

DERLEME

## Otoimmün Nörolojik Hastalıkların Neden Olduğu Hareket Bozuklukları

Sevda ERER ÖZBEK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Otoimmün hastalıklar, farklı dokulara karşı humoral immün cevap aracılığıyla gelişen kronik heterojen bir hastalık grubudur. Hareket bozuklukları, bir çok nörolojik hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Bu yazıda, farklı nöroimmünolojik hastalıklarda görülen hareket bozuklukları ve tedavi yaklaşımları tartışılacaktır. Poststreptokokkal enfeksiyonlarla ilişkili hareket bozuklukları, başlıca koreinin görüldüğü Sydenham koresi, myoklonus ya da distoninin görüldüğü poststreptokokkal akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) ya da Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık (PANDAS)'tır. Hareket bozukluklarının görüldüğü konnektif doku hastalıkları, Sistemik lupus eritematosus (SLE), Primer antifosfolipid antikor sendromu (PAPS), Poliarteritis nodosa (PAN), Behçet hastalığı ve Hashimoto tiroiditidir. Bu hastalıklarda da genellikle, koreiform hareket bozuklukları tanımlanmaktadır. Paraneoplastik sendromlarda, kanserin uzak etkisi olarak, immunolojik zeminde ortaya çıkan farklı hareket bozuklukları görülebilir. Demyelinizan hastalıklar arasında Multipl skleroz'da tanımlanan en sık hareket bozukluğu tremordur. Sonuç olarak, farklı grup otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan hareket bozukluklarının fenomenolojik olarak tanımlanması ve tanıya göre tedavi başlanması büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün hastalıklar. Hareket bozuklukları. Kore. Tremor.

### Autoimmune Neurological Diseases That Cause Movement Disorders

### ABSTRACT

Autoimmune diseases are a group of diseases which are chronic and heterogeneous and develop by humoral immune response to different tissues. Movement disorders may appear as a sign of many neurological diseases. In this review, movement disorders in different neuroimmunological diseases and their treatment modalities will be discussed. Movement disorders that are related to poststreptococcal infections are Sydenham chorea mainly demonstrating chorea, poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis that include myoclonus or distonia, and pediatric autoimmune neuropsychiatric disease that is related to streptococcal infection (PANDAS). Connective tissue diseases those include movement disorders are mainly Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Primary antiphospholipid antibody syndrome (PAPS), Polyarteritis nodosa (PAN), Behçet's disease and Hashimoto's thyroiditis. In these diseases, choreiform movement disorders are also usually described. In paraneoplastic syndromes, different movement disorders that develop in an immunological base may be seen as a distant effect of the cancer. In multiple sclerosis (MS), which is the most frequent demyelinating disease, the most frequent movement disorder that is described is tremor. Consequently, it is very important that movement disorders that are seen in different autoimmune diseases should be described phenomenologically and be treated accordingly.

**Key Words:** Autoimmune diseases. Movement disorders. Chorea. Tremor.

Otoimmün hastalıklar (OİH), farklı dokulara karşı humoral immün cevap aracılığıyla gelişen kronik heterojen bir hastalık grubudur. OİH'da kardinal özelliklerden biri, sistemik dolaşımda ya da spesifik bazı dokularda otoantikorların bulunmasıdır. Etyolojide çevresel faktörlerinde etkin olduğu, kişiye özgü anti-

jenlerde gen regülasyon bozukluğu suçlanmaktadır<sup>1</sup>.

Nöroimmünoloji hızlı gelişen ve araştırmalara açık bir alandır ve son dönem yapılan çalışmalarda, otoimmün hastalıklarda görülebilen hareket bozukluklarının immün mekanizmalar (T hücre ve diğer immün mekanizmalar) aracılığıyla geliştiği gösterilmektedir<sup>2</sup>.

Hareket bozuklukları değişik bir çok nörolojik hastalığın farklı klinik tabloları şeklinde karşımıza çıkabilir. Tablo I'de otoimmün nörolojik hastalıklarda görülen hareket bozuklukları sendromları sınıflandırılmıştır<sup>2</sup>.

