

Çocukluk Çağı Distonileri

Yard. Doç. Dr. Ahmet Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

Doç. Dr. Hatice Karasoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

Uzm. Dr. Figen Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Özgül Ekmekçi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

Prof. Dr. Ayfer Ülkü

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

İletişim:

Uzm. Dr. Figen Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 35100, Bornova, İZMİR.

Tel No: 0232 3880980

Fax No: 0232 3880980

Çocukluk Çağı Distonileri

ÖZET Bu çalışmada, distonili 54 çocuk değerlendirildi. Distoni hem altta yatan hastalığın bir semptomu, hem de spesifik bir hastalık antitesi olabilir. Nedenlerine göre distoniler primer ve sekonder distoni olmak üzere 2 ana grupta toplanır. Olgularımızda etioloji şu şekildeydi: Primer torsiyon distonisi (3 hasta), dopa yanıtı distoni (4 hasta), paroksizmal distoni (5 hasta), Wilson hastalığı (9 hasta), distonik serebral felç (13 hasta), meningoensefalit

(3 hasta), metakromatik lökodistrofi (3 hasta), Leigh hastalığı (2 hasta), etiyojisi bilinmeyen (3 hasta), manyetik rezonans görüntüleme de fokal lezyonu olan (3 hasta), edinsel demyelinizan ensefalomyelit (1 hasta), fenitoin entoksikasyonu (2 hasta), nöroleptik kullanımı (3 hasta). Distonili pek çok hastada tedavi semptomatik olmasına rağmen, dopa yanıtı distoni veya Wilson hastalığı olan küçük bir grup hastada spesifik tedavi uygulanır.

Anahtar sözcükler: çocukluk, distoni, etioloji

Childhood Dystonia

ABSTRACT We studied 54 children with dystonia. Dystonia may be either a symptom of an underlying disorder or a specific disease entity. Dystonia is classified according to etiology: 1) Primary (idiopathic) dystonia, 2) Secondary dystonia. In our series, there were 12 patients in the idiopathic group (3 patients with primary dystonia, 4 patients with dopa responsive dystonia, 5 patients with paroxysmal dystonia) and 42 patients in the secondary group (9 patients with Wilson's disease,

13 patients with dystonic CP, 3 patients with meningoencephalitis, 3 patients with metachromatic leukodystrophy, 2 patients with Leigh disease, 3 patients with unknown etiology, 3 patients with focal lesions on MRG, 1 patient with acquired demyelinating encephalomyelitis, 2 patients with fenitoin intoxication, 3 patients with neuroleptic usage) Although therapy for most people with dystonia is symptomatic, for a small minority of patients with dopa-responsive dystonia (DRD) or Wilson's disease specific therapy is available.

Key words: childhood, dystonia, etiology

GİRİŞ

Distoni; agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmasıyla oluşan, vücutta bükülme hareketleri veya anormal postürlere neden olabilen, istemsiz, sürekli ve sıklıkla ardışık hareket bozukluğudur. Distoniler başlangıç yaşına göre sınıflandırıldıklarında çocukluk çağı distonilerinin genellikle jeneralize oldukları, erişkin başlangıçlıların ise fokal veya segmental kalma eğilimi gösterdikleri bilinmektedir (Tablo 1). Erken başlangıç yaşı distoninin jeneralize olma eğilimini artırmaktadır.^{1,3,21}

Distoni, çocukluk yaş grubunda sürekli veya paroksizmal olarak ortaya çıkabilmekte, ayrıca dopa yanıtı distonide olduğu gibi diurnal değişkenlik de gösterebilmektedir. Distoni, altta yatan hastalığın bir semptomu olabildiği gibi, spesifik bir hastalık antitesi olarak da ortaya çıkabilir. Distoniler, primer distoniler ve sekonder distoniler olarak ayrılırlar. Primer dis-

Tablo 1. Başlangıç yaşına göre distoninin sınıflandırılması.²¹

Başlangıç	Genel Özellik
Çocukluk çağı	Bir bacak veya koldan fokal başlar, ilerleyerek jeneralize olur.
Erişkin	Fokal başlar, genellikle o bölgeye sınırlı kalır.

tonilerde genetik temel söz konusudur. Erken başlangıçlı primer jeneralize distoni otozomal dominant geçişli olup, genetik çalışmalar DYT1 olarak bilinen genin 9. kromozomda lokalize olduğunu ortaya koymuştur. DYT1 gen mutasyonları Torsin A proteininde delesyonlara neden olarak distoniyi oluştururlar, ancak bu anormal proteinin distoniyi oluşturma mekanizması bilinmemektedir.²² Sekonder distonilerde morfolojik beyin değişiklikleri veya altta yatan hastalığa ait biokimyasal bozukluğu gösteren laboratuvar bulguları vardır. Sekon-

der distonilerden özellikle Wilson hastalığının erken tanısı, erken tedavi ile nörolojik ve karaciğer ile ilişkili semptomların tam veya tama yakın düzelmesi mümkün olduğu için çok önemlidir. Tedaviye yanıtı bir diğer distoni ise, erken çocukluk yaşlarında başlayan, düşük doz L-dopa'ya yanıtı, diurnal özellikler gösteren dopa yanıtı distonidir (Segawa hastalığı). Hastalığın klinik spektrumu erken başlangıçlı parkinsonizm ve serebral felci taklit edebilir.² Dopa yanıtı distonilerin de genetik temeli belirlenmiştir.

