

# Miyoklonus-distoni Sendromu: Olgu Sunumu

## Myoclonus-dystonia Syndrome: A Case Report

**Zeliha MATUR\***, **Nerses BEBEK\***, **Candan GÜRSES\***, **Betül BAYKAN\***, **Ayşen GÖKYİĞİT\***

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

### Özet

Esansiyel miyoklonus nadir görülen, sıklıkla kalıtsal olmakla birlikte sporadik olarak da ortaya çıkabilen, iyi seyirli bir hastalıktır. Kollarda ve boyunda baskın, kendiliğinden ve çoğunlukla aksiyonla ortaya çıkan miyoklonilerin tek nörolojik bozukluk olduğu bu tabloda bazen miyoklonilere distonik bileşen eşlik edebilir. Bu yazıda, yakınmaları 1,5 yaşında başlayan, 18 yaşından beri takip edilen, esansiyel miyoklonik distoni tanısı, uzun süreli izlem ve ayrıntılı elektrofizyolojik incelemeler sonucunda ancak 38 yaşında konulan, 45 yaşındaki bir kadın hasta sunulmuştur.

### Summary

Essential myoclonus is a rare and benign, frequently hereditary disorder although it may appear sporadically. In this clinical picture, myoclonus is the only neurological sign, meanwhile a dystonic component may accompany. Myoclonus affecting predominantly the arms and neck, occurs spontaneously or with action. In this study a 45 year-old woman diagnosed as essential myoclonic dystonia was presented. Her complaints had started when she was 1,5 years old, and the diagnosis was made when she was 38 years old after long term follow-up and detailed electrophysiological examinations.

Miyokloni, kas kontraksiyonu (pozitif miyokloni) ya da inhibisyonu (negatif miyokloni) sonucu oluşan, kısa süreli (genellikle <100 msn) şok benzeri istemsiz bir harekettir. İlk kez, 1881'de Nikolaus Friedreich tarafından, 50 yaşındaki bir erkek hastanın vücudunda multifokal olarak ortaya çıkan sığramaları tarif etmek için; klonus, hızlı hareketler; miyo, kas; para, simetrik ve multipleks, çok bölge kelimelerinden oluşan "paramiyoklonus multipleks" terimi kullanılmıştır. Böylece bu sığramaların epileptik klonustan ayırt edilmesi gereği vurgulanmak istenmiştir. Lowenfeld ise bu terimi kısaltarak ilk olarak "miyoklonus" terimini kullanmıştır.<sup>1</sup> Miyokloni, klinik görünümüne, sığramaların elektrofizyolojik özellikleri temel alınarak anatomik orijinine ve etiyojijiye göre sınıflandırılır. Miyokloniler etiyojijilerine göre başlıca

dört gruba ayrılır: Fizyolojik, esansiyel, epileptik, semptomatik.<sup>1</sup>

Esansiyel miyoklonus, multifokal miyokloniler ve bazen buna eşlik edebilen tremor ve hafif şiddette distoninin tek nörolojik bozukluk olduğu, bilinen herhangi bir nörodejenerasyonun bulunmadığı, sıklıkla kalıtsal, fakat sporadik olarak da ortaya çıkabilen, nadir görülen, iyi seyirli bir hastalıktır. İlk olarak Lindenmulder tarafından tarif edilmiştir.<sup>1</sup> Miyoklonik sığramalara distonik bileşenin eşlik ettiği olgularda günümüzde "miyoklonus-distoni sendromu (MDS)" adı kullanılmaktadır. Alkole iyi cevap veren ve sıklıkla ailesel olan bu tablo için "idyopatik herediter miyokloni", "alkole dramatik cevap veren otozomal dominant geçişli miyoklonik distoni" ya da

“herediter esansiyel miyokloni” gibi adlar da kullanılmıştır. Genellikle düşük penetrans gösteren otozomal dominant (OD) geçişlidir.<sup>2,5</sup>

Bu yazıda, epilepsi polikliniğimizde 27 yıldır izlenen, öykü, klinik seyir ve ayrıntılı elektrofizyolojik incelemeler sonucunda MDS tanısı konulan bir kadın hasta sunulmuştur.

