

# Distoni Klinik Fenomenoloji Sınıflama

**Dr Beril Dönmez Çolakođlu**  
**DEÜTF Nöroloji AD**

# Distoni

- Distoni anormal, genellikle repetitif hareket, posture yol açan sürekli ya da aralıklı kas kontraksiyonlarıdır.
- Distonik hareketler tipik olarak paternli, döndürücüdür ve tremor eşlik edebilir
- İstemli hareketle başlar ya da kötüleşir
  - Albanese A, et al. Mov Disord 2013;28:863–873.

# Distoni

- Hiperkinetik hareket bozukluğu
- Distoniler tüm hareket bozuklukları arasında en az tanınanlardan biri
- Geç tanı alıyor



# Distoni

- Kanada 14 hareket bozukluğu merkezinde izlenen distoni ya da HFS'li 866 hasta
- % 64.1 kadın, ortalama yaş: 58
- Tanı öncesi **ortalama 3.2 hekim** muayene etmiş
- **% 34 hasta önceden başka tanılar almış**: en sık stres bozukluğu (%42.7).
- Semptom başlangıcı ve tanı arası süre: **5.4 yıl**
- En sık tanılar servikal distoni (hastaların % 51.6sı), HFS (% 20.0'si), blefarospazm (%9.8).
  - **Jog M, et al. Can J Neurol Sci 2011; 38:704–711.**

# Distoni

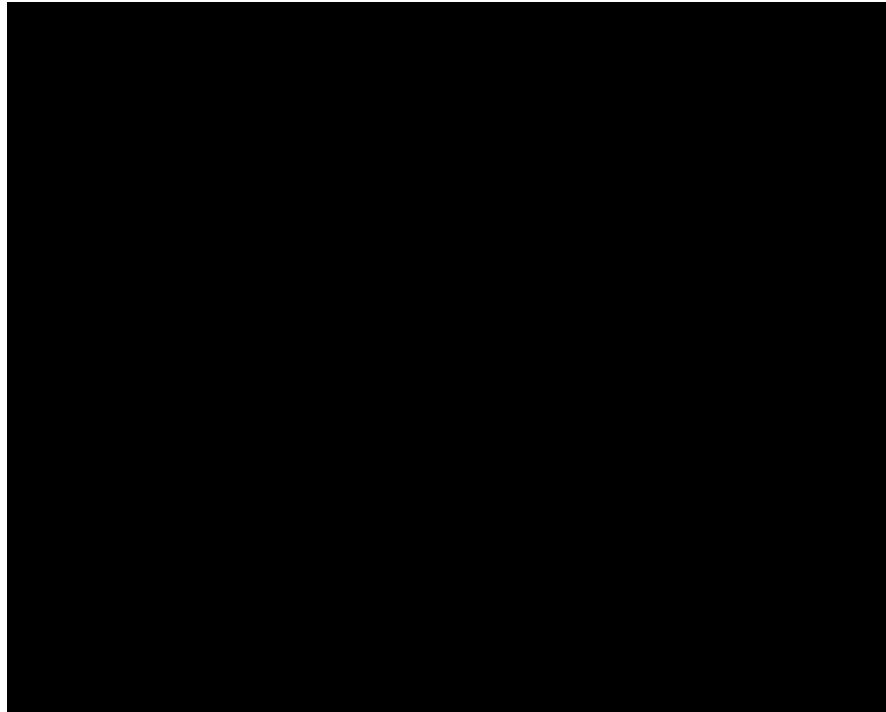
- Servikal distonili 146 hasta: tanı gecikme süresi: 3.7 yıl
  - Tiderington E, et al. J Neurol Sci 2013; 335:72–74.
- Laringeal distonili 107 hasta: tanı gecikme süresi: 4.4 yıl
  - Creighton FX, et al. J Voice 2015. (in press).
- Tanı gecikme süresi: blefarospazm: 4.8 yıl, servikal distoni: 7.1 yıl, el distonisi: 10.1 yıl.
  - Macerollo A, et al. J Clin Neurosci 2015; 22:608–610.

# Distoni

- Distoni anormal, genellikle repetitif hareket, posture yol açan sürekli ya da aralıklı kas kontraksiyonlarıdır.
- Hiperkinetik hareket bozukluklarından biri

# Distoni Klinik Özellikler

- Distonik hareketlerin tipik olarak **paterni** vardır.
- Distonik hareketlerin daima bir **yönü** vardır.
- **Döndürücü, bükücü** niteliktedir.



# Distoni Klinik Özellikler

- Agonist ve antogonist kas grupları belli kalıplarla eş zamanlı kasılır
- Genellikle kasılmalar diğer hiperkinetik hareket bozukluklarına göre
  - Daha uzun süreli
  - Kuvvetli
  - Aynı kas grubunda

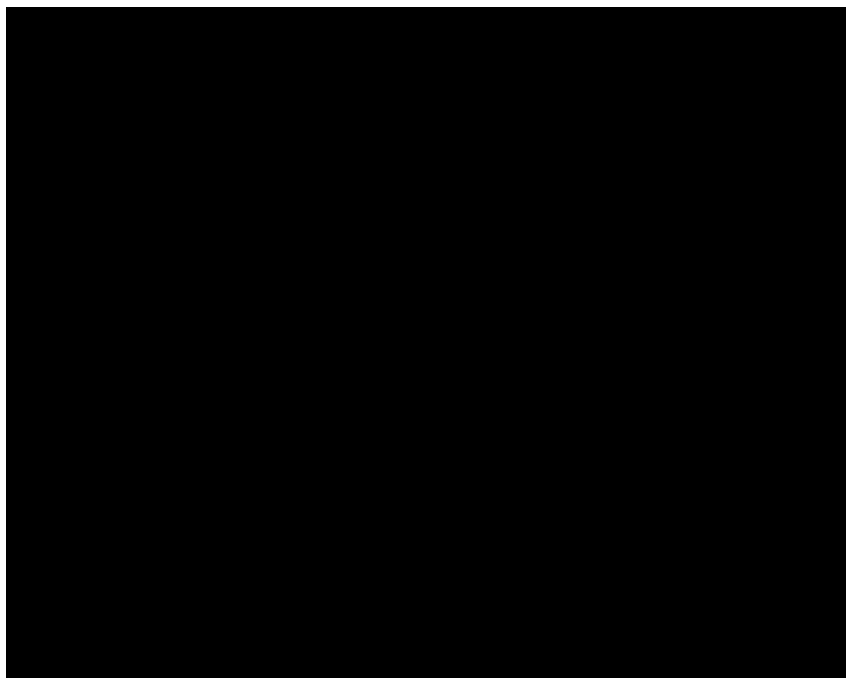


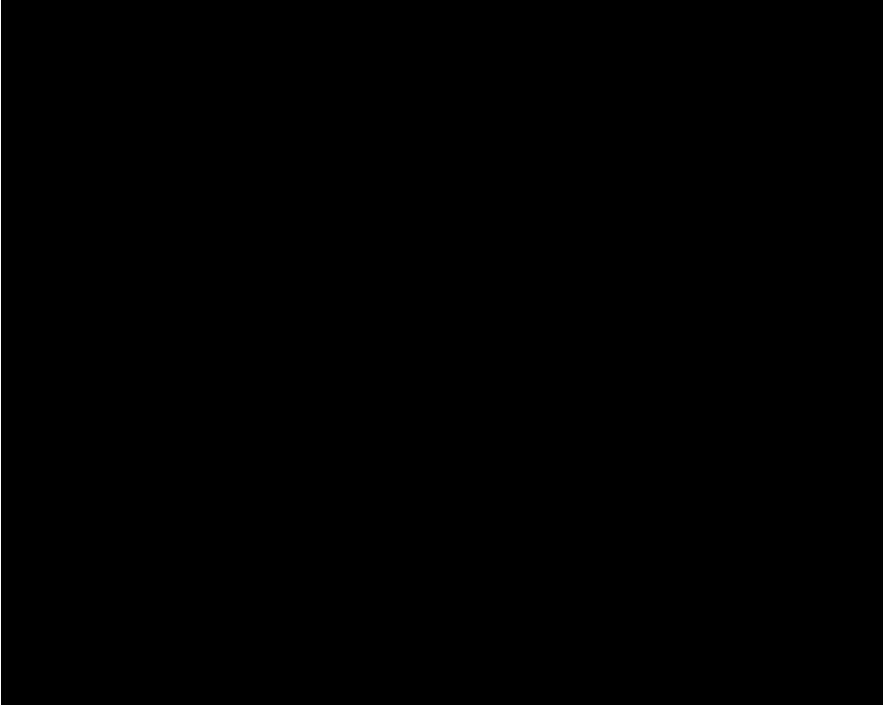
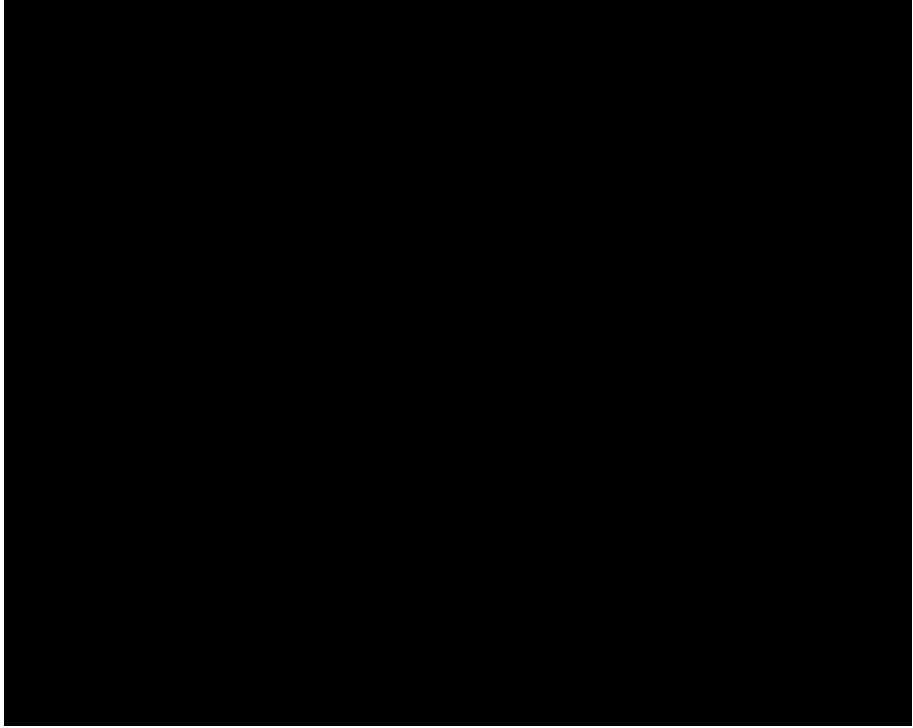
# Distoni Klinik Özellikler

- Genellikle **istemli hareket** sırasında ortaya çıkar (aksiyon distonisi) ya da kötüleşir (progresif distonilerde özellikle erken dönemde sadece o vücut bölgesinin hareketi sırasında)
- Zamanla distonik hareketler uzak vücut bölgelerinin hareketi ile de aktive olabilir (taşma 'overflow' fenomeni)
- Hastalık ilerlediğinde distoni istirahatte de ortaya çıkar, ancak istemli hareket sırasında şiddetlenir

# Distoni Klinik Özellikler

- Distoni yürüme sırasında belirgin
- Geri adımlama, koşma, merdiven inip çıkma sırasında azalır
- Alt ekstremiteleri tutan distonilerin tanınmasında önemli





# Distoni Klinik Özellikler

- Distoninin hareketle ilişkisi bazen çok daha belirgin
- Sadece belli harekette distoni
- İşe özgü ('task spesifik') distoni



