

MEIGE SENDROMU

İDIMAN, E., GENÇ, A., BAKLAN, B., FADİLOĞLU, Ş.

ÖZET: Meige Sendromu ya da idyopatik Orofacial distoni yaşlı bireylerde görülen, orofacial kasların uzamış simetrik tonik kontraksiyonları ile karakterli bir hastalıktır. Çoğu hastada spazmların psikogenik doğada olduğu ya da nöroleptik sendromun bir göstergesi olabileceği düşünülür. Oysa Meige Sendromu; fizyopatolojik temeli ve anatomopatolojik değişiklikleri henüz bilinmeyen bir diskinezi'dir. Ortak kabul gören bir tedavisi de yoktur. Bu yazıda Meige Sendromu tanısı almış bir erkek hasta sunulmuş ve ilaç denemelerinin sonuçları tartışılmıştır.

ABSTRACT: Egemen İDIMAN, Ahmet GENÇ, Barış BAKLAN Şakir FADİLOĞLU, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Meige's Syndrome.

Meige's disease, or idiopathic orofacial dystonia, is a disorder encountered in elderly individuals, and is characterized by prolonged symmetric dystonic contractions of the orofacial muscles. In many cases, the spasm are thought to be psychogenic nature or a feature of a neuroleptic syndrome. But it is fact a dyskinesia of which neither the pathophysiologic basis nor the anatomic abnormalities are yet known. There is no accepted treatment to date. In this article, a male patients with a diagnosis of Meige Syndrome is reported and the results of the drug trials are discussed.

Anahtar sözcükler: Meige Sendromu, tardiv diskinezi, blefarospazm
Key words: Meige's Syndrome, tardive dyskinesia, blepharospasm

GİRİŞ: Meige Sendromu ya da blefarospazm-omandibuler distoni sendromu sıklıkla yaşlı bireylerde ortaya çıkan idyopatik fasial distonezi'dir (1,2,3,4,5,6). Sendromun karakteristik bulguları blefarospazm ve yüz, çene ve boyun kaslarının simetrik, devamlı spazmı ya da distonik kontraktürleridir(3). Palatal ve laringeal kaslarda distonik spazmlar, tortikolis, kollarda distoni, postural tremor gibi nörolojik bulgular tabloya eşlik edebilir(1,3,4). Sendromun patofizyolojik temeli ve patolojik anatomik değişiklikleri bilinmemektedir. Bu nedenle kesin bir tedavisi yoktur(5,6,7).

Prof.Dr.Egemen İDIMAN, Uzm.Dr.Ahmet GENÇ, Dr.Şarış BAKLAN, Prof.Dr.Şakir FADİLOĞLU, DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı

Bu yazıda Meige Sendromu tanılı bir hasta da klinik özellikler ve tedavi dönemelerinin sonuçları sunulmuştur.

OLGU SUNUMU :60 y. erkek hasta (Prot. No.: 49769). 21.10.1985 tarihinde DEÜTF. Nöroloji Anabilim Dalına göz kapaklarında, yüzünde, çenesinde istem dışı kasılmalar yakınmaları ile başvurdu. Yakınmaları 6 ay önce göz kapaklarında kasılmalar ve sık göz kırpmaya şeklinde başlamış. Giderek yemek yerken, konuşurken, soğukta ve parlak gün ışığında artma göstermiş. Bu nedenle yakınmalarının başlangıcından 3 ay sonra da bir psikiyatri uzmanına başvurmuş. Yakınmalarının ruhsal kökenli olduğu düşünüldükten butyrophenon + biperiden tedavisine alınmış. İlaçlardan yararlanmayan ve yakınmaları giderek artan hasta önce DEÜTF Psikiyatri Kliniğine başvurmuş. "Nöroleptik Sendrom" ön tanısı ile ilaçları kesilerek yalnız biperiden verilmiş. Hasta yakınmalarının daha da şiddetlenmesi ile yemek yiyemez; göz kapaklarındaki sık, şiddetli, sürekli istem dışı hareketler nedeniyle çevreyi göremez hale gelmiş.