### Poststreptokokkal Enfeksiyonlar ve Hareket Bozuklukları

A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları ile ilişkili nöropsikiyatrik hastalıklar olarak tanımlanmış-

Geliş Tarihi: 29.06.2010  
Kabul Tarihi: 19.01.2011

Dr. Sevda ERER ÖZBEK  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı  
16059, Görükle, Bursa  
sevdaerer@gmail.com  
sevdaerer@uludag.edu.tr  
Tel: 224 295 1721  
Faks: 224 442 9177

tır. Bu grupta hareket bozuklukları ile giden başlıca hastalıklar; Sydenham koresi (SK), Poststreptokokkal ADEM ve Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalık (PANDAS) sendromudur. Bu hastalık grubunda nörolojik ya da davranışsal anormallikler kore veya tikler dışında, distoni, miyoklonus, opsoklonus, tremor ya da stereotipi şeklinde de görülebilir<sup>3</sup>.

Poststreptokokkal sendromlar, enfekte bireylerin az bir kısmında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, etyopatogeneizde bireysel genetik yatkınlık önem taşımaktadır. Bununla birlikte poststreptokokkal hareket bozuklukları gelişiminde, bazal ganglionlara karşı gelişmiş anti-nöronal antikorlar (Ab) aracılıklı çapraz reaksiyon suçlanmaktadır<sup>4</sup>. Etyopatogeneizde aydınlanamayan bir konuda; neden bazı bireylerde SK ya da PANDAS'ın görüldüğü ve neden distoni ya da miyoklonus şeklinde farklı fenomenolojilerin ortaya çıktığıdır. Bu farklılıkların nedeni olarak, muhtemelen bazal ganglionlarda, farklı yerlerin etkilenmesi ve bireysel olarak farklı cevap mekanizmalarının gelişmesi gösterilmektedir<sup>5</sup>.

Patofizyoloji henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Streptokokların ya da bakteri toksinlerinin beyine girişi ve sonrasında gelişen immunolojik mekanizmalar kesin olarak tanımlanamasa da en geçerli görüş, streptokoklarla ilişkili çapraz reaksiyondur.

Husby ve ark. ilk kez SK'de antibazal ganglia nöronal antikorlarını (ABGA) tanımlamışlardır<sup>6</sup>. Bu antikorların en sık kaudat nükleus ve subtalamik nükleus ile çapraz reaksiyonu gösterilmiş ve klinik düzelme ile düzeylerinde azalma gözlenmiştir.

Church AJ ve ark. SK'de Western immunoblot teknikle insan ABGA ları göstermişlerdir. ABGA bazal gangliaya spesifik ve moleküler ağırlığı: 40-80 kDa olan Ab'lardır. SK'nin yanı sıra PANDAS ve poststreptokokkal ADEM'de de, ABGA (+)'liği gösterilmiştir<sup>7</sup>. Russell C ve ark. Western immünoblot yöntemiyle, poststreptokokkal ADEM'li olgularda nonstreptokokkal ADEM'li olgulardan farklı olarak 60-80 kDa ağırlığında olan ABGA'ları göstermişlerdir<sup>8</sup>.

### Sydenham Koresi

İlk olarak 1686 yılında Thomas Sydenham tarafından, akut başlangıçlı istemsiz, hızlı, amaçsız ekstremite hareketleri olarak bildirilmiştir. İlk tanımlanan hareket bozukluğu kore olduğu için hastalık adı da klinik olarak tanımlanmıştır.

Sydenham koresinde semptomlar bilateral ya da hemikore şeklinde görülebilir. Dizartri ve hipotoni sıklıkla eşlik eder. Klinik hafif ya da şiddetli olarak değişkenlik gösterebilir<sup>7</sup>. Sydenham koresinde görülen nöropsikiyatrik semptomlar; anksiyete ve depresyondan başlayıp emosyonel labilite, dikkat dağınıklığı, zarar verici davranışlar, obsesif kompulsif semptomlar

olarak gelişebilir ve bu klinik durum koreik mizaç özellikleri olarak tanımlanır.

Klinik gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalarla da A grubu beta hemolitik streptokok, romatizmal ateş ve SK arasındaki ilişki doğrulanmıştır<sup>9</sup>.

### PANDAS (Streptokok Enfeksiyonu ile İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Hastalık)

Sıklıkla erkek çocuklarında görülen streptokokkal enfeksiyonları takiben akut başlangıçlı hareketler ve SK'den farklı olarak, emosyonel bozuklukların eşlik ettiği bir tablodur. Allen ve ark. tarafından 1995'te klinik tanımlama yapılmıştır. Nöropsikiyatrik semptomlar arasında obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ön planda iken hareket bozukluğu olarak, motor tikler daha sık görülmektedir<sup>10</sup>. PANDAS tanı kriterleri Tablo II'de sunulmuştur.