## Olgu

Hastamız 45 yaşında bir kadındır. İstirahat halindeyken de olmakla birlikte en çok hareketle ortaya çıkan, stres, üzüntü, sıkıntı, heyecanla ve adet dönemlerinde artan, kollarında belirgin olmak üzere tüm vücudunda istemsiz sızramalar nedeniyle, ilk kez 18 yaşında epilepsi polikliniğimize başvurmuştu. Öyküsünden doğumunun ve 1,5 yaşına kadar gelişim basamaklarının normal olduğu, ilk olarak 1,5 yaşında kollarındaki sızramaların fark edildiği, 5 yaşına kadar bu yakınmasının çok sık olduğu öğrenildi. Beş yaşındayken ismini hatırlamadığı bazı ilaçlar verilmiş ve 3 yıl süreyle bunları kullanmıştı; 18 yaşına kadar bu istemsiz hareketleri kendisini fazla rahatsız etmemiş ancak bu dönemde yakınmalarının şiddetlenmesi üzerine epilepsi polikliniğimize başvurmuştu. Özgeçmişinde astım bronşiale dışında özellik yoktu. Anne babası akraba değildi. Dört çocuğu olan hastanın 13 yaşında ve erkek olan üçüncü çocuğunun 1,5 yaşında başlayıp 2,5 yaşına kadar devam eden, toplam 5 kez tekrarlayan nöbetleri olmuş. Nöbetleri başını bir yere çarpmakla tetiklenen “5-6 dakika süren sağ kolundan başlayıp tüm vücuduna yayılan kasılma ve sonrasında 15 dakika süren sersemlik” şeklinde imiş. Daha sonra 200 mg/gün valproatla kontrol altına alınmış. Ayrıca ayrıntısı bilinmemekle birlikte hastanın babasının amcasının torununda kendininkine benzer bir klinik tablonun bulunduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde kendiliğinden de olabilen, daha çok belli bir duruş ve hareketle ortaya çıkan, kollarında, boyunda ve zaman zaman gövdede izlenen miyokloniler dışında özellik saptanmadı. Yazı yazarken, eşya tutarken ellerdeki miyoklonilere bazen distonik bir postürün de eşlik ettiği gözlemlendi. Geniş kan biyokimyası ve tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. Kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde özellik yoktu. Elektroensefalografi (EEG) ve SEP incelemeleri normaldi. C refleksi yoktu. Kortikal geri averajlama incelemesinde, miyoklonik sızramalara öncülük eden bir kortikal deşarj saptanmadı. Motor uyandırılmış potansiyel (MEP) incelemesinde transkranyal manyetik çift uyarım (TMS) ile kortikal

eksitabilite değişikliği lehine bulgu saptanmadı. Elektromiyografi incelemesinde ön kola konan yüzeysel elektrotla, yazı yazma sırasında elde miyokloni ve zorlanma postürüne eşlik eden 500-690 msn süreli deşarjlar kaydedildi (resim 1). İlk olarak Ocak 1987’de (18 yaşında) epilepsi polikliniğimize başvuran hasta sırasıyla, fenobarbital 300 mg/gün, klonazepam 6 mg/gün, difenilhidantoin 200 mg/gün, valproik asit 2000 mg/gün, lamotrijin 200 mg/gün, pirasetam 12mg/gün, gabapentin 1800 mg/gün ile tedavi edilmiştir. Bu ilaçlarla geçici kısmi düzelmeler görülmüşse de yakınmaları hep süregelmiştir. Halen 1500 mg/gün levetirasetam kullanmakta olan hastanın miyoklonileri azalmakla birlikte devam etmektedir.



**Resim 1.**

Miyokloni, fizyolojik olabilir veya birçok farklı kalıtsal ve edinsel hastalık süreçlerinde ortaya çıkabilir; merkezi veya periferik sinir sisteminin herhangi bir düzeyindeki tutulumdan kaynaklanabilir.<sup>6</sup> Tanıda, klinik özellikler, etiyojolojiye yönelik klinik ipuçları ve elektrofizyolojik bulgular değerli bilgiler sağlar. Miyokloni kaydı, geri averajlama, EEG, MEP, SEP ve C-refleksini içeren elektrofizyolojik incelemeler, miyokloninin kaynağını tespit etmede yardımcıdır.<sup>6</sup> Elektromiyografi incelemesinde 30-150 msn süren, sıklıkla trifazik (agonist-antagonist-agonist) boşalımın kaydedilir. Kortikal pozitif miyokloni veya epileptik miyoklonilerde çok hızlı başlangıçlı ve tüm süresi 50 msn’den kısa deşarjlar görülürken subkortikal miyoklonide deşarj başlangıcı daha az hızlı ve süresi daha

uzundur. Kortikal refleks miyoklonide, geri averajlamalı EEG incelemesinde miyoklonik sıçramalardan 25-70 msn önce ortaya çıkan, simetrik ve senkron, sıklıkla negatif olan dalgalar kaydedilebilir; oysa subkortikal miyoklonide herhangi bir EEG aktivitesi kaydedilmez. Kortikal miyoklonide, medyan SEP incelemesinde dev SEP'ler ve C refleksi kaydedilebilir ki bu somatosensoryal korteksin aşırı uyarılabilir olduğunu gösterir. Yine kortikal miyoklonide transkranyal manyetik tek ve çift uyurım çalışmalarında ipsilateral motor korteks inhibisyonunda ve transkallosal inhibisyonda azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup> Hastamızda, EMG incelemesinde ön kola konan yüzeysel elektrotla, yazı yazma sırasında kaydedilen daha uzun süren deşarjlar, eşlik eden distonik komponent nedeniyle. Geri averajlamalı EEG incelemesinde miyoklonik sıçramalara öncülük eden kortikal deşarjlar izlenmemiştir; SEP ve rutin EEG incelemesi normaldir; C refleksi kaydedilmemiştir. MEP incelemesinde transkranyal manyetik çift uyarı ile kortikal uyarılabilirlikte değişiklik saptanmamıştır. Tüm bu bulgularla hastamızdaki miyokloninin subkortikal kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Esansiyel miyokloni, klasik olarak çocukluk çağında başlar fakat hafif olgulara daha geç yaşta tanı konulabilir. Kollarda ve boyunda baskın, istirahat halindeyken veya çoğunlukla aksiyon sırasında ortaya çıkan miyokloniler, tek nörolojik bozukluktur. Alkole dramatik cevap görülen bu tabloda miyoklonilere distonik bileşen eşlik edebilmekte ve bu durumda 'miyoklonus distoni sendromu' olarak adlandırılmaktadır. Distonik bileşen kollarda ve boyunda belirgindir, alt ekstremiteleri tutmaz.<sup>3</sup> Çocukluk çağında miyoklonileri başlayan hastamızın ellerinde özellikle yazı yazarken, eşya tutarken dikkati çeken distoni mevcuttur.

