

Botulinum Toksin Tip A Tedavisine Yanıtlı Derin Beyin Stimülasyonu Sonrası Geç Dönem Ortaya Çıkan Göz Kapağı Açma Apraksisi

Late-Onset Eyelid Opening Apraxia Following Deep Brain Stimulation Responsive to Botulinum Toxin Type A Treatment

Azize Esra GÜRSOY, Gülsen BABACAN YILDIZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Göz kapağı açma apraksisi, istemli olarak gözleri açmakta güçlük ile nitelenen bir durumdur. Göz kapağı açma apraksisi, Parkinson hastalığının tedavisinde uygulanan subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonunun (DBS) en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Bu yazıda, iki taraflı subtalamik çekirdek DBS uygulanmasından altı ay sonra göz kapağı açma apraksisi gelişen ve iki yanlı orbikularis okuli kası pretarsal kısmına botulinum toksin tip A enjeksiyonu ile başarıyla tedavi edilen 66 yaşında Parkinson hastası bir kadın hasta sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Botulinum toksin tip A; derin beyin stimülasyonu; göz kapağı açma apraksisi.

Eyelid opening apraxia is a condition characterized by inability to open the eyes voluntarily. Eyelid opening apraxia is one of the most commonly seen complications of the subthalamic nucleus deep brain stimulation (DBS) performed in the treatment of Parkinson's disease. In this article, we report a 66-year-old female patient with Parkinson's disease who presented with eyelid opening apraxia developed six months after bilateral subthalamic nucleus DBS and treated successfully with botulinum toxin type A injection into the pretarsal portions of the orbicularis oculi muscles.

Key Words: Botulinum toxin type A; deep brain stimulation; eyelid opening apraxia.

Göz kapağı açma apraksisi (GAA) 1965 yılında Goldstein ve Cogan tarafından istemli olarak göz kapaklarını açmayı başlatmada güçlük olarak tanımlanmıştır.^[1] Göz kapağı açma apraksisi terminolojisi tartışmalı bir konudur, bazı yazarlar bu durumu gerçek bir apraksi olarak kabul ederken, fokal distonilerin bir formu olduğunu ileri sürenler de vardır.^[2] Göz kapağı açma apraksisi klinik olarak orbikularis okuli kasının görülebilir süregelen kasılması olmak-

sızın istemsiz göz kapağı kapanması ve göz kapaklarının açılmaması durumudur. İstemsiz göz kapağı kapanması okulomotor sinir işlev bozukluğu, miyopati veya miyasteni ile ilişkili değildir.^[2-4] Göz kapağını açma sırasında frontalis kaslarının istemli aktivasyonu, göz kapaklarını açmakta yetersiz de olsa kompensasyon amacıyla komşu kranial kasların aktivasyonu nedeniyledir.^[3] Göz kapağı açma apraksisi progressif supranükleer felç, Parkinson hastalığı