Öz ve soy geçmişi: Özellik taşıyor.

Fizik bakı: TA:120/70mmHg. Ateş:37°C. Nabız:80/dk, ritmik. sistemlerde patoloji saptanmadı.

Nörolojik bakı: En belirgin bulgu özellikle konuşma, yemek yeme ve parlak ışıkta şiddetlenen, sıklaşan bilateral blefarospazm ve oromandibuler distoni idi. Bu bulgulara ense kaslarında tonus artışı ve sınımlı yukarı bakiş kısıtlılığı eklenmişti. İstem dışı hareketler uyku da kayboluyor, hovecanla artış gösteriyordu.

Yardımcı incelemeler: Rutin kan ve idrar bulguları, total lipid, kolesterol, triptiliserid, kan elektrolitleri, serum proteinleri, SGOT, SGPT, KCFT normal. Kanda Cu: %124 gamma (N:%80-120), Seruloplazmin: %26.7mg (N:20-40). Romatizmal testlerde (ASO:200iÜ), CRP-Latex-ANA-LE testleri olumsuz patoloji saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri (T₃ RIA:80ng/dl (N:52-160ng/dl), T₄ RIA: 4.5-12.5ng/dl (N:7.5ng/dl) normal bulundu. EEG de patolojik değişiklikler gözlenmedi. Direkt kraniyografi ve BT normal bulundu.

Hastada klinik özellikler ve yardımcı incelemelerle "Meige sendromu" düşünüldü. Hastaya ilk olarak Diazem amp İM yapıldı ve blefarospazmın azaldığı, platizma ve orofacial kasların çok fazla etkilenmediği görüldü. Lioresal (20mg/gün) bağlandı. Ancak yan etki olarak kusmaların ortaya çıkması üzerine ilaç kesildi. Clonazepam 4mg/gün dozla bağlandı ve 8mg/gün doza yükseltildi. Hem blefarospazm hem de orofacial distoniler azaldı. Bu tedavi sırasında yurt dışından tetra-benazin getirilmesi üzerine clonazepam kesildi ve 25mg/gün tetrabenazin bağlandı. 125mg/gün doza yükseltilmesine karşın, istem dışı hareketler

uzerine hic bir olumlu etkisi olmadı. Bu nedenle yeniden 5mg/gün dozla clonazepam tedavisine başlandı ve istem dışı hareketlerin kontrol altına alındığı saptandı. Kontrol muayenelerinde sağuk, parlak ışık ve emasyonel yükümlülikle bağıntılı olarak klinik tabloda dalgalanmalar olduğu ancak istem dışı hareketlerin eskiye oranla önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi.

TARTIŞMA: Meige Sendromu ilk kez 1910 da Henry Meige tarafından "Spazm facial median" başlığı altında tanımlanmıştır(8). Meige tarafından sunulan 10 hastada temel klinik tablo blefarospazm ve orofacial kaslardaki diskinezilerdi. Sendroma asıl adını veren 1978'de Paulson olmuştur(9). Paulson yüz kaslarında spontan involonter spazmları olan hastaları Meige Sendromu olarak sundu. Blefarospazm ve oromandibuler distoniye bazı hastalarda spazmodik distoni, boyun ve ekstremitelerde distonileri, parkinsonien bulgular eklenebilmektedir(1,2,3,4). Hastalık sıklıkla 50-60 yaşlarda ve genellikle blefarospazm ile başlar. Gollomp(12) hastaların %77'sinde blefarospazm %16'sında oromandibuler distoninin başlangıç bulgusu olduğunu bildirmektedir. Birçok yazıda hastalığın famiyal özelliği vurgulanmıştır. Tolosa(3) 16 Meige Sendromu olgusunun 7'sinde ailede fasial diskinezi ve ekstrapiramidal bozukluk öyküsü bildirdi. Bu Nutt ve Hammerstad(4) iki kız kardeşle, Jankovic(1) iki kuzen ve bir çift monozigot ikizle Meige Sendromu bildirmişlerdir.