Miyokloni-distoni sendromunun otozomal dominant geçiş gösterilen kalıtsal formunda bazı olgularda 7. kromozomun uzun kolunda 7q21 bölgesinde yerleşmiş olan "epsilon sarkoglikan geni"nde (SCGE) mutasyon saptanmıştır.<sup>7</sup> Familial kortikal miyoklonisi olan ailelere mensup bazı bireylerde jeneralize epileptik nöbetler görülmektedir ve bu ailelerdeki genetik bozukluk 2. ve 8. kromozom üzerindeki bazı bölgelerle ilişkilendirilmiştir.<sup>5,8-10</sup> Elektrofizyolojik incelemeleri ile subkortikal miyoklonisi olduğunu düşündüğümüz hastamızın oğlunda refleks epilepsi nöbetleri görülmesi ilgi çekicidir.

düzenlenmesi amacıyla Kasım 1999'daki yatışı sırasında miyoklonik distoni tanısı konulabilmiştir. Esansiyel miyokloni, miyoklonilerin eşlik ettiği epilepsi sendromlarının ayırıcı

tanısında akla gelmeli ve gereğinde ayrıntılı elektrofizyolojik inceleme planı uygulanabilmelidir.

Miyokloni-distoni sendromu genellikle tedaviye dirençlidir, özellikle sporadik olgularda miyoklonileri baskılamak zordur. Bununla beraber başka tedavi seçeneği olmadığı ve bazen kısmen yanıt alınabildiği için bazı antiepileptik ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. En çok klonazepamdan faydalanılır.<sup>3,11</sup> Ancak yüksek dozlarda ve çok sayıda ilaç kullanarak tedavi konusunda ısrarlı olmanın gereksiz ve yanlış olduğu düşüncesindeyiz. Olgumuzda da birçok tedavi denenmiştir ancak hiçbirinden tam cevap alınamamıştır.

Esansiyel miyokloniler, nadir de olsa epileptik miyoklonilerle karışabilir. Bu hasta uzun süre epilepsi polikliniğinden miyoklonik epilepsi ön tanısıyla izlenmiş, ancak etiyojoloji yönelik ayrıntılı araştırmaların yapılması ve tedavisinin

## Kaynaklar

1. Fahn S. Overview, history, and classification of myoclonus. In: Fahn S, Hallet M, Frucht SJ, Truong DD editors. *Advances in Neurology*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2002 p13-17.
2. Bressman S, Fahn S. Essential myoclonus. *Adv Neurol* 1986;43:287-94.
3. Quinn NP. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. *Mov Disord* 1996;11:119-24.
4. Lang AE. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. *Mov Disord* 1997;12:127.
5. Klein C, Schilling K, Saunders-Pullman RJ, Garrels J, Breakefield XO, Brin MF ve ark. A major locus for myoclonus-dystonia maps to chromosome 7q in eight families. *Am J Hum Genet* 2000 Nov;67:1314-9. Epub 2000 Oct 5.
6. Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2000;23(3):321-35.
7. Tezenas du Montcel S, Clot F, Vidailhet M, Roze E, Damier P, Jedynak CP ve ark. Epsilon sarcoglycan mutations and phenotype in French patients with myoclonic syndromes. *J Med Genet* 2006;43:394-400.
8. Striano P, Madia F, Minetti C, Striano S, Zara F. Electroclinical and genetic findings in a family with cortical tremor, myoclonus, and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1993-5.
9. Guerrini R, Parmeggiani L, Marini C, Brovedani P, Bonanni P. Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCM) with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2. *Adv Neurol* 2005;95:273-9.
10. Gardella E, Tinuper P, Marini C, Guerrini R, Parrini E, Bisulli F ve ark. Autosomal dominant early-onset cortical myoclonus, photic-induced myoclonus, and epilepsy in a large pedigree. *Epilepsia* 2006;47:1643-9.
11. Kyllerman M, Forsgren L, Sanner G, Holmgren G, Wahlstrom J, Drugge U. Alcohol-responsive myoclonic dystonia in a large family: dominant inheritance and phenotypic variation. *Mov Disord* 1990;5:270-9