# Distoni Klinik Özellikler

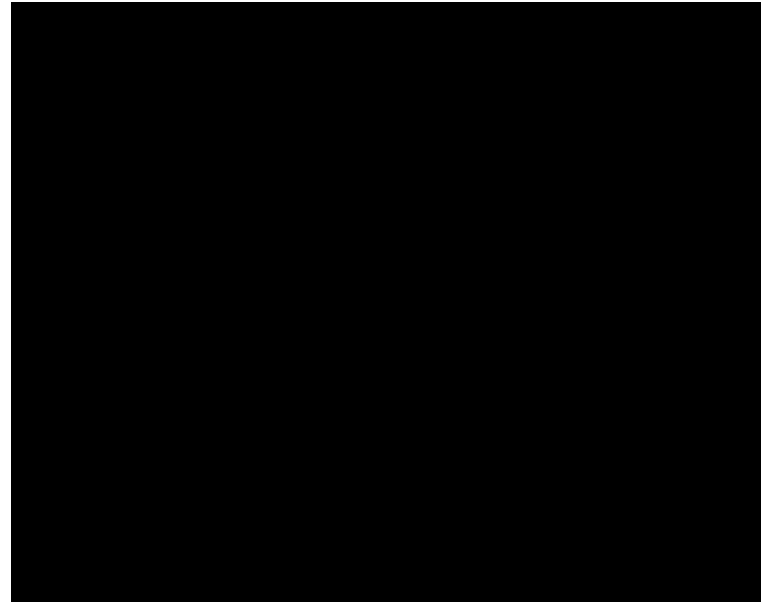
- Bazen distoni istemli hareketle azalır (paradoksik distoni)

# Distoni Klinik Özellikler

- Kasılmalar tekrarlayıcı nitelikte olabilir, ancak aynı patern korunur
- Tekrarlar yeterince hızlı ve ritmik olduğunda tremor görüntüsü verir (distonik tremor)
- En sık servikal bölgede
- Gerçek tremorun sinizoidal osilasyonlarından farklı olarak daima yön hakimiyeti var
- Baş bir yöne döndürüldüğünde tremor daha sıçrayıcı ve aritmik, dönme hareketi ilerletilirse azalır, bir noktada durabilir ('null' pozisyonu)

# Distoni Klinik Özellikler

- Ekstremitelerde olduğunda tremordan ayırt etmek zor olabilir, bükücü nitelik önemli
- Elektrofizyolojik kayıtlarda distonik tremorun özelliği (tremordan farkı) tam ritmik olmaması ve ko-kontraksiyon paterni
- 3-12 Hz





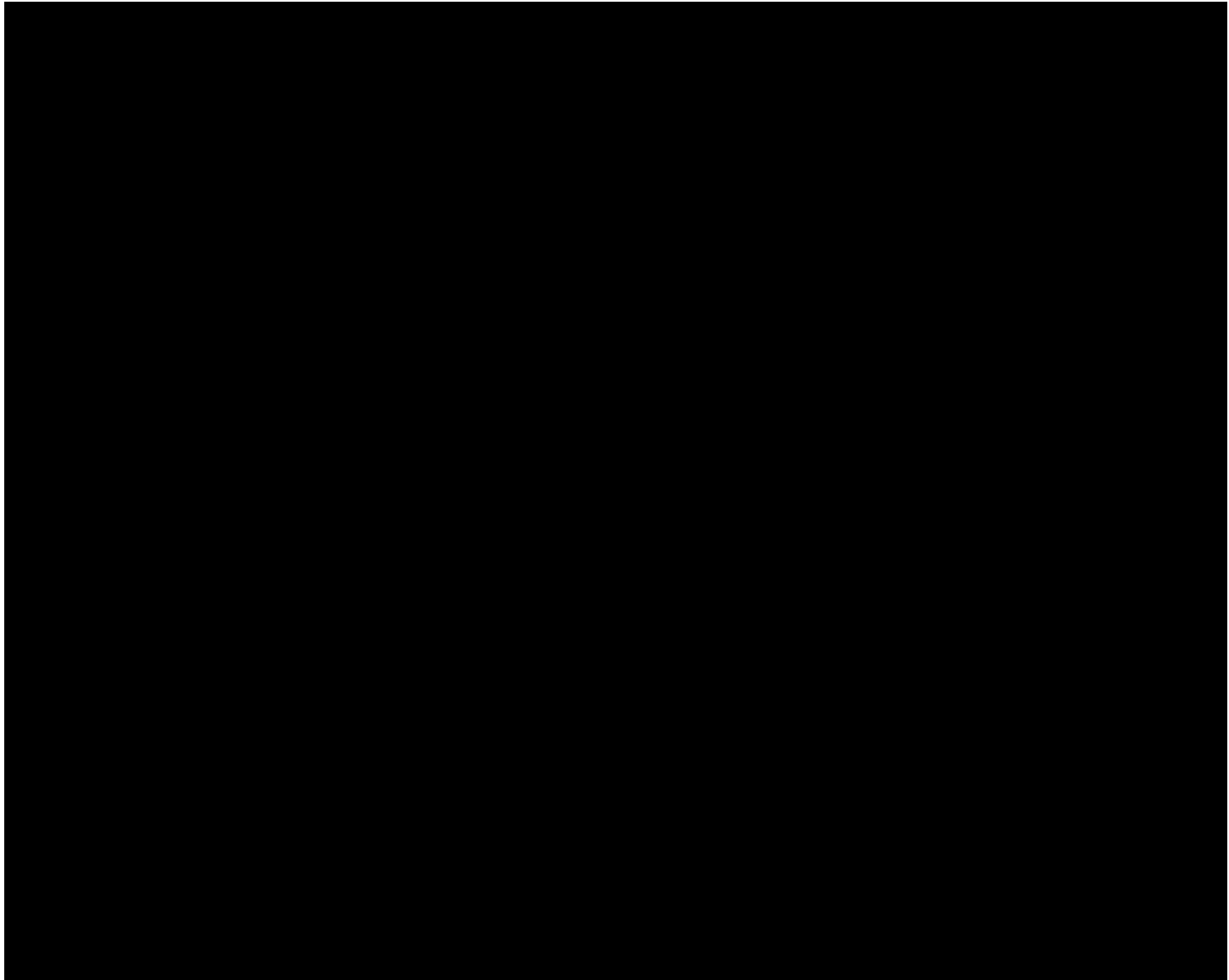
# Distoni Klinik Özellikler

- Genellikle kasılmalar uzun sürelidir (tonik) ve hareketin pik noktasında postür oluşturur (agonist ve antogonist kasların kokontraksiyonu nedeni ile)
- Bazen kasılmalar hızlı da olabilir (fazik)
- Kasılmalar çok hızlı ise sıçrayıcı nitelikte (miyoklonik distoni)

# Distoni Klinik Özellikler

## Duysal hile (sensory trick)

- Dokunma veya proprioseptif uyarı ile distoninin azalması
- Servikal distoni, blefarospazm, oromandibular distoni, yazıcı krambı
- Servikal distonide yüze dokunma, eli çeneye koyma
- Karşı koyucu güç uygulanmadan da etkili, düşünme ya da kolun yaklaşması da etkili
- Distoni şiddetlendikçe daha kuvvetli manevra, başın ters yöne dönmesi için elin zorlu şekilde kullanılması



# Distoni Klinik Özellikler

## Duysal hile (sensory trick)

- Blefarospazmda kaş ve göz kapaklarını germe
- Oromandibuler distonide ağza dişler arasına bir şey alma
- Alt ekstremitede geriye doğru yürüme



# Distoni Klinik Özellikler

- Taşma fenomeni: Distonik hareketler uzak vücut bölgelerinin hareketi ile aktive olabilir. Buna taşma fenomeni denir.

# Distoni Klinik Özellikler

- Stresle, anksiyete, yorulma ile artar
- İstirahat, uyku sırasında azalır

# Distoni Klinik Özellikler

- Bir çok distoni formu başlangıçta kötüleşme eğilimindedir
- Nörodejenerasyonun eşlik etmediği distoniler genellikle plato fazına ulaşır ve daha fazla klinik progresyon olmaz
- Nöronal kayıpla gidenlerde sürekli progresyon

# Distoni Klinik Özellikler

- Paternli ve sterotipik olması kore gibi random oluşan hareketlerden ayırt ettirir.
- Korede kasılmalar kısa süreli, vücudun bir bölgesinden diğerine rastgele (random) geçer, hareketler önceden tahmin edilemez
- Distonide aynı kas grupları kasılır





- Myoklonus kısa süreli ani, şimşekvari kasılmalar

# Distoni Sınıflama

REVIEW

CME

## Phenomenology and Classification of Dystonia: A Consensus Update

Alberto Albanese, MD,<sup>1,2\*</sup> Kailash Bhatia, MD, FRCP,<sup>3</sup> Susan B. Bressman, MD,<sup>4</sup> Mahlon R. DeLong, MD,<sup>5</sup> Stanley Fahn, MD,<sup>6</sup> Victor S.C. Fung, PhD, FRACP,<sup>7</sup> Mark Hallett, MD,<sup>8</sup> Joseph Jankovic, MD,<sup>9</sup> Hyder A. Jinnah, PhD,<sup>10</sup> Christine Klein, MD,<sup>11</sup> Anthony E. Lang, MD,<sup>12</sup> Jonathan W. Mink, MD, PhD,<sup>13</sup> Jan K. Teller, PhD<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Catholic University, Milan, Italy

<sup>2</sup>Department of Neurology, Carlo Besta National Neurological Institute, Milan, Italy

<sup>3</sup>Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, Institute of Neurology, University College London (UCL), London, United Kingdom

<sup>4</sup>Departments of Neurology, Beth Israel Medical Center and Albert Einstein College of Medicine, New York, New York and Bronx, New York, USA

<sup>5</sup>Department of Neurology, Emory University, Atlanta, Georgia, USA

<sup>6</sup>Department of Neurology, Columbia University, New York, New York, USA

<sup>7</sup>Movement Disorders Unit, Department of Neurology, Westmead Hospital and Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia

<sup>8</sup>Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

<sup>9</sup>Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

<sup>10</sup>Departments of Neurology, Human Genetics and Pediatrics, Emory University, Atlanta, Georgia, USA

<sup>11</sup>Section of Clinical and Molecular Neurogenetics at the Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Germany

<sup>12</sup>Morton and Glibria Shulman Movement Disorders Clinic and the Edmond J. Safra Program in Parkinson's Disease, Toronto Western Hospital and the University of Toronto, Toronto, Canada

<sup>13</sup>Departments of Neurology, Neurobiology, and Anatomy, Brain and Cognitive Sciences, and Pediatrics, University of Rochester, Rochester, New York, USA

<sup>14</sup>Dystonia Medical Research Foundation, Chicago, Illinois, USA

**ABSTRACT:** This report describes the consensus outcome of an international panel consisting of investigators with years of experience in this field that reviewed the definition and classification of dystonia. Agreement was obtained based on a consensus development methodology during 3 in-person meetings and manuscript review by mail. Dystonia is defined as a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both. Dystonic movements are typically patterned and twisting, and may be tremulous. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and associated with overflow muscle activation. Dystonia is classified along 2 axes:

clinical characteristics, including age at onset, body distribution, temporal pattern and associated features (additional movement disorders or neurological features); and etiology, which includes nervous system pathology and inheritance. The clinical characteristics fall into several specific dystonia syndromes that help to guide diagnosis and treatment. We provide here a new general definition of dystonia and propose a new classification. We encourage clinicians and researchers to use these innovative definition and classification and test them in the clinical setting on a variety of patients with dystonia. © 2013 *Movement Disorder Society*

**Key Words:** dystonia; classification; definition

# Distoni Sınıflama

Distoniler altta yatan genetik ya da nöropatolojik bulgulardan çok klinik bulgularına göre sınıflandırılıyor

1998 distoni sınıflaması

2013 yeni sınıflama

- **Klinik bulgular (aksis I)**
  - Başlangıç yaşı, vücut dağılımı, temporal patern, eşlik eden diğer nörolojik bulgular
- **Etyoloji (aksis II)**
  - Sinir sistem patolojisi, kalıtsal olup olmaması, idyopatik

# Distoni Sınıflama

## Axis I: Klinik bulgular

- **Başlangıç yaşı**
  - **İnfant (0-2 y)**
  - **Çocukluk (3-12 y)**
  - **Adelosan (13-20 y)**
  - **Erken adult (21-40 y)**
  - **Geç adult (40 y üstü)**
- **Etkilenmiş vücut bölgesi**
  - Fokal distoni
  - Segmental distoni
  - Multifokal distoni
  - Hemi- distoni
  - Jeneralize distoni
- **Zamansal patern**
  - Başlangıç şekli (akut ya da sinsi)
  - Semptomlarda kısa süreli değişiklik (persistant, aksiyon spesifik, diurnal, paroksizmal)
  - Statik ya da progresif
- **Eşlik eden klinik bulgular**
  - İzole distoni (tremor olabilir) (önceden primer distoni)
  - Kombine distoni (ek nörolojik / sistemik bulgular) (önceden sekonder distoni / distoni-plus)