Meige Sendromunda görülen kas spazmları karakteristik olarak yüzün çeşitli grup kaslarının tonik bilateral simetrik, nonritmik kontraksiyonlarıdır. Kontraksiyonların süresi 1 kaç sn.den yarım dakikaya kadar uzayabilir. Yüzün üst ve alt grup kaslarında birlikte ya da ayrı ayrı başlar ve birkaç sn içinde diğer grup kaslara yayılır(1,3). Hastaların çoğunda spazmlar konuşma, gözlerini açma, okuma, parlak ışık ve yürüme gibi aktivitelerle başlar ya da şiddetlenir. Stres spazmları daima şiddetlenir, sedasyon ve uykuda kaybolur. Esneme, bir gözü kapama, sarkı söyleme, ısıklık çalma gibi durumlarda beklenmedik biçimde kaybolabilir. Spazmlar arası dönemlerde hastalarda hemen hemen hiç istem dışı hareket görülmez(3). Blefarospazm tek ya da iki gözde iritasyon hissi, fotofobi, artmış göz kırpmaya şeklinde başlayabilir. Çoğu hasta önce göz hekimleri tarafından değerlendirilerek "kuru göz", "nöroz", "esansiyel blefarospazm" tanıları alırlar. Mayo klinik serilerinde esansiyel blefarospazmlı olguların %23'ünde fotofobi, %12'sinde sık spazmlara bağlı fonksiyonel körlük, %12'sinde ise yüzün diğer kaslarında spazmlar saptanmıştır. Jankovic(1) 100 olgunun klinik özelliklerini sunduğu yazısında esansiyel blefarospazm olarak sunulan olguların Meige Sendromunun früst ya da inkomplet formları olduğunu düşünmektedir.

Neurolojik muayenede esansiyel tremora benzer tremor, flapping tremor, tortikolis, ekstremitelerde distoni, asosiyal hareketlerde

azalma, koreiform hareketler, ensede rijidite saptanabilir. Ancak bu anormal nörolojik bulgular son derece hafif ve yüz kaslarının spazmodik distonileri ile karşılaştırıldığında çok sılıktır(3). Hastaların mental durumu genellikle normaldir. Ancak depresyon, hastaların çoğunda distonilerin başlangıcından uzun yıllar önce bulunabilir(2,3,9).

Meige Sendromunda SSS disfonksiyonunun primer lokalizasyonu ve nedeni karanlıktır. Bazal ganglion hastalarında benzer spazmların görü lüğü, nöroleptik ve levodopa kullananlarda eürülen diskineziler, nöro ojik tabloda saptanan ek nörolojik bulgular hastalığın bir bazal gang lion disfonksiyonu sonucu oluştuğunu düşündürmektedir(10,11). Bazı farmakolojik çalışmalar sendromun biyokimik bazında santral dopaminerjik egsenliği ortaya koymaktadır(11,12,13,14). Bu varsayım Jankovic tarafından dopamini azaltan bir ajan olan tetrabenazin ile hastalarda alınan olumlu tedavi sonuçları ile desteklenmiştir(6,15). Tetrabenazinin dopamin azaltıcı etkisine ek olarak, dopamin reseptör antagonisti olarak da etki yaptığına ilişkin kanıtlar vardır(15). Ancak bu konuda çelişkili bildiriler göze çarpmaktadır. Hernekadar levodopa Meige sendromunda tabloyu ağırlaştırırsa da, bir dopamin agonisti olan lisuride ile iyi sonuçlar bildirilmiştir(16). Bu etki olasılıkla dopamin sentezinin presinaptik inhibisyonu ya da postsinaptik dopamin reseptörlerinin sensitleşmesini ile olmaktadır(16). Meige sendromunda kolinerjik sistemin rolü tartışmalıdır. Tolosa(14) physostigmin ile Meige sendromunun ağırlaştırıldığını ancak antikolinerjiklerle bir düzelme olmadığını bildirmiştir. Gysa Tanner(17) Meige Sendromunda akut ve kronik kolinerjik etkilere inceleyerek sendromun patofizyolojisinde asetilkolinin rolü olduğunu öeri sürmüştür. Çalışması santral etkili antikolinerjiklerin bazı hastalarda yarar l olduğunu, örneğin önceden sepolamin uygulananın antikolinerjik ilaca uzun süreli yanıtı olduğu belirlemede bir test özelliği taşıyabileceğini bildirmiştir.