Özet olarak PANDAS ile SK arasındaki farklılıklara baktığımızda; PANDAS'ta relaps ve remisyonlarla giden bir klinik seyir ve en az iki atak (klinik kötüleşme) görülmesi gerekmektedir. SK kronik koreiform bozukluk olmasına rağmen prognoz iyidir. SK erişkinlerde görülmekle birlikte PANDAS'ın erişkin formları daha nadir olarak tanımlanmaktadır. PANDAS'ta kore dışında motor tiklerin varlığı tanı koydurucu özellik taşıyor ve OKB, PANDAS'ta daha sık görülmektedir<sup>5,11</sup>.

Squintani ve ark. poststreptokokkal enfeksiyonlarla ilişkili olan fakat nadir görülen kompleks hareket bozuklukları olan bir olgu yayınlamışlardır. On beş yaşındaki olguda, tik, stereotipi, distoni ve tremor şeklinde farklı hareket bozuklukları ve eşlik eden davranış bozuklukları tanımlamışlardır. Bu olgunun takibinde tremorun psikojenik termor olduğu gösterilmiş ve organik-nonorganik farklı hareket bozukluklarının, streptokok enfeksiyonları ile ilişkili olabileceğini ve klinik spektrumun oldukça geniş olduğunu rapor etmişlerdir<sup>3</sup>.

### Poststreptokokkal ADEM

Streptokok enfeksiyonları sonrası ADEM sendromu ve hareket bozuklukları SK ve PANDAS'a göre daha nadir görülmektedir. Dale ve ark. hareket bozukluğu ve davranış bozuklukları olan 10 poststreptokokkal ADEM olgusu tanımlamıştır<sup>12</sup>.

Ensefalopati ve piramidal bulgular dışında tüm olgularda hareket bozukluğu olarak distoni tanımlanmıştır. Bu olgularda diğer ADEM vakalarından farklı olan şey ABGA'ların varlığıdır. Diğer nadir görülen streptokokkal hareket bozuklukları; akut miyoklonus, paroksizmal distonik koreatetozdur<sup>2</sup>.

### Poststreptokokkal Hastalıklarda Tedavi

Başlıca immünmodülatör tedavi uygulanmaktadır. Hastalık alevlenmelerini engellemek için antibiyotik profilaksisi kullanılmaktadır. Antibiyotik profilaksisi, ARA ve SK'de daha çok kabul gören klasik tedavidir. PANDAS'ta antibiyotik kullanımının semptomlarda belirgin düzelmeye gösterdiği rapor edilmiştir<sup>10</sup>.

Hareket bozukluklarının semptomatik tedavisinde;

- Korelerde; Valproik asit, Topiramet, Klozapin, Karbamezepin, Tetrabenazin, Klonazepam ve daha geri planda Haloperidol kullanılmaktadır.
- Tiklerde; Pimozid, Flufenazin, Tetrabenazin, Klonozapam, Klozapin
- Şiddetli ve progresif relaps gösteren olgularda, plazmaferez ve İntravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi önerilmektedir<sup>13</sup>.

### Otoimmün Konnektif Doku Hastalıkları/Vaskülitik Hastalıklar ve Hareket Bozuklukları

Bazal ganglionlarda, immün aracılıklı inflamatuvar vaskülopati sonucu iskemik hasar ile bazal ganglionlara antikor/immün kompleks bağlanması sonucu direk patojenik etkilerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir<sup>14</sup>.

Sistemik lupus eritematosus (SLE) ve Primer antifosfolipit antikor sendrom (PAPS)'lu hastaların PET çalışmalarında striatumda hipermetabolizmanın gösterilmesi ile immünmediyator eksitator etki nedeni olabileceği düşünülmektedir<sup>15</sup>.

Hareket bozukluklarının görüldüğü konnektif doku hastalıkları;

- SLE
- PAPS
- Poliarteritis Nodosa
- Behçet hastalığı
- Santral sinir sistemi izole anjitis
- Hashimoto tiroitididir.

### Sistemik Lupus Eritamatosus (SLE)

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'lerde görülen nörolojik komplikasyonlar; psikoz, depresyon ya da nöbetler şeklindedir. Serebral iskemik olaylar, papil ödemi ve daha nadir olarak miyelopati ya da nöropatiler tanımlanmaktadır<sup>16,17</sup>.