Tablo 2'de genetik sebepli distoniler gösterilmiştir.⁶

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1990 - 2000 yılları arasında E.Ü.T.F Nöroloji Kliniği Çocuk Nörolojisi Ünitesinde yatarak veya ayaktan izlenen distoni tanısı alan 54 çocuk değerlendirildi. Olgular distoni semptomunun süregen veya paroksizmal olması, vücutta yerleşim yeri, etiyolojisi, ek nörolojik semptomların varlığı, laboratuvar, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verileri, uygulanan tedavi ve sonuçları yönünden gözden geçirildi. Tedavide öncelikle dopa yanıtı distoniyi dışlamak amacıyla dopaminerjik ilaçlar kullanıldı. Bu ilaçlara yanıt alınmadığı durumda

antikolinergik ilaçlar (triheksifenidil, biperiden) tek başına veya karbamazepin ve/veya baklofen ile kombine edilerek uygulandı.

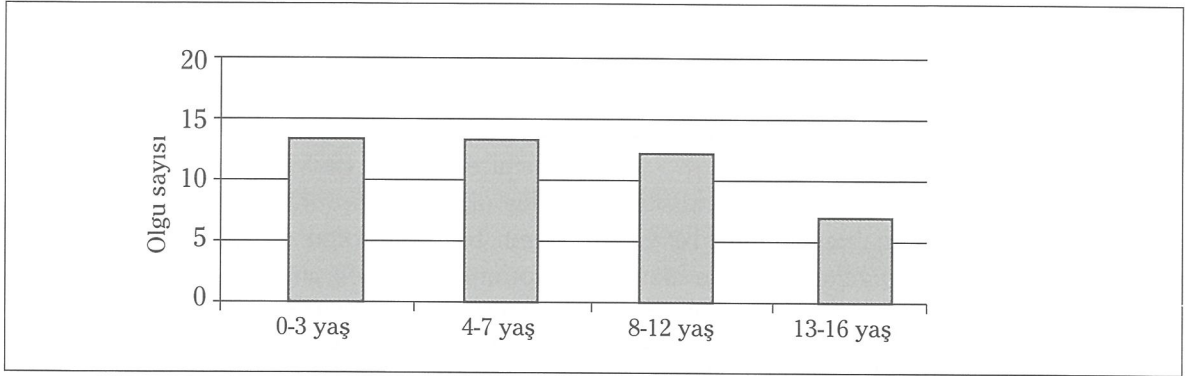
SONUÇLAR

Olguların 22'si (% 41) kız, 32'si (% 59) erkek çocuktur. İki kardeş olan 10 olgu vardı. Başvuru yaşı 1- 16 yaş arasında değişmekteydi. Hastalık başlangıç yaşına göre olguların dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir. Distoni semptomunun vücutta dağılımı, 28 olguda jeneralize, 7 olguda hemidistoni, 11 hastada segmental, 8 hastada fokal özellik gösterdi (Grafik 2). Jeneralize olgularda hastalık başlangıç yaşı ortalaması 6.07 yaş idi. Hastalar kendilerinden ve yakınlarından alınan öykü, öz ve soy geçmiş özellikleri, nörolojik ve fizik bakıları, laboratuvar ve görüntüleme verileri doğrultusunda değerlendirildi. Distoni semptomu 9 çocukta paroksizmal olarak ortaya çıkarken, 45 olguda sürekli olduğu gözlemlendi. Distoninin paroksizmal olarak görüldüğü hastaların 4'ünde dopa yanıtı distoni, 5'inde paroksizmal distoni saptandı (Tablo 3).

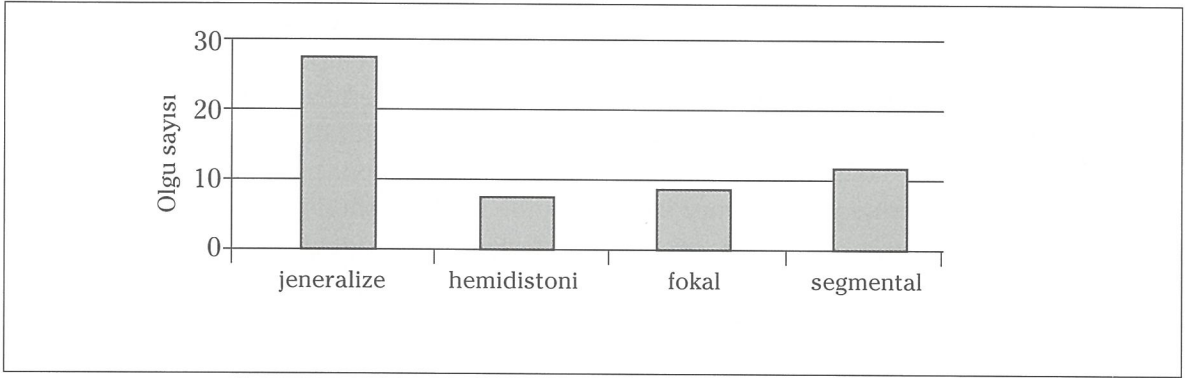
Dopa yanıtı distoni tanısı alan olgularda distoni 2 olguda fokal, 1 olguda jeneralize, 1 olguda ise segmental dağılım gösteriyordu. L-dopa'ya yanıtı distonili olguların tümünde semptomlar hasta uykudan uyandığında hafif veya yokken, günün ilerleyen saatlerinde artı-