(PH), Wilson hastalığı ve multi sistem atrofi gibi nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra spinose-rebellar ataksi (SCA)-2 ve SCA-3 olgularında da saptanabilir.^[2,4-6] Nörodejeneratif hastalıklar dışında talamus, globus pallidus ve putamenin damarsal lezyonlarıyla ilişkili GAA olguları da literatürde yer almaktadır.^[7,8] Toplum tabanlı bir çalışmada GAA prevalansı milyonda 59 bulunmuştur. Söz konusu çalışmada blefarospazmı olan hastaların %75'ine, atipik parkinsonizmi hastaların %25'ine GAA'nın eşlik ettiği bildirilmiştir.^[9] Parkinson hastalığında etkili bir tedavi seçeneği olan subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonu (DBS) sonrası %6-31 oranında GAA geliştiği saptanmıştır.^[10,11] Bu yazıda subtalamik çekirdek DBS sonrası geç dönemde GAA gelişen ve botulinum toksin tip A (BoNT/A) ile tedavi edilen bir olgu ışığında GAA gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Altmış altı yaşında kadın hasta 1.5 yıldır süren gözlerinde istemsiz kapanma ve gözlerini açamama yakınması ile Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Botulinum Toksin Uygulamaları polikliniğine başvurdu. Hasta 14 yıldır idiopatik PH tanısıyla izlenmekteydi. Hastanın öz geçmişi PH'nın yanı sıra esansiyel hipertansiyon ve pelvik kırık sonrası kalça protezi ameliyatı öyküsü vardı. Başvurusundan iki yıl önce L-Dopa+Karbidoopa 250/25 mg 6x1, Amantadin 100 mg 2x2, Piribedil 50 mg 3x2, Kabergolin 2 mg 2x1 tedavisi altında modifiye Hoehn-Yahr evresi 4 olan hastaya iki taraflı subtalamik çekirdek DBS girişimi yapılmıştı. Derin beyin stimülasyonu sonrası komplikasyon gelişmeyen hastanın tedavisi L-dopa+ Benserazid 125 mg 3x1, Kabergolin 2 mg 2x1, Piribedil 50 mg 2x1, Amantadin sulfat 100 mg 4x1 olarak düzenlenmişti. Derin beyin stimülasyonu uyarım frekansı 130 Hz, süresi 90 µs, şiddeti sağda 2.1 V, solda 2.3 V idi. Hastanın DBS sonrası modifiye Hoehn-Yahr evresi 2.5'e geriledi. Hastada girişimin 6. ayında her iki gözde istemsiz kapanma ve göz kapaklarını açmada zorluk yakınması geliştiği öğrenildi. Hastanın DBS öncesi göz kapağı fonksiyonları ile ilgili yakınması yoktu. Hastanın başvurusu sırasındaki nörolojik değer-

lendirmesinde hafif hipomimi, GAA, sağda belirgin iki yanlı hafif rijidite ve bradikinezi saptandı. Hastanın modifiye Hoehn-Yahr evresi 2.5'e gerilerken, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) puanı da 25 olarak hesaplandı.^[12] Hastanın kliniğimize başvurusundan önce DBS uyarım frekansının 160 Hz'e artırılmasının GAA'da düzelmeye sağladığı, bu nedenle uyarım frekansının 130 Hz'e düşürüldüğü öğrenildi. Hastanın kullanmakta olduğu L-Dopa + Benserazid 125 mg'ın 5x1 dozuna yükseltilmesine rağmen GAA'da düzelmeye gözlenmemesi üzerine GAA tanısı ile hastaya üç aylık aralarla toplam beş kez BoNT/A uygulandı. Uygulamalar her iki orbikularis okuli kasının pretarsal bölümünde üst göz kapağı medial ve lateral kısmına, alt göz kapağı lateral kısmına ve dış kantus laterale yapıldı. Son uygulamada toplam 42.5 ünite BoNT/A kullanıldı. İzlemede BoNT/A uygulaması sonrası dördüncü günde başlayan etkinin yaklaşık 2.5 ay sürdüğü ve yakınmalarda %80 düzelmeye olduğu saptandı. BoNT/A uygulaması sonrası herhangi bir yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Parkinson hastalığı substansiya nigra dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan, klinik olarak akinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile nitelenen, özürüllüğe yol açan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır.^[13] Parkinson hastalığında subtalamik çekirdek DBS'nin etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.^[10,14-17] Subtalamik çekirdek hiperaktivitesinin PH semptomlarının patofizyolojisinde önemli rolü vardır. Kronik yüksek frekanslı elektriksel uyarım ile subtalamik çekirdek nöronlarında fonksiyonel inhibisyon ve buna bağlı olarak tremor, rijidite ve bradikinezi şeklindeki PH semptomlarında düzelmeye sağlanabilir.^[18] Derin beyin stimülasyonunun başlıca avantajları, klinik en iyi etkinin sağlanması ve yan etkilerden kaçınılması için uyarım frekansı, süresi ve şiddetinin ayarlanabilmesidir.^[19] Derin beyin stimülasyonunun en önemli komplikasyonunu %2-8 oranında bildirilen intraserebral kanama gelişmesidir.^[14] Ameliyat sonrası enfeksiyon oranı ise %1.8-15 arasındadır. Geçici konfüzyon, dizatri, kilo artışı, depresyon, sırt ağrısı,

