

# Servikal Distoni ve Botulinum Toksini Tedavisi

Haşmet A. Hanağası\*

Servikal distoni başın istemsiz postürü ve sıklıkla boyun ağrısı ile karakterizedir. Malüliyet ve sosyal çekilme sık görülür. Servikal distoni klinik pratikte botulinum toksini enjeksiyonları ile tedavi edilen en sık fokal distonidir. Birçok klinik çalışmada botulinum toksini'nin anormal postür ve hareketi düzelttiği, servikal distoniye bağlı ağrıyı belirgin azalttığı bulunmuştur. Tedavi sonrası en sık yan etkiler disfaji, ağız kuruluğu ve boyun güçsüzlüğüdür. Bu yazıda botulinum toksini'nin servikal distoni tedavisindeki kullanımı hakkında bilgi verilecektir.

*Anahtar sözcükler:* servikal distoni, botulinum toksini, tedavi

## Cervical Dystonia and Botulinum Toxin Treatment

Cervical dystonia is characterized by involuntary posturing of the head and frequently is associated with neck pain. Disability and social withdrawal are common. Cervical dystonia is the most common form of focal dystonia treated with botulinum toxin injections in clinical practice. Botulinum toxin has been shown in numerous clinical trials to correct the abnormal posture and movement and to markedly reduce pain associated with cervical dystonia. The common side effects following treatment include dysphagia, dry mouth, and neck weakness. This article provides an information about treatment of cervical dystonia with botulinum toxin.

*Key words:* cervical dystonia, botulinum toxin, treatment

\* Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul

## Giriş

Servikal distoni (SD) hareket bozuklukları pratiğinde sık görülen hastalıklardan biridir.<sup>1</sup> Bu yazıda SD ve tedavisinde yeni bir sayfa açan Botulinum toksini (BT) kullanımı hakkında bilgi verilecektir.

## Genel Bilgiler

Servikal distoni (SD) boyun ve omuz kaslarını etkileyen, tekrarlayıcı özellikte, klonik ve tonik hareketlere yol açarak başın anormal postürüne neden olan fokal bir distonidir.<sup>2</sup> En sık erişkin başlangıçlı fokal distoni türü olan SD, "spazmodik tortikollis" adıyla da bilinir. SD santral sinir sisteminde yapısal bozukluk yoksa "idyopatik" olarak sınıflandırılır ve vakaların çoğu bu grupta yer alır. Buna karşı yapısal veya metabolik nedenler anormal boyun hareketlerine yol açarsa "sekonder" SD olarak tanımlanır.<sup>1,2</sup> Travma ve nöroleptik ilaç kullanımı en sık sekonder SD nedenleri arasındadır. Tablo 1'de yapısal sekonder SD nedenleri sayılmaktadır. SD hastaların günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar ortaya çıkartarak hayat kalitelerini kötü yönde etkiler.<sup>3</sup>

SD'nin prevalansı yapılan bir çalışmada yaklaşık 9/100.000 olarak bulunmuştur.<sup>4</sup> Ancak bu oran geniş kapsamlı bir saha çalışmasından çok retrospektif verilere dayalıdır. Dolayısıyla prevalansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. SD'nin insidansı 5. dekatta tepe noktasına ulaşır. Hastalığın başlangıç yaşı %70-90 ora-

nında 4. ve 7. dekatlar arasındadır. Çeşitli çalışmalarda SD'nin kadınlarda, erkeklere oranla 1.5-1.9 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Hastalığın altında yatan patolojik mekanizma bilinmemektedir. Ancak özellikle genetik faktörlerin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. SD'li bazı ailelerde 18. kromozomun kısa koluna lokalize genetik bozukluk bulunmuştur.<sup>5</sup> Diğer bir risk faktörü ise travmadır.<sup>6</sup> Baş, boyun veya omuz travma öyküsü SD'li hastalarda sıktır.