Tablo 2. Genetik nedenli distoniler.⁶

Distoni	Geçiş özelliği	Sorumlu gen ve kromozom
Dopa yanıtı distoni (Segawa hastalığı)	Otozomal Dominant	GTP siklohidrolaz 1 geni (DYT 5) 14. kromozom
Dopa yanıtı distoni (Segawa hastalığı)	Otozomal Resesif	Tirozin hidroksilaz geni (DYT5) 11. kromozom
Primer jeneralize distoni (Oppenheim)	Otozomal Dominant	DYT1 geni, Torsin A proteini 9. kromozom
Paroksizmal kinesijenik diskinezi	Otozomal Dominant	DYT10 geni kromozom ?
Paroksizmal nonkinesijenik diskinezi	Otozomal Dominant	DYT8 geni, 2. kromozom
Juvenil Parkinsonizm	Otozomal Resesif	Parkin geni, 6. kromozom



Grafik 1. Olguların distoni başlangıç yaşına göre dağılımı



Grafik 2. Olgularda distoni dağılımı

Tablo 3. Olguların etiyolojiye göre dağılımı (PKD: Paroksizmal kinezijenik distoni, PNKD: Paroksizmal nonkinezijenik distoni)

Etiyoloji	K/E	Olgu sayısı	Kardeş olgu sayısı	Tedavi	Tedaviye yanıt
PAROKSİSMAL	2/7	9	2		
Dopa yanıtlı distoni	2/2	4	2	L- dopa + benserazid	+
PKD	0/2	2	–	Okskarbazepin	+
PNKD	0/3	3	–	L- dopa + benserazid CBZ, VPA	–
SÜREKLİ DİSTONİ	21/24	45			
Primer torsiyon distoni	1/2	3	–	Biperiden, Triheksifenidil	±
Wilson hastalığı	3/6	9	4	D- penisillamin, Zn asetat	+
Serebral felç	4/9	13	–	L- dopa + benserazid, Baklofen	–
Geçirilmiş meningoensefalit	1/2	3	–	Biperiden	±
Nedeni bilinmeyen	2/1	3	2	L- dopa + benserazid, CBZ, baklofen	–
Hemidistoni	2/0	2	–	L- dopa + benserazid, biperiden	–
Fenitoin entoksikasyonu	1/1	2	–	Fenitoin kesimi	+
MLD	2/1	3	2	L- dopa + benserazid, Triheksifenidil	–
Leigh hastalığı	2/0	2	2	Baklofen, CBZ	–
ADEM	0/1	1	–	Gabapentin	±
Juvenil parkinsonizm	1/0	1	–	L- dopa + benserazid	±
Nöroleptik yan etki	2/1	3	–	Nöroleptik ilacın kesilmesi	+

yordu. Düşük doz L- dopa'ya çok iyi yanıt veriyordu. Ek nörolojik bulguları yoktu, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları normaldi. Olgular halen düşük doz L-dopa + benserazid tedavisi altında ve semptomsuzdular.

Paroksizmal distoni olarak değerlendirilen 5 olguda hastalık başlama yaşı 4'ünde 1-2 yaş iken, 1'inde 14 yaş idi. Olguların 3'ünde distoni nonkinezijenik özellik gösterirken, 2'sinde distoni semptomu herhangi bir hareketin başlangıcında ortaya çıkıyor ve semptomlar 5 dakikadan daha kısa sürüyordu. Distoni dağılımı ise 2'sinde hemidistoni şeklinde iken, 2'sinde jeneralize, 1'inde segmentaldi. Olguların hiçbirinde ek nörolojik bulgu saptanmadı, rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri, EEG ve görüntüleme sonuçları normaldi. Nonkinezijenik özellik gösteren 3 olgu L- dopa ve çeşitli antiepileptik tedavilerine yanıt vermez iken, kinezijenik koreoatetozlu olgularda distoni semptomu okskarbazepine (Trileptal®) mükemmel yanıt verdi. Bu 2 olgu yaklaşık 2 yıldır semptomsuz olarak izlenmektedir.

Distoni semptomunun sürekli gözleendiği ve bu nedenle bazılarında kalıcı postür bozukluğunun da geliştiği 45 olgunun 3'ü primer torsiyon distonisi olarak değerlendirildi. Bu olgularda jeneralize distoni vardı. Aile öyküsü olmayan bu olgular biperiden ve triheksifenidil'den kısmi yarar gördüler.

