

# Diskinetik Serebral Palsili Çocukların Fonksiyonel Sonuçlarının Etiyoloji ve Gestasyonel Yaş ile İlgisi

*Yukihiro Kitai, Satori Hirai, Naomi Okuyama, Mika Hirotsune, Shizuka Nishimoto, Shodo Hirano, Hiroshi Arai*

**Makale Çeviri: Uzm. Fzt. Ş. Sezin Şimşek Aybar**

## Geniş Özet

### 1. Giriş

Serebral palsi'de; vakaların %15'ini oluşturan Diskinetik Serebral Palsi (DSP), spastik tipten sonra en sık görülen ikinci tiptir. DSP'nin, iki ana nedeni; Perinatal hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) ve bilirubin ensefalopatisi (BE)'dir. BE, refah seviyesi yüksek olan ülkelerde, önleyici stratejilerin gelişmiş olması ile neden olarak daha az görülür olmasına rağmen 2019 yılında Japonya'da, preterm bebeklerde, DSP'nin en yaygın etiyojisi olarak BE belirtilmiştir. Yeni nesil dizileme teknolojisi sayesinde, hiperkinetik hareket bozukluğunun nedenleri olarak, artan sayıda yeni genetik faktörler tanımlanmıştır. DSP'nin etiyojisi, yenidoğan yoğun bakımı ve genetik tanımlama teknolojileri geliştikçe daha da çeşitlenecektir.

HIE ve BE, putamen, talamusta (PT) ve globus pallidusta (GP) beyin lezyonlarına neden olur. Fonksiyonel sonuçların bu iki etiyojisi arasında farklı olabileceğini öngördük. DCP etiyojisindeki mevcut eğilimleri term ve preterm çocuklar arasında karşılaştırıp, etiyojisi ile fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

### 2. Yöntem

#### 2.1. Katılımcılar

Katılımcılar, 2879 SP'li çocuk arasından seçilmiştir. Nisan 2006 ve Ekim 2018 tarihleri arasında, 'Omichikai Social Medical Corporation'ın Pediatrik Nöroloji Kliniğini ziyaret eden 439 çocuğa DSP tanısı konmuştur. Bu çocukların 140 tanesi, perinatal hikayesi ve beyin MR'ı bulguları hakkında yeterli bilgi alınamadığından çalışmaya dahil edilmemiştir. SP tanısı aldıktan sonra genetik anomalileri de saptanan çocuklar çalışma dışı bırakılmamıştır. Dahil edilen 299 çocuk term ve preterm olarak gruplara ayrılmıştır.

#### 2.2. Etiyoloji

Term ve preterm gruplar arasında DCP etiyojisini araştırdık ve karşılaştırdık. HİE tanısı, perinatal asfiksi öyküsü, PT lezyonlarının MR bulgularına dayanılarak konuldu. Tipik PT lezyonu, kortikal/subkortikal lezyonlar olsun ya da olmasın, sıklıkla lateral talamus ve posterior putamen atrofi ile ilişkili bilateral T2 hiperintensitesinden oluşuyordu. BE tanısı, klinik özelliklerin, MR taramalarındaki globus pallidus lezyonlarının ve ABR anormalliklerinin kapsamlı incelemesine dayanılarak konulmuştur. GP lezyonu saptama oranı; Yaşla birlikte büyük ölçüde değiştiğinden, BE tanısında MR incelemesinin ne zaman yapıldığı da dikkate alınmıştır. GP lezyonları dışında bazal gangliyonlarda belirgin yıkıcı lezyonları olan çocuklar BE grubuna dahil edilmedi.

#### 2.3. Fonksiyonel sonuçlar

Dört yaşından büyük çocukların fonksiyonel sonuçları, Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (GMFCS), EL Becerileri Sınıflandırma Sistemi (MACS), İletişim Fonksiyonları Sınıflandırma Sistemi (CFCS) ve Yeme ve İçme Becerileri Sınıflandırma Sistemi (EDACS) olmak üzere dört standart sınıflandırma sistemi kullanılarak iki ana etiyojisi arasında karşılaştırılmıştır. Her hastanın GMFCS, MACS, CFCS ve EDACS seviyeleri, pediatrik nörologlar, fizyoterapistler, ergoterapistler ve dil ve

konuşma terapistleri dahil olmak üzere çocuk nörorehabilitasyonunda uzmanlaşmış multidisipliner profesyoneller arasındaki anlaşmaya dayalı olarak belirlendi.

GMFCS, MACS, CFCS ve EDACS seviyelerine göre iki ana etiyojji karşılaştırılmıştır.

### 3. Sonuçlar

#### 3.1. DSP'nin etiyojji

Çalışma popülasyonu, yaşları 7 ay ile 20 yıl ( $9,9 \pm 4,6$  yıl) arasında değişen 180 erkek ve 119 kadından oluşmuştur. Çalışmadaki; 163 çocuk (%55) term, 136 çocuk ise (%45) preterm doğmuştur. 45 çocuk (%15) 26. gebelik haftasından önce doğmuştur. 82 çocuk (%27) çok düşük doğum ağırlığına sahiptir.