SD başın dönmesine (tortikollis), boyun fleksiyonuna (anterokollis) veya ekstansiyonuna (retrokollis), başın yana yatmasına (laterokollis) neden olabilir.<sup>2</sup> Tablo 2'de başta ve boyunda anormal postüre neden olan kaslar ve klinik gösterileri sıralanmıştır. Bu klinik formlar tek başına olabileceği gibi, birlikte de görülebilir. Tortikolis'e SD'nin diğer klinik formlarından daha sık rastlanır. Bir klinik form zamanla başka bir klinik forma dönüşebilir.<sup>7,8</sup> SD'ye sıklıkla baş ve el tremoru ya da boyun ağrısı eşlik edebilir.<sup>9</sup> Hastaların yaklaşık olarak %70-80'inde boyun ağrısı vardır ve ciddi malûliyeteye neden olabilir. Ağrı diğer distoni türlerinde SD'deki kadar sık görülmez. Ağrı aralıklı ya da devamlı bulunabilir.<sup>10</sup>

Distonik kasılmaların şiddetini azaltan "duysal manevralar" (sensory trick) SD'li hastaların çoğunu rahatlatılabilir.<sup>2</sup> Çeneye, yüze veya başa dokunmak bu hastalarda kasılmaları azaltmada etkili olabilir. Ancak duy-

Tablo 1: Yapısal sekonder servikal distoni nedenleri

<b>A: Ortopedik:</b>	Atlantoaksiyel dislokasyon, servikal fraktür, dejeneratif disk, osteomyelit, Klippel-Feil sendromu
<b>B: Müskülofibrotik:</b>	Servikal kasların fibrozisi veya ani gelişen konjenital tortikolis, postradyasyon fibrozisi, akut "stiff" (katı) boyun
<b>C: Lokal infeksiyonlar:</b>	Faranjit, ağrılı lenfadenopati, adenit
<b>D: Diğer nörolojik:</b>	Vestibülooküler disfonksiyon, posterior fossa tümörü, Arnold-Chiari sendromu, 3. ventrikül kisti, nistagmus, Sandifer sendromu, spinal kord tümörü-syrinx, ekstraoküler kas felçleri, strabismus, hemianopi, spasmus nutans, fokal nöbetler

Tablo 2: Servikal distonide anormal baş pozisyonuna neden olan kaslar ve klinik gösterileri

<b>Tortikollis (rotatokolis)</b>	İpsilateral splenius, kontralateral sternokleidomastoideus
<b>Omuz elevasyonu</b>	İpsilateral trapezius, levator skapula
<b>Retrokollis</b>	Bilateral splenius kapitis, üst trapez, derin postvertebral kaslar
<b>Anterokollis</b>	Bilateral sternokleidomastoideus, skalen kompleksi, submental kompleksi

sal manevralar genellikle hastalığın ilk zamanlarında yararlı olur ve zamanla etkisi kaybolur.<sup>7</sup>

SD'li hastalarda sıklıkla psikiyatrik semptomlar ortaya çıkar.<sup>11</sup> Bu semptomlar hastalığa sekonder reaksiyonun sonucu olabilir. Çünkü hastalar kendilerini işlelerinden ve sosyal aktivitelerinden kısıtlanırlar. Bu nedenle hastaların bir kısmında hastalık seyrinde depresyon görülür. SD'li 67 hastayı kapsayan bir çalışmada %24 oranında depresyon bildirilmiştir.<sup>11</sup>

İdyopatik SD tipik olarak ani başlangıçlıdır.<sup>7</sup> Hastalar sıklıkla boyunlarının çekmesinden veya başın istemsiz dönmesinden yakınırırlar. Semptomlar ortalama 3 ile 5 yıl (1-18 ay arasında) arasında en yüksek seviyeye ulaşır. Çoğunlukla bu evreden sonra semptomlar stabilize olurlar. Bu dönemden sonra bazı hastalarda spontan remisyonlar görülebilir.<sup>8</sup> Ancak bu remisyonlar genellikle kısa süreli ve tam değildir. Hastaların çoğunda 5 yıl içinde nöks görülür. Distoni 1/3 hastada oromandibular, omuz ve kol gibi komşu vücut bölgelerine yayılır. Nadiren jeneralize de olabilir.

SD'nin tanısı öykü ve klinik muayene bulguları ile konur. Aile öyküsünde distoni bulunabilir. SD'ye kranyal distoni, blefarospazm, bruksizm ve yazıcı krampı gibi diğer hareket bozuklukları da eşlik edebilir.<sup>9</sup> İdyopatik SD tanısı koyabilmek için diğer tüm nörolojik muayene (postural el tremoru ve distoni dışında) bulgularının normal olması gerekir. Kortikospinal, duysal, serebellar, okülomotor veya kortikal bulguların varlığı distoni ile birlikte olursa sekonder SD nedenlerini akla getirmelidir. Bu hastalara ayrıntılı incelemelerin yapılması gerekir. Her ne kadar idyopatik olduğu düşünülse bile tüm hastalarda kranyal ve servikal MR incelemesinin yapılması yararlıdır.