huzursuz bacaklar sendromu DBS sonrası karşılaşılan diğer komplikasyonlardır.^[11,20] İki taraflı subtalamik çekirdek DBS ile tedavi edilen 180 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada DBS sonrası BPHDÖ motor puanlarında, diskinezi/motor dalgalanma puanlarında belirgin düzelme ve dopaminerjik tedavi gereksiniminde azalma saptanmıştır.^[11] Bu hastalarda DBS sonrası erken dönemde (DBS girişiminden sonraki ilk 3 ay) üç hastada, geç dönemde ise sekiz hastada kalıcı GAA bildirilmiştir.^[11] Krack ve ark.^[21] DBS'nin antiparkinson etkilerinin yüksek olduğu olgularda GAA'nın daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Subtalamik çekirdek DBS sonrası GAA gelişen iki olguda bu durum L-Dopa tedavisinin DBS sonrası kesilmesi ile ilişkili bulunmuş ve tedaviye L-Dopa eklenmesi ile düzelme sağlanmıştır.^[22] Göz kapağı açma apraksisinde L-Dopanin rolü tartışmalıdır. Progressif supranükleer felçte L-Dopa dozunun artırılması ile kötüleşen ve kesilmesi ile düzelen GAA olguları bildirilmiştir.^[19,23] Lee ve ark.^[24] ise L-Dopa dozu azaltılması ile ortaya çıkan ve artırılması ile düzelen PH ve Lewy cisimcikli demans tanımlı bir olgu bildirmişler ve GAA ile L-Dopa arasında potansiyel bir neden sonuç ilişkisi olduğunu öne sürmüşlerdir. İki taraflı subtalamik çekirdek DBS'nin PH semptomları üzerinde yüksek etkinliğinin saptandığı olgumuzda geç dönemde ortaya çıkan kalıcı GAA'da L-Dopa dozunun artırılması ile düzelme sağlanamamıştır. Subtalamik çekirdek DBS sonrası farklı uyarım parametrelerinin GAA üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada GAA olmayan olgularda kronik uyarımda kullanılan voltajdan daha yüksek değerlerde uyarımla (ortalama 5.3 V) deneysel GAA ortaya çıkmış, çalışma öncesi GAA olan iki olguda ise uyarımın durdurulması ile GAA'da belirgin kötüleşme saptanmıştır. Bu durum subtalamik çekirdek DBS'nin GAA üzerinde etkilerinin ters yönlerde olabileceği şeklinde açıklanmış, yüksek voltajda uyarım ile ortaya çıkan GAA'nın subtalamik çekirdekten yayılan akımın kortikobulber yan etkisi olabileceği, diğer taraftan uyarımın durdurulması ile kötüleşen GAA'nın off-fazında ortaya çıkan bir fokal distoni formu ile ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür.^[25] Subtalamik çekirdek DBS sonrası farklı uyarım şiddetlerinde ortaya çıkan

piramidal yolak yan etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada da artan uyarım şiddetinde ilk gelişen piramidal yolak yan etkisinin sıklıkla üst yüz yarısı bölgesinde olduğu bildirilmiş, bu durum üst yüz yarısı motor nöronlarına giden kortikobulber projeksiyonların anatomik olarak subtalamik çekirdeğe yakın yerleşimleri ile ilişkilendirilmiştir.^[26] Başka bir çalışmada ise DBS sonrası GAA gelişen iki olguda uyarım frekansının artırılması ile düzelme bildirilmiştir.^[27] Olgumuzda DBS uyarım frekansının artırılması GAA üzerinde etkili olmamıştır, ayrıca L-Dopa ile tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle GAA kortikobulber yolak üzerine DBS'in olası yan etkisi olarak değerlendirilmiştir. Subtalamik çekirdek DBS girişimi sırasında elektrodların posteriyora yerleşimi ile GAA'nın ortadan kalktığı da bildirilmiştir.^[28] Elektrofizyolojik incelemeler GAA'nın levator palpebra superiyor kasının istemli aktivasyonunda yetersizlikle ilişkili olduğunu göstermektedir.^[29,30] Aramideh ve ark.^[31] klinik GAA olarak değerlendirilen ve BoNT/A tedavisine yanıt alınan bir olguda elektromiyografi (EMG) incelemesinde levator palpebra superiyor kasının aktivasyonunda yetersizliğin yanı sıra orbikularis okuli kasının pretarsal kısmında hiperaktivite saptamıştır. Derin beyin stimülasyonu sonrası istemsiz göz kapağı kapanması gelişen altı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada farklı uyarı örneklerinde, orbikularis okuli kasından EMG kaydı yapılmış, artan uyarım şiddeti ile iki hastada GAA düzelmiş, dört hastada ise GAA ortaya çıkmıştır.^[32] Artan uyarım şiddetiyle GAA ortaya çıkan hastalarda orbikularis okuli kasında tonik hiperaktivite izlenmiştir.^[32] Parkinsonizm ve blefarospazm birlikteliği olan 35 olgunun 13'ünde blefarospazma eşlik eden GAA saptanmış, elektrofizyolojik olarak bu olgularda göz açma sırasında orbikularis okuli kasında inhibisyonun tam olmadığı, levator palpebra kasında ise kontraksiyonun sürdürülemediği gözlenmiştir.^[33]

