



Ön Boynuz Tutulumuyla Giden Hastalıklar Anterior Horn Cell Diseases

Merve Fırıncioğulları¹, Burak Yavuz¹, Filiz Koç²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

The anterior horn cells control all voluntary movement. Motor activity, respiratory, speech, and swallowing functions are dependent upon signals from the anterior horn cells. Diseases that damage the anterior horn cells, therefore, have a profound impact. Symptoms of anterior horn cell loss (weakness, falling, choking) lead patients to seek medical attention. In this article, anterior horn diseases were reviewed, diagnostic criteria and management were discussed in detail.

Key words: Anterior horn, clinical findings, laboratuvarı, treatment.

ÖZET

Ön boynuz motor nöronlar, spinal korddan çıkan uyarıları aksiyel kaslara taşıyan yolaklardır. Ön boynuz motor nöronlarının hastalıklarında ortak olarak lezyon seviyesinde gevşek parezi veya paralizi, kısmi veya tam refleks kayıpları ve kaslarda atrofi ortaya çıkar. Bu hastalıklar duyu kaybına sebep olmazlar, ama ölümcül seyredebilirler, tedavileri çoğunlukla destek tedavisidir, semptomatik tedaviler yaşam kalitesini artırmak için uygulanabilir. Bu derlemede ön boynuz hastalıkları, tanı kriterleri ve yönetimi ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

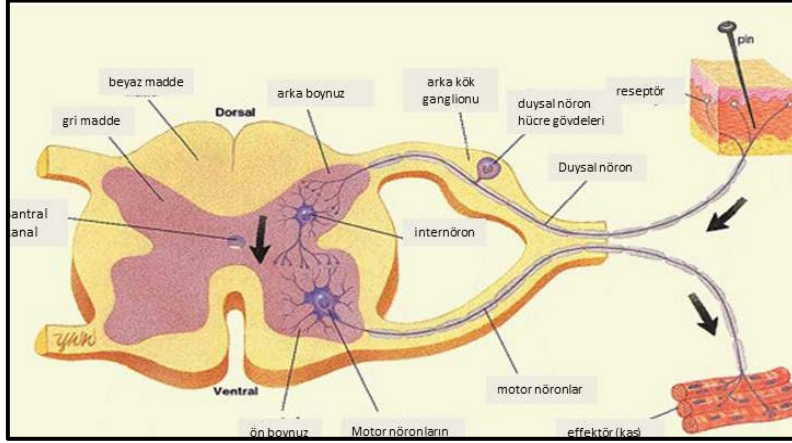
Anahtar kelimeler: Ön boynuz, klinik bulgular, laboratuvar, tedavi.

Giriş

Motor yollar yukarı ve aşağı olmak üzere iki segmentten oluşmaktadır. Proksimalde motor hücre (soma), distale doğru uzanan sinir lifi (akson) ve reseptör hücre ile temasını sağlayan terminal dallardan oluşur. Yukarı (serebrospinal) segment, kortikal ganglion hücrelerini, bu hücrelerden çıkan piramidal lifleri ve ön boynuzda süngersi yapı içinde dağılan terminalleri



içermektedir. Aşağı (spinomuskuler) segment ise spinal ganglion hücrelerini, ön kökler yolu ile ilgili kasa dek uzanan, terminal dallanmayla sonlanan aksonu içermektedir. Her iki kortikospinal element pek çok sayıda spinomuskuler element ile bağlantılıdır^{1,2,3}.

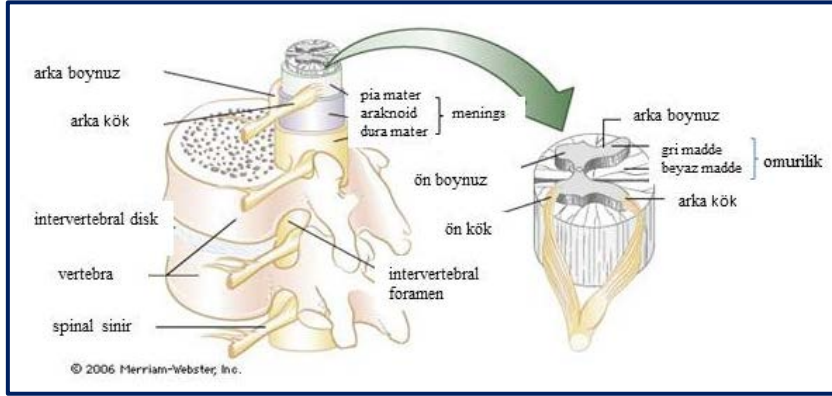


Resim 1. Omuriliğin transvers kesiti²

Kortikal motor nöronların alfa motor nöronlar ile direkt ilişkisi primatlarda görülmüştür. İnsanda presantral girustaki büyük hücrelerden köken alan aksonların sonlanmaları özellikle ön boynuz intermedier bölgesinde bulunmaktadır. Ancak az sayıda da olsa ikinci motor nöronda sonlanmalar görülmektedir ve bu sonlanmalar en fazla alfa motor nöronlar üzerine olmaktadır. Kortikospinal yol hareketin başka hareketlerden bağımsız ve amaca uygun olarak gerçekleşmesinde ve hızında önemlidir. Öte yandan doğrudan piramidal yol ile temas halinde olan motor nöronların daha çok distal ekstremitelere kaslarını innerve ettikleri görülmektedir. Motor nöron hastalıkları ise motor nöronun progresif dejenerasyonu ile sonuçlanan değişik hastalıklar için kullanılan bir terimdir. Motor nöron hastalığı terimi bazen bu kategorideki en sık görülen hastalık olan amyotrofik lateral skleroz (ALS) ile eşanlamlı olarak kullanılır. ALS hem alt hem üst motor nöronu etkileyebilir, ama birçok motor nöron hastalığı sadece alt motor nöronu etkiler. Omurilik ön boynuz hücreleri, omurilikten kasa giden "ikinci motor nöron"ların önemli bir kısmını oluşturur (Resim 1,2). Alt motor nöronlar omurilik ön boynuzunda ve beyin sapında (kranyal sinirlerin motor çekirdeklerinde) yer alırlar ve iskelet kaslarını innerve ederler. Omuriliğin alt motor nöronları ön boynuzda yer aldığı için bu

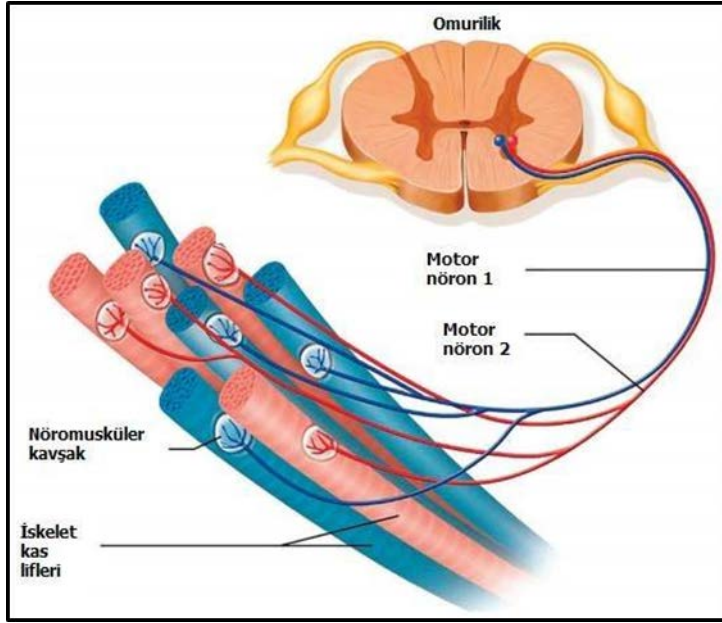
hastalıklardan bazen ön boynuz hastalığı diye de bahsedilir. Üst motor nöronlar motor kortekste bulunur ve kortikospinal ve kortikobulber yollara uzanırlar^{2,3}.

Motor nöron hastalığının klinik olarak ayırt edici özelliği atrofi, güçsüzlük ve etkilenen motor birimlerin fasikülasyonları ile karakterize alt motor nöron disfonksiyonudur (1,2,3). Bir motor birim; bir motor nöron, onun aksonu, nöromusküler kavşak ve ayrı ayrı innerve ettiği bütün kas liflerinden oluşur (Resim 3) ¹.



Resim 2. Omurilik ve ilişkili nöroanatomik yapılar ³

Motor nöron apoptoza uğrarken, motor sinir aksonu dejenere olur ve nöromusküler kavşak yok olur. Bu akson tarafından innerve edilen kas lifleri ise denerve olur ve daha sonra atrofiye uğrar. Elektrofizyolojik incelemelerde kas liflerinde fibrilasyon ve pozitif dalga görülür ki bu kasın denerve olduğunu göstergesidir. Kas istemli kasılma yaparken etkilenen motor birimin lifleri fasiküle olur, bu durum hem klinik hem de elektrofizyolojik olarak görülür. Edinsel bir motor nöron hastalığında etkilenen kaslar sağlıklı komşu motor sinir aksonları tarafından tekrar innerve edilecektir ki bu durum EMG'de reinnervasyon paterni olarak karşımıza çıkar. Fakat zaman içinde hastalığın ilerlemesiyle sağlıklı motor nöronlar da etkilenecek, reinnervasyon için yeterli motor nöron kalmayacak ve kas denerve olacaktır. Kranyal sinir çekirdeklerinin motor nöronlarının etkilenmesi hastalığın tipine ve fenotipe bağlı olarak değişkenlik gösterir¹. En sık alt 9. ve 12. kranyal sinirler başta olmak üzere alt kranyal sinirler etkilenir (9., 10., 11. ve 12. kranyal sinirler). Ekstraoküler kasları innerve eden 3.,4., ve 6. kranyal sinirler bu hastalıklarda daha geç etkilenir veya hiç etkilenmeyebilir¹.



Resim 3. Motor birim¹

Bu derlemede ön boynuz tutulumu ile giden ALS, Spinal musküler atrofi, spinal bulber musküler atrofi/Kennedy hastalığı, monomelik amyotrofi, poliomiyelit, Batı Nil Virüsü hastalıklarının klinik ve laboratuvar özellikleri gözden geçirilmiştir.

Amiyotrofik Lateral Skleroz

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) beyin ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. Birçok ülkede Charcot ismi ile anılan bu hastalığın başlangıcı Aran Duchenne'le 1840 yılına kadar uzanır. Duchenne benzer klinik bulgular saptadığı 11 vakalık çalışma serisinde bu hastalığa Progresif Musküler atrofi (PMA) adını vermiştir. Luys (1860) PMA'de omurilik ön boynuz hücrelerinde atrofi olduğunu göstermiştir. Aynı yıl Duchenne PMA'nin Glosso-Labio-Larengeal formunu tanımlamıştır. Joffroy (1870) ise omurilik ve bulbusta akut ve kronik dejeneratif lezyonların varlığını belirten otopsi sonuçlarını yayınlamıştır. Charcot ve Joffroy (1870), Duchenne tarafından tanımlanan Glosso-Labio-Larengeal paralizinin bulber nukleusların atrofisi sonucu geliştiğini göstermiştir.