## **Başlangıç yaşı**

- İlk yılda kalıtsal metabolik hastalıklar
- 2-6 y: Distonik cerebral palzi (gelişim geriliği de varsa)
- 6-14 y: dopa yanıtı distoni,
- Çocukluk, adolosan: DYT 1, 6
- 40 y üstü: izole fokal distoniler

## Başlangıç yaşı

- Adelson/daha önce başlayanlarda genellikle genetik neden daha sık
- Erken dönem başlangıçlı izole distoniler ekstremiteden başlayıp jeneralize olma eğiliminde (DYT 6 kranyal servikal başlayabilir)
- Adult dönemde ortaya çıkan izole distonilerin çoğu fokal ya da segmental, kranyoservikal bölge



# Distoni Sınıflama

## Axis I: Klinik bulgular

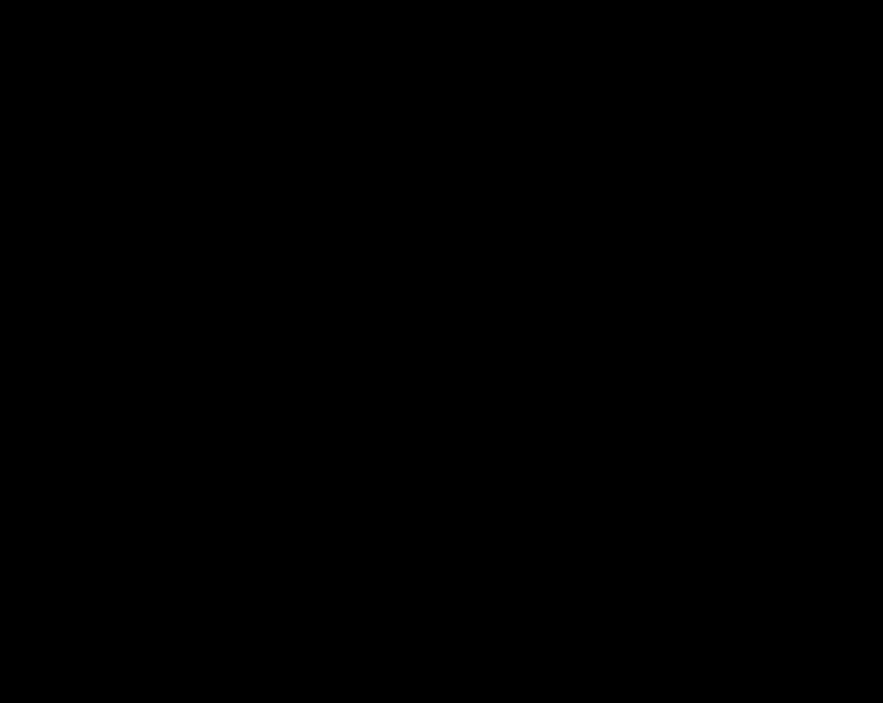
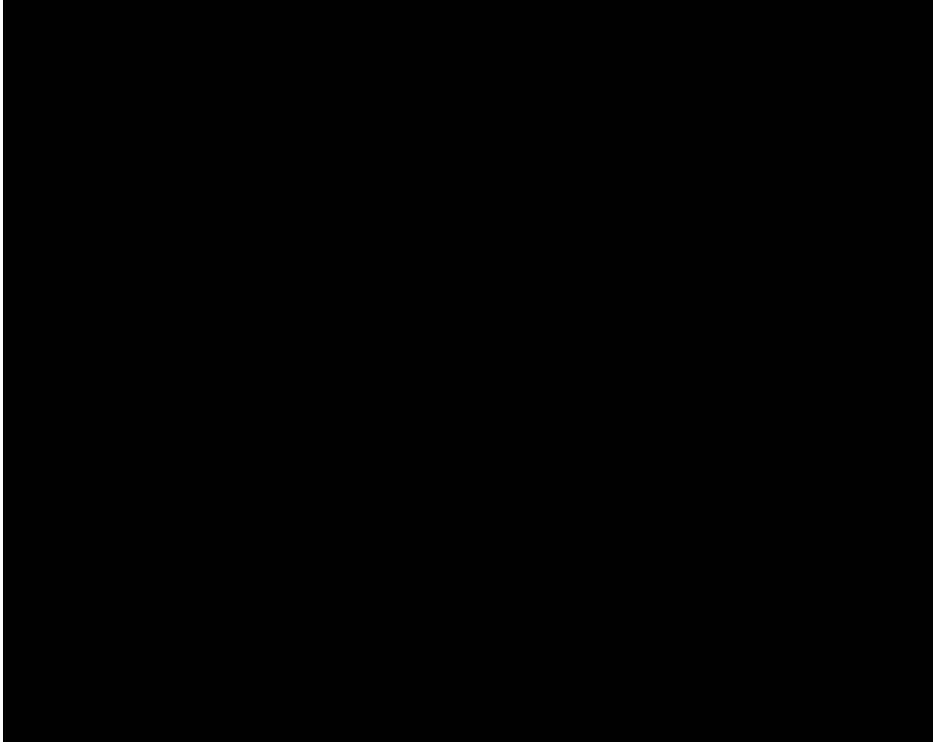
- **Başlangıç yaşı**
  - İnfant (0-2 y)
  - Çocukluk (3-12 y)
  - Adolosan (13-20 y)
  - Erken adult (21-40 y)
  - Geç adult (40 y üstü)
- **Etkilenmiş vücut bölgesi**
  - **Fokal distoni**
  - **Segmental distoni**
  - **Multifokal distoni**
  - **Hemi- distoni**
  - **Jeneralize distoni**
- **Zamansal ilişki**
  - Başlangıç şekli (akut ya da sinsi)
  - Semptomlarda kısa süreli değişiklik (diurnal, intermitent, aksiyonla ortaya çıkan)
  - Statik ya da progresif
- **Eşlik eden klinik bulgular**
  - İzole distoni (önceden primer distoni)
  - Kombine distoni (önceden sekonder distoni / distoni-plus)

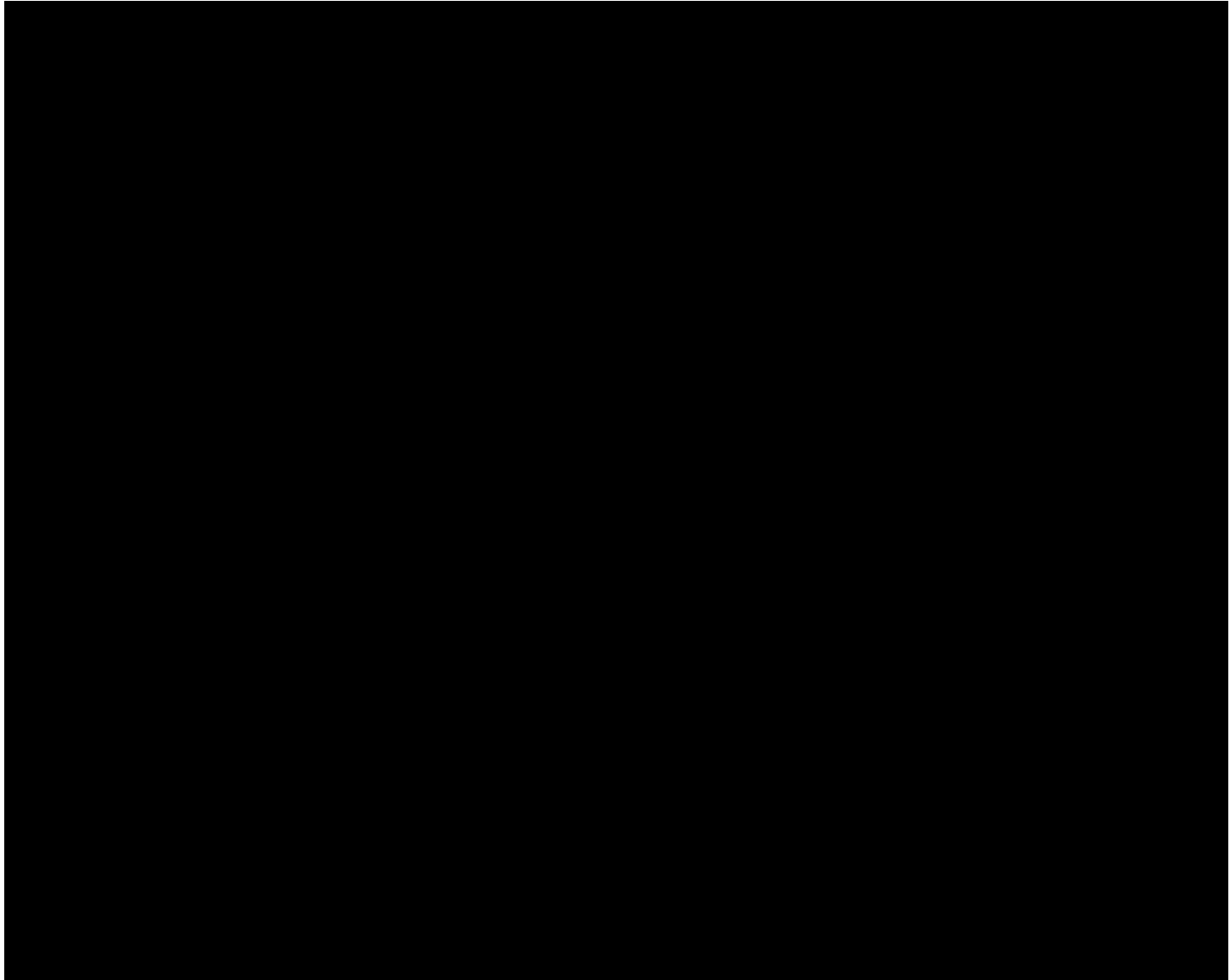
# Distoni Sınıflama

## Etkilenen Vücut Bölgesi

- **Fokal:** Tek bir alan: blefarospazm, servikal distoni, oromandibular distoni, yazıcı krambı, spazmodik disfoni
- **Segmental:** İki ya da daha fazla komşu alan
- **Multifokal:** İki ya da daha fazla komşu olmayan alan
- **Jeneralize:** Gövde ve en az diğer 2 bölge (alt ekstremitte tutulumu olup olmadığı da belirtilir)
- **Hemidistoni:** Aynı tarafta alt ve üst ekstremitte



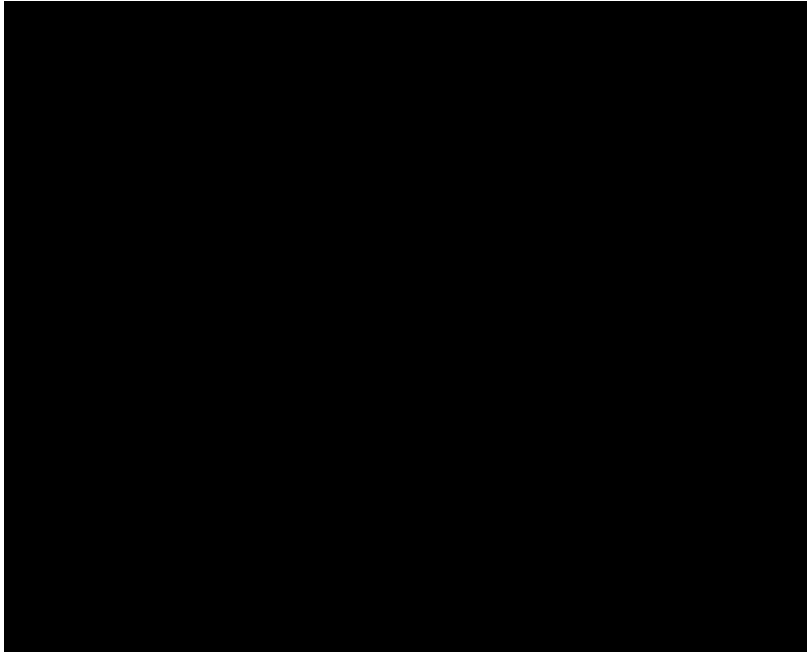




# Distoni Sınıflama

## Etkilenen Vücut Bölgesi

- Fokal ve segmental: botulinum toksin enjeksiyonu
- Daha yaygın distoni: oral medikal tedavi, DBS