Term doğan çocuklarda en yaygın MR anormallikleri; PT lezyonları (%77) iken, preterm doğan çocuklarda GP lezyonlarıydı (%54). Diğer lezyonlar arasında; her iki grupta da beyaz cevher lezyonları, term doğan çocuklarda disgenenezis ve preterm doğan çocuklarda striatal atrofi yer almaktaydı.

PT lezyonları olan 125 çocuğun hepsine HİE tanısı kondu. Preterm çocuklar arasında, 74'ü GP lezyonlu, 2'si diğer lezyonlu ve 17'si saptanabilir lezyonu olmayan toplam 93 vakaya ABR bulgularına veya MR incelemelerinin yapıldığı zamanda göz önünde bulundurularak BE tanısı konuldu. GP lezyonları olmadan BE tanısı konan 19 hastaya, uygun zamanlama olarak bildirdiğimiz 6 ila 18 aylıkken beyin MR çekilmemiştir. Bilinen başka etiyojjik faktörü olmayan, term doğmuş 30 çocuğun 14'ünde (%47) ve preterm 3 çocuğun 1'inde gen mutasyonları tespit edilmiştir.

#### 3.2. HİE'li term doğan çocuklar ile BE'li preterm doğan çocuklar arasındaki fonksiyonel sonuçların karşılaştırılması

Term doğan HİE'li çocuklar (tHİE) grubundaki 125 çocuktan 95'i ve preterm doğan BE'li çocuklar (pBE) grubundaki 93 çocuktan 87'si 4 yaşından büyüktür. pBE grubundaki çocukların yarısından fazlası GMFCS seviye V'tir ve pBE grubundaki genel GMFCS seviyeleri tHİE grubundakilerden önemli ölçüde daha kötüdür. Buna karşın, hem CFCS hem de EDACS seviyeleri pBE grubunda tHİE grubuna kıyasla önemli ölçüde daha iyiydi. Aslında, pBE grubundaki deneklerin neredeyse %60'ı tanıdığı kişilerle iletişim kurabilmekte (CFCS seviye I-III) ve güvenli bir şekilde yiyip içebilmektedir (EDACS seviye I-II). El becerileriyle ilgili olarak, pBE grubundaki katılımcıların yaklaşık yarısı MACS seviye V'tir, pBE ve tHİE grupları arasında ise MACS'ta önemli bir fark yoktur.

### 4. Tartışma

Japonya'da DCP'nin başlıca etiyojilerinin term doğan çocuklarda HİE ve preterm doğan çocuklarda BE olduğunu tespit ettik. Bu, yenidoğan bakımının yüksek düzeyde olması, genetik geçmişteki farklılıklar ve MR çalışmalarının yaygınlığından kaynaklanıyor olabilir. Kusuda ve arkadaşları 2003 ve 2008 yılları arasında Japonya'da düşük doğum ağırlığıyla doğan bebeklerin ölüm oranının %10'dan az olduğunu bildirmiştir. Maruo ve arkadaşları bilirubin üridin difosfat-glukuronosiltransferaz gen polimorfizmlerinin (UGT1A1\*6) Asya toplumlarında anne sütü sarılığının yüksek sıklığına katkıda bulunan faktörler arasında olduğunu bildirmiştir. Bu genetik yatkınlık, BE'li çocuk sayısının yüksek olmasının bir nedeni olabilir ve erken tarama ve terapötik müdahale gerektirebilir. Japon hükümetinin CP'li çocuklarda beyin MR'ını karşılıyor olması, GP lezyonlarını zamanında tespit edilmesini (düzeltilmiş yaş 6-18 ay) sağlar. GP lezyonlarının bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanması MR'a göre daha zor olduğundan, MR incelemesinin az olduğu ülkelerde BE tanısı eksik konabilir.

Bilinen başka etiyojjik faktörler olmaksızın, zamanında doğan DSP'li çocuklarının yaklaşık yarısında gen mutasyonları tespit edilmiştir. SLC16A2, CASK veya FOXP1 mutasyonu olan altı çocukta bazal ganglionlar dışında beyin lezyonları vardı. ADCY-5, SCN8A, GNAO1, KCNQ2, SLC16A2, CTNNA1 veya C10orf2 mutasyonu olan sekiz çocukta MR ile saptanabilir lezyon yoktu. Günümüzde DSP'nin ana

etiyojilerini bilmek ve perinatal asfiksi veya PT lezyonu olmayan term doğumlu DSP çocuklar gibi atipik vakalarda genetik anormallik olasılığını göz önünde bulundurmak önemlidir.

Çok erken doğan on dört çocukta GP ve serebellar hasar ile birlikte striatal atrofi görülmüş olup bu durum HİE ve BE dahil olmak üzere birden fazla etiyojiiye işaret etmektedir. Düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin hayatta kalma oranı arttıkça, yeni ve karmaşık etiyojilerden şüphelenilme ihtimali de artmaktadır.

