

**Olgu Sunumu / Case Report**

# Huntington Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu: Bir Olgu Sunumu

## Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease: A Case Report

İbrahim ÖRNEK,<sup>1</sup> Orhan BARLAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye;

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Huntington hastalığı otozomal dominant geçişli, ilerleyici demans, istemsiz hareketler ve psikiyatrik semptomlarla nitelenen ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Günümüzde etkin bir tedavisi yoktur. Son yıllarda Huntington hastalığında semptomatik tedavi amaçlı uygulanan derin beyin stimülasyonu yeni bir yöntemdir. Bu yazıda, 39 yaşında bir kadın hasta, literatür incelemesi eşliğinde sunuldu.

**Anahtar Sözcükler:** Derin beyin stimülasyonu; Huntington hastalığı; tedaviye dirençli kore.

Huntington's disease is a fatal neurodegenerative disorder characterized by autosomal dominant inheritance pattern, progressive dementia, involuntary movements and psychiatric symptoms. Currently, there is no effective treatment. In recent years, deep brain stimulation is a novel technique performed in the symptomatic treatment of Huntington's disease. In this article, we present a 39-year-old female patient in the light of literature review.

**Key Words:** Deep brain stimulation; Huntington's disease; intractable chorea.

Huntington Hastalığı (HH) 35-40 yaşlarında başlayan, başlıca istemsiz hareketler, demans ve psikiyatrik belirtilerle nitelenen ilerleyici, yıllar içinde ciddi özürüllüğe yol açarak yaşam kalitesini bozan ve 10-15 yıl içinde ölümlü sonuçlanan otozomal dominant geçişli nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi semptomatiktir ve hastalığın seyri boyunca semptomlara yönelik tedavinin etkinliği giderek azalır. Medikal tedaviye yanıtız kore-distoni ön planda olduğu bazı olgularda son zamanlarda semptomatik cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

### OLGU SUNUMU

Klinik ve genetik olarak HH tanısı doğrulanmış 39 yaşında kadın hastanın öyküsünden son iki yıldır ileri derecede şiddetli kore ve distoni nedeniyle yardımsız yürüyemez ve sandalyede oturamaz duruma geldiği, yakınmalarının 32 yaş civarında kollarında istemsiz hareketlerle başladığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde, tüm vücut ve yüzde yaygın kore ve distoni, her yöne belirgin bakış kısıtlılığı, ılımlı dizartri ve rijidite tespit edildi. Hasta yardımsız yürüyemiyor ve ileri derecede şiddetli kore ve distoni

nedeniyle oturamıyor, düşüyordu. Birleşik HH Değerlendirme Ölçeği (BHHDÖ) puanı 86, Mini Mental Test (MMT) puanı ise 16 idi. Kognitif batarya verilemedi. Kore ve distoniye yönelik olarak kullanılan çeşitli medikal tedavilere karşın (Norodol® 8x10 damla, Zyprexa® 5 mg 2x1, Akineton® 3x1, Rivotril® 2x1 mg) semptomatik düzelme görülüyordu.