Sistemik Lupus Eritamatosususta en sık tanımlanan hareket bozukluğu koredir ve %4 oranında görülmektedir<sup>18</sup>.

Kore, SLE'nin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir fakat daha çok hastalığın alevlenme dönemlerinde görülür. Sıklıkla geçicidir, nadiren tekrarlayıcı ya da kalıcı olabilir. Nöroradyolojik olarak kraniyal MR genellikle normaldir.

Nadiren SLE'li olgularda akinetik rijid parkinsonizm sendromu tanımlanmaktadır. Dale ve ark. SLE ve APAS (Antifosfolipit antikor sendromu) adölesan yaş grubunda üç olgu sunmuşlardır. Birinci olguda hareket bozukluğu olarak hafif parkinsonizm görülürken diğer iki olguda kore şeklinde hareket bozukluğu tanımlanmıştır. Tüm olguların serolojisinde ANA (+)'liği ve Anti-nDNA (+)'liği gösterilmiştir. Tedavide üç olguya da steroid uygulanmış olup, takiplerde mikofenolat mofetil, siklofosamid ve rituksimab gibi immünsüpresif ilaçlar da kullanılmıştır<sup>19</sup>.

Shahar ve ark. başlangıçta akut psikoz ve depresyon şüphesi olan, daha sonra parkinsonizm bulguları gösteren iki SLE olgusu rapor etmişlerdir<sup>17</sup>.

Yancey ve ark. rigidite hakim parkinsonizm, progresif şuur bozulması olan ve dopamin agonistleri, steroid tedavileri ile semptomlarında 2 ay sonra tam düzelmeye gözlenen 16 yaşında bir olgu tanımlamışlardır<sup>20</sup>.

Sistemik lupus eritematosusta gelişen hareket bozukluklarının, kompleks multifaktöryel nedenlere bağlı geliştiği düşünülmektedir. Moore ve Lisack derlemesinde, SLE'de nörolojik disfonksiyonların immünopatogenetik mekanizmalarla geliştiği bildirilmektedir. Direkt etkide ise, immünmediyator etkili immün komplekslerin, otoantikorların, sitokinler ve aktive lenfositlerin rol aldığı, indirekt etkide ise bazal ganglionları besleyen talamosstriat arterler ve arteriollerde gelişen vaskülopati, koagülopati, emboli (kardiak nedeni) ve kanama bozukluklarının etkin olduğu düşünülmektedir<sup>21</sup>.

Vaskülopati gelişimi zemininde, immün kompleks depozitlerinin damar duvarında birikimi ve otoantikor aracılı damar duvarı hasarlanmasına neden olduğu düşünülmektedir.

### Primer Antifosfolipit Antikor Sendromu (PAPS)

Primer antifosfolipit antikor sendromu, altta yatan başka bir otoimmün hastalığın bulunmadığı hiperkoagülopatinin görüldüğü konnektif doku hastalığıdır.

Hareket bozuklukları genellikle akut kore, hemikore, hemiballismus, distoni şeklinde olup sıklıkla kadınlarda, gebelik döneminde ya da oral kontraseptif kullanımlarına bağlı olarak görülmektedir<sup>22</sup>.

Huang ve ark. PAPS'lı ve parkinsonizmi olan bir olgu sunumu ve literatür taraması ile ilgili yazılarında, dopaminerjik tedaviye rağmen parkinsonizm bulgular-

rında düzelme olmayan PAPS'lı bir olgu bildirmişlerdir<sup>23</sup>.

Diğer konnektif doku hastalıkları arasında bulunan Behçet, PAN, Churg Strauss sendromunda, diğerlerine göre hareket bozuklukları daha nadir olarak tanımlanmaktadır ve daha sık olarak koreiform hareket bozuklukları bildirilmektedir<sup>24,25</sup>.

### Paraneoplastik Hastalıklar ve Hareket Bozuklukları

Paraneoplastik sendromlar, tümörün uzak etkileri olarak, immün sistem aracılıklı gelişen sendromlardır.

Tümör tarafından eksprese edilen izole proteinler tümöre karşı immün cevap gelişmesine ve ardından nörolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu durumla ilişkili olarak onko nöral antikorlar tanımlanmıştır ve bazılarının pozitifliği tümörlerin tanılarının konmasında büyük önem taşımaktadır<sup>2</sup>. Tablo III'te paraneoplastik hastalıklarda görülen hareket bozuklukları ve bunlarla ilişkili antikorlar gösterilmiştir.

