

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi

Pınar UZUN USLU¹, Sevda Çiğdem ERER ÖZBEK², Rabia TÜTÜNCÜ TOKER³,
Mehmet Sait OKAN³

1. Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Birimi, Eskişehir.
2. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.
3. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Distoni devamlı ya da aralıklı kas kasmalarının yol açtığı tekrarlayıcı, anormal istemsiz hareketler ve postür bozukluğudur. Distoniler başlangıç yaşına, yayılımına, etyolojisine göre sınıflandırılırlar. Distonide etyolojinin belirlenmesi tedaviye yaklaşımı değiştirmektedir. Çalışmamızda distonisi olan çocuk hastaların demografik özellikleri, sınıflandırması ve tedavi yaklaşımı gözden geçirilmek istenmiştir. Çalışmamıza 2010 ve 2016 yılları arasında başvuran 18 yaş altı hastalar dahil edildi. Bu hastalardan distoni kelimesini içeren ön tanımlar (tanımlanmamış distoni, ilaca bağlı distoni, orofasiyal distoni gibi) girilmiş olan hastalar seçilerek dosyaları retrospektif olarak incelendi. Distoni tanısı olan 29 hasta tespit edildi. Yaş ortalamaları 10 olup (1 yaş-17 yaş arası) 13'ü kız, 16'sı erkek hastaydı. En sık saptanan sekonder distoni ve özellikle ilaca bağlı distonilerdi. Distonilerinin yayılım paternine bakıldığında ise en sık fokal distoni gözlemlendi. Primer distonilerde ilk tedavi olarak L-Dopa seçilirken, sekonder distonilerde tedavinin etyolojiye göre belirlendiği görüldü. Çocuk hastalarda distoniyi doğru tanıyabilmek ve sınıflandırmasını yapmak oldukça önemlidir. Çocuklarda sekonder distoni primer distonilerden daha fazla görülmektedir. Sekonder distonileri belirleyebilmek için hastalardan medikal öykülerini mutlaka içeren iyi bir anamnez alınmalı, ayrıca nörolojik muayenede distoniye eşlik eden tremor, kore, spastisite varlığı değerlendirilmelidir. Primer distonilerde ise L-Dopa tedavisi, Segawa Sendromu (Dopa yanıtı distoni) olasılığını nedeni ile ilk seçenek olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Distoni. Dopa yanıtı distoni. Distonik hastalıklar. Segawa Sendromu. Juvenil başlangıçlı distoni.

A Retrospective Evaluation of Pediatric Patients With Dystonia

ABSTRACT

Dystonia is a repetitive and involuntary movement and posture disorder caused by sustained or repetitive muscle contractions. Dystonias are classified based on the age of onset, anatomic distribution, and etiology. In dystonia, treatment is based on the underlying etiology. In our study, we review the demographic characteristics, classification and treatment approach of the children with dystonia. This study included the patients aged below 18 years old who were admitted to our clinic between 2010 and 2016. Of these patients, those with a preliminary diagnosis of word dystonia (e.g. unidentified dystonia, drug-related dystonia, orofacial dystonia) were selected and their data were retrospectively analyzed. A total of 29 patients with dystonia were included. The mean age was 10 years (range: 1 to 17 years). Of the patients, 13 were females and 16 were males. The most common form of dystonia was secondary dystonia and drug-related dystonia. The most common form of dystonia based on the anatomic distribution pattern was focal dystonia. While L-Dopa was the preferred initial treatment for primary dystonias, treatment was chosen based on the etiology in secondary dystonia. It is significantly important to accurately recognize and classify dystonia in children. Secondary dystonia is more common than primary dystonia in children. A thorough anamnesis including the medical history of the patient should be obtained, and additional presence of tremor, chorea, and spasticity should be evaluated in the neurological examination to identify secondary dystonias. In primary dystonias, L-Dopa treatment should be the first choice due to the possibility of Segawa Syndrome (Dopa-responsive dystonia).

Key Words: Dystonia. Dopa responsive dystonia. Dystonic disorders. Segawa Syndrome. Juvenile-onset dystonia.