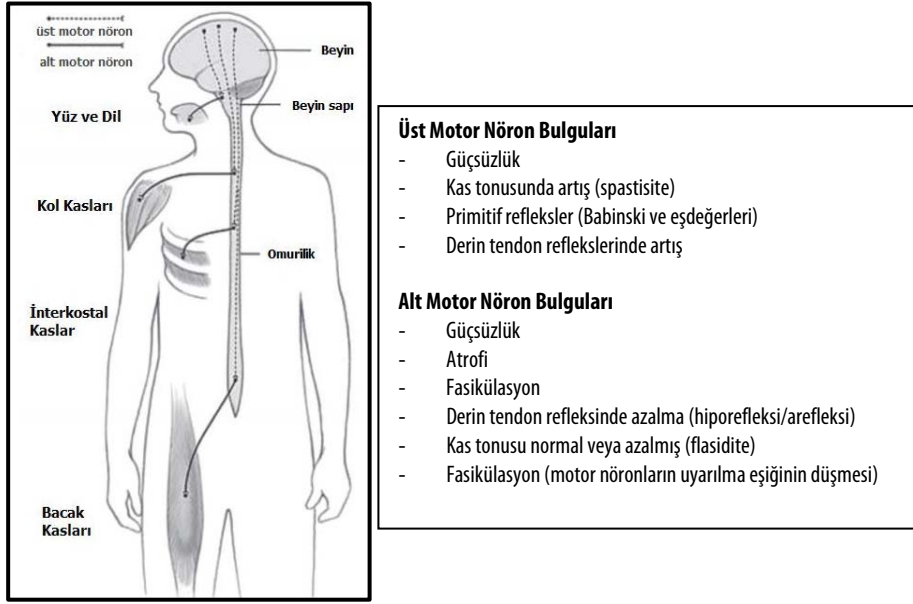
Charcot (1874), 25 olguyu içeren çalışmasında, göz bulguları ve mesane disfonksiyonu olmaksızın, progresif asimetrik kas atrofisi, hiperrefleksi ve Babinski gibi klinik bulgularla birlikte otopsi verilerine de dayanarak Amyotrofik Lateral Sklerozu tanımlamıştır⁴. ALS ile ilgili asıl önemli klinik gelişmeler ancak yirminci yüzyılın ikinci yarısında çağdaş bir nitelik kazanmıştır.

Dünyadaki insidansının 4-8/100000, prevalansının ise 3-8/100,000 olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın insidans ve prevalansının Batı Pasifikte (Mariana takımadaları, Guam, Batı Yeni Gine ve Japonya'da Kii yarımadasında), Avrupa ve ABD'lerindeki yaklaşıp 100 kez daha yüksek olduğu dikkat çekicidir⁵. Gadjusek, hastalığın bölgesel özellik gösterebileceğini vurgulamıştır. Böylece bölgesel yaşam koşullarının ve beslenmenin bu hastalığın etiolojisindeki rolü tartışılmaya başlanmıştır. Örneğin cycad unu ile yapılan ekmeği tüketen Batı Pasifik adalarındaki Chomorro yerlilerinde ve Kii yarımadasında bölgesel olarak bu hastalığın Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ne göre 100 kez daha sık olduğu görülmüştür⁶. ABD'de her yıl yaklaşık 5000 insan ALS tanısı almaktadır. Ortalama başlangıç yaşı bilinen aile öyküsü olmayanlarda 56 yaş ve familial ALS'de ise 46 yaşdır. Erkek/Kadın oranı 1.6/1'dir^{1,7}. Batı ülkelerinde bu oran 1.5/1 iken Hindistan'da 3:1'dir⁸. İleri yaşın hastalığı olduğu bilinmektedir. Yetmiş dört yaşına kadar görülme sıklığı yaşla birlikte artarken 80 yaşından sonra çok ender olarak görülür. Yüksek vücut kitle indeksi olan bireylerde görülme sıklığı daha azdır^{1,8}.

ALS'nin esas özelliği motor nöron disfonksiyonu olup ilk semptom hemen daima kuvvetsizliktir. Hastalarda çabuk yorulma ve kuvvetsizlik yakınmaları yanında objeleri kavrama güçlüğü ilk dikkati çeken belirtilerdir⁴. Ellerde özellikle beceri gerektiren parmak hareketleri bozulur. Giderek ekstansör kasların tutulmasına bağlı olarak el pençe şeklinde deformasyona uğrar ve ilerleyici güçsüzlük tüm el becerisini etkiler. Bulber semptomların ortaya çıkışı ile yutma güçleşir; konuşma zorluğu gelişir ve monoton bir ses tabloya eklenir. Dil hareketleri zayıflar ve güçleşir. Boyun kasları ise uzun süre korunur. Güçsüzlük görülen yerlerde, birlikte progresif olarak atrofi gelişir. Özellikle fleksör kaslarda ekstansörlerden önce atrofi gelişir. Öte yandan dil kaslarında da atrofi kaçınılmazdır. Bacak ve ayak kaslarında atrofi ve kuvvetsizlik daima üst ekstremiteler ve bulber kas tutulumlarından sonra ortaya çıkar⁸.

Bulber semptomlar, yutma zorluğu ve ses kısıklığı ile karakterizedir. Olguların üçte birinde ilk semptom bulber belirtilerdir⁴. Klinik bulgular olguların %80'inde ekstremiteler, %20'sinde ise

bulber başlangıçlıdır. Bulber başlangıçlı ALS'de bulber kaslarda (faringeal, oral ve bazen de respiratuvar) üst motor nöron-alt motor nöron bulgularının birleşimi gözlenir. Bu hastaların yaşam süresi, bulber kasların yeme, yutkunma ve solunum fonksiyonları üzerindeki önemi sebebiyle daha kısadır. Primer lateral skleroz sadece üst motor nöron hastalığı olup yavaş ilerler ve kendini özellikle üst motor nöron semptomlarıyla gösterir. Primer musküler atrofi ise sadece alt motor nöron hastalığı olup yavaş veya hızlı ilerleme gösterebilir. ALS'nin üst ekstremitelerde başlayan bir predominant alt motor nöron formuna brakial dipleji varyantı adı verilir. Erkeklerde daha siktir ve hastalarda ciddi erken kol/elde güçsüzlük ile birlikte nispeten korunmuş bacak ve bulber kas fonksiyonları görülür.



Şekil 1. Üst ve alt motor nöron bulguları

İlk semptomlar kramp, fasikülasyon ve kaslarda katılık hissi de olabilir. Ender olarak piramidal belirtiler öncelikle görülebilir^{5,6,7}. Fasikülasyon erken belirtilerden biridir. Genellikle el ve kol kaslarından başlar. Asimetrik, asenkron ve aritmiktir. Ağrısızdır, fakat hasta bu hareketleri derinin altında kurt kaynıyor şeklinde ifade edebilir. Soğuk uygulamak, egzersiz ve kasa perküsyon yapmakla fasikülasyonlar tetiklenebilir. Dilde fasikülasyon erken dönemde

gösterilebilir^{4,6,7}. Fasikülasyonların hasta tarafından değil de aile üyeleri veya hekim tarafından fark edilmesi az görülen bir olay değildir¹.

Spastisite, patolojik refleksler ve klonus bu hastalığın diğer önemli bulgularını oluşturur. Piramidal sendrom ALS'nin MNH içinde özgün klinik bir yer kazanmasına neden olmaktadır. Ancak çok ağır ikinci motor nöron bulguları nedeniyle birinci motor nöron bulguları olan spastisite ve patolojik refleksler gözden kaçabilir. Karın cildi refleksi çoklukla korunur. Duyum bozukluğu görülmez. Üriner ve anal sfinkterler hemen daima korunmuştur. ALS'de kas krampları oluşabilir, bunlar çok rahatsız edici olabilir ve bazen ağrılı olabilirler. Bazı hastalarda güçsüzlük ve spastisite gibi üst motor nöron bulguları baskınken bazı hastalarda alt motor nöron semptomları daha baskın olabilir (Şekil 1). Bazı hastalarda aynı ekstremitede ikisinin kombinasyonu da görülebilir¹.

Frontotemporal disfonksiyon şeklinde olan kognitif bozukluklar ve davranış bozuklukları ALS'li olguların ~%50'sinde görülebilir^{1,9}. Frontotemporal disfonksiyon semptomları kendini tipik olarak yürütücü işlev bozukluğu (planlama, organizasyon, sıralama, soyutlama vs.) şeklinde gösterir. Daha seyrek olarak hafıza problemleri vardır. Kognitif ve davranış bozuklukları hastalığın başında var olsa bile başlangıçta tanımlanamayabilir ve özel nöropsikolojik değerlendirme gerektirebilir. Hastalar genellikle herhangi bir kognitif veya davranış değişikliğinin farkında değildir ve aile üyeleri bu değişiklikleri tartışmacı kişilik özelliği, korku veya inatçılıkla karıştırabilir. Frontotemporal disfonksiyon, hastaların %15inde daha ciddi bir tablo olan frontotemporal demansa ilerleyecek kadar ağır olabilir. Frontotemporal demans tanısı nöropsikolojik değerlendirme gerektirir; frontotemporal demanslı hastalarda daha ağır ve ilerleyici bir disfonksiyonla birlikte konuşma kaybı, davranışsal bozukluklar ve yürütücü işlev bozuklukları görülür.

Psödobulber etkilenme ALS'li hastaların bir kısmında görülebilir. Psödobulber etkilenme duyguların motor ifadesinin regülasyon bozukluğuyla seyreden bir problemdir. Hastalar genellikle aşırı ağlama veya gülme ile birlikte duygularına yanıtları kontrol edememekten şikayet ederler. Psödobulber etkilenme, hastanın duygu durumunun değişikliği olan depresyonla karıştırılmamalıdır. Bir çok nörodejeneratif durum psödobulber etkilenimle ilişkilidir; bu durum ALS'ye özgü değildir.

Ender görülen klinik bulgular ise duyu bozuklukları, okülomotor felçler, miyastenik sendrom, deri değişiklikleri, solunum ve gasrointestinal sistem tutuluşu ve psikiyatrik semptomlardır. Hastalığın ortaya çıkmasında;

1. Genetik nedenler
2. Glutamat eksitotoksitesisi
3. Oksidatif hasar
4. Protein agregatları
5. Otoimmün kaynaklı kalsiyum akımı
6. Viral enfeksiyonlar
7. Sinir büyüme faktörü eksikliği
8. Apoptoz (programlı hücre ölümü)
9. Travma
10. Çevresel toksinler
11. Kurşun, cıva gibi ağır metal intoksikasyonlarının rol oynadığı ileri sürülmüştür (Şekil 2)¹⁰.

ALS hep sporadik bir hastalık olarak düşünülmüştür. Süperoksit dismutaz 1(SOD1) geninin keşfinden sonra bile hastaların sadece %10unda kesin olarak aile öyküsü tanımlayabilmiştir. Bu konsept geçtiğimiz 3-4 yılda yeni genlerin ve hastalığı tetikleyebilecek genetik süreçlerin keşfiyle değişmiştir. 2014 yılından itibaren, familyal ALS'lerin 2/3ü ve sporadik ALS (sALS)'lerin %10'u genetik nedenler ile açıklanabilmektedir. Familyal ALS (fALS)'de genelde otozomal dominant bir kalıtım paterni söz konusudur. Otozomal resesif geçiş gösteren aileler de tanımlanmış olmakla birlikte, fALS'nin bu türü çok daha nadirdir. fALS ve sALS'in kliniği birbirine ayırdedilemeyecek şekilde benzer. Ama fALS'da hastalık başlangıç yaşı yaklaşık 10 yıl daha erken, kadın-erkek hasta oranı eşit (sALS'da 1:1.7) ve hastalık seyri daha yavaştır¹¹. Ayrıca fALS'nin başlangıç yaşı ve hastalık süresi oldukça değişkendir (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3). Bu da hastalığı modifiye eden faktörlerin oynadığı rolü göstermektedir. Yeni genlerin keşfi aile öyküsüne dayalı familyal ve sporadik ALS arasındaki ayrımın yapay olduğunu göstermektedir¹.