Sekonder grupta değerlendirilen 42 olgunun 9'una laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ile desteklenen Wilson hastalığı tanısı konuldu. Hastalık başlama yaşı 6-15 yaş arasında değişmekteydi. Distoni semptomunun vücutta yerleşimi 4'ünde segmental, 3'ünde jeneralize, 2'sinde ise fokal (larinjeal) distoni şeklindeydi. Olgularda ek olarak tremor, assosiyе hareket kaybı, hipomimi gibi diğer ekstrapiramidal semptomlar ve serebellar bulgular da vardı. Olguların tümünde seruloplazmin düzeyi düşük ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyleri ise 100 µg üzerinde bulundu. Korneada Kayser- Fleischer halkası saptandı. MRG, 6 olguda bazal ganglion, bilateral serebral pedinkül, pons ve serebellar hemisferlerde hiperintens lezyonlar gösterdi.

Tedavide etiyojjiye yönelik olarak D- penisillamin (Metalcaptase®) ve çinko asetat (Zinc acetate) kullanıldı. Fokal motor nöbetleri olan bir hastaya ayrıca karbamazepin verildi. D-penisillamin tedavisini ekonomik nedenlerle sürdüremeyen 2 kardeş olguda semptomlar şiddetlendi, yatağa bağımlı toplam 3 olgu dışında diğer olguların semptomlarında belirgin düzelme gözleendi. Olguların 3'ü halen asemptomatiktir ve eğitimlerini sürdürmektedir.

Öyküde hipoksi veya kernikterus tanımlanan 13 olguda distonik serebral felç tanısı kondu. Distoni semptomu 1-13 yaşlar arasında, 4 olguda ise 6, 7 ve 13 yaşlarda olmak üzere geç ortaya çıkmıştı. Semptomun vücutta yerleşim yeri, 8 olguda jeneralize, 2 olguda hemidistoni, 3 olguda segmental distoni şeklindeydi. Olguların 2'sinde distoni tek semptom iken, diğerlerinde motor-mental gerilik, ılımlı ataksi şeklinde serebellar bulgular ve 1 olguda epileptik nöbetler eşlik ediyordu. Beyin görüntülemelelerinde hastaların birinde yaygın atrofi vardı, diğerlerinde patoloji saptanmadı. Distoni semptomu için verilen L- dopa, baklofen (Lioresal®), antikolinerjikler ve değişik antiepileptiklere yanıt iyi değildi.

Geçirilmiş meningoansefalit öyküsü olan 3 olgunun 1'inde distoni semptomu, 12 yıl sonra ortaya çıkarken, diğer 2 olguda 1- 6 ay sonra gözlenmiştir. Distoninin vücutta yerleşimi, geç ortaya çıkan olguda hemidistoni, diğerlerinde fokal ve segmental şekildeydi. Ek nörolojik semptom yalnızca 1 olguda konuşamama, mental gerilik ve epileptik nöbetler olarak gözleendi. Olguların 1'inin BT'sinde ilerlemesi durmuş hidrocefali vardı. Diğer 2 olguda ise BT normaldi. Distoni tedavisinde bu olgularda biperiden (Akineton®) ve triheksifenidil (Aparkan®) gibi antikolinerjikler ve L-dopa denendi, kısmi yarar sağlandı.

Üç olgu, nedeni ortaya konulamayan sekonder distoni olarak değerlendirildi. Distoni semptomunun başlama yaşı 1- 3 yaş arasında değişmekteydi. Distoni 3 olguda da jeneralize idi. Olguların üçünde de motor-mental gerilik ve BT'lerinde bazal ganglion kalsifikasyonu

vardı. Hastaların hipoparatiroidizm yönünden yapılan kalsiyum, fosfor, parathormon incelemeleri normal bulundu. Olguların L- dopa, antikolinerjikler ve antiepileptiklere yanıtı yetersizdi.

Hemidistonili 2 kız hastada MRG'de kaudoputaminal bölgede fokal lezyon saptandı. Hastalık başlangıç yaşı 6 ve 7 yaş olan, lezyonların doğası ortaya konamayan olgular halen izlenmektedir.

Olguların 2'sinde distoni, önceden var olan epilepsi nedeniyle kullanmakta oldukları fenitoin entoksikasyonu sonucu ortaya çıkmıştı. Olguların her ikisinde de fenitoin kan düzeyi 40 µg.'ın üzerinde bulundu. Distoni her iki olguda da jeneralize idi. Fenitoinin kesilmesiyle distoni semptomu kısa sürede kayboldu.

Distonili 3 olguda etiyoloji, metakromatik lökodistrofi (MLD) olarak düşünüldü. Olgularda hastalık başlama yaşı 7-9 yaş arasında değişmekte idi. Olguların üçünde de progressif motor-mental bozulma, bilateral piramidal bulgular ve bilateral görme kaybı, polinöropati ek nörolojik semptomlardı. İki olguda serumda aril sulfataz A enzim düzeyi düşük bulunurken, MRG'de T2 kesitlerde her üç olguda da miyelinizasyon eksikliği ile uyumlu hiperintensite vardı. Olgulardan biri, 11 yaşında alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. Distoni semptomu için verilen L- dopa+benseraid ve triheksifenidile yanıt yeterli değildi.