Geliş Tarihi: 26 Ağustos 2018
Kabul Tarihi: 30 Mayıs 2019

Pınar UZUN USLU
Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Birimi,
71 Evler, Çavdarlar Sk.
Oduņpazarı, Eskişehir
Tel.: 0222 611 40 00
E-posta: drpınaruzun@gmail.com

Distoni ilk defa anormal bir kas kasmaları olarak 1911 yılında Oppenheim tarafından "dystonia musculorum deformans" olarak tanımlanmıştır¹. Günümüzde ise distoni sürekli ya da intermittan bir kas kasmalarına bağlı olarak ortaya çıkan tutulan bölgede tekrarlayıcı, bükücü hareketlere veya anormal postüre yol açan nörolojik bir sendrom olarak ifade edilmektedir. İstemsiz hareket ile distoniye ait bulgular artmaktadır². Distoniler başlangıç yaşına göre erken ve geç başlan-

güçlü (>28 yaş), dağılımına göre fokal, segmental, multifokal, jeneralize, hemidistoni ve etyolojisine göre ise primer, heredodejeneratif ve sekonder olarak sınıflandırılırlar. Tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar antikolinergikler, dopaminerjikler ve GABAerjik ilaçlar, benzodiazepinler, antiepileptikler iken diğer tedavi seçenekleri botulinum toksin uygulamaları (Bo NT) ve cerrahi uygulamalardır.³⁻⁵ Çalışmamızda erken başlangıçlı distoni grubu olan çocuklarda, distoninin sıklığı, vücuttaki dağılımı, etyolojisi ve hastalara verilen tedavi ile tedaviye yanıt gözden geçirilmek istenmiştir.

Yöntem

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniklerine 17.6.2010 ve 17.6.2016 yılları arasında başvuran 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Bu hastalardan distoni kelimesini içeren ön tanımlar (tanımlanmamış distoni, ilaca bağlı distoni, orofasiyal distoni gibi) girilmiş olan hastalar seçilerek dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

Distoni tanısı olan 29 hasta tespit edildi. Bu hastaların yaş ortalamaları 10 olup, 13'ü kız, 16'sı erkek hastaydı. Bu hastalardaki distoni dağılımına göre sınıflandırıldığında 20'si fokal, 6'sı multifokal, 2'si jeneralize distoni ve 1 hasta ise hemidistoniydi. Etiyolojik sınıflama yapıldığında 5 hastanın primer, 1 hastanın psikojen distoni ve 23 hastanın sekonder distoni olduğu görüldü. Sekonder distoni nedenlerine bakıldığında 12'sinin ilaç yan etkisi (7'si metoklopramid, 2'si risperidon, 1'i aripiprazol, 1'i metilfenidat, 1'i kannabinoid e bağlı olarak) 6'sının serebral palsi (CP) olduğu saptandı. Geriye kalan 5 sekonder distoni hastasının ise Wilson, mitokondrial hastalık, otoimmün ensefalit, ADEM, marden walker sendromu tanısını aldığı görüldü (tablo I). Tedavi incelemelerine geçildiğinde ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkan distonili 12 hastanın 8'inin bulgularının biperiden uygulaması ile, 4'ünün ise yalnızca etyolojide yer alan ilacın kesilerek iyileşme sağlandığı tespit edildi. Etiyolojide serebral palsinin yer aldığı grupta ise 1 hastada tek başına baklofenden fayda yok iken, L-dopa ile kombinasyonda ya da epilepsinin eşlik ettiği grupta baklofene ek olarak klonozepam, valproik asit uygulandığında yanıtın kısmi olduğu görüldü. Primer distonili hastaların 3'üne L-Dopa yanıtı olmaması nedeni ile Bo NT uygulandığı saptandı. Bu üç hastanın 2'sinde tama yakın yanıt, 1'inde kısmi yanıt alındığı görüldü. Diğer 2 primer distoni tanılı hastanın ise 1'i L-Dopa ve baklofen tedavisine yanıt vermeyerek takipten çıktığı, 1 hastanın ise hafif düzey yazıcı tremoru nedeni ile rehabilitasyona yönlendirildiği gözlemlendi.