### Opsoklonus Myoklonus Sendromu (OMS)

Opsoklonus myoklonus sendromu, istemsiz, kaotik, konjuge sakkadik göz hareketlerinin bulunduğu bir paraneoplastik sendromdur. Anormal göz hareketleri farklı yönlerde ya da horizontal (oküler flutter) planda görülebilir. Yüzde miyoklonuslar, ekstremiteler ve gövdede tipik olarak kas aktiviteleri ile semptomlar artabilir.

#### Etyolojik nedenler;

- 1) Toksik
- 2) Metabolik
- 3) Yapısal hastalıklar
- 4) Paraneoplastik
- 5) İdyopatik olabilir.

Opsoklonus-miyoklonus sendromu ile gelen çocukların %50'sinde nöroblastoma varlığı gösterilmektedir<sup>26</sup>.

Meme ve jinekolojik kanserlerle ilişkili erişkin paraneoplastik OMS'de, Anti-Ri onko nöronal antikorlar görülmektedir. Tedavide; steroid ve IVIG kullanılmaktadır. Hastalığın prognozu, altta yatan tümörün durumu ile direkt ilişkilidir<sup>27</sup>.

### Nöromiyotoni

Nöromiyotoni (Isaac sendromu), periferik sinir kaynaklı, sürekli motor unit aktivitesinin görüldüğü nadir bir hastalıktır. Farklı ve değişken kas katılığı, krampolar, kasılmalar, güçsüzlükler ve gecikmiş kas

geveşemesi görülür (psödomiyotoni). Tutulan ekstremitelerde psödohipertrofi, ondulan miyokimiler görülebilir. Uyku sırasında kasılmalar devam eder. İğne EMG'de miyokimik boşalmalar, çoklu motor unit potansiyeli (MÜP) burstleri karakteristiktir<sup>28</sup>.

Nöromiyotoni, akkiz ve otoimmün hastalıklarla (Myastenia Gravis, tirotoksikoz, sistemik sklerozis, demiyelinizan polinöropati) birliktelik gösterir.

Timoma, küçük hücreli akciğer kanseri, Hodgkin lenfoma ve plazmasitoma gibi tümörlerde paraneoplastik sendrom olarak karşımıza çıkabilir.

Etyopatogenetik mekanizmalarda, voltaj bağımlı potasyum kanallarına (VGKC) karşı antikor gelişimi suçlanmaktadır. VGKC normal hücre eksitabilitesi düzenleyicidir<sup>29</sup>.

Tedavide periferik sinir orjinine kürar uygulamaları yapılır. Klinik olarak miyotoni, sıklıkla Epidantoin ya da Karbamazepin ile düzelme gösterebilir. Plazmaferez, steroidler, IVIG ile de klinik iyileşme rapor edilmiştir<sup>30</sup>.

### Katı Kişi Sendromu (Stiff Person Sendromu)

Katı kişi sendromu (KİS), otoimmün nedeni nadir görülen bir hastalıktır. İlk olarak Moersch ve Woltman tarafından 1956'da tanımlanmıştır. Patofizyoloji; Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimine karşı gelişen antikorların sorumlu olabileceği düşünülmektedir<sup>31</sup>. GAD aynı zamanda pankreas beta hücrelerinde de bulunmaktadır. Bununla ilişkili olarak, tip 1 diyabetli hastalarda düşük titrede Anti GAD antikorları saptanmıştır ve KİS'lu hastaların %30'unda diyabet hastalığı mevcuttur<sup>32</sup>.

Santral nedeni kas katılığı olarak da tanımlanır. Genellikle idyopatik gelişir bazende Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Myastenia Graves, Vitiligo, Pernisiyoz anemi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

#### Klinik özellikler;

1. Kaslarda katılık, spazmlar (aksiyel kaslar ve ekstremiteler kaslarında, agonist-antagonist kasların ko-kontraksiyonu-lomber lordoz artışı)
2. Akut spazm epizodları
3. Ani myoklonik sıçrama, izleyen tonik aktivite (birkaç saniye) varlığı
4. Bacak cildinin uyarımına fleksör geri çekilme yanıtının olması
5. Benzer semptomlara neden olacak başka bir hastalığın olmamasıdır.

Tanımda Diazepam testi (5 mg/5 dk infuzyon "3 kez") kullanılan bir yöntemdir<sup>33</sup>.