# Distoni Sınıflama

## Axis I: Klinik bulgular

- **Başlangıç yaşı**
  - İnfant (0-2 y)
  - Çocukluk (3-12 y)
  - Adolosan (13-20 y)
  - Erken adult (21-40 y)
  - Geç adult (40 y üstü)
- **Etkilenmiş vücut bölgesi**
  - Fokal distoni
  - Segmental distoni
  - Multifokal distoni
  - Hemi- distoni
  - Jeneralize distoni
- **Zamansal patern**
  - **Başlangıç şekli (akut ya da sinsi)**
  - **Semptomlarda kısa süreli değişiklik (diurnal, intermitent, aksiyonla ortaya çıkan)**
  - **Statik ya da progresif**
- **Eşlik eden klinik bulgular**
  - İzole distoni (önceden primer distoni)
  - Kombine distoni (önceden sekonder distoni / distoni-

- Akut başlangıç (nadir): hızlı başlangıçlı distoni parkinsonizm, konversiyon bozukluğu, glutarik asidüri
- Diurnal patern: dopa yanıtı distoni
- İntermittent patern: paroksizmal distoni, diskinezi
- Progresif seyirli: dejeneratif

# Distoni Sınıflama

## Axis I: Klinik bulgular

- **Başlangıç yaşı**

- İnfant (0-2 y)
- Çocukluk (3-12 y)
- Adolosan (13-20 y)
- Erken adult (21-40 y)
- Geç adult (40 y üstü)

- **Etkilenmiş vücut bölgesi**

- Fokal distoni
- Segmental distoni
- Multifokal distoni
- Hemi- distoni
- Jeneralize distoni

- **Zamansal ilişki**

- Başlangıç şekli (akut ya da sinsi)
- Semptomlarda kısa süreli değişiklik (diurnal, intermitent, aksiyonla ortaya çıkan)
- Statik ya da progresif

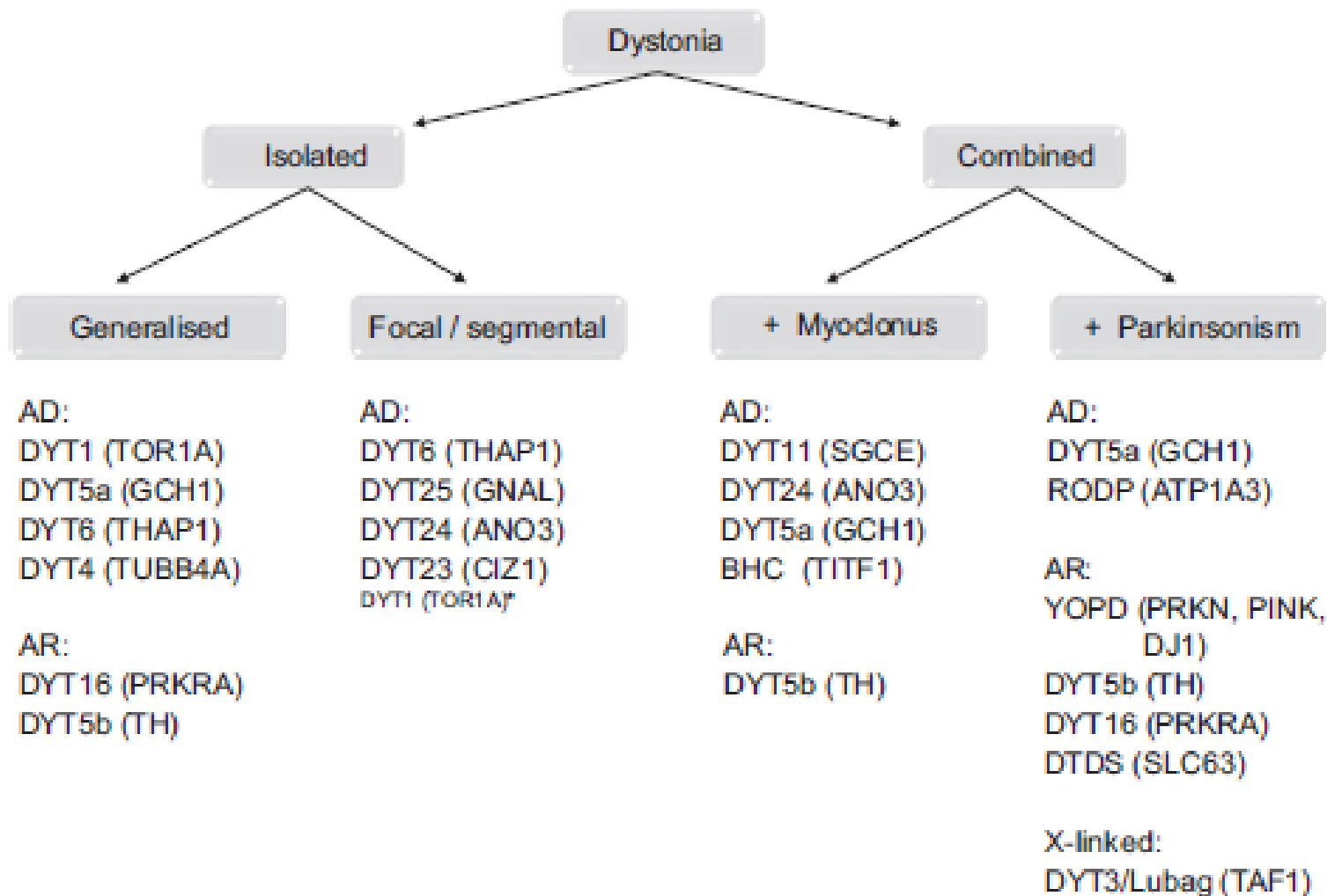
- **Eşlik eden klinik bulgular**

- **İzole distoni (önceden primer distoni)**
- **Kombine distoni (önceden sekonder distoni / distoni-plus)**

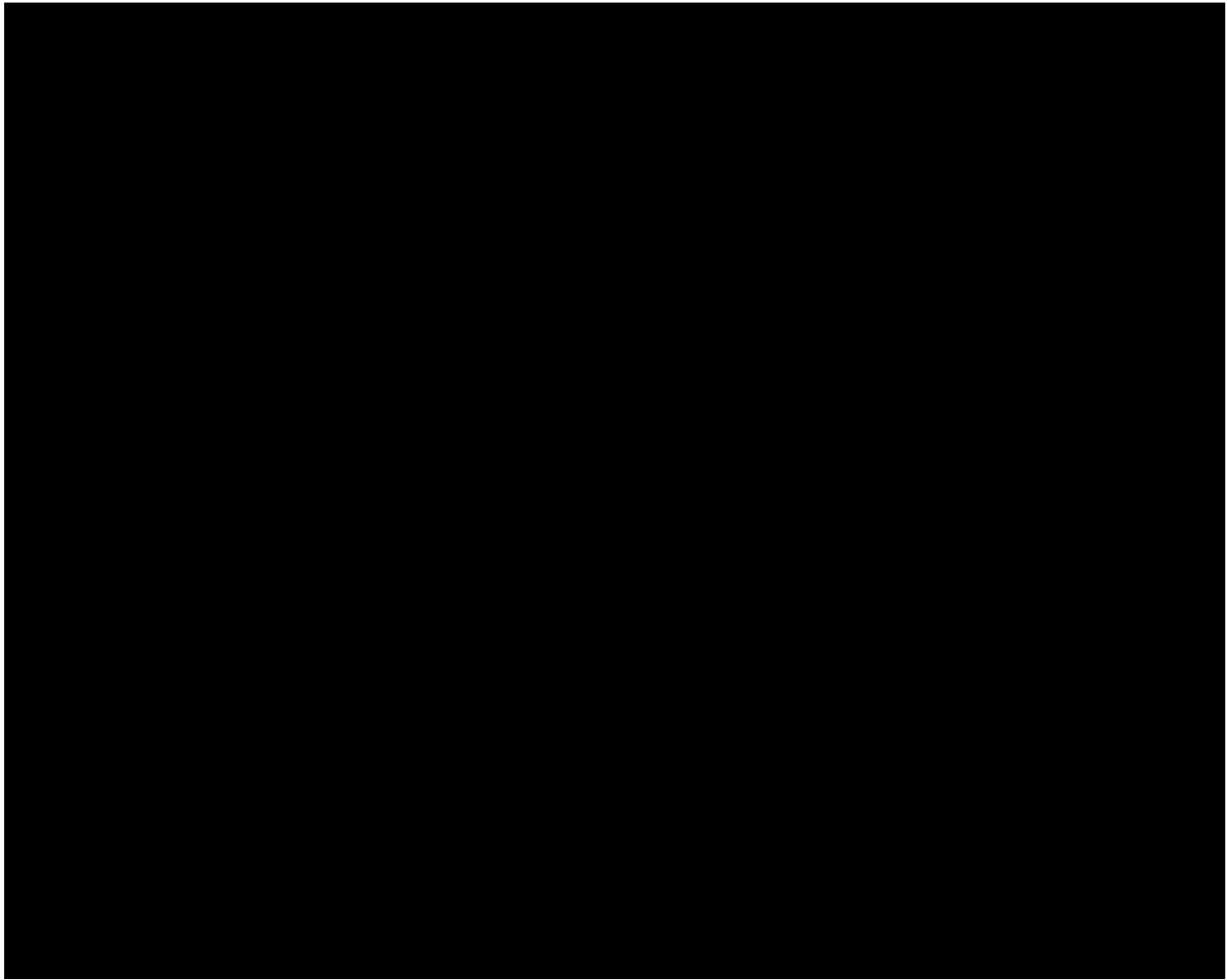
# Distoni Sınıflama

## **Eşlik eden klinik bulgular**

- Önceden “sekonder distoni” distoniye yol açan nedenlerin bilindiği durumları tanımlamak için kullanılırdı
- Ancak hem izole distoni hem kombine distonilerde bazı etyolojiler saptanabiliyor
- Distoni tek bulgu ise (tremor olabilir): izole distoni (önceden primer distoni)
- Ek hareket bozuklukları varsa kombine distoni (herododejeneratif ve distoni plus sendromu)