## Tedavi

Günümüzde SD'nin kesin bir tedavisi yoktur. Çeşitli oral farmakoterapötik yaklaşımlar olmakla beraber hastaların bu tedavilerden yararlanma oranı değişkendir.<sup>6</sup> Uzun yıllar boyunca antikolinerjik ilaçlar (biperiden, trihexyphenidyl, bornaprin, vb.), GABA mimetikler (baklofen, klonazepam, vb.), dopamin reseptör antagonistleri (haloperidol, klorpromazin, klozapin, vb.), dopamin boşaltıcı ilaçlar (tetrabenazin, rezerpin) ve dopamin reseptör agonistleri (levodopa, bromokriptin, vb.) SD'nin tedavisinde yer alan ilaç seçenekleri arasında yer almışlardır. Antikolinerjik ilaçlar SD'li hastalarda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Ancak sıklıkla oral tedavi bu hastalarda yeterli olmamaktadır. Ayrıca bu ilaç-

ların kullanımı sırasında ortaya çıkan sık yan etkiler de önemli bir faktördür. Ancak oral farmakoterapi özellikle BT'ye direnç gösteren vakalarda önemini sürdürmektedir. BT ile diğer ilaçların kombine tedavisi bazı hastalarda büyük yarar sağlamaktadır. Literatürde fenol enjeksiyonlarından da yararlanan vakalar bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ayrıca farmakoterapi ve BT enjeksiyonlarından yarar görmeyen hastalara periferik ve stereotaktik santral cerrahi yaklaşımında bulunulabilir.<sup>13</sup> Periferik cerrahi tedavi yöntemleri arasında miyotomi, mikrovasküler dekompresyon, spinal aksesör sinir kesisi (SASK), SASK ile kombine ventral rizotomi, selektif dorsal ramizektomi ile kombine SASK sayılabilir. Santral stereotaktik yaklaşımlar pallidotomi, talamotomi, pallidum ve talamusa derin beyin stimülasyonu uygulamalarıdır. Bu ameliyatların başarı oranları bazı serilerde iyi olmakla beraber yüksek komplikasyon oranları nedeniyle vakaların seçimi dikkatle yapılmalıdır.

## Botulinum Toksini Tedavisi

SD'nin tedavisinde BT'nin başarı ile kullanılmaya başlanması ile hastaların prognozu belirgin olarak değişmiştir. Şimdiye kadar yapılan birçok açık-kapalı çalışmada BT diğer farmakoterapilere karşı gerek etkinlik gerekse yan etkilerinin azlığı yönünden üstünlük sağlamıştır.<sup>14,15</sup> BT'nin boyun kaslarına enjeksiyonu lokal kas güçsüzlüğü yaparak istemsiz baş hareketini ve ağrıyı azaltır. Yapılan çift kör çalışmalarda BT-A serotipinin yaklaşık olarak %60-80 oranında baş postüründe düzelmeye neden olduğunu göstermiştir.<sup>15</sup> Bazı çalışmalarda bu oran daha düşüktür. Baş postüründeki düzelmelerin yanında ağrı da dramatik iyileşme olmaktadır. İlave olarak BT, kontraktür gelişimini ve servikal vertebralarda sekonder dejeneratif değişikliklere eşlik eden radikülopati gibi diğer komplikasyonları önlediğinden hastalığın doğal seyrini de değiştiren etkisi vardır.

Klinik yarar enjeksiyon yapıldıktan sonraki ilk hafta içinde başlar ve 3-4 ay boyunca sürer. BT-B serotipinin enjeksiyonları da SD'nin semptomlarını ve ağrısını azaltmada etkindir. Ancak bu serotip ülkemizde bulunmamaktadır.

Günümüzde SD'li hastalardaki BT uygulamaları için EMG rehberliğinde enjeksiyon yapılıp yapılmaması halen tartışma konusudur. Ancak EMG altında enjeksiyon yapılmasının daha yararlı olduğuna dair klinik kanıtlar giderek artmaktadır. EMG özellikle kompleks ve boyun kaslarının zor palpe edildiği vakalarda yararlı olabilir.

SD'li hastalarda BT enjeksiyonundan önce etkilenmiş kasların saptanması önem taşır. Bunun için hastayı çeşitli pozisyonlarda dikkatli bir muayene yapmak gereklidir. SD'li hastalardaki BT dozları distoninin şiddetine ve etkilenen kaslara göre değişir. Tablo 3'de SD'de en sık BT enjekte edilen kaslara ait dozlar gösterilmektedir. Farklı araştırmacılar arasında enjeksiyon teknikleri, her kasa enjeksiyon sayısı, dozlar, enjekte edilen kasların kombinasyonu ve yukarıda belirtildiği gibi EMG kullanımı arasında görüş farklılıkları vardır.

