göz dibi normaldi. Optik atrofi tesbit edilmedi. Diğer sistem bulguları tabii idi.

Laboratuvar incelemesinde; Hb, 10,5 gr/dl, BK, 9200/ml, PY, parçalı %60, lenfosit %37, çomak %2, monosit %1 idi. Trombositleri bol kümeli, erit-

rositler normokrom normositerdi. CPK 116 Ü/l (N:10-80), glukoz 119 mg/dl (N:60-110), EKG ve ekokardiografi normaldi. EMG'de duysal ve motor iletim normalin çok altındaydı.

EVOKED incelemesinde; BAEP bilateral 90 dB'lik uyarımla potansiyel elde edilemezken, 116 dB'lik uyarımla; solda (I:1.84 (N:1.79±0.12), III: 4.94 (N:3.93±0.25), V:7.64(N:5.85±0.25), II. ve IV. dalgalar elde edilemedi. İntervaller I-III:3.10 (N:2.1-2.4), I-V: 5.8(N:3.9-4.5), III-V:2.70(N:1.8-2.2) olarak elde edildi. Sağda I:1.84, III:5.12, V:7.72, intervaller I-III:3.26, I-V: 5.86, III-V:2.6 olarak elde edildi.

VEP: P100 potansiyeli sağ 119, sol 114 (N:10±6) olarak bulundu (Şekil 2).

SEP: Median uyarımla, N potansiyeli latansı (30.6 m), postero-tibial uyarımla P1 latansı 81.3 m. (P38±3) olarak bulundu (Şekil 3).

## TARTIŞMA

Friedreich ataksisi spinoserebellar dejenerasyonun en iyi bilinen örneğidir. Spinoserebellar yolların arka kordonun ve kortikospinal yolların dejenerasyonu ile karakterize spinal kordun ilerleyen dejenerasyonudur. Sıklıkla hastalığa; pes cavus, kifoskolyoz ve myokardiyal bozukluklar eşlik eder (5).

Ailevi spinoserebellar ataksinin sebebi bilinmemektedir. Vakaların %75'inde hastalığın otozomal resesif genle geçtiği tesbit edilmiştir. Her iki cins de aynı oranda etkilenir (5). Bazı ailelerde otozomal dominant ya da resesif geçiş görülmesine rağmen ailevi, progresif nitelikli bu hastalığın genetik geçişinin Mendel kanunlarına tam olarak uymadığı görülmektedir (1-4, 7). Friedreich ataksisi olan hastaların ailelerinin diğer fertlerinde "Friedreich ayağı" gibi sadece iskelet deformitelerine rastlanırken, bazı ailelerde, ataksiye musküler atrofi eşlik edebilir (5). Bizim hastalarımızın sağlam kardeşlerinin birisinde izole pes kavus deformitesi mevcuttu. Yakın akrabalarında benzer şikayetlerin olmadığı öğrenildi, ancak tüm akrabaları görme imkanı olmadı.

Hastalarda piruvat metabolizmasındaki bir bozukluktan şüphe edilmiş, bazı hastalarda piruvatın Acetyl-CoA'ya okside edilmesini sağlayan, piruvat dehidrogenaz enziminin eksikliği gösterilmiş ancak hepsinde bu eksikliğe rastlanmamıştır (5). Evans, farklı nöromusküler hastalığı olan 70 çocukta kas piruvat dehidrogenaz ve lipoamide dehidrogenaz aktivitelerine bakmış, Friedreich ataksisi olan

çocuklarda her iki enzim seviyesinde de kontrollere göre önemlibir farkın olmadığını göstermiştir (8).

Rekombinant DNA çalışmalarıyla hastalıktan sorumlu gen lokusunun 9. kromozom üzerinde olduğu tesbit edilmiştir (MCT112-D9515) (3,9). Chemberlain ve arkadaşları, Fransız-kanadalı ve Arkadial topluluklarından riskli 80 ailenin 553 ferdinden 202 sinin etkilendiğini, MCT112 probu ile 9. kromozom üzerindeki gen lokusunu (D95159) göstererek hastalığı belirlemişlerdir (10). Son olarak Fujita ve arkadaşları DR47 probu ile D995 gen lokusunun da sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (11).