SOD1 (1993), ALS için keşfedilen ilk gen oldu^{1,12}. Familyal ALS'nin %20'sinden bu gen sorumludur. Bu gen mutasyonu motor nöronun hücre ölümüne gitmesi için predispozan olarak rol oynar, bunu da muhtemelen motor nöronlarda ve astrositlerde protein birikimine yol açarak toksik bir fonksiyon kazanmasına neden olarak yapmaktadır. SOD1 gen

mutasyonuna sahip ailelerde güçlü otozomal dominant penetrans, erken başlangıç yaşı ve başlangıçtan sonraki 1-2 yıl içinde solunum yetmezliği veya ölüm görülür

Tablo 1. ALS'nin kalıtım paternine göre sınıflandırılması⁸

Otozomal dominant	Otozomal resesif
<ul style="list-style-type: none"> -ALS 1: SOD1; 21q - ALS 3: 18q21 - ALS 4: Senataksin; 9q34 - ALS 6: FUS; 16p11 - ALS 7: 20p13 - ALS 8: VAPB; 20q13 - ALS 9: Anjiogenin; 14q11 - ALS 10: TDP-43; 1p36 - ALS 11: FIG4; 6q21 - ALS 12: OPTN; 10p15 - ALS 13: Ataxin-2; 12q24 - ALS 14: VCP; 9p13 - ALS 17: CHMP2B; 3p11 - ALS 18: PFN1; 17p13 - ALS 19: ErbB4; 2q34 - ALS 20: HNRNPA1; 12q13 - ALS 21: Matr3; 5q31 - ALS 22: TUBA4A; 2q35 - ALS: DAO; 12q24 - ALS: GLE1; 9q34 - ALS: SS18L1; 20q13 - FTDALS1: c9orf72; 9p21 - FTDALS2: CHCHD10; 22q11 - FTDALS3: SQSTM1 (p62); 5q35 - FTDALS4: TBK1; 12q14 - ALS-FTD: 16p12 - ALS-FTD: GRN; 17q21 - Bulber ALS - Dinaktin: 2p13 - SPG17: BSCL2; 11q13 	<ul style="list-style-type: none"> - ALS 2: Alsin; 2q33 - ALS 5: Spataksin; 15q21 - ALS 6: FUS; 16p11 - ALS 12: OPTN; 10p15 - ALS 16: SIGMAR1; 9p13 - ALS 6-21: 6p25, 21q22 - SPG39: PNPLA6; 19p13 - MPAN: c19orf12; 9q12 <p>X'e bağlı Dominant</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALS 15: UBQLN2; Xp11 <p>Diğer (Sporadik)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALS 1: SOD1; 21q - ALS 6: FUS; 16p11 - FTDALS1: c9orf72; 9p21 - FTDALS2: CHMP2B; 3p11 - ALS: NEFH; 22q12 - EWSR1: 22q12 - Periferin: 12q12 - SQSTM1 (p62): 5q35 - TAF15: 17q12 <p>Batı Pasifik</p> <ul style="list-style-type: none"> - ALS-PD1 - ALS-PD2

ALS'nin önemli özelliklerinden biri de transaktif yanıt (TAR) DNA bağlayıcı protein 43 kDA (TDP-43) isimli bir protein birikimidir¹³. Bu protein TARDBP geni ile ilişkili olup RNA işlenmesinde birçok rol oynar¹⁴. TARDBP mutasyonları familial ALS'nin %5'inden sorumludur. TARDBP-ilişkili ALS, diğer sebepli ALS'lerden klinik olarak ayırt edilemez.

Tablo 2. ALS'da hastalığın başlangıç yaşına göre sınıflama⁸

Erişkin yaşta başlayan	Çocukluk çağında başlayan (juvenil)
ALS 1: SOD1; 21q	ALS 2: 2q33; Resesif
ALS 3: 18q21	ALS 4: Senataxin; 9q34; Dominant
ALS 6: FUS; 16p11	ALS 5: Spatacsin; 15q21; Resesif
ALS 7: 20p13	ALS 6: FUS; 16p11; Sporadik
ALS 8: VAPB; 20q13	ALS 6-21: 6p25, 21q22
ALS 9: Anjiogenin; 14q11	ALS 16: SIGMAR1; 9p13
ALS 10: TDP-43; 1p36	Distal HMN 1: 7q34; Dominant
ALS 11: FIG4; 6q21	Diğer (Tip 2)
ALS 12: OPTN; 10p15	
ALS 13: Ataxin-2; 12q24	
ALS 14: VCP; 9p13	
ALS 17: CHMP2B; 3p11	
ALS 18: PFN1; 17p13	
ALS 19: ErbB4; 2q34	
ALS 20: HNRNPA1; 12q13	
ALS 21: Matr3; 5q31	
ALS 22: TUBA4A; 2q35	
ALS: DAO; 12q24	
ALS: SS18L1; 20q13	
ALS X: UBQLN2; Xp11	
ALS Other: Heterojen	
FTDALS1: c9orf72; 9p21	
FTDALS2: CHMP2B; 3p11	
FTDALS3: SQSTM1 (p62); 5q35	
FTDALS4: TBK1; 12q14	
FTDALS: 16p12	
FTDALS: GRN; 17q21	
Bulber ALS	
ALS: NEFH; 22q12	
Dynactin: 2p13	
Batı pasifik	

TDP-43 agregatları gen mutasyonu olmayan ALS hastalarında bile bulunabilir, bu da bu proteinin sporadik ALS'de de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TDP-43, frontotemporal demansa da ilişkilendirilmiştir^{1,14}. ALS ve frontotemporal demansın TDP-43 depolanmasına bağlı ortaya çıkan klinik spektrumun farklı prezentasyonları olduğu sorusunu akıllara getirmektedir. Alzheimer, hipokampal skleroz, Pick hastalığı, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi farklı birtakım nörodejeneratif hastalıklar da TDP-43 immünoreaktif histopatolojisi görülür ki bu TDP-43 proteinopatı olarak adlandırılır^{1,14}.

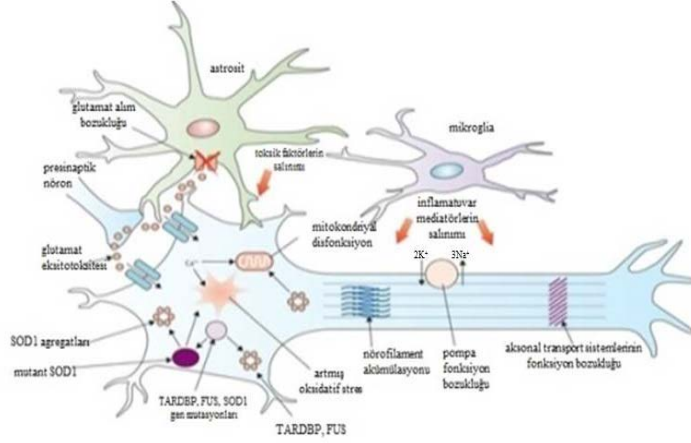
Fused in sarcoma (FUS), iki RNA bağlanma bölgesine ve bir terminal nükleer lokalizasyon sinyaline sahip bir proteindir. Normalde bir çekirdek protein iken, FUS mutasyonu ilişkili ALS'lerde sitoplazmada birikmektedir¹⁵. TDP-43 ile olan bu benzerliği ortak bir hastalık mekanizması ihtimalini akla getirmektedir. FUS ayrıca histonlarla etkileşmekte ve DNA hasarının tamirinde rol oynamaktadır¹⁶. Bu rol motor nöronun bütünlüğü açısından önemli olabilir. FUS mutasyonları familial ALS'nin %5inden sorumludur.

Tablo 3: Herediter ve sporadik ALS'nin özellikleri⁸

Özellikleri	Herediter ALS	Sporadik ALS
Erkek:Kadın	1:1	1.7:1
Hastalık süresi	Bimodal < 2 & > 5 yıl	Unimodal 3 - 4 yıl
ALS hastalarında görülme %	%5 - %15	~ %90
Başlangıç		
Yaş dağılımı	Çok genç	Çok yaşlı
Ortalama başlangıç yaşı	46 yaş	56 - 63 yaş
Juvenil	ALS 2, 4, 5	Nadir
Bulber özellikler	FTDALS1 (c9orf72); %25-%40 ALS1 %10	%15
Ayak	Sık	Bazen

Kromozom 9'un 72 nolu açık okuma bölgesinin (*C9orf72*) kodlanmayan bölgesindeki bir hekzanükleotid tekrar genişlemesi (GGGGCC) ALS ve frontotemporal demansa yol açabilir ve kalıtılmış ALS'nin büyük çoğunluğundan sorumludur^{1,17,18}. Kopyalar 30 gibi az bir sayıya ulaştığı zaman, bu genişleme hastalık oluşturabilmektedir. Bu mutasyonla ilişkili bir protein agregatı yoktur, bu gen ve protein ürünü hakkında halen çok sayıda araştırma yapılmaktadır.

Famlyal ALS ile ilgili diğer genler olguların küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Famlyal ALS'ye sahip bireylerin %60'ında genetik mutasyon tanımlanmıştır.



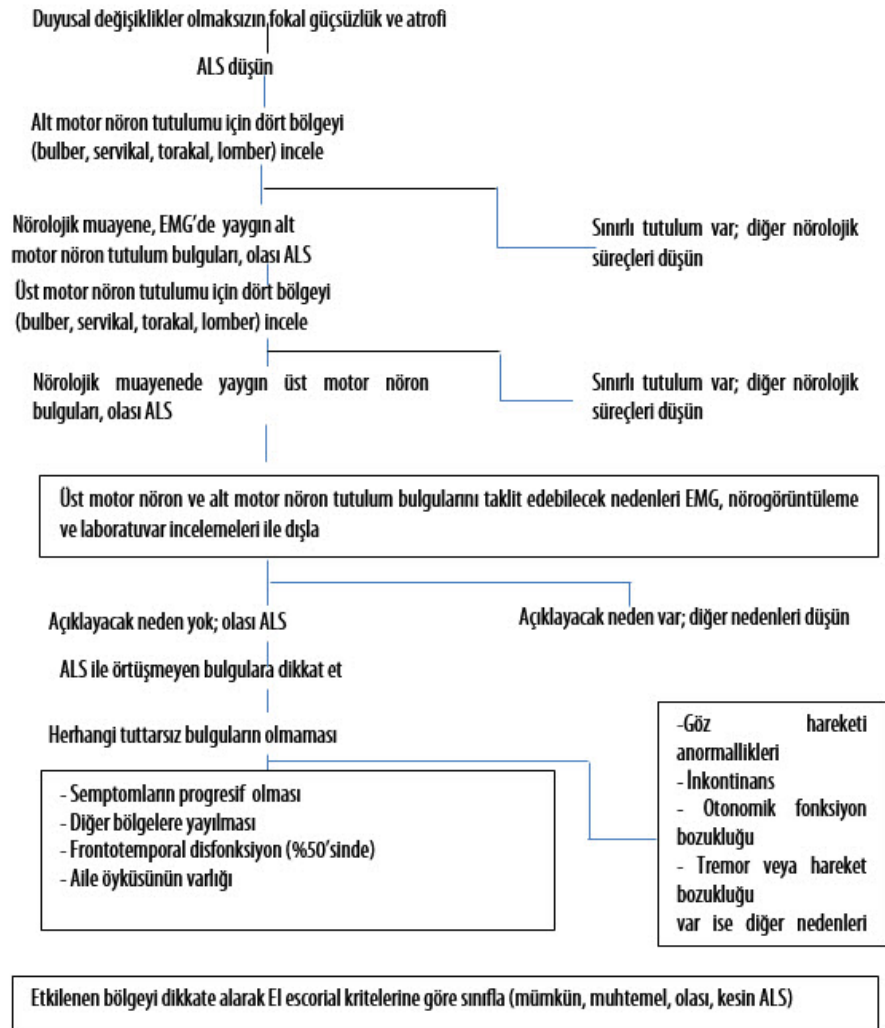
Şekil 2. ALS patofizyolojisi ¹⁰

ALS'de patofizyolojisinde altta yatan mekanizmalar multifaktöryel olup birbirleriyle ilişkili moleküler ve genetik yollar rol oynar. Glutamat eksitotoksitesi, serbest radikallerin üretimi, sitoplazmik protein agregatları, SOD1 enziminin kompleks etkileşiminin mitokondriyal disfonksiyon ve aksonal transport sürecinin nörofilaman hücre içi agregatların birikimi nedeniyle bozulması gibi pek çok kombinasyon sonucu oluşur. TARDBP ve FUS genlerindeki mutasyonlar nöronlara hasar veren hücre içi agregatların oluşumuyla sonuçlanır. Mikrogliaların aktivasyonu, daha ciddi toksisite ile sonuçlanan proinflammatuar sitokin sekresyonuna yol açar. Sonunda nöronal dejenerasyon, kalsiyum bağımlı enzimatik yolların aktivasyonu ile gerçekteşir.