Kardeş 2 olguda tüm vücutta kalıcı distonik postür, Leigh sendromunun bir semptomu olarak değerlendirildi. Hastalıklarının başlama yaşı 2 yaş olan bu iki olguda distonik postür dışında, ileri derecede fizik gelişme geriliği, mental yıkım, piramidal bulgular vardı. Beyin omurilik sıvısında laktik asit ve pirüvik asit düzeylerinin yüksek olduğu saptandı. Her 2 olguda da MRG'de bazal ganglionlar düzeyinde T2 kesitlerde hiperintens lezyonlar gözlemlendi. Distoni semptomu için verilen baklofen, antiepileptik ve antikolinerjiklere yanıt olumsuzdu.

Akut demiyelinizan ensefalomyelit (ADEM) tanısı ile izlenen 1 hastada distoni jeneralize özellikteydi. Yakınmaları 8 yaşında başlamış olan hastada ek olarak bilateral piramidal bulgular ve oftalmolojik bulgular vardı. Olguda MRG' de bilateral bazal ganglion, mezensefa-

lon ve vermis düzeyinde kronik hiperintens lezyonlar saptandı. Baklofen ve biperidene yanıt vermeyen olguda boyun kaslarına uygulanan botulinum toksini (botulinum toxin, botox) geçici bir yarar sağladı. Gabapentin (Neurontin®) paroksizmal yaygın ağrılı kontraksiyonlara etkili oldu, ancak distoni devam etti.

Distoni semptomu ile birlikte, dört yanlı rijidite, antefleksiyon postürü, tremor gibi parkinsonizm bulgularının eşlik ettiği 1 kız olgu juvenil parkinsonizm tanısı ile izlendi. Semptomların 16 yaşında ortaya çıktığı bu olguda distoni segmental dağılım göstermekteydi. Sebral BT'de patoloji olmayan hastada L-dopa'dan ılımlı yarar gözlemlendi.

Üç olguda distoni, hastaların kullandığı nöroleptik ilacın yan etkisi sonucu ortaya çıkmıştı. Hastalar bu ilaçları Sydenham koresi nedeniyle kullanıyorlardı. Distoni semptomu özellikle boyunda olmak üzere segmental dağılım gösteriyordu ve akut olarak ortaya çıkmıştı. İlacın (haloperidol) kesimi ile distoni semptomu kısa sürede kayboldu.

TARTIŞMA

Distoni, tekrarlayıcı hareketlere ve anormal postürlere neden olan sürekli kas kontraksiyonları sendromudur. Vücutta katılan bölgenin yeri ve dağılımı oldukça değişken olup, tek bir vücut bölgesinin tutulduğu fokal distoniden, tüm ekstremiteler ve vücudun katıldığı jeneralize distoniye kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Çocukluk çağı distonilerinin genellikle jeneralize olma eğilimleri vardır. Bunun nedeni erken başlangıç yaşı ile açıklanır.¹³ Bizim jeneralize distonili 28 olgumuzda semptomların başlangıç yaşı ortalaması 6.07 idi. Olgularımızın 46'sında distoni semptomu 12 yaştan önce başlamıştı.

Çok çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen bu tablo, nedenin ortaya konmadığı ve ek bulguların eşlik etmediği primer (idiopatik) distoni ile değişik nedenler sonucu (perinatal asfiksi, Wilson hastalığı, infeksiyon, nöroleptik yan etki gibi) ortaya çıkan ve distoni dışında ek nörolojik bulguların olduğu sekonder (semptomatik) distoni başlıkları altında değer-

lendirilir.^{1,13,23} Çocukluk çağı distonilerinin çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkması, distoniye özgün bir tanı yönteminin olmaması ayırıcı tanıda zorluk yaratır.

Distoni semptomu olguların bir kısmında sürekli gözlenirken, daha az bir grubunda paroksizmal olarak ortaya çıkar. Paroksizmal olarak görülen bazı olgularda distoninin uyku ile ilişkisi dikkati çeker. Bir grup distonili hastada semptomlar düşük doz L- dopa'ya hızlı ve sürekli yanıt verir.¹⁹ Hastalık ilk kez 1976'da Japonya'da Segawa ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Dünyanın diğer bölgelerinden de eşit oranda bildirilmekte olan dopa yanıtı distoni tüm çocukluk çağı distonileri içinde %5-10 oranında görülmektedir.¹³ Bizim serimizde bu oran %7 bulunmuştur. Olguların çoğunda otozomal dominant geçiş bildirilmekte, ayrıca kız egemenliğinden de söz edilmektedir.⁷ Bir çalışmada iki erkek kardeşte saptanan tirozin hidroksilaz mutasyonları hastalığın otozomal resesif formunun da olacağına kanıtı olarak ileri sürülmüştür.¹⁸ Bizim olgularımızın 2'si kız, diğer 2'si kardeş olan erkek olgulardı. Doğumdan ve erken çocukluk döneminden itibaren başlayabilen, tipik olarak 5-6 yaşlarında görülen dopa yanıtı distoni geç tanı kansa bile L-dopa'ya iyi yanıt verir.^{2,4} Olgularımızda distoni ortalama 4.5 yaşında başlamıştı. Hastalarımız 7-9 yıldır izlenmekte olup, düşük doz L-dopa'ya mükemmel yanıt vermektedirler.