### Cerrahi işlem

Hasta ve ailesine cerrahi girişim hakkında bilgilendirme yapıldığında hasta ve ailesi ameliyatı kabul etti ve rıza formunu imzaladı. Hastanın başına "Leksell stereotaksik G çerçeve" (Elektra, Sweden) takılarak yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde midkommissural nokta koordinatları hesaplandı. Globus pallidum interna (GPi) için 12 mm yan, 2 mm ön, aşağısı hedeflendi. Her iki GPi koordinatları ve elektrot traseleri ayrıca Framelink yazılımı (Medtronic, Inc. Minneapolis) kullanılarak çerçeveli BT ve çerçevesiz manyetik rezonans görüntü (MRG)'leri üst üste bindirilerek hesaplandı. Ameliyat sırasında mikroelektrot kayıtlama için 10 mikron (ferrous hydroxy carbonate; FHC) çaplı 5 mikroelektrot eş zamanlı kullanıldı. Hedefin 10 mm proksimalinden başlanarak her 0.2 mm'de tüm elektrot kayıtları "midpoint recording" (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) cihazında depolandı. Globus pallidum interna için tanı koydurucu boşalıkların alındığı bölgeden başlanarak yanıtız bölgeye kadar (hedefin 4 mm altı) inildi. Tüm elektrotlardan alınan kayıtlar değerlendirilerek en uygun hedef noktası belirlendi ve makroelektrot stimülasyonu (100 Hz, 2.5 mA) yapıldı. Koreik hareket ve rijiditede hedefi doğrular ılımlı düzelme saptandı. BHHDÖ skoru 82 olarak bulundu. Skopi altında elektrot yerleştirildi. Aynı işlem diğer taraf için de uygulandı. Cerrahi işlem burada sonlandırıldı. Bir gün sonra sağ infraklaviküler bölgeye pil (IPC) (Kinetra-Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) yerleştirildi ve bağlantıları yapıldı. Derin beyin stimülasyonu (DBS) dört gün sonra düşük akımla başlatıldı. İki yanlı STN DBS tedavisi hastamızda özellikle alt ekstremitelerdeki koreik-distonik hareketlerde azalmaya yol açtı. Klinik takiplerde ve hasta yakınlarının ifadelerine göre hastanın yaşam kalitesinde cerrahi son-

rası belirgin düzelme oldu. Kullandığı medikal tedavi daha düşük dozlara indirildi (Norodol® 3x3 damla/gün). Cerrahiden sonraki üç yılda korede tolere edilebilir bir artış olmasına karşın ciddi dizartri, mental yıkım izlenmedi.

### TARTIŞMA

Albin ve ark.<sup>[1]</sup> bazal gangliyonlar-talamo-kortikal devre modellerini temel alarak Parkinson hastalığı (PH) ve HH'de semptomatolojiyi, bu devrenin çıkış çekirdekleri olan GPi ve substantia nigra pars reticulata'nın (SNpr) patolojik çakma hızları ile ilişkilendirmişlerdir. Bu modele göre, globus pallidus eksterna çekirdeğine (GPe) inhibitör etkinin azalması, bu çekirdeğin çakmasını artırarak, subtalamik çekirdeğin (STN) aktivitesinin azalmasına, dolayısıyla da azalmış GPi çıkışına yol açar. Azalmış GPi aktivitesi de ventral lateral pars oralis çekirdeğindeki inhibisyonun disinhibisyonuna yol açarak artmış kortikal aktiviteye, sonuçta da koreiform hareketlere neden olur. Primat Parkinson modellerinde ve PH'de mikroelektrot tek hücre- kayıtlamalarında GPi'de ortalama çakma hızı 80-90 Hz bulunmuş, çakma örneğinde artmış çakma üretilebilirlik, ritmisite ve senkronizasyona dikkat çekilmiştir.<sup>[2,3]</sup> Buna karşın HH'de mikroelektrot kayıtlama örnekleri oldukça kısıtlı sayıdadır. Cubo ve ark.<sup>[4]</sup> 2000 yılında juvenil-HH olgusunda düşük GPi çakma hızı bildirmişlerdir. Tang ve ark.<sup>[5]</sup> 2005 yılında iki HH hastasından 39 GPi, 14 PH'de ise 188 GPi tek hücre kaydı yapmışlardır. Her iki hastalık arasında GPi çakma hızlarında fark bulamamışlardır. Bizim olgumuzda da herhangi bir fark saptanmadı. Buna karşın Tang ve ark.<sup>[5]</sup> çakma örneklerini analiz ettiklerinde HH'lerin daha düzenli bir çakma örneğine -çakma üretilebilirlikte, senkronizasyon ve osilasyonda azalmaya- sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu bulguyu daha hasarlı bir bazal gangliyonlar devresinin daha az dinamik ve düzenli bir veri çıkışı oluşturmasıyla açıklamışlardır. Buna karşın PH ve HH'nin her ikisinin de saf hipo veya hiperkinetik hastalıklar olmadıkları, çakma hızının hastanın durumu (uyanık, uyur, sedatif veya anestezi altında olması) ile oldukça ilişkili olması ve ek olarak bazal gangliyonların çakma hızının zamansal-uzaysal bir örnek göstermesi,

tüm patofizyolojinin bu parametrelerle kolayca açıklanamayacağını da göstermektedir.