## Otoimmün Nörolojik Hastalıklarda Hareket Bozukluğu

### Katı Kişi Sendromu Klinik Varyant Formları

- Fokal stiff-person sendromu
- Stiff ekstremitte sendromu
- Sıçrayıcı stiff person sendromu
- Rijidite ve miyoklonusla birlikte progresif ensefalomyelit (PERM)'dir.

Katı kişi sendromu klinik seyrinde; otonomik disfonksiyona bağlı; diaforez, pupil dilatasyonu, taşikardi, taşipne, arteriyel hipertansiyon, hipertermi, nadiren ani ölümler görülebilir. Hastalık başlangıç dönemi genellikle 5. dekattır.

Tanı esas olarak klinik bulgulara göre konmaktadır. Buna rağmen EMG' de diazem ile relaksasyon sağlan- sa bile proksimal ekstremitte/gövdedeki agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı motor ünit ateşleme paternleri gösterilebilir. Serum ve BOS'ta antiGAD antikor pozitifliği, BOS'da oligoklonal IgG pozitifliği (%60) tanıda önem taşır<sup>34</sup>.

### Paraneoplastik Kore

Nadir görülen, jeneralize asimetrik koreiform hareket bozukluğunun görüldüğü paraneoplastik sendromdur. Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri tanısı ile ilişkili görülmektedir. Olguların tümünde, CRMP-5 antinöral antikorlar pozitifdir<sup>35</sup>.

### Demyelinizan Hastalıklar ve Hareket Bozuklukları

Multiple sklerozis (MS) ile ilişkili hareket bozuklukları

- Tremor dışında diğer hareket bozuklukları, MS'de oldukça nadir olarak görülmektedir.
- MS'de görülen tremorda sıklıkla serebellar tip intensiyonel tremordur.
- İstirahat, postural, rubral veya palatal tremor da görülebilir.
- Medikal tedaviye sıklıkla dirençlidir.
- Cerrahi tedavi olarak talamik (ventral intermediate nukleus) derin beyin stimülasyonu kullanılmaktadır.
- Nadiren, steroid tedavisine yanıt veren MS'li parkinsonizm olguları bildirilmektedir<sup>36</sup>.

### Ağrılı Tonik Spazm

Multipl Skleroziste ve daha çok kadınlarda görülen bir hareket bozukluğudur. MS dışında nadiren serebral iskemi ve spinal kord travmalarında da görülebilir.

Klinik olarak akut başlangıçlı, unilateral veya bilateral distonik postür ile karakterizedir. Atak süresi  $\leq 2$  dk.'dır. Saatte birkaç atak görülebilir. Gerilme, ağrılık veya çekilme gibi öncü belirtiler eşlik edebilir.

Multipl Sklerozisle ilişkili inflamasyon sırasında salınan uyarıcı akışkanların akson irritasyonuna ikincil geliştiği düşünülmektedir. Özellikle MS plaklarının kapsüla interna arka bacağı, serebral pedinkül tutulumu ya da talamik yerleşimlerinde görülmektedir<sup>37</sup>.

Tonik spazm tedavisinde; Karbamazepin veya kortikosteroidler kullanılmaktadır.

### Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)

ADEM'de multifokal subkortikal beyaz cevher tutulumu olmasına rağmen derin gri cevher (talampus ve bazal ganglionlar) tutulumu MS'e göre daha siktir. Nadir hareket bozuklukları görülür ve bunlar arasında en sık olanı koreatetoz ve distonidir<sup>12</sup>.

### Demyelinizan Nöropatiler ve Hareket Bozuklukları

Demyelinizan polinöropatilerde en sık görülen hareket bozukluğu tremordur. İmmün aracılıklı demiyelinizan polinöropati için nöropatik tremor tanımlaması kullanılmaktadır. Genellikle simetriktrir. Proprioseptif kayıp, güçsüzlük ve yorgunlukla ilişki göstermeyebilir. Genellikle üst ekstremitte ile sınırlıdır. Tremor şiddetli ve progresif ise Anti MAG antikor (+)'liği ve paraproteinemik (Ig M) nöropatiler ile ilişkilidir<sup>38</sup>.

### İdyopatik Parkinson Hastalığı (PH)

Parkinson hastalığında, nöronal hücre ölümüne neden olabilecek etyopatogenetik mekanizmaların nedeni tam olarak bilinmemektedir. Serbest oksidatif hücre hasarı, mitokondrial disfonksiyon, eksitotoksik hasar, genetik ve immün ya da inflamatuvar mekanizmalar suçlanmaktadır<sup>39</sup>.