Paroksizmal distonili 5 olgumuzun 3'ünde distoni, nonkineziyenik özellik gösterirken, 2 olgumuzda hareketle ve hareketin başlangıcında ortaya çıkıyordu. Nonkineziyenik olgularımızda literatürle uyumlu olarak antikolinergikler ve anti epileptiklere yanıt alınmadı.^{5,12} Kineziyenik distonili olgularda ise değişik çalışmalarda bildirilen sonuçlara uygun olarak anti epileptiklere mükemmel yanıt alındı.^{11,24} İki yıldır izlenmekte olan ve 900 mg/gün okskarbazepin alan söz konusu olgular halen semptomsuzdurlar.⁹

Distoni semptomu 50 yaştan önce ortaya çıktıysa Wilson hastalığı yönünden serum seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır ve kornea'da Kayser-Fleisher halkası değerlendirilmelidir. Bu incelemelerin tanı kuşkusu yarattığı durumda karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Genetik çalışmalar Wilson hastalığından sorumlu genin 13. kromozomda, oysa seruloplazminin yapısal geninin 3. kromozomda yer aldığını, bu nedenle hastalık patojenezinde seruloplazmin dışında başka mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir. Tedavi süresince D-penisillaminin etkisini ve yan etkilerini değerlendirmek için belli aralıklarla kan ve idrar incelemeleri yapılmalıdır.¹⁴ Sürekli distoninin gözlemlendiği olgularımızdan 9 olgumuzda distoni yanısıra diğer nörolojik bulguların eşlik etmesi ve 4 hastamızın kardeş olmaları, Wilson hastalığı tanısı koymada bize kolaylık sağlamıştır. Tüm hastaların Wilson hastalığı yönünden laboratuvar desteği vardı ve 6 olguda MRG'de bazal ganglionlar yanısıra talamus, kaudal orta beyin ve ponda sinyal değişiklikleri saptandı.⁸ Olgulara distoni semptomu için D-penisillamin ve çinko tedavisi dışında ek tedavi uygulanmadı. Değişik nedenlerle D-penisillamin tedavisini sürdüremeyen yatağa bağımlı 3 olgu dışında tüm olgularda distoni semptomunda belirgin düzelme vardı. Olgularımızın 3'ü halen semptomsuz olarak eğitimlerini sürdürmektedirler.

Olgularımızın 13'ünde (%24) distoni, perinatal hipoksi ya da kernikterus sekeli olarak görüldü. Bir çalışmada statik beyin lezyonu olan ve hareket bozukluğu gelişen olguların %94'ünde distoni geliştiği, bunlarda da en önemli presipitan faktörün perinatal hipoksi olduğu gösterilmiştir.²⁰ Olgularımızın 3'ünde distoni semptomu geç ortaya çıkmıştır. Bu durum, literatürde statik beyin lezyonlarından sonra gecikmiş distoni kavramı ile uyumludur.^{17,20} Bu grup olgularımızda değişik tedavi girişimlerine olumsuz yanıt literatür sonuçlarıyla uyumlu bulundu.¹⁷

Meningoansefalit sekelli 3 olgunun 1'inde distoni, enfeksiyondan 12 yıl sonra görüldü. Bu olgu literatürde bildirilen gecikmiş distoniyi düşündürdü.^{17,20} Diğer 2 olguda ise santral sinir sistemi enfeksiyonunu izleyen 1-6 ay arasında görüldü. Semptomatik tedaviye yanıt 3 olguda da yetersizdi.

Olgularımızın 3'ünde serebral BT'de bazal ganglion kalsifikasyonları saptandı. İki kardeş olan olgularımızda distoni semptomları

yanısıra başlangıçtan beri motor-mental gerilik tanımlanıyordu. Kalsifikasyonlar nedeniyle hipoparatiroidizm açısından yapılan kalsiyum, fosfor metabolizması, parathormon değerleri normal olarak bulundu. Kardeş olgularımızda doğumdan itibaren gelişme geriliği öyküsünün bulunması ve zor doğum özelliği nedeniyle Fahr hastalığı (idiopatik bazal ganglion kalsifikasyonu) düşünülmeydi. Kalsifikasyonların olası doğumsal hipoksi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.²⁵

MRG'de tek taraflı kaudoputaminal lezyonu bulunan 2 olgumuzda lezyonun karşı tarafında hemidistoni mevcuttu. Putaminal lezyonların genellikle hemidistoni şeklinde kliniğe yansıdığı bilinmektedir.^{3,16} Birisinde ek semptom olarak tremorun eşlik ettiği bu 2 olguda lezyonun doğası aydınlatılamadı.