ALS genetiğinin araştırılması, ALS'deki hücre ölüm mekanizmasını açığa çıkarma potansiyeli açısından ilginçtir. Nöronal sitoplazmik protein agregasyonu ve defektif RNA metabolizmasının ALS ve muhtemelen diğer nörodejeneratif hastalıklardaki ortak patojenik mekanizma olduğu görülmektedir. Araştırma potansiyeli çok fazla olmasına rağmen, genetik testin klinik yararı henüz sınırlıdır.

Tanı

ALS tanısı klinik olarak konulur. Kaslarda atrofi ve canlı derin tendon refleksleri ile birlikte görülen fokal başlangıçlı progresif seyirli, zamanla diğer ekstremitelere yayılan güçsüzlük, altta yatan sebep olarak ALS'yi düşündürür (Şekil 3). Bütün çabalara rağmen, ALS hastalarının %10'una başlangıçta yanlış tanı konulmaktadır^{19,20}.



Şekil 3. ALS tanı algoritması

Dünya Nöroloji Federasyonu ALS tanısında kullanılmak üzere El Escorial kriterleri (1994) belirlenmiştir²¹. El Escorial kriterlerine göre ALS tanısı için aynı bölgede üst ve alt motor nöron dejenerasyon bulgularının bulunması gereklidir. Klinik tablo bir bölgeden diğer bölgelere progresif olarak ilerlemelidir. Ayrıca; laboratuvar, elektrofizyolojik veya nörogörüntüleme verileri ışığında alt veya üst motor nöron bulgularını açıklayabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır. El Escorial kriterlerine göre vücut sağ-sol ayrımı yapılmadan bulber, servikal, torasik, lumbosakral olmak dört bölgeye ayrılır. Her bölge alt veya üst motor nöron bulgularının varlığına göre değerlendirilir. Bu bölgelerdeki alt veya üst motor nöron dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir 1. Korunmuş derin tendon refleksleri atrofik kaslarda hiperrefleksiye işaret edebilir.

Tablo 4. Motor nöron bulgularının bölgelere göre dağılımı¹

Motor Nöron Bulguları	Bulber	Servikal	Torasik	Lumbosakral
Alt Motor Nöron Bulguları azalmış kas tonusu kaslarda atrofi fasikülasyonlar DTR'lerde azalma	Dilde fasikülasyonlar ve atrofi	İntrinsik el kaslarında atrofi (özellikle ilk dorsal interosseous kasda), tenar ve hipotenar atrofi	Sırtta ve abdominal bölgede fasikülasyonlar	Atrofi Düşük ayak
Üst Motor Nöron Bulguları spastisite klonus DTR'ler canlı veya hiperaktif patolojik refleksler	Dil hareketinin yavaşlaması Canlı çene refleksi Artmış öğürme ve esneme Psödobulber etkilenme Belirgin glabellar ve palmomenta refleks	Hoffman refleksi Yakalama refleksi Artmış pektoral	Karın cildi refleksinin	Kas tonusunda artma (spastisite) Babinski ve eşdeğerleri pozitif Ayak bileği klonusu

El Escorial kriterleri 2000 yılında gözden geçirilmiş olup bu düzenleme ile iki bölgenin etkilenmesinin klinik olarak değil EMG bulgularıyla gösterildiği laboratuvar destekli muhtemel ALS kategorisini oluşturmuştur (Tablo 5)^{22,2}. ALS tanısında gözden geçirilmiş El Escorial kriterleri altın standart olarak kabul edilmekte ve neredeyse %100 spesifite ile doğru tanıya olanak sağlamaktadır. Fakat olgular başlangıçta genellikle sadece alt veya üst motor nöron bulguları veya sadece bir bölgedeki semptomlar ile başvurdukları için sensitivite tanısında %57'ye kadar düşebilmektedir.

Tablo 5. Gözden geçirilmiş El Escorial kriterleri²²

ALS tanısı için gerekli olanlar: A:1 Klinik, elektrofizyolojik veya histopatolojik olarak alt motor nöron tutulumunun kanıtlanması A:2 Klinik muayene ile üst motor nöron tutulumunun kanıtlanması A:3 Öykü veya muayene ile belirti ve bulguların bir vücut bölgesi içinde ya da diğer bölgelere ilerleyici özellikte yayılması Olmaması gerekenler: B:1 Alt motor nöron ve/veya üst motor nöron tutulumunu açıklayabilecek başka bir hastalığı telkin eden elektrofizyolojik ve histopatolojik veriler B:2 Var olan klinik ve elektrofizyolojik bulguları görüntüleme yöntemleriyle açıklayabilecek veriler
Bu ilkeler çerçevesinde; Kesin ALS Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları
Olası ALS İki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması
Olası ALS-Laboratuvar destekli Bir ya da birden çok üst motor nöron tutulumu bulgusu ve EMG ile en az iki bölgede alt motor nöron bulgusuna rastlanması
Mümkün ALS Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması, İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması veya Üst motor nöron bulgularının alt motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması

Awaji kriterleri (2008), daha doğru erken tanı ve klinik çalışmalara erken katılmayı sağlama amacıyla geliştirmiştir²⁴. Bu kriterlere göre, kronik reinnervasyon değişimlerine sahip bir kasta fasikülasyonların varlığı özellikle bulber kaslarda alt motor nöron etkilenimi için yeterli

bir kanıttır (Tablo 6). Awaji kriterlerinin spesifiteyi değiştirmeden tanısal sensitiviteyi %62.2'den %81.1'e çıkarttığı gösterilmiştir.

Tanıda elektrofizyolojik çalışmalar önemli olup poliradikülopati, multifokal motor nöropati ve mononöritis multipleksi dışatabilir. Serebral ve omurilik magnetik rezonans (MR) incelemesi semptomların alternatif sebeplerini dışlatmak açısından yararlıdır. Servikal miyelopati, servikal stenoz bası yeri seviyesinde alt motor nöron ve bası yeri seviyesinin altında ise üst motor nöron bulgularına yol açabilir. Bu şekilde başvuran bütün hastalarda (üst motor nöron semptomları olan bölgelerin üstündeki bölgelerde alt motor nöron semptomları) kompresif servikal miyelopatiji dışlamak amacıyla nörogörüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Bulber etkilenimi olan hastaların, tanımsal olarak, servikal seviyenin üstünde semptomları vardır, yani muhtemelen servikal miyelopatileri yoktur (Tablo 7). Geleneksel nörogörüntüleme yöntemleri ALS'de büyük yapısal değişiklikleri göstermemektedir^{1,25}. Difüzyon tensör görüntüleme ve proton manyetik rezonans spektroskopisi gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri umut vericidir, ama şu an klinik kullanımın bir parçası değildir.

Tablo 6. EMG'de El Escorial ve Awaji kriterleri^{1,23,24}

İğne Elektromyografisinde Nörojenik Değişiklikleri Tespit Etme Kriterleri		
	Düzenlenmiş El Escorial Kriterleri	Awaji Kriterleri
Alt motor nöron kaybı kanıtı	Daha az motor ünitenin ani tetiklenmesi	Aynı
Reinnervasyon kanıtı	Yüksek amplitüdü, uzun süreli, polifazik motor ünite potansiyelleri	Aynı
Devam eden denervasyon kanıtı	Fibrilasyonlar ve pozitif dalgalar	Fibrilasyonlar ve pozitif dalgalar veya kronik nörojenik değişiklikler varlığında fasikülasyonlar

Tedavi

ALS tedavisi için US Food and Drug Administration tarafından onaylanan tek ilaç riluzol (1996)'dur, glutamat salınımını bloke eder. Hastalığın erken döneminde yararlı olup hastalığın ilerlemiş evresindeki yararları belirgin değildir¹. Yaşam süresini 2 - 3 ay artırdığı gösterilmiştir (Tablo 8). Riluzol genelde iyi tolere edilir, ama gastrointestinal yan etkiler veya halsizlik tedavinin kesilmesini gerektirebilir^{26,27,28}.

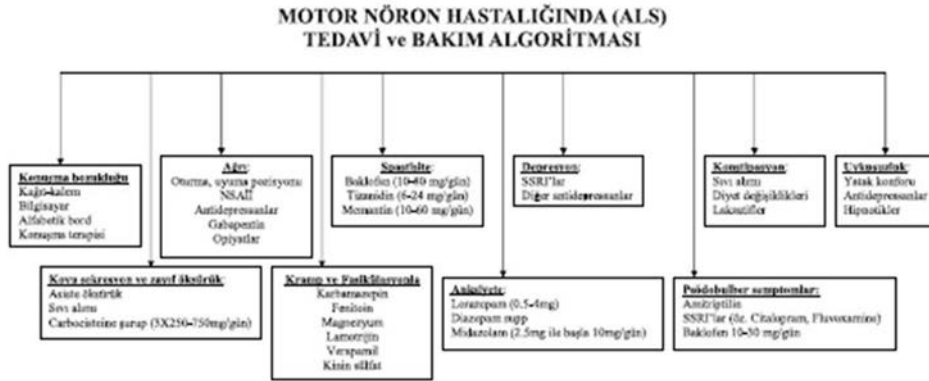
İlaç 2x1 pozolojide aç karna veya yemekten 2 saat sonra verilir. Tedavi başlangıçtan 1 ay sonra ve daha sonra her 3 ayda bir karaciğer fonksiyon testlerinin gözlemlenmesi önerilir, alanin aminotransferaz seviyesi normal üst sınırın beş katı olduğunda tedavi kesilmelidir. Nadir görülen bir komplikasyon da hipersensitivite pnömonitidir. Hastalığın semptomatik tedavisi Şekil 4-7'de özetlenmiştir.