Hastalığın klinik bulguları tanı koydurucudur. Düzgün yürüyememe ve kolay yorulma genellikle 7-15 yaşları arasında görülür. Vakaların yarısında ilk başlangıç 10 yaşından öncedir. Ani dönme güçlüğü ve koşarken düşme başlangıç semptomları olabilir. Başlangıçtan birkaç yıl sonra semptomlar ilerler ve üst ekstremiteler de hareket kusuruna katılır. Hastalığın başlangıcında vertigo sıklıkla tanımlanmıştır. İlerlemeyle birlikte hastalar desteksiz yürüyemezler (5). Koreoatetozik hareketler, tremor, nistagmus, intansiyonel tremor, dismetri ve disartri belirir. Pozisyon ve vibrasyon kusuru çoğu zaman vardır. İki noktada duyarlılığı önce ayaklarda sonra ellerde kaybolur. Başlangıçta alt, sonra üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınmaz. Babinski (+) olur (3,5). Ataksinin, Babinski pozitifliği ve patella refleksinin alınamayışı ile birlikte olması tanı koydurucudur (1).

Hastalarımızda bu başlangıç semptomları; patogomonik olarak bildirilen ataksi, Babinski pozitifliği ve patella refleksi alınamayışı hastalığı düşünmemize sebep oldu. Semptomların çoğu mevcuttu. Yaşları da hastalığın başlangıç yaşına uyuyordu.

Hastaların büyük çoğunluğunda pes cavus ve çekiç baş parmak ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe kifoskolyoz, kondrodistrofiler görülür ve zeka kusurları belirmeye başlar (3,5,11). Aritmi, konjestif kalp yetmezliği sık olarak görülür, hatta bazen ölüm sebebi dahi olabilir. Cassazza ve arkadaşları Friedreich ataksisili 61 hastayı 5 yıl süre ile klinik, elektrokardi-yografik ve ekokardi-yografik olarak izlemişler, hastaların %5'inde kalp yetmezliğinin geliştiğini ve en yaygın ölüm sebebi olduğunu, kardiyak aritmilerin çoğunlukla supraventriküler orijinli olduğunu, %95 vakada diğer klinik parametrelerden bağımsız olarak ST-T değişiklikleri gördüklerini, hastaların %75'inde ekokardi-yografi ile sol ventrikül hipertrofisi tesbit ettiklerini, bunlardan birinin dilate kardiyomyopatiye

dönüştüğünü bildirmişlerdir (12). Bizim hastalarımızın her ikisinde de klinik elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeyle henüz kardiyak patoloji tesbit edilemedi. Ancak hastalar bu yönden bilgilendirildi ve takibe alındı.

FA'li hastaların %10-20 sinin hemen hemen hep-  
sinde genellikle geç dönemlerde insüline bağımlı dia-  
bet mellit gelişir. Diabet gelişenlerin 2/3 ünün kadın  
olduğu bildirilmiştir. (2,5). Bizim vakalarımızın  
açlık kan şekeri hafif yüksek (vaka 1; AKŞ: 119  
mg/dl (N:60-110), vaka 2;114 mg/dl) olmakla bir-  
likte klinik şikayetleri yoktu. Ancak hastalar bu  
yönden de bilgilendirilerek semptomlar ortaya  
çıktağında (=çok su içme, ağız kurluğu, sık idrara  
çıkma, halsizlik, kilo kaybı) hemen başvurmaları  
önerildi.

Hastalığın tanısı için spesifik bir laboratuvar bul-  
gusu yoktu (5). Kardiyak tutulumu olanlarda EKG,  
akokardiografi, teleradyografik bulgular yardımcıdır  
(5,13). Açlık kan şekeri yüksek olabilir.

Sinir iletimi normaldir veya motor liflerde ile-  
tim hızında hafifçe bir azalma tesbit edilebilir.  
Böylece iletim bozukluğu olanlarda duysal aksiyon  
potansiyellerinde baskılanma gösterilmiştir. Vizüel  
ve somatosensoryel evoked potansiyelleri uzamış  
gecikmeler gösterebilir (5).

Pelosi ve arkadaşları Friedreich ataksili hastalarda  
evoked potansiyellerinin klinikle ilgisini araştır-  
mışlar, SEP incelemelerinin hastalığın teşhisinde  
yardımcı olabileceğini, buna mukabil BAEP ince-  
lemelerinin klinik gidiş ve bozukluklarla korele  
olduğunu göstermişlerdir (13). Keza Finocchiaro (14)  
ve arkadaşları da FA'li hastaların klinik seyirlerinin  
takiplerinde BAEP incelemelerinin oldukça yararlı  
olacağını ileri sürmüşlerdir.