DSP'nin işlevsel sonuçlarıyla ilgili olarak, etiyojiiyi dikkate almadan yaptıkları araştırmalar sonucunda; Monbaliu ve arkadaşları CFCS ve EDACS'nin işlevsel sonuçlarının GMGCS ve MACS'dan daha iyi olduğunu, Sun ve arkadaşları DSP'nin üç motor tipi (koreoatetotik, distonik ve karma) arasında işlevsel sonuçlarda (GMFCS, MACS ve CFCS) önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Reid ve arkadaşları tek başına GP lezyonunun kötü kaba motor sonuçla anlamlı derecede ilişkili olduğunu ve Martinez- Biarge ve arkadaşları HİE'li term bebeklerde beslenme ve iletişim bozukluklarının çok yaygın olduğunu ve bazal ganglionlardaki lezyonların bu bozukluklarla ilişkili olduğunu bildirmiştir; bizim sonuçlarımız da bu bulgularla uyumludur. Plum ve arkadaşları atetosis etiyojisi üzerine yaptıkları bir çalışmada asfiksi sonrası grubun, post-ikterus grubuna göre daha ciddi konuşma kusurları olduğunu bildirmişlerdir; sonuçlarımız bu bulgularla da uyumludur, ancak onlar asfiksi sonrası grubun post-ikterus gruba göre daha ciddi motor engelleri olduğunu da bildirmişlerdir. Biz bunu gözlemledik. GMFCS, MACS ve CFCS ve EDACS ile GMFCS arasındaki pozitif ilişkiler göz önüne alındığında, sonuçlarımız DSP'li çocuklar arasında etiyojinin her bir işlevsel sonuç üzerindeki önemli etkisini göstermektedir. Çalışmamızda, BE'li preterm doğan çocuklar iletişim, yeme-içme becerileri gibi oral motor işlevler açısından daha iyi sonuçlar gösterirken, kaba motor işlevler açısından HİE'li term doğan çocuklara göre daha kötü sonuçlar göstermiştir.

Engelliliğin topografyası ile ilgili olarak, Reid ve arkadaşları MR'da motor topografi ve lezyon simetrisi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak bizim sonuçlarımız, etiyojiiye dayalı olarak horizontal değil vertikal topografik özellikler önermemiz açısından benzersizdir. Bu, DSP'li için uygun tedaviyi seçmek açısından önemlidir. Örneğin, ciddi üst ve alt ekstremite disfonksiyonuna rağmen, iyi oral motor fonksiyon gösteren BE'li bazı preterm vakalarda, çene kontrollü elektrikli tekerlekli sandalye kullanımı önerilebilir. Son zamanlarda, DSP'li çocukların tedavisinde intratekal baklofenin (ITB) etkinliğine ilişkin bazı raporlar bulunmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında, ciddi alt ekstremite disfonksiyonu olan BE'li preterm doğumlu DCP'li çocukların, HİE'li term doğumlu DCP'li çocuklara göre, ITB için daha iyi bir endikasyona sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları vardı. İlki, pediatrik nörorehabilitasyon konusunda uzmanlaşmış bölgesel bir merkez hastanesinde geriye dönük kesitsel bir çalışma olması ve seçim yanlılığına neden olmuş olabileceğidir. İkincisi, Diskinezi Bozukluk Ölçeği gibi daha objektif bir değerlendirme, istemsiz hareket derecesinin her vücut bölgesi için ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlayacağından, gelecekteki çalışmalarda kullanılabilir. Üçüncüsü, bu çalışmada fonksiyonel sonuçlar yalnızca DSP'nin iki ana etiyojisi olan term HİE ve preterm BE arasında yapılmış olmasıdır. DSP'li her hasta için daha uygun müdahaleler geliştirmek amacıyla; Genetik anomaliler, striatal atrofi dahil olmak üzere çeşitli etiyojiler ve fonksiyonel sonuçlar arasındaki ilişkileri araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 5-Sonuç

DSP'nin en yaygın etiyojisi; term ve preterm doğan çocuklar arasında farklılık göstermektedir. Preterm doğan BE'li çocuklar; iletişim ve yutma fonksiyonları açısından daha iyi sonuçlar gösterirken, kaba motor fonksiyonları açısından, term doğan HİE'li çocuklara göre daha kötü sonuçlar göstermiştir. Aynı motor DSP tipinde bile, etiyojinin doğru teşhisi, her çocuk için doğru prognoz ve uygun müdahale için gereklidir.

**Makale künyesi:** *Kitai, Y., Hirai, S., Okuyama, N., Hirotsune, M., Nishimoto, S., Hirano, S., & Arai, H. (2021). Functional outcomes of children with dyskinetic cerebral palsy depend on etiology and gestational age. European Journal of Paediatric Neurology, 30, 108-112.*