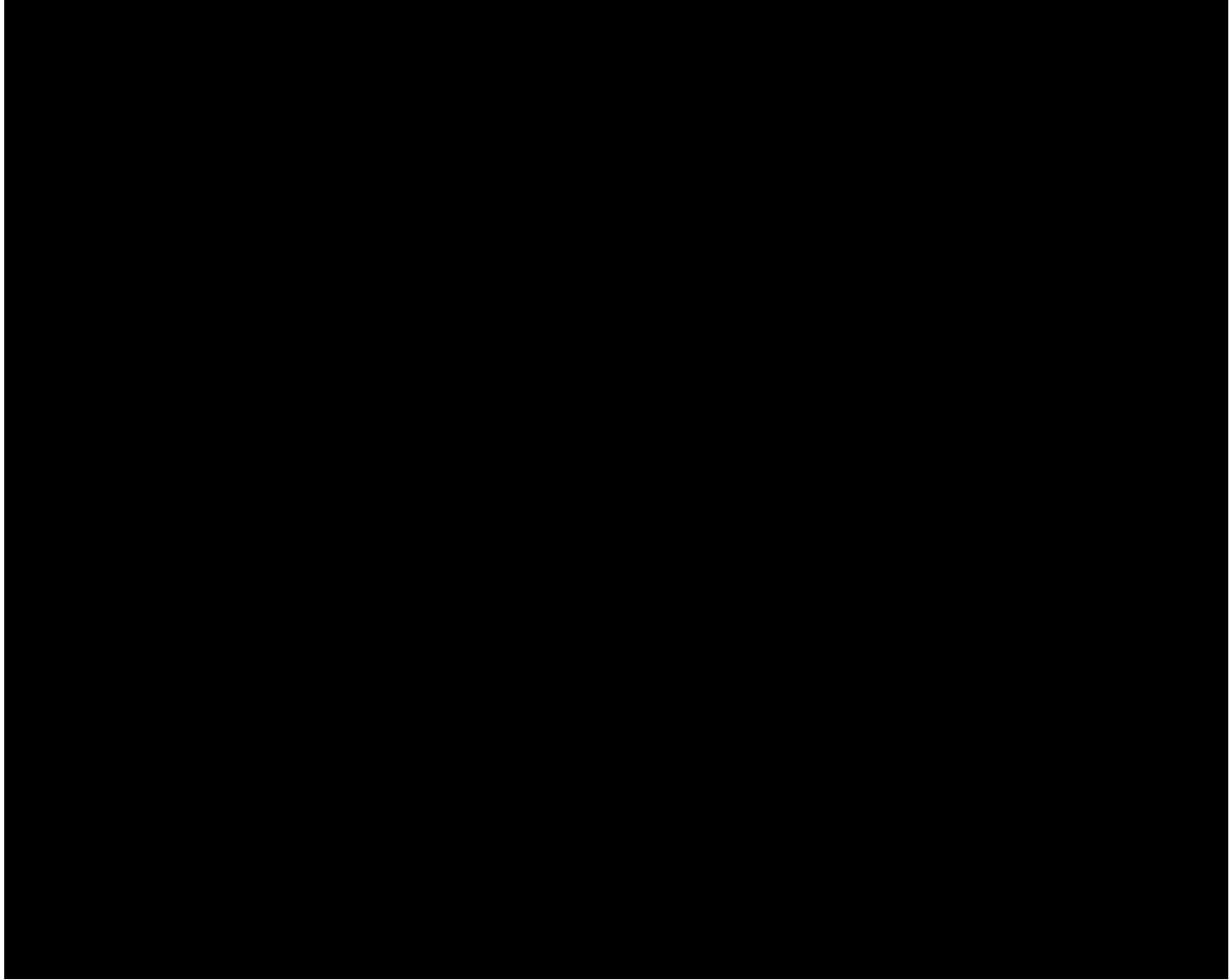


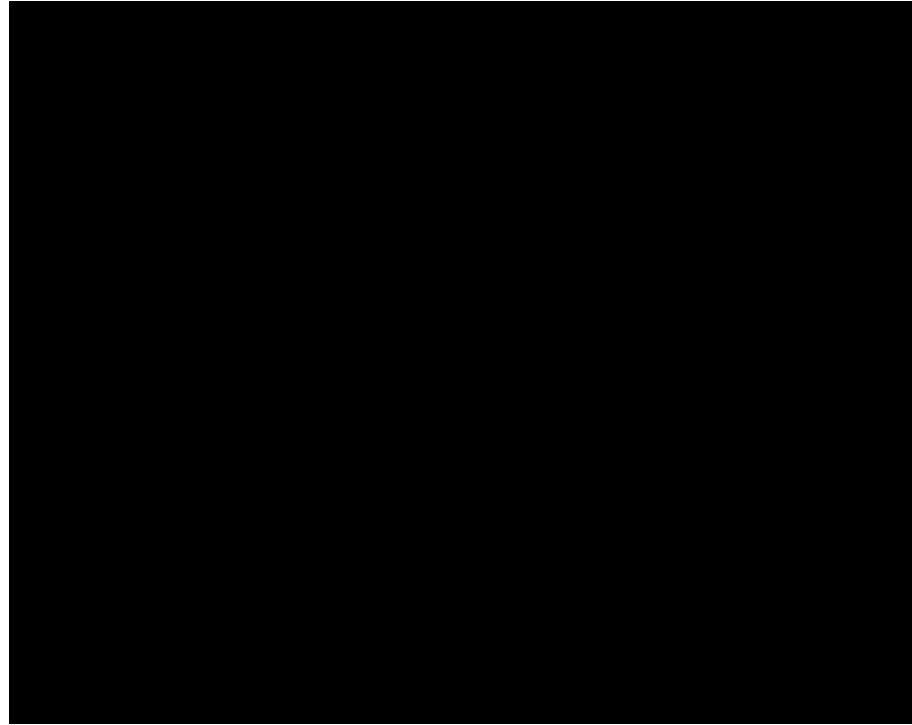
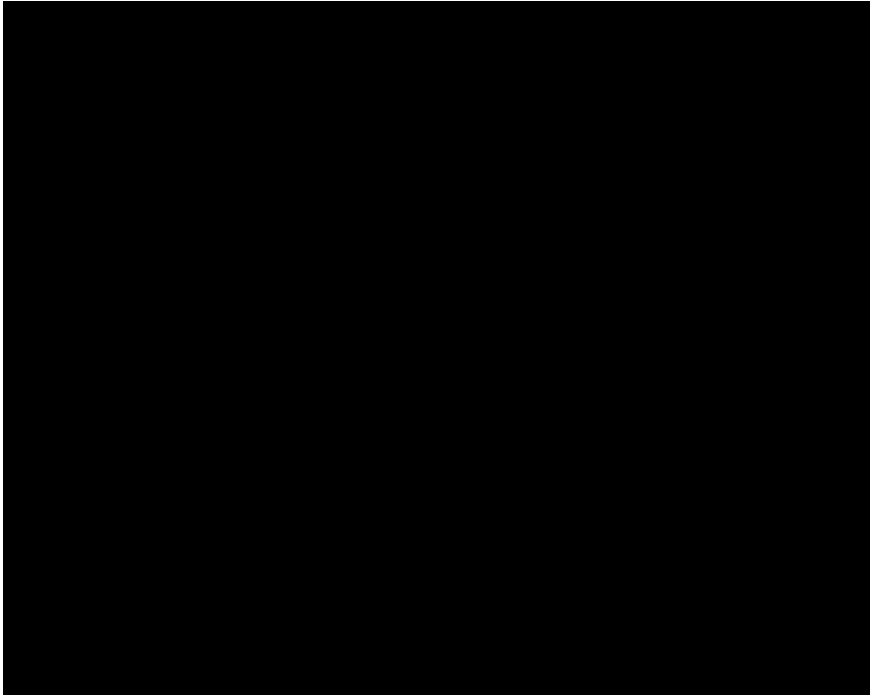




# Axis II: Etyoloji

- Sinir sistem patolojisi
  - Dejeneratif
  - Yapısal
  - Dejeneratif ya da yapısal patoloji saptanamamış
- Heritability
  - Kalıtsal: (ot dominant, resesif, Xe bağlı, mitokondriyal)
  - Edinilmiş: (beyin hasarı, enfeksiyon, ilaçlar, toksin, yer kaplayan lezyonlar, vasküler, psikojenik)
  - İdyopatik
    - Sporadik
    - Familyal





# Distoni-Sonuç

- Heterojen gurup hastalıklar
- Klinik bulgular deęişken
- Distoni dinamik bir bulgu, şiddeti postur ve tutulan bölgenin aktivitesi ile değişiyor
- Herhangi bir vücut bölgesi
- Herhangi bir yaş
- Statik ya da progresif
- Yalnızca distoni ya da başka nörolojik bulgularla birlikte
- Etyoloji de deęişken

# Distoni-Sonuç

**Tanı zor olabilir!** (özellikle nadir görölen formlarda)

Daha iyi eğitimi, farkındalık gerekli

# Distoni-Sonuç

En önemli zellikler

- **Bkc** nitelikle olması ve **postür oluşturması**
- Distonik hareketlerin **patern** ve **yönünün** olması
- **İstemli hareketle** artması
- Duysal hile