Tablo 3: Servikal distonide Botulinum toksini tedavisine başlangıç dozları

Kas	Başlangıç dozu (aralık MU/kas)*
Sternokleidomastoideus (SKM)**	50 (15-75), 150 (50-350)
Skalen kompleksi	35 (15-50), 100 (50-200)
Splenius kapitis	75 (50-150), 225 (150-500)
Semispinalis kapitis	75 (50-150), 225 (150-500)
Longissimus kapitis	75 (50-150), 225 (150-500)
Trapezius	75 (50-150), 225 (150-500)
Levator skapula	50 (25-100), 150 (75-300)
Submental kompleks	10 (5-25), 30 (15-75)

SD'li hastalardaki BT enjeksiyonlarının yan etkileri deneyimli ellerde sık görülmez. Boyun yapılarının anatomisini iyi bilmek yan etki oranlarını en aza indirir. Yüksek dozlar bekleneceği gibi daha sık yan etkilere neden olur. Bazı hastalarda BT enjeksiyonlardan sonra farklı postürde SD gelişebilir. Servikal kaslara BT enjeksiyonun yan etkileri 3 kategoride incelenebilir. Bunlar akut, subakut (enjeksiyondan 1-60 gün içinde) ve kronik (tekrarlayan enjeksiyonlardan sonra) ortaya çıkan yan etkilerdir. Akut yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, büyük oksipital sinirin etkilenmesine bağlı ağrı, brakial pleksusun zedelenmesine bağlı ağrı ve lokal hematomdur. Subakut yan etkiler arasında disfaji (özellikle anterior boyun kaslarına enjeksiyondan sonra), boyun güçsüzlüğü, ciddi servikal ağrı, jeneralize güçsüzlük ve malazidir. SD'deki BT uygulamalarının kronik yan etkileri, cevaplılığın kaybı (direnc) ve kas atrofisidir. Kas atrofisi enjeksiyonlar kesildikten sonra geri dönüşlüdür.<sup>15</sup>

BT'nin etkisinin olmadığı vakalarda kronik tonik postüre bağlı kontraktür oluşumu, yetersiz doz, uygun olmayan kasların enjeksiyonu, toksinin taşınması sırasında soğuk zincire uyulmaması ve birkaç kez enjeksiyon yapılanlarda antikor gelişimi gibi nedenler aranma-

lıdır. Antikor gelişimini kısa aralıklarla (3 aydan az) ve yüksek dozlarda yapılan (300 MU Botox® veya 1500 MU Dysport®'tan fazla) enjeksiyonlar kolaylaştırabilir. Bundan dolayı sık aralıklarla yüksek doz enjeksiyonlardan kaçınmak gerekir.<sup>16</sup>

Sonuç olarak BT, SD tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Bu nedenle oral farmakoterapiye dirençli veya yan etkiler nedeniyle ilaç alamayan vakalarda ilk seçenek olmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders 2. London: Butterworths, 1987; 332-358.
2. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord* 1991; 6: 119-26.
3. Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT; Epidemiological Study of Dystonia in Europe Collaborative Group. Impact of cervical dystonia on quality of life. *Mov Disord* 2002; 17: 838-41.
4. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, Kurlan LT, Melton LJ III. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3: 188-94.
5. Leube B, Hendgen T, Kessler KR, Knapp M, Benecke R, Auburger G. Evidence for DYT7 being a common cause of cervical dystonia (torticollis) in Central Europe. *Am J Med Genet* 1997; 74: 529-32.
6. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 1998; 121: 547-560.
7. Jahanshani M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult-onset idiopathic spasmodic torticollis. *Arch Neurol* 1990; 47: 548-552.
8. Freidman A, Fahn S. Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology* 1986; 36: 398-400.
9. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991; 41: 1088-91.
10. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain* 1997; 69: 279-86.
11. Jahanshani M. Psychosocial factors and depression in torticollis. *J Psychosom Res* 1991; 35: 493-507.
12. Takeuchi N, Chuma T, Mano Y. Phenol block for cervical dystonia: effects and side effects. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1117-20.
13. Bronte-Stewart H. Surgical therapy for dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 296-305.
14. Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin injections in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; 2: 245-247.
15. Comella CL, Brin MF, Jankovic J. Botulinum toxin in the clinical management of cervical dystonia. *Neurology* 2000; 55(Suppl 5): 1-15.
16. Green P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994; 9: 213-7.