Distoni 2 olgumuzda, daha önceden var olan epilepsi nedeniyle kullanmakta oldukları fenitoin entoksikasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmıştı. Her iki olguda da ilaç kan düzeyi 40 µg.'nın (normal değerler: 10- 20 µg) üzerinde idi. Bu konuda geniş literatür taraması yapan Harrison ve arkadaşları fenitoina bağlı ekstrapiramidal yan etki görülen 77 olgu saptamışlar, distoninin koreoatetoz ve orofasiyal diskineziden sonra % 23 oranında ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Fenitoinin, dopamin reseptörlerini bloker ederek diskineziye yol açmaktadır.¹⁰ Olguların her ikisinde de ayrıca uykuya eğilim ve serebellar yan etkiler de gözlemlenmiştir. İlacın kesimi ve kan düzeyinin normale inmesi ile distoni semptomu ortadan kalktı.

İkisi kız, biri erkek 3 olgumuzda distoni semptomu, var olan hastalıklarının gelişimi sırasında ortaya çıktı. Psikiyatrik semptomlar, piramidal bulguların olduğu olguların tümünde aril sulfataz A enzim düzeyinin düşük bulunması ve MRG'de periventriküler beyaz cevherden mezensefalona uzanan miyelinizasyon eksikliği ile uyumlu hiperintens lezyonların olması ile metakromatik lökodistrofi (MLD) tanısı düşünüldü. MLD'ye bağlı olarak görülen distoni semptomu jeneralize dağılım göstermekteydi. Olgulardan biri izlem sırasında kaybedildi. Distoni semptomu için kullanılan L-dopa ve triheksifenidile yanıt olumsuzdu.

Sekonder grupta değerlendirilen iki kızkardeş öykü, klinik bulgu ve belirtiler, BOS laktik asit yüksekliği ve tipik MRG bulguları ile Leigh hastalığı düşünüldü. Distoninin Leigh hastalığında görülen en yaygın hareket bozukluğu olduğu bildirilmektedir.¹⁵ Distoni yönünden yapılan tüm tedavi girişimleri olumsuzdu.

Öyküsü ve kliniği ile akut demiyelinizan ensefalomyelit tanısı ile izlediğimiz bir olguda jeneralize distoni vardı ve MRG'de demiyelinizan alanlar bilateral bazal ganglion, mezensefalonda ve vermis düzeyine kadar geniş bir alanda görülüyordu. Distoniye ek olarak piramidal, serebellar ve görsel bulguların da eşlik ettiği hastada tortikolis için uygulanan botulinum toksininden elde edilen geçici düzelme dışında karbamazepin, baklofen ve biperidene yanıt yoktu. Bir başka antiepileptik olan gabapentinin hastanın paroksizmal ağırlı kasılmalarına semptomatik etkisi gözlemlendi.

Segmental distoninin eşlik ettiği bir parkinsonizm tablosu gösteren 16 yaşındaki olguda, diurnal değişiklik göstermemesi yönünden dopaya yanıtı distoni, laboratuvar bulguların normal olması nedeniyle de Wilson hastalığı düşünülmeydi. Juvenil parkinsonizm olarak değerlendirilen hasta L-dopa'ya hipokinezisi yönünden minimal yanıt gösterdi.

Sydenham koresi tanılı haloperidol kullanan 3 olguda akut olarak ortaya çıkan distoni, nöroleptik ilacın kesilmesi ile kayboldu. Dopamin reseptör blokeri olan klasik nöroleptikler akut distoniye neden olan başlıca ilaçlardır.¹²

Olguların 3'ünde distoni, 6-11 yaşları arasında alt ekstremitelerden başlamış ve giderek ilerlemişti. Aile öyküsünün ve nörolojik bulguların olmadığı, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarında patoloji saptanmayan bu olgularda zaman içinde kalıcı distonik postürler gelişti. Bu olgular primer distoni olarak değerlendirildi. Distoni jeneralize dağılım göstermekteydi. Primer distonilerde alt ekstremiteler başlangıç ve basamaklı gidiş özelliği bilinmektedir.^{2,13,24} Hastalığın farmakolojisi bilinmediği için tedavi semptomatiktir. Oral tedavide küçük dozlarla başlamak ve en düşük etkin dozu bulabilmek için yavaşça doz artırmak temelidir. Olgulara düşük doz L-dopa + benserazid

verilmiş, yanıtın olmadığı görülünce antikolinerjik ilaçlara geçilmiştir. Olgular biperiden ve triheksifenidilden kısmi yarar gördüler. Distoninin jeneralize olması botulinum toksini kullanımını kısıtlamıştır.