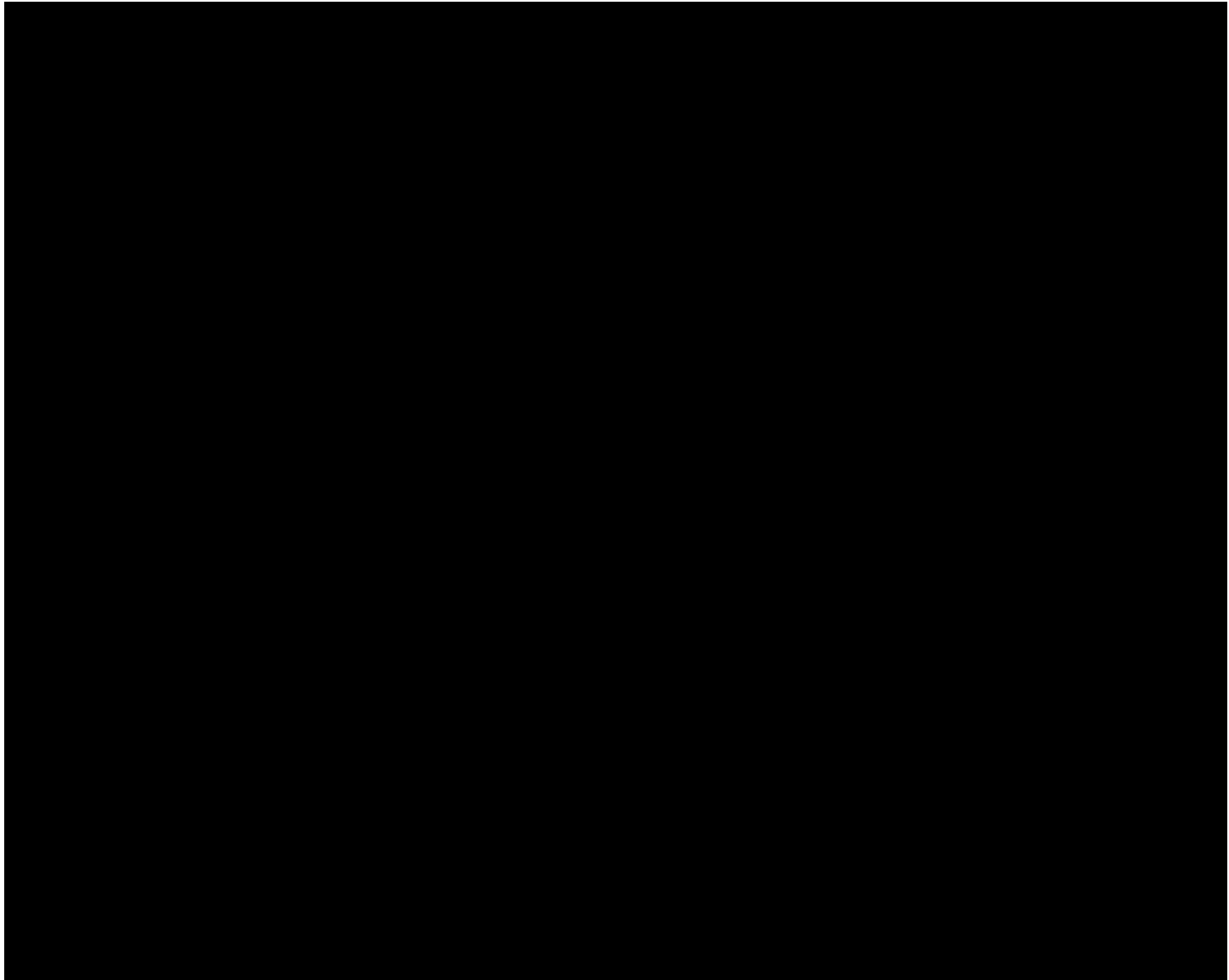
# Distoni-Sonuç

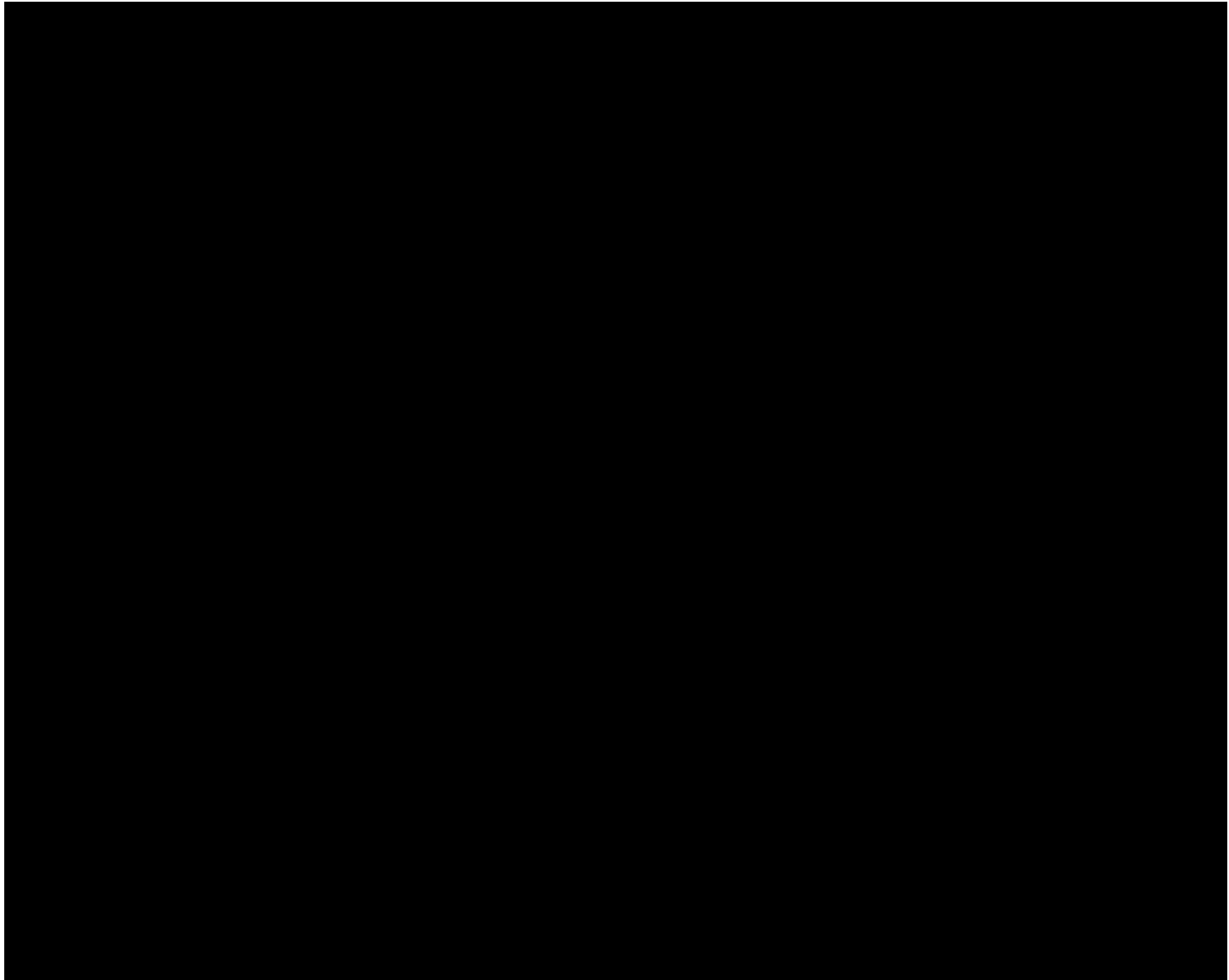
- Sınıflama nemli
  - Yaklaşım, prognoz ve uygun tedavi açısından
- Sınıflama 2 aksiste yapıılıyor
- İzole ya da kombine distoniye neden olan genlerin sayısı giderek artmasına rağmen fenotipik sınıflama ve sendromik ilişkiler tanıda anahtar rol oynuyor

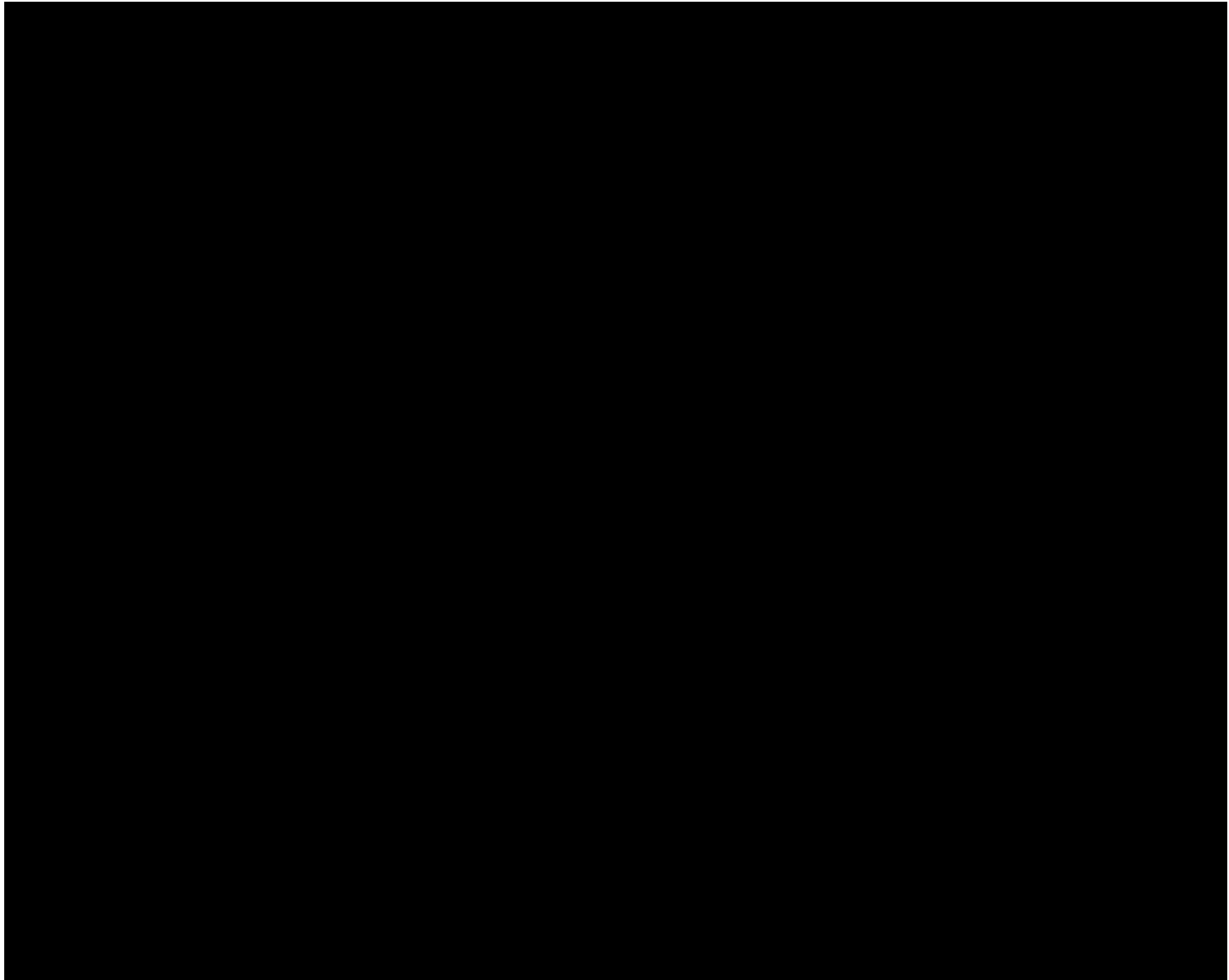


# Distoni-Sonuç

- Tedavi edilebilir formlar olması nedeni ile erken tanı önemli













# Distoni Klinik Özellikler

- Nörodejenerasyonun eşlik etmediği distoniler genellikle plato fazına ulaşır ve daha fazla klinik progresyon olmaz
- Nöronal kayıpla gidenlerde sürekli progresyon



- Distonilerin nedeni deęişken
- Edinsel, kalıtsal, çoğu idyopatik
- Bir çok olguda spesifik neden bulunamaz
- Tedavi edilebilir formlar olması nedeni ile erken tanı önemli

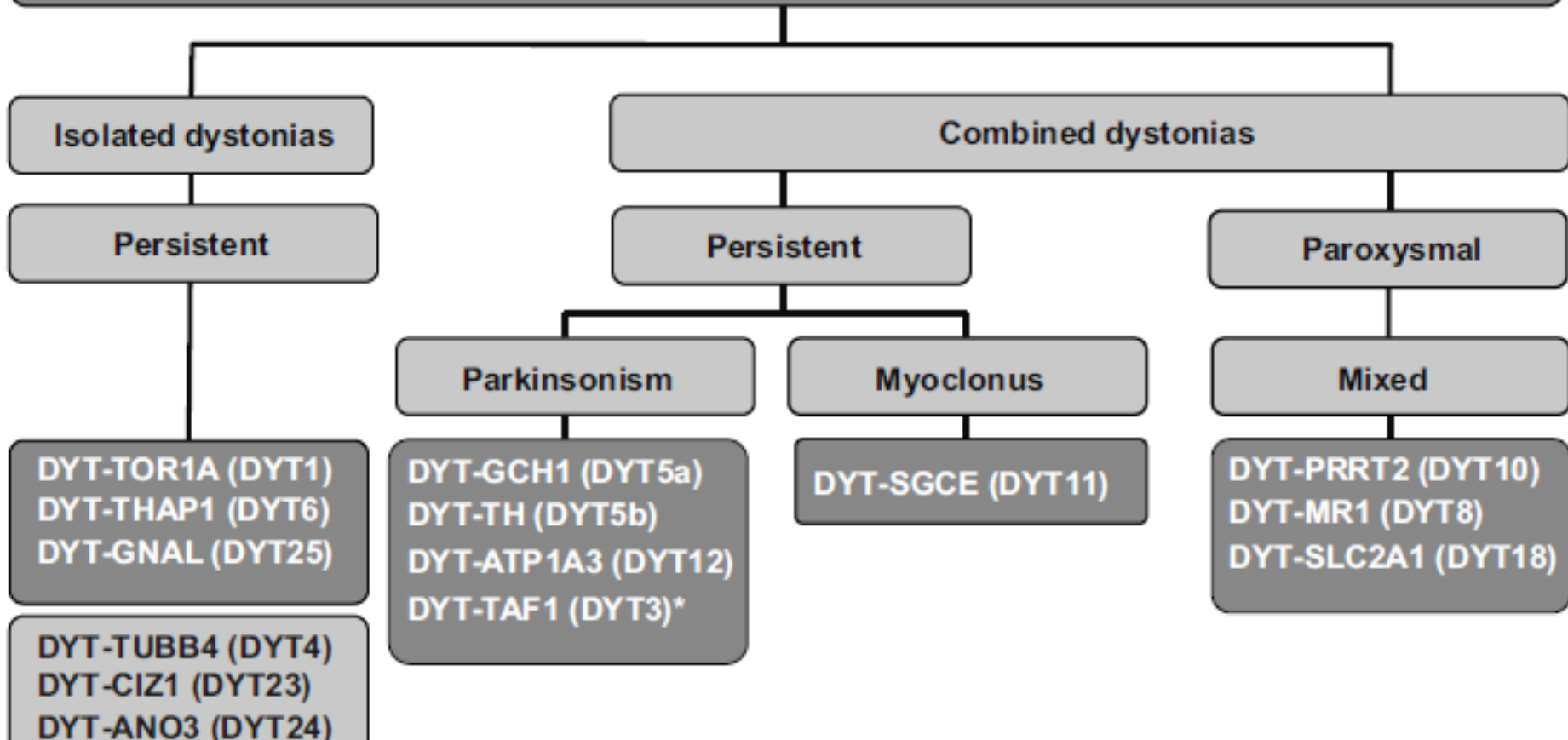
- Paroksizmal distoniler ve diskineziler temporal patern gösterir ve farklı tetikleyicilerle ortaya çıkar

- Distoni başka hareket bozuklukları ile birlikte olabilir (parkinsonizm, myoklonus gibi) (önceden distoni-plus)
- Diğer nörolojik ve nöroloji dışı bulgular eşlik edebilir