En geçerli teori indüklenmiş apoptozistir. İmmün anormallikler olarak; dopaminerjik nöronlara ve sempatik ganglion hücrelerine karşı Ab'lar suçlanmaktadır. Bazı PH' larının BOS örneklerinde heat shock proteinlerine karşı oluşmuş IgG antikor (+) liği gösterilmiştir<sup>40</sup>.

Ayrıca immünolojik çalışmalarda, (Gamma delta plus) T hücre artışı, T helper hücre analizlerinde saf CD45RA+ oranlarının azaldığı, CD45RO+ "hafıza" T hepler hücre oranlarının arttığı gösterilmiştir. Bu ve diğer T hücre oranlarındaki değişiklikler günümüzde hala açıklanmayı bekleyen alanlardır<sup>41</sup>.

Sonuç olarak, farklı grup otoimmün hastalıklarda ortaya çıkan hareket bozukluklarının bir fenomen olarak tanımlanması ve bu tanıya göre tedavi yöntemlerinin seçilmesi hastalıkların prognozu açısından da büyük önem taşımaktadır.

### N-methyl-d-aspartate (NMDA) Reseptör Antikorları Sonucu Gelişen Hareket Bozuklukları

Otoimmün ensefalitli olguların çoğu NMDA reseptörlerine karşı antikorların gelişimi ile ilişkilidir. NMDA reseptörleri nöronal eksitabiliteyi düzenlemekte önemli bir role sahiptir. NMDA reseptörlerine karşı gelişen antikorlarla ilişkili ensefalitler sıklıkla genç kadınlarda görülmektedir<sup>42</sup>.

Son dönem yapılan çalışmalarda, NMDA reseptörlerine karşı gelişen antikorlarla ilişkili ensefalitli kadın hastaların %20-57'sinde altta yatan bir tümör olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle tanı konulduktan sonra tümör araştırılması mutlak yapılmalıdır. Altta yatan tümörler sıklıkla over teratomları gibi benign özelliktedir<sup>43</sup>. NMDA reseptör antikorları sonucu gelişen klinik tablolar; psikiyatrik semptomlar, nöbetler, şuur bozuklukları, hafıza kaybıdır. Genellikle ikinci haftadan sonra, vücutta dönme, kıvrınma hareketleri ya da yüzde çekilme ve kasılmalar şeklinde hareket bozuklukları görülmeye başlar. NMDA reseptörlerine karşı gelişen antikorlarla ilişkili ensefalit tanısı konduktan sonra tümör ve enfeksiyon gibi etyolojik nedenlere yönelik araştırma yapılmalıdır ve en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Tedavide; steroid, IVIG ya da plazmaferez kullanılmaktadır<sup>44</sup>.