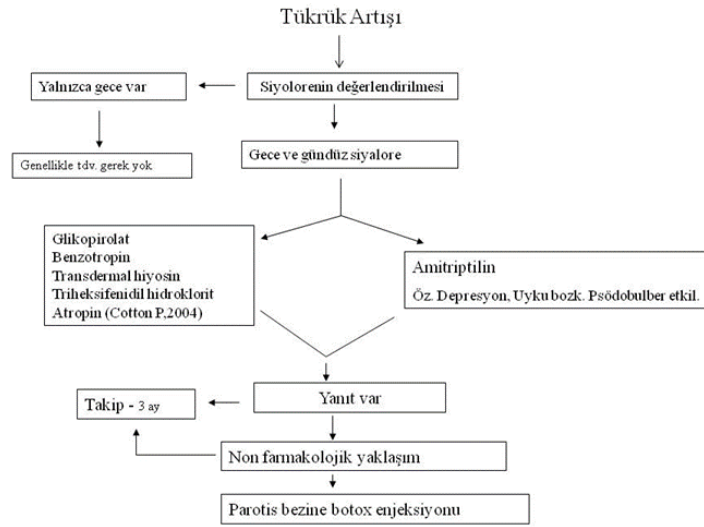
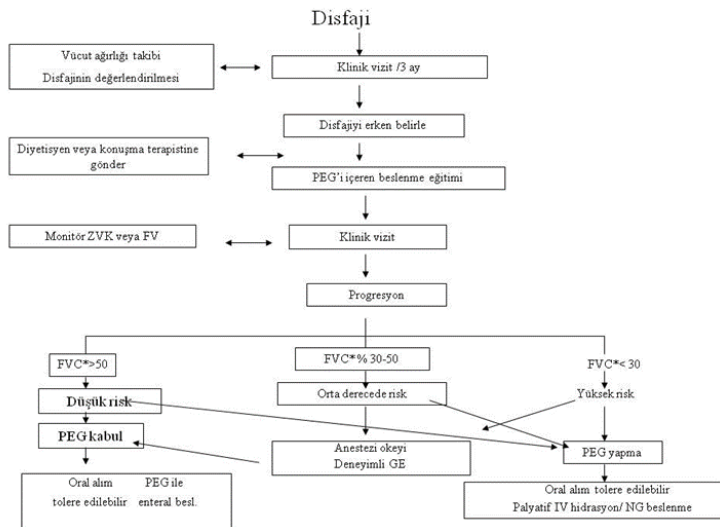
Tablo 7. ALS ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar ve özellikleri²⁴

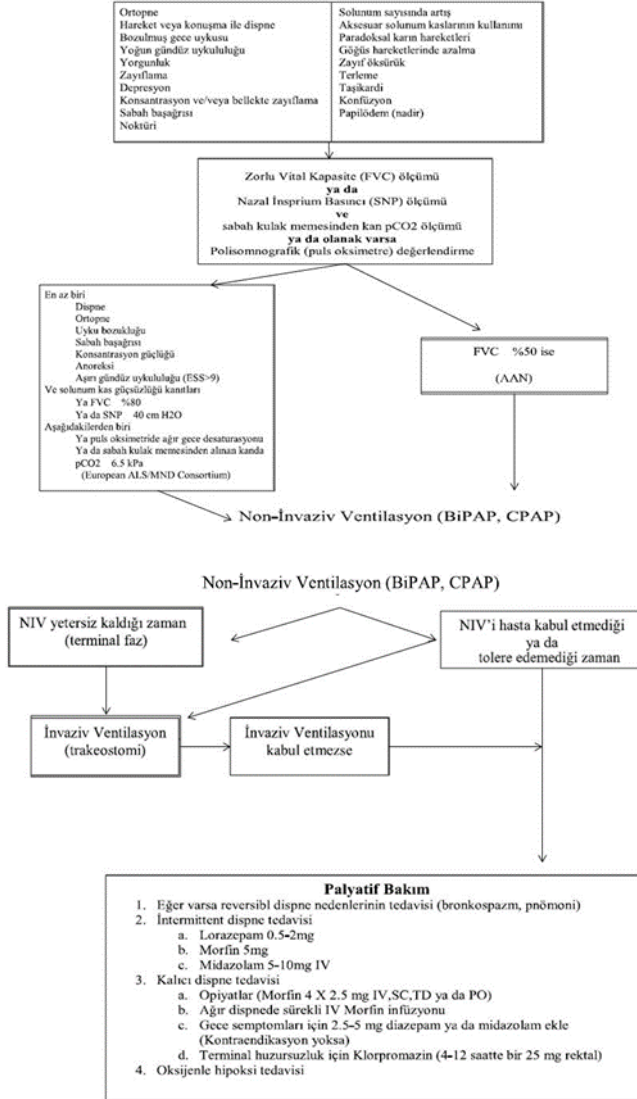
Klinik tablo/sendrom	Bulgular/ayırıcı tanı
Kafa tabanı-Kranioservikal bileşke lezyonları	Bulber tutulum+uzun traktus bulguları (MR ve/veya BT ile ayırıcı tanı yapılır)
Servikal miyelopati	İlerleyici güçsüzlük + asimetrik alt motor nöron bulguları (Radiküler tipte ağrı, bulber tutulum yoktur MR da spinal+ kök basısı bulguları olur-en çok bu tablo ile karışır)
Sirengomyeli	Üst motor nöron + alt motor nöron bulguları (spinal MR'la tanı konur, ALS'den ayrılır)
İnklüzyon cisim miyoziti kaslarının	İlerleyici güçsüzlük + bulber bulgular + solunum tutulumuna bağlı solunum yetmezliği (EMG + kas biyopsisi ile ayırıcı tanı yapılır)
Kramp/fasikülasyon/miyokimi sendromları	Kramplar, bazı durumlarda güçsüzlüğün de eşlik ettiği fasikülasyon ve kasılmalar, Isaac's sendromu (EMG ve voltaj kapılı K+ kanal antikorları ile tanı konur)
Multifokal motor nöropati	Fokal asimetrik başlar, alt motor nöron bulguları (EMG de motor sinirlerde ileti bloğu, IVlg ile tedaviye yanıt verir)
Kennedy Hastalığı (X'e bağlı bulbo-spinal atrofi)	Erkekleri tutar, yavaş ilerleyici bulber + taraf güçsüzlüğü (Aile öyküsü + hafif duysal nöropati+genetik test-CAG tekrar artışı- ile tanı konur)

Tablo 8. Riluzol ve kullanım endikasyonları ²⁹

<p>A. Clas I (Yaşam süresi uzar) Kesin veya olası ALS (World Federation Neurology) Semptomların başlangıç süresi 5 yıldan daha az FVC > % 60 Trekeostomi yok</p>
<p>B. Potansiyel olarak yararlanım Muhtemel veya şüpheli ALS Semptomların başlangıç süresi 5 yıldan daha az FVC < % 60 Trakeostomi var (fakat aspirasyonu önlemek amaçlı-mekanik ventilatör ihtiyacı yok)</p>
<p>C. Yararı yok Ventilasyon için trekeostomi Tedavi edilemeyen başka hastalık veya hastalıklar mevcut Önboynuz hastalıklarının diğer formları</p>

**Şekil 4. Hastalığın gidişi sırasında ortaya çıkan problemler ve yönetimi** ²⁹

Şekil 5. Siyalore yönetimi²⁹Şekil 6. Beslenme yönetimi²⁹



Şekil.7. Solunum yönetimi ²⁹

Spinal Musküler Atrofi

Spinal msküler atrofi (SMA), omurilik ve bulber motor nkleusların ön boynuz hcrelerinin dejenerasyonu ile karakterize bir hastalıktır. İlk kez Werdnig ve Hoffmann (1891) bir birinden bağımsız olarak tarafından tanımlanmıştır. Werdnig hastalığı "nörojenik atrofi" olarak tanımlarken, Hoffmann hastalığının omurilik orijinli olduğunu düşünmüş ve hastalığı "spinal kas atrofisi" olarak adlandırmıştır. Hastalık otozomal resesif, X'e bağılı resesif veya otozomal dominant olarak kalıtılabilir. Kalıtım şekillerinden en sık görüleni otozomal resesif formudur (%95), proksimal SMA olarak adlandırılan bu grup 5q11,2-13,3 de haritalanmış Survival Motor Neuron (SMN) genin üzerindeki delesyonlara bağılı olarak ortaya çıkar. SMN proteininin motor nöronlarda mRNA senteziyle ilgili bir rolü olduğu ve apoptozu önlediği düşünülmektedir³¹. Çocukluk çağının kistik fibrozisten sonra ikinci en sık otozomal resesif olarak kalıtılan hastalığıdır. Hastalığın insidansı her canlı doğumda 1/6,000 - 10,000'dir⁸. Hastalığa neden olan SMN1 mutasyonlarının taşıyıcılık sıklığı 1/50-90 arasındadır⁸. SMN1 mutasyonu taşıyıcı frekansı batı toplumlarında %2-3'dür.

Otozomal resesif formun dört tipi vardır; SMA Tip I (Werdnig-SMA'nın klasik fenotipleri tip I (Werdnig-Hoffman hastalığı), tip II ve tip III (Kugelberg-Welander hastalığı)'tür. Tip IV yetişkin-başlangıçlı SMA olarak bilinir. Bu gruplar basit olarak "Tip I - asla oturmaz; tip II- asla yürümez; tip III - asla koşmaz" şeklinde özetlenebilir. Bu özet hastalardaki klinik çeşitliliği yoksaysa da, hastalığın ciddiyetini sınıflamak açısından kullanışlı bir yoldur¹. Tip IV'de klinik hastalar arasında değişkenlik göstermekle birlikte hastalar ergenlik yıllarında yakınmalar ortaya çıkmadan önce spor bile yapabilirler. Hastalığın görüldüğü yaş ve klinik seyre göre sınıflandırılır (Tablo 9).

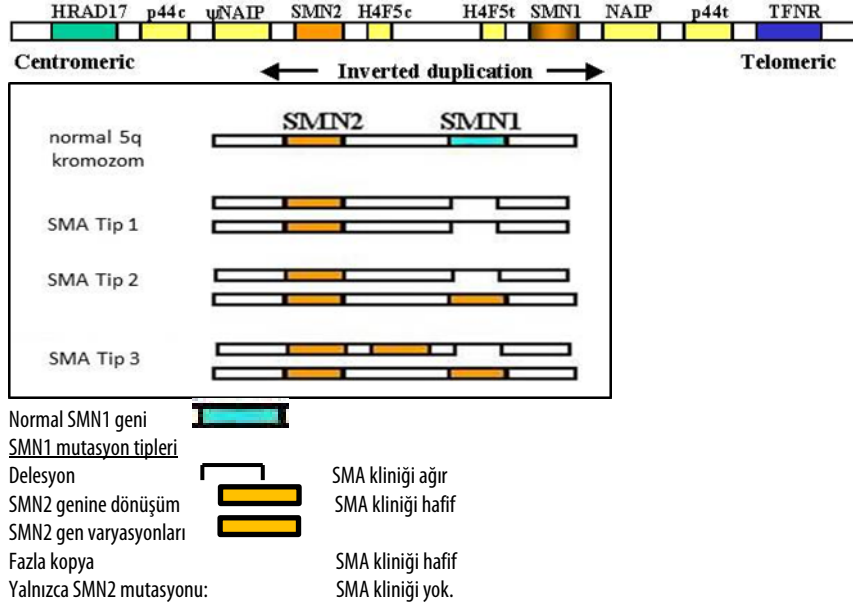
SMA Tip I (Werdnig-Hoffmann hastalığı), en erken görülen ve en ağır seyreden tiptir. Klinik bulgular doğumda ya da ilk altı ay içinde genellikle 3 aydan önce başlar. Bazı hastalarda erken hafta ve aylarda gelişim başamakları normal iken akut başlangıç görülebilir (30). Güçsüzlük proksimal kas gruplarında distal kas gruplarından daha belirgindir. Beslenme problemleri, paradoksal solunum benzeri solunum yetmezliği, hipotoni, dilde fasikülasyonlar görülür. Fasyal ve okulomotor kaslar korunmuştur. Derin tendon refleksleri hipoaktifdir veya alınamaz. Entelektüel fonksiyonlar normaldir. Prognoz solunum yetmezliğine bağılı olup olguların %50'si 7. Ay, %95'i ise 17 ay içinde kaybedilir. Olguların %5'inde kronik gidiş söz konusudur. SMA1 varyantında fasyal güçsüzlük ve oftamopleji görülebilir⁸.