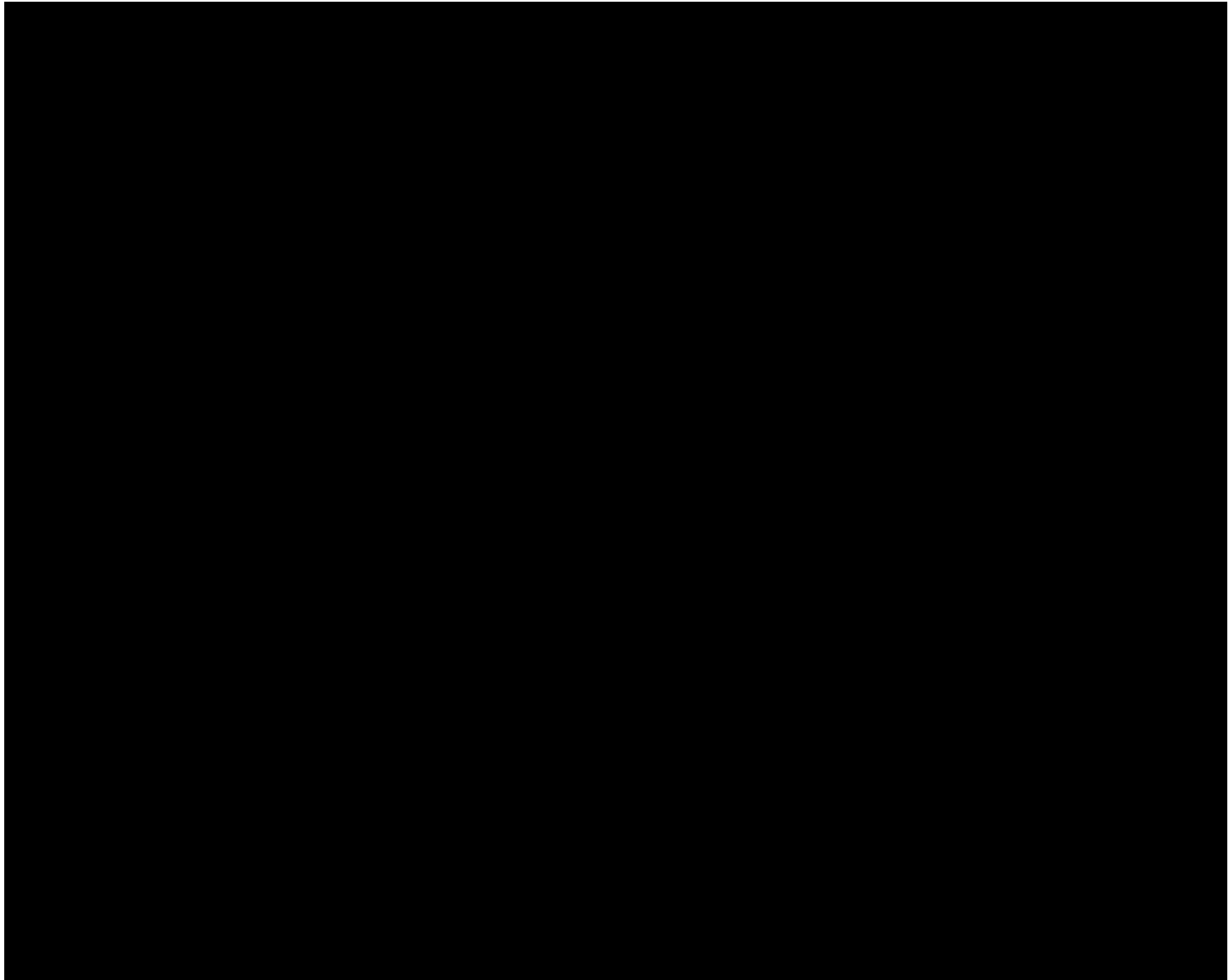
- Bazı formlar tedavi ya da bazı maddelere yanıt verebilir (alkol, L-dopa)
- Tedavi yanıtı da sınıflama amaçlı kullanılmış, örneğin dopa yanıtı distoni
- Gestes antagonistes sensory tricks (duysal hile) ile azalabilir

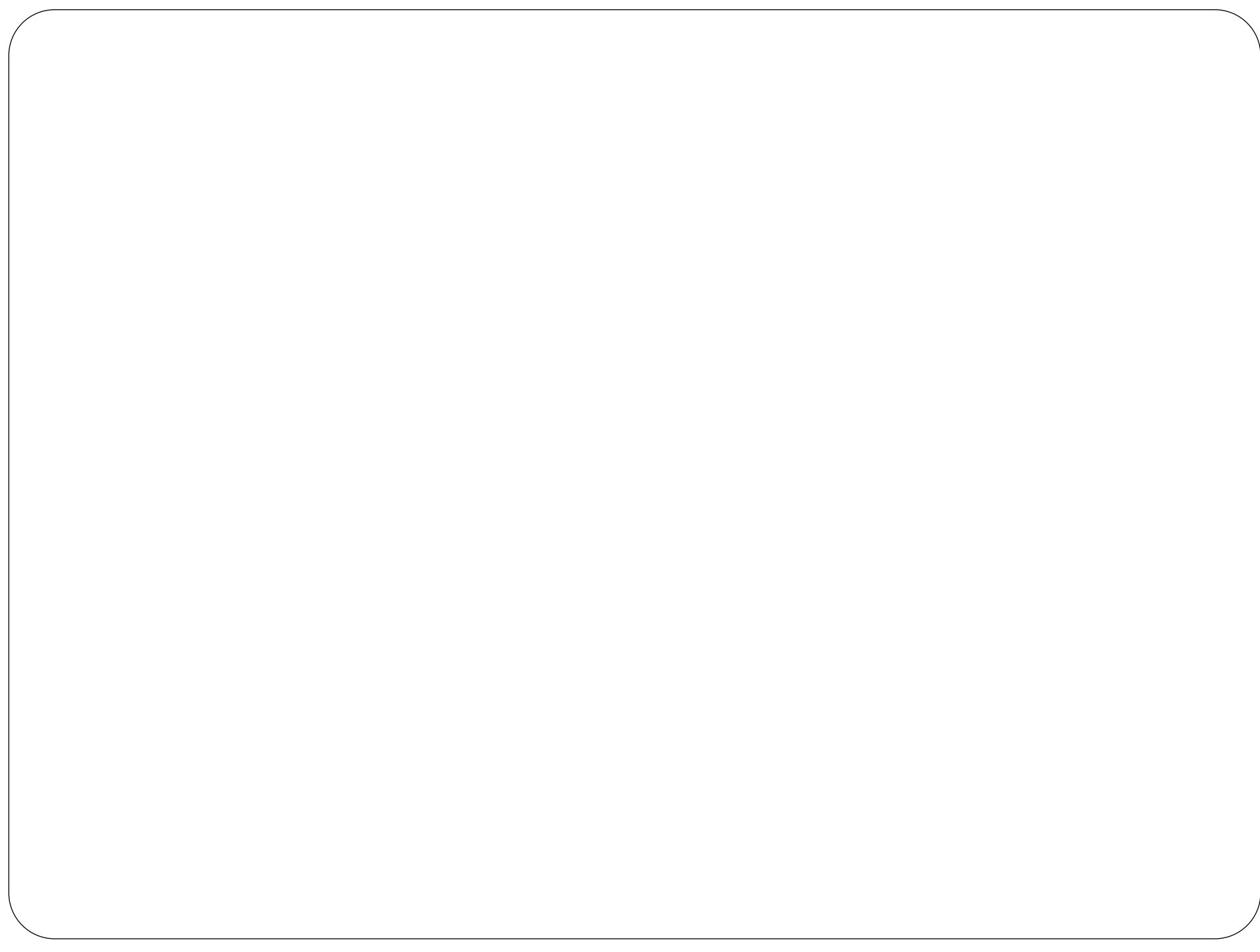
- Bazı fokal distoniler komşu bölgelere yayılabilir hatta jeneralize olabilir

# DYTs: Phenotypes and Genotypes



*Klein C. Parkinsonism and Related Disord 2014; 137–142*







- Distoni 4 figur 1

- İzole herediter distonilerin çoğu DYT1 (TOR1A mutasyonu) ve DYT6 geni (THAP1 mutasyonu)
- İkisi de otozomal dominant, inkomplet penetrans
- İkisi de jeneralize distoni
- DYT1 genellikle alt ekst distonisi şeklinde, erken yaşamda başlar, jeneralize olur
- DYT6 adult başlangıçlı kranyoservikal distoni, genellikle laringeal yayılım eklenir
- Ancak her ikisinin de daha hafif, fokal formları var

# DYT 1 Distoni

- Otozomal dominant
- TOR1A mutasyonu.
- Penetrans düşük (% 30-40)
- Başlangıç 20 y altı (çocukluk sonu-adelosan başlangıcı)
- Başlangıç ekstremitelerde özellikle alt ekstremitelerde
- **Jeneralize distoniye yayılır**
- Jeneralize distoniye yayılım olmaksızın ortaya çıkan fokal ya da segmental distoni genetik test için dışlama kriteri değil

# DYT 1 Distoni

# DYT 6 Distoni

- Otozomal dominant
- Penetrans yaklaşık %60
- *DYT6 geni (THAP1)*
- Başlangıç: adolosan dönem
- Segmental başlayıp jeneralize olur
- Fokal distoni olarak kalan olgular da sık
- Fokal distonilerin çoğu geç başlangıçlı servikal distoni şeklinde
- Çoğu çalışmada ekstremitte tutulumu genellikle üst ekstremitte etkilenmesi şeklinde (DYT 1'in tersine)

# DYT 6 Distoni

- Başlangıç: adolosan dönem
- Segmental başlayıp jeneralize olur
- Fokal distoni olarak kalan olgular da sık
- Fokal distonilerin çoğu geç başlangıçlı servikal distoni şeklinde
- Çoğu çalışmada ekstremitte tutulumu genellikle üst ekstremitte etkilenmesi şeklinde (DYT 1'in tersine)

- Distoni 3, sayfa 611

- Distoni 3 sayfa 612



- Distoni 2 sayda 351

# Kombine Distoniler

- Myoklonus diston

# Myoklonus Distoni

- Otozomal dominant
- Epsilon-sarcoglycan gen mutasyonu (SCGE; DYT11) familial olguların çoğunda %20-30
- SCGE-mutasyon negatif olguların bazısında ANO3 ya da TOR1A, CACNA1B gibi başka mutasyonlar
- Özellikle boyun ve üst ekstremiteleri etkileyen distoni ve myoklonus, 'lightening', shock-like appearance
- Alkolle azalır
- SCGE mutasyonlu olgular ilk dekada başlar

- separate axis was proposed for classifying the
- dystonias according to known cause. This axis
- addresses evidence for whether the disorder is inherited
- or acquired, and whether there is any associated neuropathology. Both of these issues are directly
- relevant for diagnosis and treatment.

# Servikal Distoni

Boyun bölgesi kaslarının istemsiz kontraksiyonlarına bağlı baş, boyun ve omuzda tonik anormal postür ve veya repetitif, klonik (spazmodik) hareketler ile karakterize fokal bir distoni formudur.

# Servikal Distoni

- En sık görülen fokal distoni
- Prevelans: 4.7-8.9/100.000
- K/E: 1.5-1.9/1
- Başlangıç: 40-60 yaş
- Stres, yorgunluk, aktivite ile artar, uyku, gevşeme ve sırtüstü yatma ile azalır
- İlk 3 - 5 yılda (1 ay-18 yıl) progressif kötüleşme, takiben stabilizasyon
- Olguların 1/3' ünde komşu bölgelere yayılım

# Servikal Distoni

- Boyun ağrısı
- Duysal trick- Geste antagonistique
- Kafa tremoru
- Depresyon

# Blefarospazm

- Orbital ve periorbital kasların istemsiz spazmına neden olan bir fokal distoni formu
- Göz kırpma reflekslerini düzenleyen beyin sapı internöronlarının artmış eksitabilitesine bağlı
- Başlangıç: 50-60 yaş
- K/E: 2-3/1
- 3-5/100.000





# Blefarospazm



- Göz kırpmada artış ile başlar
- Kapakların klonik ve tonik kasılmalarına ilerler
- Kitap okuma, televizyon seyretme ve araba kullanma gibi günlük aktiviteleri bozabilir, fonksiyonel körlük gelişebilir
- Parlak ışık, rüzgar, okuma, televizyon seyretme, stres ile artar
- Duysal manevralar

# Erken Başlangıçlı Primer Torsiyon Distonisi

- Kromozom 9q 34 DYT1 (Torsin A) geninde mutasyon, CAG delesyonu
- Yahudilerde erken ekstremitte başlangıçlı olgularda %80-90 DYT1 CAG delesyonu
- Yahudi olmayanların % 40-60'ında delesyon
- Düşük penetranslı, otozomal dominant (%30)
- Akrabalarda hastalık daha hafif, daha lokalize, başlangıç yaşı biraz daha geç

# Erken Başlangıçlı Primer Torsiyon Distonisi



- **Alt ekstremiteden başlangıç:**
  - Çoğu hastada ayağın inversiyonu ile başlar
  - Ortalama başlangıç yaşı 9 yaş (4-23y)
  - Aylar yıllar içinde jeneralize distoniye progresyon, bazı hastalarda segmental kalabilir

