

Pantotenat Kinaz ile İlgili Nörodejenerasyon (PKAN)'a Bağlı Distonide Derin Beyin Stimülasyonu

Uğur Işık¹, Yasemin Akgün², Selçuk Peker³, Memet Özek³

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Kadıköy Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Pantotenat kinaz ile ilgili nörodejenerasyon (PKAN) çocukluk çağında başlayan ve hızla ilerleyen, nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır. Etkili bir medikal tedavisi bulunmayıp, distoni için talamotomi ve pallidotomi gibi stereotaktik cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Globus pallidusa (GP) derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulanması dirençli distonide son yıllarda uygulanan alternatif bir yöntemdir. Burada PKAN'a sekonder distonisi olan ve ikisinin derin beyin stimülasyonuna çok iyi yanıt verdiği toplam üç hasta sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Derin beyin stimülasyonu, distoni, PKAN

DEEP BRAIN STIMULATION IN DYSTONIA SECONDARY TO PANTOTHENATE KINASE-ASSOCIATED NEURODEGENERATION (PKAN)

ABSTRACT

Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) is a rare autosomal recessive disorder with childhood onset and rapid progression. There is no effective medical therapy for this disorder. Stereotactic surgery consisting of thalamotomy and pallidotomy has been performed for medically refractory severe dystonia. Recently, deep brain stimulation (DBS) of globus pallidus (GP) has emerged as an alternative treatment in intractable dystonia. Three patients with PKAN-related dystonia, two of which demonstrated good response to bilateral globus pallidus internus (GPI) DBS are reported here.

Keywords: Deep brain stimulation, dystonia, PKAN

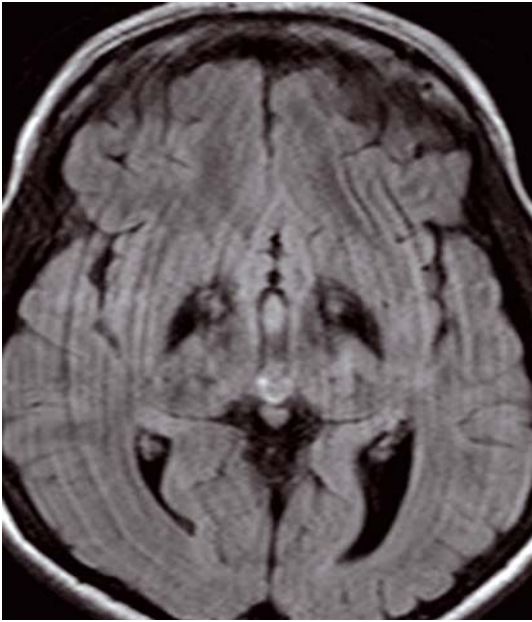
Pantotenat kinaz ile ilgili nörodejenerasyon (PKAN) çocukluk çağında başlayan ve hızla ilerleyen nadir görülen, otozomal resesif bir hastalıktır. Etkili bir medikal tedavisi bulunmayıp, distoni için talamotomi ve pallidotomi gibi stereotaktik cerrahi yöntemler uygulanmaktadır (1,2). Globus pallidusa derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulanması dirençli distonide son yıllarda uygulanan bir yöntemdir (3-10). Diğer stereotaktik operasyonların tersine, DBS beyinde kalıcı lezyonlar yaratmadığından nörolojik defisit olasılığı azdır. Bunun yanı sıra, stimülasyon parametreleri hastalığın seyrine göre değiştirilebilir. Burada, PKAN'a sekonder distonisi olan ve ikisinin uzun dönem sonuçlarının çok iyi olduğu toplam 3 hasta sunulmaktadır.

Gönderilme Tarihi: 17 Ağustos 2011 • **Revizyon Tarihi:** 28 Aralık 2011 • **Kabul Tarihi:** 30 Aralık 2011
İletişim: Işık Uğur • **E-Posta:** uisik@sg.com.tr