SMA Tip II (Subakut form), 18 aydan önce, genellikle 8 ay civarında başlar. Belirtiler tip I'e benzese de daha hafif ve yavaş gidişlidir. Çoğu hasta erişkin döneme ulaşabilir. SMA Tip III (Kugelberg-Welander hastalığı), 18. aydan sonra başlar. Kramplar ilk semptom olabilir. Güçsüzük proksimal grup kaslarda ve simetrikdir. Hastalığın şiddeti değişken olup bazı hastalar hiç yürüyemez ve bu hastalarda erken dönemde skolyoz görülebilir. Daha geç başlangıçlı olanlarda prognoz iyidir. Vital kapasitenin < %65 olduğu olgularda uyku bozuklukları solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Tremor, derin tendon reflekslerinde azalma ve fasikülasyonlar görülebilir. Bu hastalarda yaşam süresinde kısımla genellikle görülmez⁸.

Tablo 9. SMA'ların sınıflaması¹

Tipi	Başlangıç Yaşı	Yaşam süresi	Diğer Adları	Bulgular
0	Prenatal	<6 ay	SMA-artrogryposis multipleks konjenita tipi	Konjenital hipotoni, güçsüzlük, solunum yetmezlikliği ve eklem kontraktürleri desteksiz nefes alamaz
I	Doğumla - 6 ay	> 2 yıl %32 sağkalım ihtimali	Werdnig-Hoffman hastalığı	Jeneralize hipotoni, güçsüzlük, bulber disfonksiyon ve solunum yetmezliği desteksiz oturamaz
II	6 - 12 ay	%70 oranında yetişkinliğe kadar yaşama	SMA, Dubowitz tipi	Ekstremitelerde progresif güçsüzlük, solunum yetmezliği, skolyoz, çocuklukta eklem kontraktürleri kendi başına oturabilir
IIIa	>12 ay	Normal	Kugelberg-Welander hastalığı	Çocuklukta başlayan proksimal kas güçsüzlüğü
IIIb	3 yıl sonra			Kendi başına yürüyebilir, ama tip IIIa hastaları %50'si 12 yaşına kadar kendi başına hareket yeteneğini kaybederler
IV	Yetişkinlik	Normal		Yetişkin başlangıçlı proksimal kas güçsüzlüğü Kendi başına yürüyebilir.

Tip IV, juvenil veya yetişkin çağda başlar. Güçsüzlük proksimalde hâkim olup dağınık tutulum (psoas, quadriceps > Hamstrings, triceps) gösterir, simetrik veya asimetrik olabilir. Derin tendon reflekslerinde azalma ve fasikülasyonlar görülebilir. Hastalar hastalığın ileri dönemlerinde dahi genellikle ambulator, yaşam süresi normaldir.

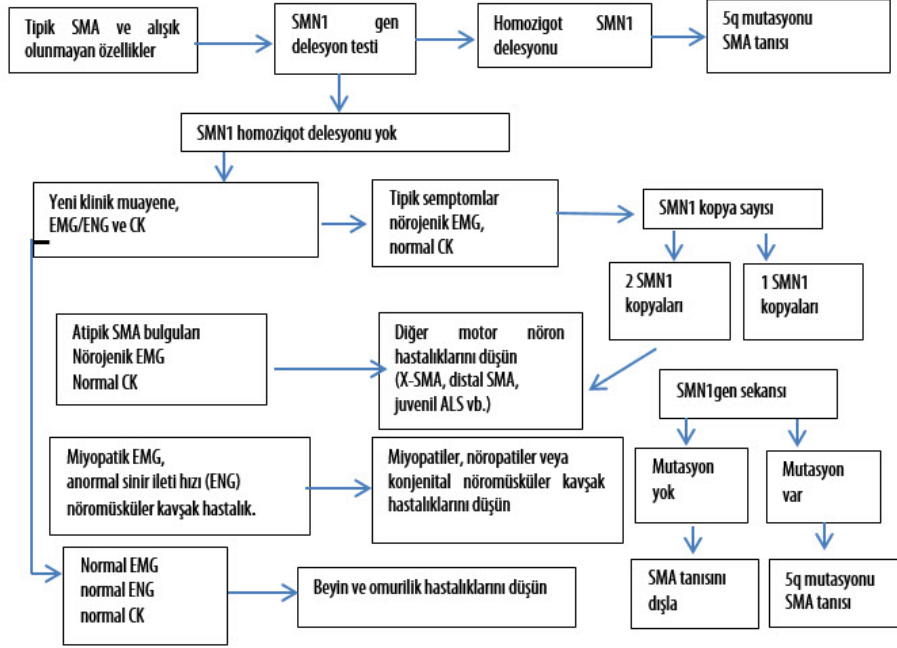


Şekil 8. SMA genetiği

SMN geninin telomerik (SMN1) ve sentromerik (SMN2) olarak iki kopyası bulunmaktadır. SMA, SMN genindeki SMN1 (telomerik) ve SMN2 (sentromerik) olarak adlandırılan bu iki kopyada oluşan çeşitli mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar³². Tüm olguların %93-98'inde SMN1 mutasyonu görülür. SMN, nükleer yapının içinde olan bir proteini kodlar ve RNA bağlanma proteini ile etkileşime girer. 38 kDa'lık SMN proteini telomerik ve sentromerik SMN genlerinden eksprese olur ve sitoplazma ve nükleusta bulunur.

Gen ürünleri mRNA işlenmesinde gerekli proteinler olan küçük nükleer ribonükleazların sentezinde rol alırlar. Tüm vücutta; beyin, böbrek ve karaciğerde yüksek seviyede, iskelet ve kalp kasında orta seviyede, fibroblast ve lenfositlerde düşük seviyede eksprese olurlar. Ancak en önemli etkileri motor nöronlar üzerindedir. SMN2, SMN1'den sadece birkaç nükleotid dizisi ile farklıdır. Bu farklılık nedeniyle SMN2'den fonksiyonel olamayan kararsız protein

sentezlenir. Bu nedenle SMN1 geni sağlam, SMN2 mutasyonlu ise hastalık tablosu daha hafif, SMN1 mutasyonlu ancak SMN2 kopya sayısı fazla ise hastalık orta derecede şiddetli, SMN1 mutasyonlu ve SMN2 kopya sayısı az ise hastalık ciddi olarak ortaya çıkar (Şekil 8). SMN1 mutasyonu saptanan SMA'lı hastaların her üç tipinde, 5q13'deki SMN1 geninde delesyon ve küçük intragenik mutasyonlar vardır. Saptanan hastalıklı allellerin % 98'i ekzon 7 delesyonlarıdır ve %2'si de küçük intragenik mutasyonlardır^{8,32}.



Şekil 9. SMA tanı algoritması³³

Tanı

Genetik testler ile SMN1 genindeki delesyonları göstermek tanıda yardımcı olabilir. SMA şüphesi olan normal SMN1 genli hastalarda, klinik tanı elektromiyografi ve sinir iletim çalışmasıyla desteklenir ve kas biyopsisiyle doğrulanır. Yine de SMN1 geninde delesyon olmaması tanıda ciddi şüphe doğrurur. Böyle bir sonuçta diğer laboratuvar verileri göz önünde bulundurulmalıdır. EMG'de denervasyon potansiyelleri (fibrilasyonlar ve pozitif keskin

dalgalar) ve fasikülasyonlar görülür. Motor birimin aksiyon potansiyellerinin süresi ve amplitüdü artmıştır ve çoğu polifaziktir. Sinir iletim hızı normal veya hafif azalmıştır, ve duyu sinir aksiyon potansiyelleri normaldir. Serum kreatin kinaz konsantrasyonları tipik olarak normal veya hafif artmıştır (Şekil 9).

Tedavi

SMA'nın tedavisi destek tedavisidir, beslenme ve solunum desteği gerektiğinde sağlanmalıdır ve kas güçsüzlüğünün komplikasyonları önlenmeli veya tedavi edilmelidir. Fizik tedavi yararlı olabilir. Progresif skolyoz gelişimini önlemek için spinal protez kullanılabilir, fakat bu tip 1 ve 2 hastalarında ekspiratuvar tidal volümü azaltır, bu nedenle dikkat edilmelidir.

Solunum kası güçsüzlüğü sıklıkla alt solunum yolu sekresyonlarının temizlenmesinde zorluklara ve uyurken hipoventilasyona sebep olur³⁴. Hastalıkla ilgili deneysel çalışmalar mevcuttur. Bunlar hidroksi-üre, valproate (250-500 mg), fenilbutirat gibi histon deasetilaz inhibitörleri ki bunlar SMN2 ekspresyonunu artırır. Gelecekte SMN seviyesini artıran tedavi tedavilerin kullanılması gündemdedir³⁵.

Bulbo-Spinal Musküler Atrofi (Kennedy Hastalığı)

Bulbo-spinal musküler atrofi ya da Kennedy hastalığı, yetişkin başlangıçlı hereditör X'e bağlı bir motor nöron hastalığıdır. Hastalık ilk kez Dr. William Kennedy (1968) tarafından tanımlanmıştır. Erkekler her zaman etkilenir, kadın taşıyıcılarda semptomlar kendini daha az ciddi şekilde gösterebilir. Spinal bulber musküler atrofi birçok hastada kendini 4-7. dekadlar arasında gösterir. Hastalığa X kromozomu androjen reseptör geni üzerinde stabil olmayan bir trinükleotid CAG tekrarı sebep olmaktadır. Tekrar sayısı 40'ın üstündeki hastalar etkilenir. Etkilenen protein ürünü olan androjen reseptörü motor nöronların dejenerasyonuna yol açabilir. Ek olarak, androjen insensitivitesi sebebiyle oluşan endokrinolojik değişiklikler jinekomastiye, düşük sperm sayısına, empotansa veya infertiliteye yol açabilir.

Nörolojik semptomlar tipik olarak ortalama 27-43 (14-75 yaş) yaşlarında başlar. Nörolojik semptomlar çocukluk ve adolesans döneminde genellikle başlamaz. Adolesan döneminde kramp ve kas ağrıları, jeneralize yorgunluk, jinekomasti (asimetrik olabilir) görülür. Güçsüzlük erken dönemde genellikle görülemez belki distal güçsüzlük olabilir⁸. Otuz yaşlarında nörolojik bulgular başlar. Güçsüzlük proksimal kas gruplarında hakim olup alt ekstremitede üst ekstremiteden belirgindir, simetrik veya asimetrik (%70 dominant elde hakim) olabilir ve

kramplar görülebilir. Güçsüzlüğe bağlı yürüme güçlüğü ve düşmeye eğilim ortaya çıkar. Semptomların başlangıcından 1-2 dekad sonra merdiven çıkma güçlüğü başlar. Fasiyal güçsüzlük yanı sıra dilde güçsüzlük, atrofi ve fasikülasyon görülür. Zamanla proksimal ve distal kaslarda atrofi gelişir. Hastaların 1/3'ü semptomların başlangıcından 20 yıl sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Pek çok hastada kas krampları yanı sıra ellerde postural ve aksiyon tremoru görülür. DTR'ler azalmıştır. Hastaların çoğunda bulber kaslar etkilenir, konuşma ve yutma güçlüğü gelişir. Klinik tablonun ağır olduğu hastalarda bulber ve solunum kasların güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği ve aspirasyon pnömonisi riski doğar. Bu komplikasyon hayatı tehdit eden problemlerden biri olmakla birlikte Kennedy hastalığı olan bireylerin küçük bir grubu için geçerlidir³⁵. Bu nedenle hastaların çoğu normal bir yaşam sürerler. Atsuda ve arkadaşları 223 Kennedy hastasından olgudan oluşan serilerinde 15 hastanın ortalama 65 yaşında öldüğünü bildirmişlerdir. Duyusal sistemde subklinik değişiklikler mevcut olup vibrasyon duyusu alt ekstremitelerde belirgin olmak üzere dört ekstremitede azalmıştır. Elektronörografide (ENG) duysal sinir aksiyon potansiyelleri düşüktür. Üst motor nöron bulguları yoktur. Androjen duyarsızlığına bağlı jinekomasti (%50-70), oligospermiye bağlı azalmış infertilite, testiküler atrofi, erektil disfonksiyon yanı sıra olguların %33'ünde inguinal herni görülür. Ayrıca spinal bulber musküler atrofide endokrin sistem etkilenir ve hastalarda büyük olasılıkla diyabetes mellitus ve nadiren hipofizyal mikroadenom gelişir.

Hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkan bir varyantı vardır. Varyantta CAG tekrarı 68 olup hastalık 18 yaş civarında başlar. Burada klinik tablo yorgunluk, yüz, dil, proksimal kas grupları ve ayak parmaklarında güçsüzlük, fasikülasyonlar, kramplar, tremor, dizestezi, tüm modalitelerin etkilendiği duyu kaybı ve jinekomasti ile karakterizedir. Laboratuvarda otonomik etkilenmeye bağlı terleme azlığı ve postural taşikardi görülebilir. Cilt biyopsisinde aksonlar normaldir. Heterozigot kadınlarda yaşamın geç dönemlerinde silik bulgular görülür. Kramplar (%58), fasikülasyonlar (%20), dilde atrofi ve fasikülasyonlar ki 7-8. dekadlarda hastaların %20'sinde görülür. EMG'de hastaların yaklaşık %57'sinde kronik denervasyon görülür⁸.

Bulbo-spinal musküler atrofiden şüphelenilen hastalarda değerlendirme laboratuvar, EMG ve genetik testi içermektedir. Kreatin kinaz(CK) seviyeleri yüksektir, bazen hastalığın erken döneminde yükselebilir. Serum östrodiol ve gonadotropin düzeyleri artmıştır, tip II Tip IV hipolipoproteinem, ve hipobetalipoproteinemi görülebilir⁸. Sinir iletim çalışmaları hem motor

hem duyu sinir iletim anomalilerini gösterecektir (hasta muayenesinde minimal duyu bulguları olmasına rağmen). EMG akut ve kronik denervasyon gösterecektir. Genetik testler X kromozomundaki CAG genişlemesini değerlendirme amacıyla yapılır, bu doğrulayıcıdır. Hastalığın genetik temelini anlamamıza rağmen, henüz bilinen bir tedavisi yoktur. Testosteron denemeleri başarısız olmuştur¹.

Bulbo-spinal musküler atrofi'nin ALS ile birçok ortak özelliği vardır fakat spinal bulber musküler atrofideki klinik progresyon yıllar alır ve daha az disabiliteye neden olur. Anamnezde X-bağlı alt motor nöron hastalığı olan aile bireylerinin varlığı önemlidir. Klinik olarak, spinal bulber musküler atrofide, dil ve perioral fasikülasyonlar daha erken dönemde ortaya çıkar ve daha belirgindir, ama disfaji ALS'ye oranla daha az ciddidir. Jinekomasti sadece spinal bulber musküler atrofide görülür ve ALS'de görülmez. Trinükleotid tekrarı için genetik test doğrulayıcıdır¹.

Jinekomastinin Eşlik Ettiği Bulbo-Spinal Musküler Atrofi (Otozomal Dominant)

Hastalık 2-3. Dekada nazal konuşma, postural tremor ile başlar ve otozomal dominant olarak kalıtılır. Dilde atrofi ve fasikülasyon, ekstremitelerde hafif asimetri gösteren güçsüzlük (ki güçsüzlük proksimal kas grupları ve tibialis anteriorda belirgindir), fasikülasyonlar gibi alt motor nöron bulguları görülür. DTR'ler alınamaz. Duyu ve otonomik fonksiyonlar normaldir. Yukarı bakış kısıtlılığı yanı sıra göz konverjans (%59) yapamaz. Jinekomasti dışında androjen duyarsızlığın diğer bulguları görülmez^{8,38}. Laboratuvar; serum CK düzeyi hafif artmıştır. EMG'de akut ve kronik denervasyonlar görülür. Motor uyarılmış potansiyel çalışmalarında santral iletim zamanı uzamıştır^{8,38}.

Monomelik Amiyotrofi (Benign Fokal Amiyotrofi)

Monomelik amiyotrofi, isminden anlaşılacağı üzere, motor nöronların diğer bölgelere yayılmayan fokal kaybıdır. Bu sendromun benign fokal amiyotrofi, juvenil segmental musküler atrofi ve Hirayama hastalığı gibi diğer isimleri de vardır. Hirayama hastalığı çok ender olup, nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genelde kabul gören hipotez fleksiyonun indüklediği servikal myelopatidir. Bu hipotez Hirayama hastalarının ön boynuz hücrelerinde bulunan non-spesifik iskemik lezyonlarla desteklenmiştir. İlk olarak Kikuchi ve ark. altta yatan mekanizmanın, duramater ile vertebral kolonun büyümesindeki orantısızlık olduğunu öne

sürmüşlerdir³⁹. Bu veriler ışığında olaydan alt servikal bölgede duramaterin posterior duvarının yeterli elastikiyette olmaması, gergin dura kısmının fleksiyon hareketi sırasında anteriora yer değiştirmesi ve bu sırada omurilik üzerinde dinamik kompresyon ve iskemik değişiklikler oluşturması sorumlu tutulmuştur.

Tipik olarak başlangıç gençlik yıllarındadır; nörolojik semptomlar birkaç yıl içinde (1-4 yıl) yavaş progrese olup daha sonra stabil seyredir. Erkekler daha sık (E/K: 10/1) etkilenir. Genellikle sporadik olarak ortaya çıkar. Bazen ailesel olabilir, otozomal dominant yada otozomal resesif olarak kalıtılabilir⁴⁰. Hindistan'ın doğusu, Tayvan, Japonya, Sri Lanka, Endonezya, Kore, Hong Kong, Malezya gibi bazı jeografik bölgelerde daha sık görülür⁴¹. Anamnezde nörolojik bulgular başlamadan önce ağır fiziksel aktivite öyküsü olabilir.

Hastalık genellikle 13-25 (ortalama 19.5 yaş) yaşlarında başlar. Hindistan'da 40 yaşın üzerinde olgular bildirilmiştir. Güçsüzlük asimetrik genellikle bir ekstremitede belirgin olmakla birlikte diğer kolda da subklinik tutulum söz konusudur. Güçsüzlük distal kas gruplarında hakim (%97) olup daha sıklıkla proksimal kas gruplarında (%3-10) da görülebilir. Güçsüzlük C8-T1 ± C7'den innerve olan el ve ön kol kaslarında belirgindir. Hastalık taraf tutulumu gösterir ve sağ kol sol koldan 1-3 kat daha sık etkilenir. Ön kolda distal ve ulnar bölgede atrofi gelişirken brakioradial kas sağlam kalır. Atrofinin sınırı avuçta ve önkolun dorsal yüzünde oblik olarak dirseğin radial bölgesine doğru gider ki bu oblik amyotrofi olarak adlandırılır. Parmaklarda ve bilekte gelişen güçsüzlük hem fleksör hem ekstansör kasları etkiler. Genellikle parmakların ekstansör ve bileğin fleksörlerinde tutulma daha belirgindir. Yüz, boyun, göğüs ve bacaklarda atrofi yoktur. İstirahat döneminde ellerde herhangi bir istemsiz hareket görülmez fakat parmakların hafifçe oynatılması (ekstansiyona getirilmesi) durumunda düzensiz (irregüler) tremor veya minipolimioklonuslar (%80) görülür. Hastaların 4/5'inde soğuk perezisi olarak tanımlanan soğukta güçsüzlük artışı ve kaslarda sertleşme söz konusudur. Etkilenen tarafta fasikülasyonlar görülebilir. Bazen semptomatik olmayabilir. Duyu kaybı hafiftir veya yoktur. Subjektif uyuşma (%29), ağrı duyusu kaybı (C8-T1), kramp ve spazmlar (%30) yanı sıra boyun ağrısı görülebilir. Bazı olgularda hiperhidrozis ve sempatik deri yanıtlarında anormallikler (%18) saptanmıştır. DTR'ler genellikle normal veya azalmıştır, bazen canlı olabilir.

Monomelik amyotrofi olgularının çoğunda sinir iletim çalışmaları normaldir 4. Bununla beraber ileti hızında yavaşlama ve BKAP amplitüdlerinde düşüklük olan atipik olgular da bildirilmektedir. Hamano ve ark. etkilenen ekstremitede ileti hızı ve BKAP amplitüdlerinde

düşüklük olduğunu bildirmişlerdir⁴². İğne EMG'sinde C8-T1'de belirgin, C7'de kısmi tutulumun gözleendiği buna karşın C5-6'nın korunduğu ön boynuz hücre tutulumunu telkin eden tipik nörojenik bulgular görülür. Asemptomatik ekstremitelerde de yaklaşık %10 oranında ön boynuz etkilenimine ait elektrofizyolojik örnekler gözlenebilir.

Hirayama hastalığı için spesifik bir test yoktur, bu nedenle hastalığın başlangıcında erken ALS'den ayırmak zordur. Fleksiyon/ekstansiyon MR incelemesi servikal bölgede anterior kord dislokasyonunu ve atrofiyi gösterebilir. Zamanla monomelik amyotrofi ilerlemesi durur ve üst motor nöron özellikleri görülmez. İletim bloğu varlığı monomelik amyotrofidan çok Multifokal motor nöropatiyi telkin eder¹.

Hirayamalı hastalarda, servikal grafilere lordozda düzleşme veya skolyoz dışında spesifik bulgu izlenmez. Boyun fleksiyonda iken yapılan miyelografi posterior dural duvarın öne doğru olan yer değiştirdiğini gösterebilir, fakat bu tetkiki yapmak zordur. Çünkü boyun fleksiyonda iken kontrast maddeyi servikal subaraknoid alanda tutmak kolay değildir. Hastalığın radyolojik tanısında MR önemli olup MR incelemesinde lokalize C6-7'de belirgin asimmetrik olabilen alt servikal kord atrofi (%30-40), asimmetrik kord düzleşmesi, alt servikal kordda parankimal sinyal değişiklikleri, anormal servikal kurvatur, posterior dural kese ve altındaki lamina arasındaki bağlantının kaybolması, servikal dural kanalın posterior duvarının anteriora doğru şifti, posterior epidural alanda genişleme, alt servikal ve torasik bölgede kontrast tutan epidural komponent ve dilate epidural venöz pleksusu düşündüren belirgin epidural alanda akıma bağlı sinyal kayıpları görülebilir. Yine sıklıkla asimmetrik/simmetrik alt servikal kord atrofi, fleksiyon çalışmalarında posterior epidural venöz pleksusta belirginleşme ve kontrast tutulumu, posterior duvarın anteriora doğru şifti görülebilir. Özellikle nötral pozisyonda posterior dural kese ve altındaki lamina arasındaki bağlantının kaybı, fleksiyon çalışmalarında servikal dural kanalın posterior duvarının anteriora doğru şifti ve kontrast tutan epidural komponent ile dilate epidural venöz pleksusu düşündüren alanlar yüksek oranda Hirayama Hastalığını düşündürür⁴³.

