

# DOPA'YA YANITLI DİSTONİ: İKİ KARDEŞ OLGU

A. Gökçay\*, Z. Karaca\*, H. Karasoy\*, A. Ülkü\*

*DOPA'ya yanıtli distoni (DOPA responsive dystonia=DRD) çocuklukta başlayan diüurnal varyasyon gösteren jeneralize distonidir. Gün içerisinde dalgalanmalar göstermesi ve düşük doz L-DOPA'ya dramatik şekilde yanıt vermesi tanısal özellikleridir. Bu yazıda benzer klinik özellikleri gösteren DOPA yanıtli distonili (DRD) iki kardeş olgu bildirilmiştir. Her iki kardeş de düşük dozda L- DOPA'ya oldukça iyi yanıt vermişlerdir.*

**Anahtar Sözcükler:** Distoni, L- DOPA, diüurnal varyasyon.

**DOPA responsive dystonia: A report in two siblings**

*DRD is a generalized dystonia that begins in childhood. The disease is characterized with diurnal fluctuations and a remarkable response to L- DOPA. In this paper two sibling cases to demonstrating the same clinical features are reported. Both of the siblings showed marked improvement with low doses of L- DOPA.*

**Key Words:** Dystonia, L- DOPA, diurnal variation.

DOPA'ya yanıtli distoni = DOPA responsive dystonia (DRD) diüurnal dalgalanmalar gösteren progresif primer jeneralize distonidir. "Hereditör progresif distoni", "Segawa Distonisi", "Diüurnal varyasyonlu progresif distoni" isimleri ile de bilinmektedir. İdiopatik distoniler içerisinde % 5- 10 oranında bir yer oluşturur. İlk kez Segawa tarafından tanımlanmış ve otozomal dominant kalıtım gösterdiği, ancak sporadik olgular şeklinde de karşımıza çıkabileceği bildirilmiştir (4,10,11). Son yapılan çalışmalarda GTP Cyclohidrolase I (GTP-CH I) geninde mutasyon olduğu saptanmıştır. Distoni sabahları veya uykudan sonraki dönemde daha az şiddetlidir. Gün içerisinde aktivasyon ile artma gösterir. Genellikle yaşamın ilk dekadında ve alt ekstremitelerde distonik postür şeklinde başlar. Giderek yürüme bozukluğu ve sık düşmelere neden olur. Daha sonra gövde ve ekstremiteler olaya katılır. Adölesan döneme kadar progresyon gösterir. L-DOPA ile distonik yakınmalar kontrol altına alınır (1,9).

Bu yazıda kliniğimiz Çocuk Nörolojisi Ünitesinde izlenen ve distonik yakınmaları gün içerisinde dalgalanmalar gösteren DRD'li iki kardeş olgu sunulmuştur. Her iki kardeşde de düşük doz L-DOPA ile iyi sonuçlar alınmıştır.

## OLGU SUNUMU

OLGU-1: Sekiz yaşında erkek çocuk, 13.10.1992 tarihinde yürüme güçlüğü, sık düşmeler ve boynunda ka-

sılma yakınmaları nedeni ile polikliniğimize getirilmişti. Olgunun prenatal, perinatal ve postnatal gelişimi normaldi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Yakınmaları bize başvurmasından 4 ay önce başlamıştı. Sabahları hiçbir yakınmasının olmadığı ve normal yürüdüğü belirtildi. Sabahları uykudan uyandıktan 2-3 saat sonra bacaklarında ve boynunda kasılmaların ortaya çıktığı, yürürken sola doğru eğilme şeklinde postür aldığı ifade ediliyordu. Bu dönemde ailede benzer hastalık öyküsü tanımlanmıyordu. Olgunun motor ve mental gelişimi ve sistemik bakışı normaldi. Nörolojik bakışında gövde de sola doğru eğilme şeklinde distonik postür, boynunda tonus artışı ve sola doğru tortikollis, alt ekstremitelerde tonus artışı vardı. Olgunun motor sistem bakışında refleksleri dört yanlı normoaktif olarak alınıyordu, patolojik refleks yoktu, duysal ve serebellar sistem bakışları da olağan olarak değerlendirildi. Hastanın rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri ile bakır ve serüloplazmin düzeyleri normal sınırlar içerisinde idi. Kayser Fleischer halkası yoktu. EEG, serebral BT ve MRI incelemelerinde patoloji yoktu.