Göz kapağı açma apraksisi tedavisinde BoNT/A yeri konusunda tartışmalar vardır. Defazio ve ark.^[34] çalışmasında GAA tanısı konulan 10 hastanın sekizinde pretarsal uygulama ile anlamlı düzelme bildirilmiştir. Nörodejeneratif hastalıklara eşlik eden blefarospazmın gözlenmediği ve klinik olarak tanı

konulan üç GAA olgusunda da tekrarlanan BoNT/A pretarsal enjeksiyonlarıyla semptomatik düzelme sağlanmıştır.^[35] BoNT/A tedavisinden yarar sağlanan olgularda GAA'nın blefarospazma eşlik etmesi gerektiği görüşünü bildiren yazarlar da vardır.^[36] Aramideh ve ark.^[31] klinik olarak gözlenmeseler de EMG incelemesi yapıldığında GAA olgularında orbikularis okuli kası pretarsal kısmında hiperaktivitenin saptanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Jankovic^[37] deneyimlerini aktardığı yazısında pretarsal uygulanan BoNT/A'nın GAA'da etkili olduğunu bildirmiş ve bu etkiyi GAA'da elektrofizyolojik olarak izlenebilecek orbikularis okuli pretarsal kısmı hiperaktivitesinin baskılanması ile ilişkilendirmiştir. Bizim olgumuzda klinik değerlendirme ile frontal kas hiperaktivitesinin eşlik ettiği, orbikularis okuli kasında kontraksiyonun gözlenmediği GAA vardı ve tekrarlanan orbikularis okuli kası pretarsal kısmına BoNT/A enjeksiyonları ile çok iyi düzelme sağlandı.

Subtalamik çekirdek DBS sonrası hem erken hem geç dönemde GAA bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir. Derin beyin stimülasyonu sonrası GAA saptanan olgularda klinik olarak orbikularis okuli kası kontraksiyonu gözlenmesi de olası orbikularis okuli kası pretarsal kısmı hiperaktivitesi göz önünde bulundurularak orbikularis okuli kasının pretarsal kısmına BoNT/A uygulaması bir tedavi seçeneği olabilir.

KAYNAKLAR

- Goldstein JE, Cogan DG. Apraxia of lid opening. *Arch Ophthalmol* 1965;73:155-9.
- Krack P, Marion MH. "Apraxia of lid opening," a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. *Mov Disord* 1994;9:610-5.
- Lepore FE, Duvoisin RC. "Apraxia" of eyelid opening: an involuntary levator inhibition. *Neurology* 1985;35:423-7.
- Boghen D. Apraxia of lid opening: a review. *Neurology* 1997;48:1491-4.
- Kanazawa M, Shimohata T, Sato M, Onodera O, Tanaka K, Nishizawa M. Botulinum toxin A injections improve apraxia of eyelid opening without overt blepharospasm associated with neurodegenerative diseases. *Mov Disord* 2007;22:597-8.
- Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain* 2005;128:1480-97.
- Hirose M, Mochizuki H, Honma M, Kobayashi T, Nishizawa M, Ugawa Y. Apraxia of lid opening due to a small lesion in basal ganglia: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1406-7.
- Verghese J, Milling C, Rosenbaum DM. Ptosis, blepharospasm, and apraxia of eyelid opening secondary to putaminal hemorrhage. *Neurology* 1999;53:652.
- Lamberti P, De Mari M, Zenzola A, Aniello MS, Defazio G. Frequency of apraxia of eyelid opening in the general population and in patients with extrapyramidal disorders. *Neurol Sci* 2002;23 Suppl 2:S81-2.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
- Umamura A, Oka Y, Yamamoto K, Okita K, Matsukawa N, Yamada K. Complications of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011;51:749-55.
- Fahn S, Elton RL. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Development in Parkinson's Disease*. New York: Vol II. Macmillan; 1987. p. 153-63.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. *Neurology* 2001;57(10 Suppl 3):S34-8.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.
- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehnrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240-9.
- Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkiah G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients-analysis of outcome and complications. *BMC Neurol* 2007;7:7.
- Deniau JM, Degos B, Bosch C, Maurice N. Deep

- brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur J Neurosci* 2010;32:1080-91.
19. Groiss SJ, Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2009;2:20-8.
 20. Schüpbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1640-4.
 21. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S188-97.
 22. Umemura A, Toyoda T, Yamamoto K, Oka Y, Ishii F, Yamada K. Apraxia of eyelid opening after subthalamic deep brain stimulation may be caused by reduction of levodopa. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:655-7.
 23. Defazio G, De Mari M, De Salvia R, Lamberti P, Giorelli M, Livrea P. "Apraxia of eyelid opening" induced by levodopa therapy and apomorphine in atypical parkinsonism (possible progressive supranuclear palsy): a case report. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:292-4.
 24. Lee KC, Finley R, Miller B. Apraxia of lid opening: dose-dependent response to carbidopa-levodopa. *Pharmacotherapy* 2004;24:401-3.
 25. Tommasi G, Krack P, Fraix V, Pollak P. Effects of varying subthalamic nucleus stimulation on apraxia of lid opening in Parkinson's disease. *J Neurol* 2012 Feb 17. [Epub ahead of print]
 26. Tommasi G, Krack P, Fraix V, Le Bas JF, Chabardes S, Benabid AL, et al. Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:813-9.
 27. Strecker K, Meixensberger J, Schwarz J, Winkler D. Increase of frequency in deep brain stimulation relieves apraxia of eyelid opening in patients with Parkinson's disease: case report. *Neurosurgery* 2008;63:E1204.
 28. Plaha P, Ben-Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006;129:1732-47.
 29. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Devriese PP, Bour LJ, Speelman JD. Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. *Brain* 1994;117:27-38.
 30. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Koelman JH, Speelman JD. Motor persistence of orbicularis oculi muscle in eyelid-opening disorders. *Neurology* 1995;45:897-902.
 31. Aramideh M, Koelman JH, Speelman JD, Ongerboer de Visser B. Eyelid movement disorders and electromyography. *Lancet* 2001;357:805-6.
 32. Weiss D, Wächter T, Breit S, Jacob SN, Pomper JK, Asmus F, et al. Involuntary eyelid closure after STN-DBS: evidence for different pathophysiological entities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1002-7.
 33. Yoon WT, Chung EJ, Lee SH, Kim BJ, Lee WY. Clinical analysis of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism. *J Clin Neurol* 2005;1:159-65.
 34. Defazio G, Livrea P, Lamberti P, De Salvia R, Laddomada G, Giorelli M, et al. Isolated so-called apraxia of eyelid opening: report of 10 cases and a review of the literature. *Eur Neurol* 1998;39:204-10.
 35. Kanazawa M, Shimohata T, Sato M, Onodera O, Tanaka K, Nishizawa M. Botulinum toxin A injections improve apraxia of eyelid opening without overt blepharospasm associated with neurodegenerative diseases. *Mov Disord* 2007;22:597-8.
 36. Lopez Valdes E, Posada Rodriguez IJ, Bilbao-Calabuig R. Botulinum toxin A injections improve apraxia of eyelid opening without overt blepharospasm associated with neurodegenerative diseases. *Mov Disord* 2008;23:773.
 37. Jankovic J. Pretarsal injection of botulinum toxin for blepharospasm and apraxia of eyelid opening. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:704.