Poliomyelit

Poliomyelit ekstremitelerde gevşek felçlere yol açan, motor nöronun poliovirus ilişkili viral hastalığıdır. Poliovirus enterovirus ailesindedir ve oral-fekal yolla bulaşan bir RNA virusudur. Bu virusta güçlü, trofik bir omurilik seçiciliği vardır, özellikle de ön boynuz hücrelerini tutar⁴⁴. Virus, vücuda oral yolla girer. Çoğunluğu midede harap olur ve hiçbir enfeksiyon yapmadan

bağırsaklardan atılır. Bu virüsü alanların %4-8'in de virüs kana karışarak viremi meydana gelir. Viremili hastaların %1-2'sinde virüsler kan beyin bariyerini geçerek beyin, beyinsapı ve omurilikteki hemen hemen tüm motor nöron hücrelerini tutarlar. Enfekte olan motor nöron hücreleri sağlam kalır yada ölür. Poliomyelitte kas tutulumu hafif güçsüzlükten ventilasyon ihtiyacına kadar oldukça geniş bir yelpaze gösterir. Alt motor nöron tipi asimetrik flask güçsüzlük, atrofi ve DTR kaybı ortaya çıkar. Duyu etkilenmez. Etkilenmeyen veya iyileşen motor nöronlar terminal aksonlarından dallar verirler ve bu dallar denerve olmuş kas liflerini yeniden innerve ederler. Yani tek bir nöron normalde innerve ettiği kas lifinden daha fazlasını innerve etmek durumundadır⁴⁵.

Böylece akut poliomyelit iyileştiği zaman EMG olarak motor birimin büyüklüğü de artmış olur, buna 'dev motor ünit' denir. Ortaya çıkan nörofizyolojik kompensasyon o kadar etkilidir ki, motor nöronların %50'si kaybolda dahi kas klinik olarak normal gücünü kaybetmez. Bu parolitik olmayan veya silik hastalık bulguları olan birey daha sonraki dönemlerde PPS açısından risk altında olacak kadar SSS'de poliovirusu bulundurabileceği anlamına gelir^{45,46}.

Postpolio Sendromu

Dalakas ve arkadaşları "Post Polio Sendromu"nu (PPS) akut parolitik polio atağından 25-30 yıl sonra ortaya çıkan herhangi bir nedenle ilişkili olmayan iskelet kasları veya bulber kaslarda yeni kas güçsüzlüğü ve yorgunluğunun gelişmesi olarak tanımlamışlardır⁴⁷. Parolitik poliolu hastaların %25-75'inde PPS görülür. PPS'unun önceleri yalnızca parolitik polio olan bireylerde olabileceği düşünülürken, elde edilen gözlemler hastalığın parolitik olmayan kişilerde de gelişebileceğini göstermiştir. Halstead ve arkadaşları dört olgudan oluşan serilerinde hastalarında belirgin parolitik polio bulunmamasına rağmen PPS geliştiğini rapor etmişlerdir. Hatta parolitik olmayan hastalarda klinik tablonun daha ağır seyrettiği, bununda PSS ortaya çıkmadığı dönemde asemptomatik olan bu kişilerin sağlıklı insanlar gibi zorlu aktiviteleri bile yapmaları ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir⁴⁶.

Motor nöron dejenerasyonun bu hastalarda 30-40 yıl sonra neden yeniden başladığı bilinmemektedir. Akut atakta oluşan nöronal dejenerasyonu kompanse eden çok geniş aksonal filizlenmenin yetersiz kalmasıdır. Kas iskelet sisteminin aşırı veya hiç kullanılmaması, kişinin yıllar içinde gerçekleştirdiği fiziksel aktivite, kilo, yaş gibi pek çok neden bu sürece katkı sunmaktadır. İmmun sistem fonksiyon bozukluğu ve enfeksiyonun reaktivasyonu olaydan sorumlu olabileceği ileri sürülen diğer nedenlerdir.

PPS, kas güçsüzlüğü ve atrofi, kas ve eklem ağrıları, yorgunluk, solunum ve yutma güçlüğü ile karakterizedir. Konuşma, yutma ve solunum güçlüğü, soğuğa karşı intolerans ve uyku bozuklukları görülebilir.

Ayırıcı tanıda ALS, multiple skleroz, myastenia gravis, miyopatiler, periferik nöropatiler, Parkinson hastalığı, spinal stenoz, erişkin tip SMA gözönünde bulundurulmalıdır. EMG en güvenilir tanı yöntemi olup polio sekeline görülen EMG bulgularından farklılık göstermez. Tedavi sınırlı olup yorgunluk için modafenil, amantadin, antikolinerjikler ve dopaminerjikler kullanılabilir. İntravenöz immunglobulinin seçilmiş olgularda ağrı ve yorulupunu azalttığı, fiziksel aktivite üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren çalışmalar vardır⁴⁸.

Batı Nil Virusu

Batı nil virusu Flavivirus ailesinden enfeksiyöz bir virustur, bir sivrisinek vektörü tarafından taşınır. Bu virüsle enfekte olan hasta ateş, titreme ve solunumsal semptomlarla kendini sınırlayan bir viral hastalık geçirir. Fakat bu hastalık motor nöronu seçen nörotrofik özellikler göstermektedir. Batı nil virusuyla enfekte olan hastaların az bir kısmında (%5 civarı) motor nöron tutulumu söz konusudur. Bu hastalarda akut, bölgesel, flask paralizi gelişir; bazen buna duyu tutulumu da eşlik eder. Virus aynı zamanda serebrumu da enfekte ederek ensefalopatiye neden olabilir. EMG 3-4 haftaya kadar denervasyon değişikliklerini göstermez. Tedavi destek tedavisi olup hastalar yoğun bakımda izlenerek, elektrolit ve ateş yönetimi yapılmalıdır¹.

Sonuç

Ön boynuz motor nöronlarının hastalıklarında ortak olarak lezyon seviyesinde gevşek parezi veya paralizi, kısmi veya tam refleks kayıpları ve kaslarda atrofi ortaya çıkar. Bu hastalıklar duyu kaybına sebep olmazlar, ama ölümcül seyredebilirler, tedavileri çoğunlukla destek tedavisidir, semptomatik tedaviler yaşam kalitesini artırmak için uygulanabilir.

Kaynaklar

1. Tiryaki E, Horak AH. ALS and other motor neuron diseases. Continuum (Minneapolis) 2014;20:1185–1207.
2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Global health: polio. <http://www.cdc.gov/polio> (accessed Dec 2015).
3. Merriam Webster Dictionary. <http://www.merriam-webster.com/concise-images/72233.htm>. (accessed Dec 2015)

4. Rowland LP. Diverse forms of motor neuron disease. *Adv Neurol.* 1982;36:1-13.
5. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N : Amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1985;232:295-300.
6. Gajdusek DC: Foci of motor neuron disease in high incidence populations of East Asia and the Western Pacific. *Adv Neurol.* 1982;36:363-93.
7. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA), University of Washington, Seattle, 1993-2016.
8. Neuromuscular Home Page. Washington University Neuromuscular Disease Center. <http://neuromuscular.wustl.edu/> (accessed Dec 2015).
9. Giordana MT, Ferrero P, Grifoni S, Pellerino A, Naldi A, Montuschi A. Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Neurol Sci.* 2011;32:9Y16.
10. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377:942-55.
11. Ticozzi N, Tiloca C, Morelli C, Colombrita C, Poletti B, Doretti A et al. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Ital Biol.* 2011;149:65-82.
12. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993;362:59-62.
13. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006;314:130Y133.
14. Warraich ST, Yang S, Nicholson GA, Blair IP. TDP-43: a DNA and RNA binding protein with roles in neurodegenerative diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42:1606-9.
15. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2009;323:1205-8.
16. Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science.* 2009;323:1208-11.
17. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011;72:257-68.
18. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011;72:245-56.
19. Ludolph AC, Knirsch U. Problems and pitfalls in the diagnosis of ALS. *J Neurol Sci.* 1999;165:14-20.

20. Chio A. Risk factors in the early diagnosis of ALS: European epidemiological studies. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1:13-8.
21. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124:96-107.
22. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases.. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000;1:293-9.
23. Parman Y, Özdemir C. Amyotrofik lateral skleroz. In *Nöroloji e-Ders Kitabı, 2. baskı* (Eds AE Öge, B Baykan). İstanbul, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 2011.
24. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2012;69:1410-6.
25. Foerster BR, Welsh RC, Feldman EL. 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:513-24.
26. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001447.
27. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:585-91.
28. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet.* 1996;347:1425-31.
29. Türk Nöroloji Derneği. *Nöromusküler Hastalıklar Tanı Algoritmaları.* Ankara, Türk Nöroloji Derneği, 2001.
30. Ravid S, Topper L, Eviatar L. Acute onset of infantile spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol.* 2001;24:371-2.
31. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB et al. Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCr). *Neurology.* 2012;79:1889-97.
32. Bora E. Spinal muskuler atrofi olgularda Survival Motor Neuron Gen 1 (SMN1) delesyon sıklığı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2007;21: 71-74.
33. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71.
34. Mulcahy PJ, Iremonger K, Karyka E, Herranz-Martín S, Shum KT, Tam JK et al. Gene therapy: a promising approach to treating spinal muscular atrophy. *Hum Gene Ther.* 2014;25:575-86.

35. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157-67.
36. La Spada A. Spinal and bulbar muscular atrophy. 1999 Feb 26 [Updated 2014 Jul 3]. In *GeneReviews*® [Internet] (Eds RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger). Seattle (WA), University of Washington, Seattle; 1993-2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1333/> (accessed Dec 2015)
37. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain*. 2006;129:1446–55.
38. Ikezoe K, Yoshimura T, Taniwaki T, Matsuura E, Furuya H, Yamada T et al. Autosomal dominant familial spinal and bulbar muscular atrophy with gynecomastia. *Neurology*. 1999;10;53:2187-9.
39. Kikuchi S, Tashiro K, Kitagawa M, Iwasaki Y, Abe H. A mechanism of juvenile muscular atrophy localized in the hand and forearm (Hirayama's disease)--flexion myelopathy with tight dural canal in flexion. *Rinsho Shinkeigaku*. 1987;27:412-9.
40. Andreadou E, Christodoulou K, Manta P, Karandreas N, Loukaidis P, Sfagos C et al. Familial asymmetric distal upper limb amyotrophy (Hirayama disease): report of a Greek family. *Neurologist*. 2009;15:156-60.
41. Saha SP, Das SK, Gangopadhyay PK, Roy TN, Maiti B. Pattern of motor neurone disease in eastern India. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:14-21.
42. Hamano T, Mutoh T, Hirayama M, Ito K, Kimura M, Aita T et al. MRI findings of benign monomelic amyotrophy of lower limb. *J Neurol Sci*. 1999;165:184-7.
43. Yüksel M, Kalemci O, Yüksel KZ, Ergüden C, Yücesoy K. Hirayama hastalığı ve tanıda manyetik rezonans görüntülemenin önemi. *Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi*. 2009;2:191-5.
44. Cho TA, Vaitkevicius H. Infectious myelopathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:1351-73.
45. Eser F, Akbulut L, Bodur H. Postpolio Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008;28:227-30.
46. Halstead LS, Silver JK Nonparalytic polio and postpolio syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2000;79:13-8.
47. Dalakas MC. The post-polio syndrome as an evolved clinical entity: definition and clinical description. *Ann NY Acad Sci*. 1995;753:68-80.
48. Östlund G, Broman L, Werhagen L, Borg K. Immunoglobulin treatment in post-polio syndrome: Identification of responders and non-responders. *J Rehabil Med*. 2015;47:727-33.

Correspondence Address / Yazıřma Adresi

Prof. Dr. Filiz Koç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
e-mail: koc.filiz@gmail.com

Geliř tarihi/ Received: 29.10.2015

Kabul tarihi/ Accepted: 28.12.2015