Klinik izlem sırasında distonik semptomların diüurnal varyasyon gösterdiği izlendi. Sabahları tamamen asemptomatikken, günün ilerleyen saatlerinde bacaklarda ve boynunda kasılma şeklinde distoni nedeni ile hasta yürüyemez hale geliyordu. Olguya 62.5 mg/gün olmak üzere L-DOPA başlandı ve çok kısa bir süre içerisinde semptomlarda tamamen düzelme izlendi. Olgu 4 yıldır polikliniğimizde izlenmektedir ve düşük doz L.DOPA ile tamamen asemptomatiktir.

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi, İzmir

OLGU-2: İkibuçuk yaşında erkek çocuğu, 16.10.1995 tarihinde yürüme güçlüğü ve kardeşinde de daha önceden benzer yakınmalarının olması nedeni ile başvurmuşlardı. Olgunun yakınmaları 1 yaş civarında başlamıştı, yürürken sağ ayağını dışa atıyor ve parmak ucunda yürüyordu. Sabahları yürümesi normal olan olgunun günün ilerleyen saatlerinde yakınmalarında artma oluyor ve sık sık düşmeye başlıyordu. Motor ve mental gelişimi normaldi. Olgunun nörolojik bakısında sağ ayak bileğinde parmak ucuna basma ve ayak bileğinde dışa dönme şeklinde distonik postür vardı. Olgunun motor sistem bakısında refleksleri dört yanlı normoaktif olarak alınıyordu, patolojik refleks yoktu. Duysal ve serebellar sistem bakıları da olağan olarak değerlendirildi. Bu olgunun da kardeşi gibi, rutin hematolojik, biyokimyasal incelemeleri, bakır ve serüloplazmin düzeyleri normaldi. EEG, EMG, BBT ve MRI incelemelerinde patolojik bulgu yoktu.

Klinik izlem sırasında distonik yakınmaları diüurnal fluktuasyonlar gösteriyordu. Sabahları tamamen asemptomatikken, günün ilerleyen saatlerinde yürümesindeki güçlük artıyor, sağ ayak bileğinde dışa dönme, parmak ucuna basma şeklinde distonik postür gelişiyor ve düşmeye başlıyordu. Olguya 62.5 mg/gün L-DOPA uygulaması sonrası yakınmalarında iki gün içerisinde belirgin düzelme görüldü. Polikliniğimizde izlenen olgu tamamen asemptomatiktir.

## TARTIŞMA

DRD "Hereditär progressif distoni", "Benign diüurnal fluktuasyon gösteren progresif distoni", "Segawa distonisi" gibi isimlerle de bilinmektedir. İlk kez 1976 da Segawa ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmacılar Japonya'da bir grup çocukta distonik semptomların gün içerisinde dalgalanmalar gösterdiğini ve bu semptomların düşük doz L-DOPA ile azaldığını bildirmişlerdir. Daha sonra Deonna ve arkadaşları (ark) (1986), yine 1986 da Nygaard ve Duvoison, Costeff ve ark (1987 de, Nygaard ve ark 1988 de dünyanın pek çok yerinden olgular bildirmişlerdir. Bu olguların tümünde düşük doz L-DOPA ile mükemmel sonuç alınmıştır (1,2,9).

DRD olguların 2/3 ünde 4-8 yaşları arasında başlar. Bu yaş sınırları 9 ay ile 16 yaş arasında değişebilmektedir. Distoniden dolayı yürüme güçlüğü olguların yansında ilk yakınmadır. 1/5 olguda nörolojik bakıda rijidite, bradikinezi, L-DOPA'ya yanıt gibi parkinsonien özelliklere rastlanabilir, bundan dolayı Jüvenil başlangıçlı Parkinsonizm sendromu ile birlikte hereditär distoni olarak da adlandırılır. Yürüme güçlüğü gün içerisinde fluktuasyonlar gösterebilir ve bundan dolayı psikojenik yürü-

rüme bozukluğu olarak değerlendirilebilir. Aksiyal kaslar nadiren etkilenir, bulber kaslar korunur. Bazen tortikollis ve retrokollis eşlik edebilir. Nörolojik bakıda mental düzey normal kalır. DTR lerde artma, ekstensör plantar yanıt şeklinde piramidal bulgulara rastlanabilir. Ancak duysal ve serebellar sistem bakılarında patolojik bulguya rastlanmaz. Tüm olgularda düşük dozda L-DOPA ya dramatik şekilde yanıt alınır. Yanıtın derecesi, tanı zamanındaki bozukluğun derecesine bağlı değildir ve ilaç zamanla etkisini kaybetmez. Olgularımızda semptomların başlangıcı 1.olguda 4 yaş, 2.olgumuzda 1 yaş civarındadır. Her iki olguda ayakta distoni ve sık düşmeler şeklinde klinik tablo başlamıştı. 1. olgumuzda ek olarak tortikollis ve gövdede sola doğru eğilme şeklinde distonik görünüm vardı.