Hastalarımızda olumlu laboratuvar bulgusu olarak  
hafif kan şekeri yüksekliği yanında, EMG'de 2. vaka-  
da mikst tip polinöropati bulguları mevcuttu. Bu  
değerler Mc Leor ve ark. (16) nın bulguları ile uyum-  
luydu.

EVOKEDE incelemelerinde, BAEP incelemesinde  
1. vakada hiçbir potansiyel elde edilemezken, 2. va-  
kada 116 dB'lik uyarımla dalga latansları gecikmiş,  
intervaller uzamıştı (Şekil 1).

VEP incelemelerinde her iki vakada da latans uza-  
ması elde edilirken (Şekil 2), SEP incelemesinde; 1.  
vakada altta 2. vakada da üst ve altta elde edilen cev-  
aplarda belirgin latans uzaması tesbit edildi (Şekil 3).

Tedavide semptomatik yaklaşımlar dışında yeni  
bir gelişmeye rastlamadığımız Friedreich ataksisinde,  
erken teşhis edilmenin ve klinik seyirin EVOKEDE,  
özellikle de BAEP incelemeleri ile takibi yararlı ola-  
caktır (1,5,7,13,14).

## KAYNAKLAR

1. Behman RE, Kliegman Rm, Nelson WE, Vaughan VC; Nelson textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1513.
2. Neyzi O, Ertuğrul T: Pediatri cilt: 2 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1990:1441-1442.
3. Hanouer A, Fujika R. Prenatal diagnosis of Friedreich's ataxia. Lancet 5, 335(8697) 1102, May 1990.
4. Romeo G, Menozzi P, Ferlini A, FEDDA S, Di Donata S, Uziel G, et al: Incidence of Friedreich's ataxia in Italy. Estimated from consanguineous marriages. Am. J. Hum Genet; 35(3) 523-9, 1983.
5. Chaves E, Frank LM: Disorders of basal ganglia, cerebellum, brain stem, and cranial nerves. In: Fermer T.W. (Eds): Pediatric Neurology. Philadelphia, Harper - Row Publisher Inc, 1983:619-623.
6. Chamberlain S, Show J, Wallis J, Rowland A, Chow L, Farral M, et al: Genetic homogeneity of the Friedreich's ataxia locus on chromosome 9. Am. J. Hum. Genet; 44 (4): 518-21, 1989.
7. Baraltser M: The Genetics of Neurological Disorders. Oxford University Press, 1990: 196-197.
8. Evans OB: Human muscle pyruvate dehydrogenase activity. Neurology 33 (1): 1-6.
9. Wallis J, Show J, Farral M, Farral M, Williamson R, Chamberlain S, et al: Prenatal diagnosis of Friedreich's ataxia. Am. J. Med. Genet. 1989; 34(3): 458-61.
10. Fujita R, Hanouer A, Vincent A, Mendel JL, Koenig M; Physical mapping of two loci (D955-D9515) tightly linked to Friedreich's ataxia locus and identification of nearby CpG islands by pulse fields gel electrophoresis. Genomics. 1991; 10(4): 915-20.
11. Daker YH, Lonstein JE, Winter RB, Bradford DS; Spinal deformities in patients with Friedreich's ataxia: a review of 19 patients. J. Pediatr. Ortop. 1985; 5(5): 553-7.
12. Casazza F, Ferrari F, Piccon U, Maggiolini S, Capozzi A, Morpurgo M: Progression of cardiopathology in Friedreich's ataxia: Clinico-instrumental study. Cardiologia. 1990, 135, (5): 523-31.
13. Pelosi L, Fels A, Pettillo A, Senatore R, Russo G, Lönegren K, et al: Evoked potentials in relation to clinical involvement in Friedreich's ataxia. In Moroculti C, Rizzo P.A. (eds) Evoked Potentials Neurophysiological and Clinical Aspects. Elsevier Science Publisher B.V. (Biomedical division) 1985: 375-381.
14. Finocchiaro G, Formenti A, Baiocco F, Di Donatos; Brainstem Auditory Evoked Responses and clinical picture in a one year follow-up of 18 patients with Friedreich's ataxia. Ital. J. Neurol. Sci 1985; (6(1): 47-52.