<b>Disorder</b>	<b>Typical Age at Onset<sup>a</sup></b>	<b>Typical Characteristics of Dystonia</b>	<b>Other Typical Clinical Features<sup>b</sup></b>	<b>Treatment</b>
Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig)	Childhood to early adulthood	Progressive oromandibular or generalized dystonia	Ataxia, chorea, retinitis pigmentosa, fat malabsorption	Vitamin E, reduced-fat diet
Aromatic amino acid decarboxylase deficiency	Infancy	Generalized dystonia	Developmental delay, hypotonia, oculogyric crises, autonomic dysfunction	Dopamine agonists, monoamine oxidase inhibitors
Ataxia with vitamin E deficiency	Childhood to early adulthood	Rare patients present with dystonia instead of ataxia	Ataxia, neuropathy	Vitamin E
Autoimmune movement disorders	Any age	Focal or generalized dystonia	Systemic signs of autoimmune disease	Address autoimmune process
Biotinidase deficiency	Infancy	Generalized dystonia	Developmental delay, encephalopathy, seizures, sensory defects, skin rash	Biotin
Cerebral folate deficiency	Early childhood to adolescence	Progressive dystonia	Developmental delay, neuropsychiatric syndromes, seizures	Folinic acid
Cerebrotendinous xanthomatosis	Late childhood to adulthood	Oromandibular or limb dystonia	Neurocognitive defects, spasticity, myoclonus, tendon xanthomas	Chenodeoxycholic acid
Cobalamin deficiencies (inherited subtypes A–G)	Infancy	Generalized dystonia	Developmental delay, ataxia, spasticity, seizures, bone marrow defects	Cobalamin derivatives and/or protein restriction
CoEnzyme Q10 deficiency	Any age	Some cases present with dystonia and ataxia	Varied phenotypes, most often progressive ataxia or encephalopathy	Coenzyme Q10
Cerebral creatine deficiency type 3	Infancy	Generalized dystonia	Developmental delay, myopathy	Creatine
Dopa-responsive dystonia, classic	Early childhood to late adulthood	Generalized dystonia	Parkinsonism	Levodopa

Dopa-responsive dystonia, complicated	Infancy to adolescence	Generalized dystonia	Hypokinetic-rigid syndrome, oculogyric crises, autonomic dysfunction	Levodopa, 5-hydroxytryptophan, and/or tetrahydrobiopterin
Dystonia with brain manganese accumulation	Childhood	Progressive generalized dystonia	Parkinsonism, liver disease, polycythemia	Chelation therapy
Galactosemia	Childhood to early adulthood	Mild focal or generalized dystonia	Ataxia, tremor, food intolerance	Lactose restriction
GLUT1 deficiency	Childhood to adolescence	Paroxysmal exertional dystonia	Developmental delay, seizures	Ketogenic diet
Glutaric aciduria type 1	Early childhood to early adulthood	Static generalized dystonia following encephalopathic crisis	Developmental delay, encephalopathic crisis	Avoid or treat aggressively any intercurrent illness, lysine restriction
Homocystinuria	Childhood	Generalized or paroxysmal dystonia	Neurocognitive dysfunction, myopia, ectopic lens	Methionine restriction
Guanidinoacetate methyltransferase deficiency	Infancy	Progressive generalized dystonia	Developmental delay, seizures	Arginine restriction, creatine and ornithine
Maple syrup urine disease	Childhood	Focal or paroxysmal dystonia	Neonatal encephalopathy, ataxia	Leucine restriction ± thiamine
Methylmalonic aciduria	Childhood	Static generalized dystonia after encephalopathic crisis	Developmental delay, encephalopathic crisis, renal insufficiency, pancytopenia	Avoid or treat aggressively any intercurrent illness, protein restriction
Molybdenum cofactor deficiency (sulfite oxidase)	Adolescence	Rare patients present with dystonia and parkinsonism	Developmental delay, encephalopathy, seizures	Cyclic pyranopterin monophosphate

(continued on next page)

<b>Disorder</b>	<b>Typical Age at Onset<sup>a</sup></b>	<b>Typical Characteristics of Dystonia</b>	<b>Other Typical Clinical Features<sup>b</sup></b>	<b>Treatment</b>
Niemann Pick type C	Early childhood to early adulthood	Progressive generalized dystonia	Dementia, ataxia, spasticity, seizures, supranuclear gaze palsy	N-butyl-deoxyjojirimycin (Miglustat)
Paraneoplastic movement disorders	Any age	Rapidly progressive focal or generalized dystonia	Malignancy, often occult	Address underlying malignancy
Propionic aciduria	Early childhood to adolescence	Static generalized dystonia after encephalopathic crisis	Developmental delay, encephalopathic crisis, optic atrophy, pancytopenia	Avoid or treat aggressively any intercurrent illness, protein restriction
Pyruvate dehydrogenase deficiency	Infancy	Progressive generalized or paroxysmal dystonia	Developmental delay, seizures	Thiamine, ketogenic diet, dichloroacetate
Rapid-onset dystonia-parkinsonism	Early childhood to late adulthood	Bulbar or generalized dystonia after encephalopathic crisis	Psychomotor disability	Avoid or treat aggressively any intercurrent illness, protein restriction
Wilson disease	Early childhood to late adulthood	Progressive generalized dystonia	Neurocognitive dysfunction, liver disease, Kayser-Fleischer rings	Zinc, tetrathiomolybdate

## Diagnosis and Treatment of Dystonia

H.A. Jinnah, MD, PhD<sup>a,b,c,\*</sup>, Stewart A. Factor, DO<sup>a</sup>

Dopa-responsive dystonia, complicated	Infancy to adolescence	Generalized dystonia	Hypokinetic-rigid syndrome, oculogyric crises, autonomic dysfunction	Levodopa, 5-hydroxytryptophan, and/or tetrahydrobiopterin
Dystonia with brain manganese accumulation	Childhood	Progressive generalized dystonia	Parkinsonism, liver disease, polycythemia	Chelation therapy
Galactosemia	Childhood to early adulthood	Mild focal or generalized dystonia	Ataxia, tremor, food intolerance	Lactose restriction
GLUT1 deficiency	Childhood to adolescence	Paroxysmal exertional dystonia	Developmental delay, seizures	Ketogenic diet
Glutaric aciduria type 1	Early childhood to early adulthood	Static generalized dystonia following encephalopathic crisis	Developmental delay, encephalopathic crisis	Avoid or treat aggressively any intercurrent illness, lysine restriction
Homocystinuria	Childhood	Generalized or paroxysmal dystonia	Neurocognitive dysfunction, myopia, ectopic lens	Methionine restriction
Guanidinoacetate methyltransferase deficiency	Infancy	Progressive generalized dystonia	Developmental delay, seizures	Arginine restriction, creatine and ornithine
Maple syrup urine disease	Childhood	Focal or paroxysmal dystonia	Neonatal encephalopathy, ataxia	Leucine restriction ± thiamine
Methylmalonic aciduria	Childhood	Static generalized dystonia after encephalopathic crisis	Developmental delay, encephalopathic crisis, renal insufficiency, pancytopenia	Avoid or treat aggressively any intercurrent illness, protein restriction
Molybdenum cofactor deficiency (sulfite oxidase)	Adolescence	Rare patients present with dystonia and parkinsonism	Developmental delay, encephalopathy, seizures	Cyclic pyranopterin monophosphate

(continued on next page)

# Özel tip distonik prezantasyonlar

- Distonik hareketler istirahatte ortaya çıkar, istemli hareketle azalır (paradoksik distoni): tardif distoni (oromandibular bölge)
- Dil protrüzyonu, yeme sırasında dilin ısırılması şeklinde oromandibulolingual distoniler: nöroakantositoz, PKAN, Lesh-Nyhan sendromu



# PH ve Distoni

- Erken başlangıçlı (genellikle genetik) parkinsonizme eşlik eden distonik kasılmalar en sık alt ekstremitelerde
- Dopaminerjik tedavi sırasında doz sonu kötüleşmesi 'off distonisi'
- Difazik diskinezilerde
- Tepe doz diskinezide kore ile birlikte

# Parkinsonizm ve Distoni

- Multisistem atrofi: anterokollis
- Progresif supranükleer palzi: boyun ekstensiyonu ve ekstremitte distonileri
- Kortikobazal dejenerasyon: Ekstremitte distonileri

- Taking an expert consensus approach, a revised classification of the dystonias has recently been proposed that differentiates
- isolated versus combined (with parkinsonism or myoclonus).
- The latter category is further subdivided into persistent and paroxysmal
- (Figure 3-2). In the present review,
- we will use the terms “isolated” and
- “combined” dystonia as defined above;
- dystonic syndromes involving additional
- signs beyond movement disorders
- will be referred to as complex

- Sınıflamada kullanılan genetik bulgular bilinen gen lokuslarını ya da saptanabilen spesifik genetik defektleri içerir
- Son 20 yıl içinde bir çok distoni formuna yol açan monogenik defektler saptandı
- İzole distoninin monogenik formları DYT olarak adlandırılır

- Patofizyolojik heterojeniteye rağmen, bazı ortak hastalık mekanizmaları var
- Örneğin DYT1 distoni is nükleer zarf ailesinin üyesi olarak düşünülüyor (nücleer envelope diseases)

- DYT gen ya da lokusa göre sınıflanır
- Şu an 23 distoni formu DYT olarak sınıflanır (DYT1-DYT25)
- DYT9 ve DYT14 listeden çıkarıldı, DYT18 ve DYT5'le identik

- Genes have been unambiguously identified for 11 of these monogenic dystonias and dyskinesias: DYT1, DYT4, DYT5, DYT6, DYT8,
- DYT10, DYT11, DYT12, DYT16,
- DYT18, and DYT25.
- 2 ek putative dystonia genes have been recently identified (DYT23 and DYT24) ve wait independent confirmation;

- the exact genetic cause underlying
- DYT3 (X-linked dystonia-parkinsonism)
- remains a matter of debate, with TAF1
- considered most likely but not yet
- proven.



- DYT'lerin listesi uzamaya devam ediyor

- Fenotipik ve etiyolojik heterojeniteye rağmen, tüm distoni formları yukarıda söz edilen klinik bulgu, istemsiz hareket ve postürleri içerir.
- Bununla birlikte, tanı 2 önemli nedenle komplike olur
- Birincisi fenotipik heterojenite klinik sınıflamada yanlışlığa yol açabilir

Örneğin TOR1A (DYT1) geninde aynı GAG delesyonu taşıyanlar

- Etkilenmeyebilir (düşük penetrans)
- Yazıcı krampı olabilir
- Ciddi jeneralize distoni olabilir
- Myoklonus-distoniye benzer distonik tremor olabilir.

- PRRT2 gen mutasyonu (DYT10) hem paroksismal kinesijenik diskineziye hem benign febril infantil nöbetlere neden olabilir

- Klinik bulgular zamanla deęişebilir (özellikle komlike distonilerde)
- Örneğin SCA17 genetiği kanıtlanmış 4 aile üyesinin 1'i pür distonik sendrom, diğerleri ataksi ve spinoserebellar ataxia bulguları ile başvurmuş
- Erken başlangıçlı PH distoni ile başvurabilir

- Klinik tanıda zorluğa yol açan 2. önemli faktör genetik heterojenite
- Örneğin izole distoni (distonik tremorlu) TOR1A (DYT1), THAP1 (DYT6), PRKRA (DYT16), ANO3 (DYT24) ve GNAL (DYT25) mutasyonu olabilir

- Three important, characteristic,
- clinical features of dystonia are: (1) patterned,
- predictable contractions of the same
- muscles; (2) exacerbation when performing
- voluntary
- movements (eg, walking, running, writing) and (3)
- the so-called geste antagoniste, or sensory trick.

- In
- children, dystonia is more often generalised
- compared
- with adult-onset dystonia.

- Axis II addresses the aetiology via two
- components: (1) nervous system pathology and (2) whether the
- dystonia is inherited or acquired. Classification of aetiology into
- the categories 'inherited' or 'acquired' differs from traditional
- classification schemes in which dystonia was classified into
- primary genetic dystonia or secondary dystonia.<sup>1</sup> The reason for
- this change was that primary dystonias,



Table 2

Classification of the dystonias according to etiology

Dimension for Classification	Subgroups
Nervous system pathology	Degenerative Structural (typically static) No evidence for degenerative or structural lesions
Heritability	Inherited (eg, autosomal dominant, autosomal recessive, mitochondrial) Acquired (eg, brain injury, drugs/toxins, vascular, neoplastic)
Idiopathic	Sporadic Familial