DRD genetik geçiş gösteren bir hastalıktır. Fink ve ark 17 olguluk serilerinde hastalığın aynı aile içerisinde bile farklı fenotipik özellikler gösterdiğini belirtmişlerdir (5). Ancak bunun nedeni bilinmemektedir. Heterojenite aynı geni etkileyen farklı mutasyonların etkisi ile ilgilidir (5,8). Aynı klinik tablonun otozomal dominant, X'e bağlı resesif yada sporadik olgular şeklinde de görülebileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca erkek çocuklarının kız çocuklarına göre daha erken ve daha şiddetli olarak etkilendiği ileri sürülmüştür. Tipik semptomlar gösteren çocukların anne ve babalarında ılımlı distonik semptomların görülebileceği de bildirilmiştir. Bizim olgularımızın ailelerinde distonik yakınmaları olan bireylere rastlanmamıştır. Ancak iki olgumuzun kardeş olması nedeni ile burada genetik geçişin söz konusu olduğu düşünülmüş, ancak geçişin şekli konusunda yorum yapılamamıştır.

DRD'de klinik bulgular sabahın erken saatlerinde belirgin düzelme gösterir. Daha sonra günün ilerleyen saatlerinde distonik yakınmalar artar ve çocuk yürüyemez hale gelebilir. Egzersiz ve yorgunluk semptomları arttır. Bizim iki olgumuzda da tipik diüurnal varyasyonlar görülmüştür. Her iki olgu da sabahları tamamen asemptomatikken, günün ilerleyen saatlerinde yürüyemez hale gelmişlerdir.

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak L-DOPA ya dramatik yanıt vermesi nedeni ile DOPAmin üretiminde yada DOPAminojenik nöronlarda yetersizlik olduğu ileri sürülmektedir. Diüurnal varyasyonlar DOPA üretim yetersizliğinin kısmi olması, uykunun presnaptik DOPA depolarının tekrar dolmasına izin vermesi şeklinde de açıklanmaktadır. Ayrıca patogeneizde başka mekanizmalar da ileri sürülmüştür. Bu olguların BOS larında homovalinik asit, bioplerin, tetrahidrobioplerin (THB) konsantrasyonları düşük olarak bulunmuştur (5,6,7). Bioplerin, seratonin ve katekolamin sentezinde rol alan Tirozin hidroksilaz enziminin kofaktörüdür. BOS da

biopterin azalması klinik tanı için yararlıdır, ancak spesifik değildir. Primer biopterin eksikliğinin DOPAM'in sentezinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Fink ve ark DRD olgularında THB kullanmışlar ve sadece bir olguda olumlu sonuçlar almışlardır (5). Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada, bir otopsi olgusunda THB düzeyinde düşüklük bulunmuştur. Aynı olguda substantia nigra'da hipopigmentasyon ve minimal hücre kaybı olduğu gösterilmiştir (7). Son yapılan çalışmalarda DRD'li olgularda THB biosentezindeki ilk basamakta katalizör olan GTP- CH I geninde mutasyon olduğu saptanmıştır. Yine de Japonlar dışındaki bireylerde aynı mutasyonların olup olmadığı yada bu mutasyonların DRD'e spesifik olup olmadığı belli değildir. Yoshiaki ve ark erken başlangıçlı parkinsonizm olgularında ise böyle bir gen mutasyonu bulunmuşlardır. Beyindeki GTP- CH I aktivitesini yansıtan neopterinin BOS daki düzeylerinin DRD olgularında düşük olduğunu da bulmuşlardır. Oysa erken başlangıçlı parkinsonizm olgularında BOS daki neopterin düzeyleri korunmuştur. Sonuçta Yoshiaki ve ark BOS daki neopterin düzeyinin ölçülmesinin DRD ile Jüvenil başlangıçlı Parkinsonizm olgularının ayırıcı tanısında çok yararlı olabileceğini göstermişlerdir (12).