Derin beyin stimülasyonu, özgül hiperkinetik semptomları düzeltir. Subtalamik çekirdek, idiopatik PH'de, posteroventral GPi diskinezi ve distonide, HH ile ilişkisiz koreoatetozda, idiopatik distonide ve talamotomi farklı tremor çeşitlerinde etkin düzelme sağlamaktadır.<sup>[6]</sup>

Huntington hastalığında DBS ile ilgili olarak literatürde ilk makale 2004'te Moro ve ark.<sup>[7]</sup> tarafından bildirilmiştir. Sunulan hasta 43 yaşında şiddetli kore, dizartri, disfaji, denge bozukluğu ve kilo kaybı olan erkekti, ancak hastanın kognitif durumu bildirilmemişti. Hastaya iki taraflı GPi DBS uygulanmış, stimülasyon frekansı 30-40 Hz iken kore ılımlı bastırılıyor, hipokinetik yan etkiler de ılımlı görülüyor, frekans 130 Hz'e çıkıldığında korede belirgin düzelme izlenmesine karşın yan etkilerde yine paralel olarak artıyordu. Derin beyin stimülasyonu sonrası hastanın kullandığı tetrabenazin dozu yarı yarıya azaltılmış, haloperidol ve amantadin kesilmişti. İki yıl sonra Hebb ve ark.<sup>[8]</sup> 41 yaşında tüm vücudunda yaygın koreoatetoz ve distoni olan ve bellek kusuru bulunan bir hastayı sunmuşlardır. Globus pallidum interna stimülasyon noktası olarak seçilmiş, 12 ayın sonunda kore kontrol altında iken disfaji ve rijidite de artmıştı. Fasano ve ark.<sup>[9]</sup> 2009 yılında 72 yaşında 17 yıldır ileri koreoatetozu ve mental yıkımı olan erkek hastayı sunmuşlardır. Derin beyin stimülasyon frekansı 130 Hz olarak ayarlanmış, 11 ay sonra ileri yürüme bozukluğu ve apati nedeniyle stimülasyon kesilmiş ve tedaviye L-Dopa eklenmiştir. Aynı yıl Biolsi ve ark.<sup>[10]</sup> 60 yaşında tüm vücudunda şiddetli koreoatetozik hareketleri ve günlük aktivitesini etkileyen mental yıkımı olan bir hastayı bildirmişlerdir. Derin beyin stimülasyonuna 130 Hz ile başlanmış, koreoatetozda belirgin düzelme olmasına karşın bradikinezi geliştiği için, tedaviye L-Dopa eklenmiş, yaklaşık dört yıl süreyle kore baskılanmış mental durumda değişiklik izlenmemiştir. Kang ve ark.<sup>[11]</sup> 2010 yılında şiddetli kore, dengesizlik, depresyon ve hafif kognitif yıkım semptomları olan iki olgu bildirmişlerdir. Derin beyin stimülasyonu ile her iki olguda da korede ılımlı azalma olmuş,

izlenen kognitif yıkım hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Bizim olgumuzda ilk yakınmalar yaklaşık sekiz yıl önce kore ile başlamış ve son iki yıldır progresyon nedeniyle hasta yardımsız yürüyemez, uzun süre sandalyede oturamaz duruma gelmişti. Muayenesinde tüm vücut ve yüzde yaygın, ileri derecede şiddetli kore ve distoni, her yöne bakış kısıtlılığı, ılımlı dizartri ve disfaji vardı.