Tablo I. Distoni Tanısı Alan Çocuklarda Retrospektif Değerlendirme

Tanı Yaşı	Cinsiyeti	Dağılımı	Etyoloji	Tedavi	Tedaviye yanıt
6	E	Multifokal	Mitokondrial hastalık	Baklofen	Yok
4	K	Fokal	CP	-	-
10*	K	Hemidistoni	CP	Baklofen + Klonozepam + Okskarbamazepin	Var
11	E	Fokal	metoklopramid	Biperiden	Var
10*	E	Fokal	CP	Baklofen + valproik asit	Kısmi
16	E	Fokal	İdiyopatik	Botulinum	Var
14	K	Fokal	metoklopramid	Biperiden	Var
12	K	Ödeme özgü fokal	İdiyopatik	rehabilitasyon	Var
14	K	Fokal	metoklopramid	İlacın kesilmesi	Var
8	E	Multifokal	Metilfenidat	İlacın kesilmesi	Var
14	K	Fokal	Wilson	Biperiden	Kısmi
10	E	Jeneralize	metoklopramid	Diazepam	Var
12	E	Fokal	Risperidon	İlacın kesilmesi	Var
15	E	Fokal	Kannabinoid	Biperiden	Var
2*	E	Fokal	CP	Baklofen + fenobarbital	Yok
14	K	Fokal	İdiyopatik	Botulinum	Var
14	E	Fokal	İdiyopatik	Botulinum	Kısmi
15	K	Fokal	İdiyopatik	L-Dopa+baklofen	Yok
17	K	Multifokal	Aripiprazol	İlacın kesilmesi	Var
1	K	Fokal	ADEM	Rehabilitasyon	Bilinmiyor
9	E	Multifokal	CP	L-dopa + baklofen	Kısmi
3*	K	Fokal	CP	Baklofen+Klonozepam	Var
12	E	Fokal	Risperidon	Biperiden	Var
4	K	Fokal	metoklopramid	Biperiden	Var
2	E	Jeneralize	metoklopramid	Biperiden	Var
14	K	Multifokal	Marden Walker Sendromu	Baklofen	Var
5	E	Fokal	Otoimmün ensefalit	Valproik asit + tetraabenazın (kore eşlik etmekte)	Kısmi
16	E	Multifokal	metoklopramid	Biperiden	Var
16	E	Fokal	Psikojen	-	-

*Distoni tanısına ek olarak epilepsi tanısı olan hastalar.

Tartışma ve Sonuç

Distoni, deneyimli olmayan klinisyenler tarafından güç tanınabilen ve şikayet ile tanı arasında gecikmenin en çok yaşandığı hareket bozukluklarından biridir. Amerika Birleşik Devletlerinde 146 servikal distonili hasta ile 3. Basamak bir merkezde yapılan çalışmada semptomun başlangıcından tanı konana kadar geçen

Distoni Tanısı İle Değerlendirilen Çocuk Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi

sürenin 3,7 yıl olduğu tespit edilmiştir⁶. Avrupa ülkeleri, Kanada ve Avusturalya' da durum benzerdir.^{7,8} Bu nedenle son zamanlarda distoninin tanım ve sınıflandırması üzerine yapılan eğitimler artmıştır. 2013 de yeni bir konsensus oluşturularak tanım ve sınıflamada değişiklik yapılmıştır. "Sürekli kas kasılması" tanımının bleferospazm, tremor dominant distoni, miyoklonik distoni gibi tanıları gözden kaçırabileceği düşünülerek "sürekli ya da intermitten kas kasılması" literatüre girmiştir.² Çocuklarda distoniye yaklaşım yetişkinlerden farklı olmalıdır. Çocuklarda sekonder distoni primer distonilerden daha fazla görülmektedir. Hastalardan öncelikle iyi bir anemnez alınmalı, distoni akut başladıysa mutlaka ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Akut distonik reaksiyonlar dışlandıktan sonra distoni nedenlerine bakıldığında çalışmamızda en sık serebral palsinin sekonder distoni etyolojisinde yer aldığı görülmektedir. Literatüre bakıldığında diskinetik serebral palsi, edinilmiş çocukluk distonisinin en sık nedenidir. Serebral palsi vakalarının yaklaşık % 6-15'ini temsil eder ve Batı ülkelerinde binde toplam 0.15-0.25 oranında görülmektedir.⁹⁻¹¹ Distoni hastalarında muayene bulguları özellikle kore, atetoz, serebellar bulgular, spastisite olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Örneğin yaptığımız retrospektif taramada distoni ön tanısı ile değerlendirilen 1 hastanın, saptanan ek bulgulardan yola çıkılarak Wilson tanısı aldığı görülmüştür. Etiyolojide Wilson hastalığını belirleyebilmek sadece distoniye tedavi etmekle kalmayıp hastalığın seyrini durdurabilmek açısından çok önemlidir. Çocuklarda sekonder distoni nedenleri arasında kreatin eksikliği, organik asidüri, glukoz metabolizma bozuklukları da yer alabilir. Primer distoni grubuna bakıldığında konvansiyonel MRI çalışmalarının normal olduğu görülür. Bu grup izole kalıtsal distoni sendromları olarak karşımıza gelebilir. En sık DYT1 veya DYT6'da olduğu gibi birincil veya tek bulgu distonik bozukluklardan oluşur.^{12,13} TOR1A gen mutasyonlarına bağlı erken başlangıçlı DYT1, kalıtsal çocukluk distonisinin en sık nedenidir. Klasik olarak tek bir alt ekstremitede başlar ve diğer ekstremitelere ve gövdeye doğru ilerler, ancak sıklıkla boynu ve yüz korunur.^{14,15} Bununla birlikte, birçok fenotipik varyasyon bildirilmiştir. Gen ekspresyonu ailelerde bile değişkenlik gösterir ve DYT1 distoninin penetrasyonu sadece % 30'dur.^{16,17} THAP1 gen mutasyonlarına bağlı DYT6, belirgin kranioservikal tutulumu olan izole distonili çocuklarda düşünülmelidir. Spazmodik disfoninin eşlik etmesi önemli bir özelliktir.^{18,19} Primer distonilerde de muayeneye eşlik eden başka bulguların olması ayırıcı tanıya yönlendirmede önemlidir. Kombine kalıtsal distoniler olarak tanımlanan bu grupta DYT11 (miyoklonus distoni sendromu)'da olduğu gibi en yaygın olarak miyoklonus veya DYT5'te (L-dopa-yanıtlı distoni) parkinsonizm gibi başka bir hareket bozukluğunun eklendiği görülür. Tetrahidrobiopterin ve / veya dopamin sentezi yollarının fonksiyon bozukluğuna yol açan genetik mu-

tasyonlar,L-dopa yanıtlı distoniye neden olur. Klasik fenotip, 20 yaşından önce diurnal semptom dalgalanmaları ve levodopa tedavisine çarpıcı bir yanıt vermesidir.^{20,21} L-dopa yanıtlı distonide parkinson özellikleri, hastalık seyrinde daha sonra gelişebileceğinden çocuklarda sadece distoni olarak karşılaşılabılır. Bu nedenle etyolojide herhangi bir patoloji saptanmayan distonili çocuklarda erişkinlere göre daha çok karşılaşılabileceğimiz L-Dopa yanıtlı distoni mutlaka ayırıcı tanıları arasında yer almalıdır. Yapılan çalışmaların sonucu olarak yayınlanan algoritmalarda distoni tanısı konulduktan sonra etyoloji araştırılmasında dahi ilk basamakta L-dopa ya başlanarak yanıtın değerlendirilebileceği ifade edilmektedir. L-Dopa yanıtı yok ise fokal distonili hastalara ikinci basamakta Bo NT, multifokal ve jeneralize distonili hastalara ise antikolinorjik (trihexifenidil, tetrabenazin) tedavi önerilmektedir. Serebral palside olduğu gibi hastanın distonisine spastisite eşlik ediyor ise baklofen eklenmesi, ağrılı kas spazmları varsa benzodiazepin ya da amitriptilin eklenmesi iyi bir seçenek olacaktır.²² Medikal tedaviye yanıtız multifokal ya da jeneralize distonili hastalarda cerrahi tedavi olarak pallidal stimülasyon önerilmektedir. Serebral palsili olgularda ise pallidal stimülasyona alternatif olarak intratekal baklofen uygulaması da seçenekler arasındadır.