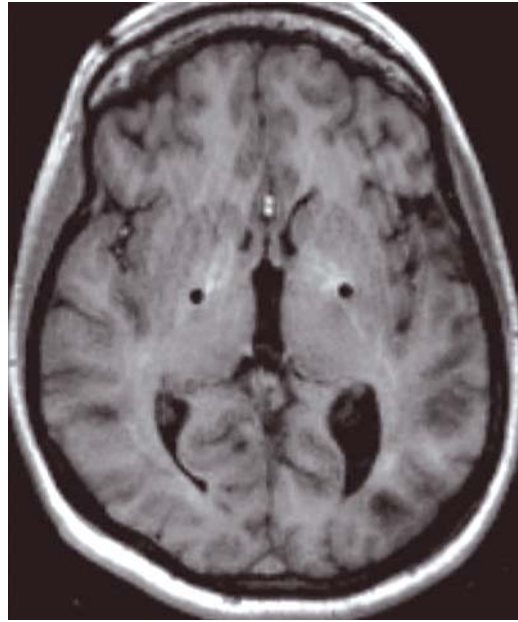
Olgular

Olgu 1

İlk olgu, şu anda 25 yaşında olan ve şikayetleri 10 yıl önce bacak distonisi ve yürüme güçlüğü ile başlayan kadın hastadır. Anne ve baba birinci derece akraba (kuzen) olan hastanın erkek kardeşinde de son 2 yıldır yürüme güçlüğü tarif edilmektedir (Olgu 2). Manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) 'eye of the tiger' bulgusu saptanmıştır (Şekil 1). Göz muayenesi normal olan hastanın, benzer hastalıkları dışlamak amacıyla yapılan metabolik tetkikleri (amonyak, laktat, bakır, serüloplazmin, tandem mass, idrarda organik asitler) normal bulunmuştur. Hasta medikal tedavi olarak levodopa/carbidopa, trihexphenidyl, baclofen kullanmış ancak hiçbir ilaçtan iyi bir yanıt alamamıştır. Hastanın nörolojik muayenesinde ciddi oral distoni (dil hareketlerinde güçlük, dilin distoni nedeniyle sürekli ağız dışında



Şekil 1. Aksiyel proton ağırlıklı MRI'da globus pallidusta santral hiperintens ve bunu çevreleyen hipointens görünüm "eye of the tiger" bulgusu.



Şekil 2. Postoperatif T1-ağırlıklı MRI'da elektrotların bilateral GPi'deki görünümü.

olması) görülmektedir. Bacaklarında ciddi distoni vardır, derin tendon refleksi (DTR) canlıdır. Hastaya Temmuz 2006'da, bilateral GPi DBS takılmıştır (Şekil 2). Ameliyattan sonraki 3. aydan itibaren tüm distonik semptomlarında (ağız, konuşma, yutma ve bacaklardaki distoni) belirgin düzelme görülmeye başlanmıştır.

Olgu 2

Yirmi iki yaşındaki erkek hasta, Olgu 1'in erkek kardeşidir. On beş yaşına kadar nörolojik gelişimi normal olan hasta da bu yaşta sağ bacakta distoni fark edilmiştir. Distonisi giderek ilerlemiş ve giderek yardımsız yürüyemeyecek hale gelmiştir. Bu hastanın da kranial MRI'si klasik 'eye of the tiger' bulgusu göstermiştir. Baclofen, clonazepam, trihexphenidyl ile yapılan medikal tedavi sonuç vermemiştir. Bu hastaya Ekim 2007'de bilateral GPi DBS uygulanmıştır. Ameliyattan 6 ay sonra yürümesinde belirgin düzelme görülmüştür.

Olgu 3

Bu hasta 3 yaşındayken yürüme güçlüğü ve sık düşmeleri başlayan 9 yaşında kız hastadır. Anne baba akrabalığı olmayan hasta tek çocuktur. Bu hastanın hikayesinde 3 yaşına kadar normal geliştiği, daha sonra sırasıyla yürüme ve oturma kabiliyetini yitirdiği söylenmiştir. Nörolojik muayenesinde konuşamadığı, opistotonus derecesinde distoninin olduğu, oturamadığı, DTR'nin artmış olduğu görülmüştür. Burke-Fahn-Marsden distoni skalası (BFMDRS)

ilk muayenede 24 olan hastanın, kranial MRI'si tipik 'eye of the tiger' bulgusu göstermektedir. Bu hastada yapılan metabolik tetkikler negatiftir (bakır, serüloplazmin, tandem mass ve idrar organik asitleri). Göz muayenesinde bilateral optik ve retinal atrofi görülmüştür. Vizüel uyandırılmış potansiyeller (VEP) ve elektroretinografi (ERG) anormal bulunmuştur. Bu hastaya oral trihexphenidyl, baclofen ve diazepam tedavisi başlanmıştır. Hasta bu ilaçlardan ilk aşamada yarar görerek tedaviye başlandıktan 3 ay sonra ayağa kalkarak birkaç adım atmıştır. Ancak bu iyilik hali uzun sürmediğinden hastaya Ekim 2006'da bilateral GPi DBS uygulanmıştır. Ameliyat sonrası semptomlarında düzelme görülen hasta 3 ay sonra tekrar yürümeye başlamıştır ancak; DBS'e yanıtı giderek azalarak distonisinde artış olduğu ve tekrar opistotonus postürü aldığı görülmüştür. Hasta ilaç dozlarının arttırılmasına yanıt vermemiş ve implantasyondan 26 ay sonra aspirasyon pnömonisinden kaybedilmiştir.