Derin beyin stimülasyonu, tüm olgularda uygun frekansta (130 Hz civarı) kore, atetoz ve distoniyi kontrol etmektedir. Biolsi ve ark.nın hastalarında<sup>[10]</sup> ve bizim olgumuzda uzun süreli takipte korede artış olmamış diğer semptomlarda ise ılımlı bozulma saptanmıştır. Diğer görece kısa süreli takip edilen olgularda kore kontrol edilmesine karşın diğer semptomlarda (denge, yürüme, kognisyon) bozulma izlenmiştir. Tüm olgularda yüksek frekans (120-130 Hz), düşük frekansa (30-40 Hz) tercih edilmiş, gelişen hipokinezi hastalığın progresyonuna bağlanmıştır. Kognitif tutulum olgularda yeteri kadar belgelenememiştir. Bizim olgumuzda kognitif takip mini-mental durum testi ile yapıldı, takip eden ancak 2. ve 3. yıllarda belirgin puan düşmesi izlenmedi.

Olgumuzla birlikte literatürdeki tüm olgular tablo 1'de özetlenmiştir.<sup>[12]</sup>

Sonuç olarak, iki taraflı STN DBS tedavisi hastamızda özellikle alt ekstremitelerdeki koreik-distonik hareketlerde azalmaya yol açmıştır. Klinik takiplerde ve hasta yakınlarının ifadelerine göre hastanın yaşam kalitesinde cerrahi sonrası belirgin düzelme olmuştur. Medikal tedavi daha düşük dozlara indirilmiştir. Cerrahiden sonraki üç yılda korede tolere edilmiş bir artış olmasına karşın ciddi dizartri, mental yıkım izlenmemiştir. Literatür göz önüne alındığında DBS tedavisinin uygun stimülasyon dozlarında istemsiz hareketler üstünde belirgin bir düzelme sağladığı anlaşılmaktadır. Buna karşın stimülasyona ve hastalığın progresyonuna bağlı olarak semptomlarda artış da izlenmektedir. Sonuç olarak bu tedavi seçeneği için gerek etkinliği ve faydası gerekse de hasta seçimi, optimal yerleşim ve stimülasyon parametreleri açısından deneyimlerin çoğalmasına gereksinim vardır.

**Tablo 1.** Literatürde Huntington hastalığında derin beyin stimülasyonu yapılmış tüm olguların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası klinik takipleri