Sonuç olarak, çocuk hastalarda distoni tanısını koyarak sınıflamasını yapmak, tedaviyi belirlemek ve hastayı takibe alarak yanıtı gözlemek oldukça önemlidir. Plastisitesi yüksek olan bu genç beyinlerde, distonin erken tedavisi hastanın fonksiyonelliğini artırmakta, ortaya çıkabilecek ortopedik problemleri engellemekte, hem de depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditeleri azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Klein C, Fahn S. Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. *Mov Disord.* 2013; 28:851–62. [PubMed: 23893442]
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 2013; 28:863–73. [PubMed: 23649720]
3. Jankovic J: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 5:864–872, 2006
4. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM: Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 26(4):374–380, 2013
5. Kartha N: Dystonia. *Clin Geriatr Med* 22:899–914, 2006
6. Tiderington E, Goodman EM, Rosen AR, Hapner ER, Johns MM 3rd, Evatt ML, et al. How long does it take to diagnose cervical dystonia? *J Neurol Sci.* 2013; 335:72–4.
7. Macerollo A, Superbo M, Gigante AF, Livrea P, Defazio G. Diagnostic delay in adult-onset dystonia: Data from an Italian movement disorder center. *J Clin Neurosci.* 2015; 22:608–10. This article describes the length of time to receive a diagnosis for cervical dystonia, blepharospasm and hand dystonia. [PubMed: 25577433]

8. Jog M, Chouinard S, Hobson D, Grimes D, Chen R, Bhogal M, et al. Causes for treatment delays in dystonia and hemifacial spasm: a Canadian survey. *Can J Neurol Sci.* 2011; 38:704–11. [PubMed: 21856572]
9. Kyllerman M, Bager B, Bensch J, Bille B, Olow I, Voss H. Dyskinetic cerebral palsy. I. Clinical categories, associated neurological abnormalities and incidences. *Acta Paediatr. Scand.* 1982;71:543–50.
10. Himmelman K, Hagberg G, Wiklund LM, Eek MN, Uvebrant P. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007;49:246–51.
11. Himmelman K, McManus V, Hagberg G, Uvebrant P, Kragehlo-Mann I, Cans C, et al. Dyskinetic cerebral palsy in Europe: trends in prevalence and severity. *Arch. Dis. Child.* 2009;94:921–6.
12. Carbon M, Kingsley PB, Su S, Smith GS, Spetsieris P, Bressman S, et al. Microstructural white matter changes in carriers of the DYT1 gene mutation. *Ann. Neurol.* 2004;56:283–6.
13. Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ, Rorden C, Morgan PS, Hurd MW, et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov. Disord.* 2007;22:1110–6.
14. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, de Leon D, Klein C, Kramer PL, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology.* 2000;54:1746–52.
15. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, Saunders-Pullman R, De Leon D, Fahn S, et al. Diagnostic criteria for dystonia in DYT1 families. *Neurology.* 2002;59:1780–2.
16. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A, et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov. Disord.* 2006;21:1782–4.
17. Edwards M, Wood N, Bhatia K. Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: A report of five cases and a review of the literature. *Mov. Disord.* 2003;18:706–11.
18. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, Heiman GA, Ozelius LJ, Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009;8:441–6.
19. Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, Winkler S, Pawlack H, Hagenah J, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol.* 2009;8:447–52.
20. Ichinose H, Suzuki T, Inagaki H, Ohye T, Nagatsu T. Molecular genetics of dopa-responsive dystonia. *Biol. Chem.* 1999;380:1355–64.
21. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, Roze E, Castelnau P, Chabrol B, et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. *Brain.* 2009;132:1753–63.
22. Roubertie A, Mariani L.L, Fernandez-Alvarez E, Doummar D, and Roze E, Treatment for dystonia in childhood, *European Journal of Neurology* 2012, 19: 1292–1299