Cerrahi İşlem

Hastaya genel anestezi altında bilateral posteroventral internal globus pallidusa kalıcı quadripolar elektrotlar takılmıştır. Hedef, kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel ve koronal serilerde ve T2 ağırlıklı serilerde midkomisüral noktanın 2 mm anterior ve 20-21 mm lateral ve 2-5 mm altı olarak seçilmiştir. Seçilen bölge tekrar MRI'da direkt görünüm, mikroelektrod kayıtları ve intraoperatif stimülasyonla teyit edilmiştir. Kalıcı elektrotlar yerleştirildikten sonra,

Tablo 1. Hastaların pre ve postoperatif birinci yıl BFMDRS (disability) and BADS skorlamaları.

BFMDRS	BADS			
	Olgu No	Preop	En son (ay)	Preop
Olgu 1	13	2 (54)	18	5 (54)
Olgu 2	13	6 (51)	6	4 (51)
Olgu 3	24	19 (24)	18	10 (24)

BFMDRS: Burke-Fahn-Marsden Distoni Skalası, BADS: Barry-Albright Distoni Skalası

asemptomatik kanamayı dışlamak ve elektrodların yerini teyit etmek için intraoperatif MRI yapılmıştır. Kinetik pulse generator (Medtronic) aynı seansta implante edilmiştir.

Postoperatif İzlem

Bütün hastalarda DBS sonrası klinik düzelme görülmüştür. Pre ve postoperatif BFMDRS ve Barry-Albright distoni skalası (BADS) Tablo 1'de görülmektedir. Son stimülasyon parametreleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tartışma

PKAN distoni, kaslarda rijidite, koreoatetoz gibi ekstrapiramidal bulgular ve kortikospinal disfonksiyonun görüldüğü bir hastalıktır. Ayrıca mental değişiklikler ve demans, hastalığın ilerleyici olması ve hastaların genellikle erişkin çağda kaybedilmeleri diğer klinik özellikleridir (1,2). Hastalık, klinik bulgular, seyir, MRI bulguları ve diğer benzer hastalıkların dışlanması ile tanı alır. MRI'da tipik 'eye of the tiger' bulgusu vardır, bu bulgu hipointens zeminde simetrik T2 hiperintensitesidir (11). Hipointensite dokuda demir birikimini gösterirken, 'eye of the tiger' bulgusunun hiperintensitesi de vaküolizasyonu olan gevşek dokuyu göstermektedir (12). İlk olarak 2001 yılında PKAN'da genetik mutasyonlar saptanmıştır (2). Bu hastalık genellikle medikal tedaviye yanıtıdır. Diğer tedavi şekilleri cerrahi tedavilerdir (intratekal baclofen infüzyonu, sterotaktik pallidotomi ve pallidal stimülasyon).

Literatürde bu hastalığın cerrahi tedavisi ile ilgili az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Justesen ve ark. (4) 10 yaşında erkek çocukta pallidotomi ile ağırlı distonide azalma ve hastanın ekstremitelerinde fonksiyonel iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Başka bir olgu sunumunda ise; 10 yaşında PKAN'ı olan bir kız çocuğunda bilateral ventralis talamotomi yapılmıştır (7).

Tablo 2. Hastaların son stimülasyon parametreleri.

Olgu No	Voltaj (V)	Pulse genişliği (µsn)	Frekans (Hz)
Olgu 1	4.6	60	120
Olgu 2	2.5	60	120
Olgu 3	2.0	60	120