### Kaynaklar

- Gibson DS, Banha J, Penque D, Costa L, Conrads TP, Cahill DJ, O'Brien JK, Rooney ME. Diagnostic and prognostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders. *J Proteomics*. 2010; 18;73(6):1045-60.
- Shah AB, Ramdass R. Immunological Movement Disorders (CME 2004 237-245). [www.apiindia.org/postgraduate\\_medicine\\_2004/chapter\\_30.pdf](http://www.apiindia.org/postgraduate_medicine_2004/chapter_30.pdf)
- Squintani G, Tinazzi M, Gambarin M, Bravi E, Moretto G, Buttiglione M, Defazio G, Martino D. Post-streptococcal 'complex' movement disorders: unusual concurrence of psychogenic and organic symptoms. *J Neurol Sci*. 2010;15:68-71.
- Dale RC, Heymn I, Surtees RAH, Church AJ, Giovannoni G, Goodman R, et al. Dyskinesias and associated psychiatric disorders following streptococcal infections. *Arch Dis Child* 2004;89:604-10.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155:264-71.
- Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, et al. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144:1094.
- Church AJ, Cardoso F, Dale RC. Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 2002; 59:227.
- Russell C. Dale, MRCP, Andrew J. Church et al. *Ann Neurol* 2001;50:588-95.
- Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999;45:1564-71.
- Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:356.
- Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS. The question of PANDAS in adults. *Biol Psychiatry* 2001;49(9):807-10.
- Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Chong WK, Williams A, Klein NJ, Neville BG, Thompson EJ, Giovannoni G. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol*. 2001;50(5):588-95.
- Dressler D, Benecke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. *J Neurol* 2005; 252: 1299-306.
- Joseph FG, Scolding NJ. Cerebral vasculitis a practical approach. *Practical Neurology* 2002; 2: 80-93.
- Gibson DS, Banha J, Penque D, Costa L, Conrads TP, Cahill DJ, O'Brien JK, Rooney ME. et al. Diagnostic and prognostic biomarker discovery strategies for autoimmune disorders. *J. Of Proteomics*. 2010. 1045-1060.
- Parikh S, Swaiman KF, Kim Y. Neurologic characteristics of childhood lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 1995;13:198-201.
- Shahar E, Goshen E, Tauber Z, Lahat E. Parkinsonian syndrome complicating systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 1998;18:456-8.
- Steinlin MI, Blaser SI, Gilday DL, et al. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 1995;13:191-7.
- Dale RC, Singh H, Troedson C, Pillai S, Gaikwari S, Kozłowska K. A prospective study of acute movement disorders in children. *Dev Med Child Neurol*. 2010;12 [Epub ahead of print]
- Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH. Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1389-95.
- Moore PM, Lisak RP. Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis of neurologic dysfunction. *Springer Semin Immunopathol* 1995;17:43-60.
- Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome: clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our own clinics and the literature. *Medicine* 1997;76:203.
- Huang YC, Lyu RK, Chen ST, Chu YC, Wu YR. Parkinsonism in a patient with antiphospholipid syndrome--case report and literature review. *J Neurol Sci*. 2008 15;267(1-2):166-9.
- Kuriwaka R, Kunishige M, Nakahira H, Inoue H, Higashi T, Tokumoto Y, Mitsui T. Neuro-Behçet's disease with chorea after remission of intestinal Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2004;23(4):364-7.
- Duzova A, Bakkaloglu A. *Curr Pharm Des*.2008;14(13):1295-301. Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment.
- Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109:86.

## Otoimmün Nörolojik Hastalıklarda Hareket Bozukluğu

27. Bataller L, Graus F, Saiz A, et al. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; 124:437
28. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K<sup>+</sup> channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 1995;38:714.
29. Misawa T, Mizusawa H. Anti-VGKC antibody-associated limbic encephalitis/Morvan syndrome] *Brain Nerve*. 2010;62(4):339-45.
30. Sharma N, Verma S, Yeung M. Isaacs syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008 ;69(10):593.
31. Solimena M, Butler MH, De Camilli P. GAD, diabetes, and Stiff-Man syndrome: some progress and more questions. *J Endocrinol Invest*. 1994;17(7):509-20.
32. Daw K, Ujihara N, Atkinson M, Powers AC. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in stiff-man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus exhibit similarities and differences in epitope recognition. *J Immunol*. 1996; 156:818-25.
33. Schmierer K, Grosse P, De Camilli P, Solimena M, Floyd S, Zschenderlein R. Paraneoplastic stiff-person syndrome: no tumor progression over 5 years. *Neurology*. 2002;8;58(1):148.
34. Stayer C, Meinck HM Stiff-man syndrome: an overview. *Neurologia*. 1998 ;13(2):83-8.
35. Alarcón F, Giménez-Roldán S. Systemic diseases that cause movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(1):1-18.
36. Moore GR, Vitali AM, Leung E, Laule C, Kozlowski P, Mackay AL, Honey CR. Thalamic stimulation in multiple sclerosis: evidence for a 'demyelinative thalamotomy'. *Mult Scler*. 2009;15(11):1311-21.
37. Kenner M, Menon U, Elliott DG Multiple sclerosis as a painful disease. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:303-21
38. Alonso-Navarro H, Fernández-Díaz A, Martín-Prieto M, Ruiz-Ezquerro JJ, López-Alburquerque T, Jiménez-Jiménez FJ. Tremor associated with chronic inflammatory demyelinating peripheral neuropathy: treatment with pregabalin. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31(4):241-4.
39. Jellinger KA. Cell death mechanisms in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;17:1.
40. McRae-Degueurce A, Rosengren L, Haglid K. et al. Immunocytochemical investigations on the presence of neuronspecific antibodies in the CSF of Parkinson disease cases. *Neurochem Res* 1988;13:679.
41. Fiszer U, Mix E, Fredrikson S, et al. Gamma delta plus T cells are increased in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1994;121:39.
42. Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007; 3(5):291-6.
43. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36.
44. Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol*. 2010 ;23(2):144-50.