	Yaş		Semptomlar	Hedef	Takip süresi (ay)	BHHDÖ puanı			Yan etki	Medikal tedavi			
	Başlangıç Yaşı	Cerrahi Yaşı				Ameliyat öncesi (%)	Ameliyat sonrası (%)	Düzeltilme		Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası		
Moro ve ark. <sup>[7]</sup>	35	43	İlerleyici kore, distajji Dizartri, kilo kaybı	GPI	8	Motor	86	59	31	Artmış bradikinezi (130 Hz)	Haloperidol Amantadin Tetrabenazın	Tetrabenazın	
						Kore	25	14	44				
						Distoni	16	10	37,5				
						Bradikinezi	14	12	14,3				
Hebb ve ark. <sup>[8]</sup>	28	41	İlerleyici kore, distoni	GPI	12	Fonksiyonellik	42	38	9,5	Glottik bozulma, artmış rijidite	Haloperidol Tetrabenazın Risperidon Olanzapin Minosiklin	-	
						Bagımsızlık	50	65	-30				
						Motor	70	60	15				
						Kore	25	10	60				
Fasano ve ark. <sup>[9]</sup>	55	72	İlerleyici kore, kilo kaybı	GPI	12	Motor	-	4	-	Artmış bradikinezi yürümede bozulma	Tetrabenazın Olanzapin	Levodopa	
						Kore	17	4	76,5				
						Distoni	4	0	100				
						Bradikinezi	15	6	60				
Biolisi ve ark. <sup>[10]</sup>	50	60	İlerleyici kore	GPI	48	Fonksiyonellik	-	-	-	Bradikinezi	Haloperidol Tetrabenazın	Levodopa	
						Bagımsızlık	-	-	-				
						Motor	37	35	5,5				
						Kore	14	11	21,5				
Kang ve ark. <sup>[11]</sup>	Hs11: 47	Hs11: 57	Hs11: ilerleyici kore, distajji, dizartri	Hs11: GPI	24	Distoni	-	-	-	Bradikinezi	Haloperidol	Levodopa	
						Fonksiyonellik	15	12	20				
						Bagımsızlık	50	70	-40				
						Motor	54	41	43				
Hs12: 47	Hs12: 50	Hs12: ilerleyici kore, distajji, dizartri	Hs12: ilerleyici kore, distajji, dizartri	Hs12: GPI	24	Kore	24	12	9	21,1	Hs11: yan etki yok	Hs11: Depakote, Gabapentin, Brupropion, Sertalin,	Hs11: Depakim, Gabapentin, Brupropion, Sertalin,
						Distoni	0	0	0	0			
						Bradikinezi	9	13	10	13			
						Fonksiyonellik	35	25	19	27			
Hs12: 47	Hs12: 50	Hs12: ilerleyici kore, miyoklonus	Hs12: GPI	Hs12: GPI	24	Bagımsızlık	35	25	19	27	Hs12: distoni, rijidite, yürümede bozulma	Fludrokortizon Hs12: Ketiyapin, Levetirasetam, Minosiklin, Siklobenzaprin	Fludrokortizon Hs12: Ketiyapin, Levetirasetam, Minosiklin, Siklobenzaprin
						Motor	73	52	37,9				
						Kore	21	14	29,4				
						Distoni	13	6	7,8				
Bu çalışmada	34	42	İlerleyici kore, dizartri, distajji, Distoni	GPI	50	Bradikinezi	4	4	-	Bradikinezi	Haloperidol Olanzapin Na-valproat Gabapentin	Haloperidol	
						Fonksiyonellik	45	70	31,5				
						Bagımsızlık	50	70	35				
						Motor	73	52	37,9				

BHHDÖ: Birleşik HH Değerlendirme Ölçeği; GPI: Globus pallidum interna.

**KAYNAKLAR**

1. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-75.
2. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142-51.
3. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-20.
4. Cubo E, Shannon KM, Penn RD, Kroin JS. Internal globus pallidotomy in dystonia secondary to Huntington's disease. *Mov Disord* 2000;15:1248-51.
5. Tang JK, Moro E, Lozano AM, Lang AE, Hutchison WD, Mahant N, et al. Firing rates of pallidal neurons are similar in Huntington's and Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res* 2005;166:230-6.
6. Lang AE, Lozano AM, Montgomery E, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1036-42.
7. Moro E, Lang AE, Strafella AP, Poon YY, Arango PM, Dagher A, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol* 2004;56:290-4.
8. Hebb MO, Garcia R, Gaudet P, Mendez IM. Bilateral stimulation of the globus pallidus internus to treat choreathetosis in Huntington's disease: technical case report. *Neurosurgery* 2006;58:E383.
9. Fasano A, Mazzone P, Piano C, Quaranta D, Soletti F, Bentivoglio AR. GPi-DBS in Huntington's disease: results on motor function and cognition in a 72-year-old case. *Mov Disord* 2008;23:1289-92.
10. Biolsi B, Cif L, Fertit HE, Robles SG, Coubes P. Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008;109:130-2.
11. Kang GA, Heath S, Rothlind J, Starr PA. Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:272-7.
12. Dagmar Z, Frederic S, Rinske V, Veerle Visser-V, Yasin T. Deep brain stimulation in Huntington's disease: the current status. *The Open Neurosurg Journal* 2011;4:7-10