Çocukluk çağı distonileri akut veya ilerleyici bir bozukluk olarak ortaya çıkmakta, tanı konusunda bizi zorlamaktadır. Çocuklukta ve adolesanda genellikle bir bacak veya koldan başlayarak 5 yıl içinde diğer kısımlara yayılan primer distoniyi pek çok nedene bağlı sekonder distoniden ayırt etmek önemlidir. Distoni dışında fizik ve nörolojik bulguların olması, ayrıca distoni paterninin primer distoni paterninden farklı olması durumunda sekonder distoniden kuşkulunılarak, daha ayrıntılı metabolik testler ve görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Tedavisi mümkün olan hastalıklar yönünden bakır, seruloplazmin düzeyi, 24 saatlik idrarda bakır ve Kayser- Fleischer halkası mutlaka değerlendirilmeli, dopa yanıtı distoni yönüyle de düşük doz L-dopa tedavide tüm olgularda denenmelidir. Distoni tedavisinde verilen ilaçlar hastaya özgü olmakla birlikte geniş distoni kliniklerinin deneyimleri temelinde uygulanmaktadır. Öncelikle L-dopa + benserazid veya L-dopa + karbidopa başlanmalı, tedaviye yanıt alınmadığı durumda öncelikle antikolinerjikler ve ardından baklofen ve benzodiazepinler verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bressman SB, Fahn S. Childhood Dystonia. In: Watts RL, Koller WC (eds.). Movement Disorders. Second edition. Mc Graw- Hill, New York, 1997; 419- 427.
2. Bressman SB, Greene PE. Dystonia. Current Treatment Options in Neurology 2000; 2(3): 275-285.
3. Burton K, Farrel K, Li D, et al. Lesions of the putamen and dystonia: Computed tomography and magnetic resonance imaging. Neurology 1984; 34: 962-965.
4. Charles PD, Davis TL, Robertson D, et al. Dystonia and unique muscle features. A 23- year follow- up and correction of diagnosis in two brothers. Arch Neurol 1995; 52 (8): 825-826.
5. Demirkıran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. Ann Neurol 1995; 38 (4): 571-579.
6. Fahn S. Dystonia. In: Lewis P. Rowland (ed.) Merritt's Neurology. 10th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; 672.
7. Furukawa Y, Kish SJ. Dopa-responsive dystonia: recent advances and remaining issues to be addressed. Mov Disord 1999; 14 (5) : 709-715.
8. Gökçay F, Çelebisoy N, Gökçay A. ve ark. Wilson hastalığında multimodal uyarılmış potansiyeller ve manyetik rezonans görüntüleme. Türk Nörol Derg 1999; 1: 42-45.
9. Gökçay A, Gökçay F. Oxcarbazepine therapy in paroxysmal kinesiogenic choreoathetosis (letter). Acta Neurol Scand 2000; 101: 344-345.
10. Harrison MB, Lyons GR, Landow ER. Phenytoin and dyskinesias: a report of two cases and review of the literature. Mov Disorders 1993; 8 (1): 19-27.
11. Homan RW, Vasko MR, Blaw M. Phenytoin plasma concentrations in paroxysmal kinesiogenic choreoathetosis. Neurology 1980; 30: 673-676.
12. Jankovic J. Treatment of Dystonia. In: Watts RL, Koller WC, eds. Movement Disorders. Second edition. Mc Graw-Hill, New York, 1997; 443-454.
13. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Third edition. Williams and Wilkins, New York, 1998; 513-578.
14. Lewitt PA, Pfeiffer RF. Neurologic aspects of Wilson's disease: Clinical manifestations and treatment consideration. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Jankovic J, Tolosa E (eds). Third edition. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1998; 377-399.
15. Macaya A, Munell F, Burke RE, et al. Disorders of movement in Leigh syndrome. Neuropediatrics 1993; 24 (2): 60-67.
16. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ. The anatomical basis of symptomatic dystonia. Brain 1985; 108: 463-483.
17. Nardocci N, Zorzi G, Grisoli M, et al. Acquired hemidystonia in childhood: a clinical and neuroradiological study of thirteen patients. Pediatr Neurol 1996; 15 (2): 108-113.
18. Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. Curr Opin Neurol 1995; 8 (4): 310-313.
19. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: Long- term treatment response and prognosis. Neurology 1991; 41: 174-181.
20. Scott BL, Jankovic J. Delayed-onset progressive movement disorders after static brain lesions. Neurology 1996; 46 (1): 68-74.
21. Singer HS. Movement Disorders in Children. In: Jankovic J, Tolosa E eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Third edition. Williams and Wilkins, New York, 1998; 729-751.
22. Tarsy D. Dystonia. In: Adler CH, Ahlskog JE, (eds). Parkinson's disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practising Physician. First edition. Humana Press, New Jersey, 2000; 297-311.

23. Ülkü A, Karasoy H, Karatepe A. ve ark. Çocuklarda distonik sendrom. Nörol Bil D 1989 (1): 68-75.
24. Wein T, Anderman F, Silver K et al. Exquisite sensitivity of paroxysmal kinesigenic choreoathetosis to carbamazepine. Neurology 1996; 47: 1104-1106
25. Yebenes JG, Pernaute RS, Taberner C. Symptomatic Dystonias In: Watts RL, Koller WC. eds. Movements Disorders. Second edition. Mc Graw- Hill, New York, 1997; 455- 475.