Yüksek frekansta globus pallius internusa (GPi) DBS uygulanması distonide kullanılan yeni ve etkili bir yöntemdir. Krause ve ark. (8), 17 hastada GPi DBS sonuçlarını yayımlamışlardır. En iyi sonuç DYT1-pozitif distonilerde elde edilmiştir. PKAN'ı olan bir hasta ilk 2 yılda gidecek düzelmiş ancak hastalık 2,5 yıl sonra ilerleyici seyrini göstermiştir. Verceuil ve ark. (10), PKAN'ı olan ve ventral orta talamik nukleuslara DBS uygulanan 2 hasta yayımlamışlardır. Bir hasta BFMDRS skalasına göre %26 düzelme göstermiştir. Umemura ve ark. (9) uzun süredir distonisi olan ve GPi DBS uygulanarak belirgin düzelme gösteren 36 yaşında bir erişkin hastayı yayımlamışlardır. Gil-Robles ve ark (13)'na göre PKAN'ı olan 4 hastada 1. yılda %60 düzelme, 2. yılda %50 düzelme görülmüştür. Castelnau ve ark (14) PKAN'ı olan 6 hastada ağırlı spazmlar, distoni ve fonksiyonel sonuçlarda majör ve uzun süreli bir iyileşme göstermişlerdir. Krause ve ark (15) PKAN'ı olan ve bilateral GPi DBS ile tedavi edilen bir hastada 5 yıllık izlem sonuçlarını yayımlamışlardır. Son olarak da Mikati ve ark (16), 9 yaşında PKAN'ı olan ve DBS yapılan bir kız hastada şikayetlerinin düzeldiğini ancak enfeksiyon nedeniyle DBS çıkarıldığından semptomlarının kötüleştiğini yayımlamışlardır.

Bizim 2 hastamız DBS tedavisine iyi yanıt verirken, yaşı küçük olan ve hastalığı erken yaşta başlayan 3. hastamız bu tedaviye iyi yanıt vermemiştir. Bunun sebebi, hastalığın iki ayrı formunun olması olabilir: erken başlayan 'klasik' formu ve geç başlayan 'atipik' formu (17). İlk iki hastamız hastalığın atipik geç başlangıçlı formuna uyarken, 3. hastamız klasik, erken başlangıçlı formuna uymaktadır. Erken başlangıçlı tiplerin de iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar olsa da, literatürde bu konuda yeterli çalışma yoktur (9,14-16). Son bir çalışmada pallidal DBS'in atipik ve orta derecede distonisi olan 2 hastada faydalı olduğu gösterilmiştir (18).

Sonuç

Bilateral pallidal DBS PKAN'a sekonder distonisi olan bazı hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005;43:286-96
2. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001; 28:345-9
3. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S. Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatr Neurol* 1996; 14:145-8.
4. Justesen CR, Penn RD, Kroin JS, Egel RT. Stereotactic pallidotomy in a child with Hallervorden-Spatz disease. Case report. *J Neurosurg* 1999;90:551-4
5. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, Giladi N, Hutchison WD, Dostrovsky JO ve ark. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997; 12:865-70
6. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1998; 13:693-8
7. Tsukamoto H, Inui K, Taniike M, Nishimoto J, Midorikawa M, Yoshimine T ve ark . A case of Hallervorden-Spatz disease: progressive and intractable dystonia controlled by bilateral thalamotomy. *Brain Dev*1992;14:269-72
8. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 2004; 55:1361-8
9. Umemura A, Jaggi JL, Dolinskas CA, Stern MB, Baltuch GH. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe genralized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. *J Neurosurg* 2004;100:706-9
10. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A ve ark. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001;248:695-700.
11. Hayflick SJ, Penzien JM, Michl W, Sharif UM, Rosman NP, Wheeler PG. Cranial MRI changes may precede symptoms in Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:166-9.
12. Savoiardo M, Halliday WC, Nardocci N, Strada L, D'Incerti L, Angelini L ve ark. Hallervorden-Spatz disease: MR and pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:155-62
13. Gil-Robles S, Cif L, Biolsi B, Tancu C, El Fertit H, Coubes P. Neurosurgical treatment in childhood dystonias and dyskinesias. *Rev Neurol* 2006;43 Suppl1:S169-72.
14. Castelnau P, Cif L, Valente EM, Vayssiere N, Hemm S, Gannau A ve ark. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;57:738-41.
15. Krause M, Fogel W, Tronnier V, Pohle S, Hortnagel K, Thyen U ve ark. Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2006;21:2255-7
16. Mikati MA, Yehya A, Darwish H, Karam P, Comair Y. Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13:61-4.
17. Gregory A, Hayflick SJ. Pantothenate-kinase associated neurodegeneration. In: *GeneReviews* [Internet] Pagon RA, Bird TC, Dolan CR and Stephens K Eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2002.
18. Lim BC, Ki CS, Cho A, Hwang H, Kim KJ, Hwang YS ve ark. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration in Korea: recurrent R440P mutation in PANK2 and outcome of deep brain stimulation. *Europ J Neurol* 2011;doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03589.x.