DRD'nin distoni ile giden dejeneratif durumlardan ayırt edilmesi gerekir. Bunlardan Hallervorden Spatz hastalığından kognitif bozuklukların olmaması, Niemann - Pick C tipinden organomegali ve vertikal bakış bozukluğunun olmaması, Wilson Hastalığından Kayser Fleischer halkasının olmaması ile ayrılır. İdiopatik torsiyon distonisi (İTD) ile de karışır. Ancak İTD de tipik diüurnal varyasyonlar belli değildir ve L-DOPA ile alınan sonuçlar yetersizdir. En sık olarak da distonik semptomlarla başlaması nedeni ile Jüvenil parkinson hastalığı ile karışır. Yine jüvenil parkinson hastalığında diüurnal varyasyon görülmez, L-DOPA'ya yanıt her zaman DRD kadar mükemmel değildir. Bizim iki olgumuzda da distoni dışında parkinsonien özellik yoktu ve diüurnal varyasyon belirgindi (1,3). DRD'ye piramidal özellikler eşlik ettiğinde, bu olgular hatalı olarak serebral palsy tanısı alabilir. Serebral palsy den motor gelişim basamaklarının normal olması ve distonik semptomların infantil dönemden sonra başlaması ile ayrılır. Ayrıca adolesan dönemin ötesinde progresyon olmaması, mesane ve barsak etkilenmesinin olmaması nedeni ile familial spastik parapareziden de ayrılabilir.

DRD'li olgularda düşük doz L-DOPA ile dramatik yanıtlar alınmaktadır ve bu uygulama tanısal amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Bizim iki olgumuzda da günlük total 62,5 mg L-DOPA ile distonik semptomlar kaybolmuştur. Birinci olgumuzu yaklaşık 4 yıldır, ikinci olgumuzu da 1 yıldan bu yana periyodik poliklinik kontrolleri ile izlemekteyiz. Her iki olgumuz da şu an için tamamen asemptomatiktir.

Sonuçta DRD'nin hem ender görülen bir hastalık olması, hem de genetik geçişli bu ender rastlanan bu hastalığın iki kardeşle görülmesi nedeni ile burada ele alınmıştır. Bu klinik tablonun tedavi edilebilir bir durum olması da ayırıcı tanısının yapılmasında ayrıca önemlidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Arens LJ, Silber HM, Leary M. Progressive dystonia with diurnal fluctuation. *Journal of Child Neurology* 1989; 4: 227-228
- 2- Brett EM. Hereditary Progressive dystonia with diurnal variation (DOPA responsive dystonia, Segawa's syndrome) Edit by Brett EM. *Pediatric Neurology London, Churchill Livingstone* 1991; 248-249.
- 3- Bugiani O, Gatti R. L-DOPA in children with Progressive Neurologic Disorders. *Ann Neurol* 1980; 7: 3.
- 4- Fink JK, Barton N, Cohen W, Lovenberg W et al. Dystonia with marked diurnal variation associated with biopterin deficiency. *Neurology* 1988; 38: 707-711.
- 5- Fink JK, Ravin P, Argoff CE, Levin RA et al. Tetrahydrobiopterin administration in biopterin-deficient progressive dystonia with diurnal variation. *Arch Neurology* 1989; 39: 1393-1395
- 6- Fink J K, Ravin P D, Filling M et al. Clinical and Genetic Analysis of Progressive Dystonia with Diurnal Variation. *Arch Neurol* 1991; 48: 908-911.
- 7- Fletcher NA, Holt IJ, Harding AE, Nygaard TG, Mallet J, Marsden CD. Tyrosine hydroxylase and Levodopa responsive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 112-114.
- 8- Kathryn B, Victor P. DOPA responsive dystonia, treatable condition misdiagnosed as cerebral palsy. *BMJ* 1989; 298: 1019-1020.
- 9- Nygaard TG, Trugman JM, de Yebenes JG, Fahn S. DOPA-responsive dystonia. *Neurology* 1990; 40: 66-69
- 10- Ouvrier RA. Progressive dystonia with diurnal variation. *Ann Neurology* 1978; 4: 412-417.
- 11- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976;14: 215-233.
- 12- Yoshiaki F, Mitsinobu S, Ali H. GTP- Cyclohydrolase I gene mutations in hereditary progressive and DOPA-responsive dystonia. *Ann Neuro* 1996; 39: 609-617.