Geniş serilerden oluşan bazı çalışmalarda; adult başlangıçlı idiopatik distonilerin bir formu olduğu belirtilen Meige Sendromunun özellikle tardiv diskinezilerden ayrılması gerektiği vurgulanmaktadır (1,2). Bu nedenle hastalık başlangıcından önceki bir yıl boyunca antipsikotik yada antiemetik ilaç kullanılmamış olması üzerinde önemle durulmaktadır.

Meige Sendromu ya da blefarospazmın myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus ve troid bozuklukları gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmesi, sendromun etiopatogenezinde immün mekanizmalar ın rol oynayabileceğini de düşündürmektedir(18).

Literatürde tedavi konusunda değişik deneme ve sonuçlar göze çarpmaktadır. Benzodiazepinler, trisiklik antidepressanlar, tetrabenazin, anti kolinerjikler, butyrophenon, baclofen ve özellikle n.a. pillerde

Botulinum A toxini ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca lisuride, pimozid, karbamazepin ve barbitürat ile ilgili denemeler de vardır(1,5,6,12,15,19,20).

Son yayınlarda, Meige Sendromu tedavisinde Botulinum A toksininin lokal uygulanmasıyla başarılı sonuçlar bildirilmektedir(5,6,19,20). Bu çal şmalarda, Botulinum A toksininin lokal intramüsküler enjeksiyonu ile tüm olgularda tam ya da parsiyel, 6-12 hafta sürebilen, düzelmeler rapor edilmiştir.

Bu olgularda klinik tablo blefarospazm ile başlamış ve ardından 3 ay sonra oromandibuler diskineziler eklenmiştir. Komplet formda Meige Sendromu özellikleri taşıyan hastamız semptomların başlangıcından önceki 1-1.5 ay boyunca antipsikotik ve antiemetik ilaç kullanmamıştır. Öyküde tariflenen kısa süreli antipsikotik kullanımı klinik tablonun tamamlanmasından sonra ve bu semptomları düzeltmek amacıyla uygulanmıştır. Hastamızda tardiv diskinezilerde daha belirgin olan(21) involonter dil protrüzyonu, akatizi, aksiyal ve ekstremitelerde korese gözlenmemiştir. Bunun dışında antipsikotiklerin kesilmesi ile semptomlar kaybolmamış, hatta ilaç kullanımına karşın artma göstermiştir. Hastamızda test amacıyla verilen levodopanın semptomları ağırlaştırması sendromun patogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Bu süregelen dopaminerjik hiperaktivite varsayımı ile uygunluk göstermiştir. Baclofene hiç bir yanıt alınamamıştır. En olumlu etki benzodiazepinlerle alınmıştır. Hastaya i.M. verilen Diazepam blefarospazmı azaltmış, ancak oromandibuler distoniler üzerine çok etkili olmamıştır. Clonazepam 8mg/gün dozda hem blefarospazm hem de oromandibuler distoniyi azaltmıştır. Daha sonra sağlanan ve 125mg/gün dozda kullanılan tetrabenazinin ise tedaviye önemli bir katkısı olmamıştır.

KAYNAKLAR:

1. Jankovic, J. Ford, J.: Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: Clinical and pharmacological findings in 100 patients, *Ann Neurol* 1983; 13: 402-411.
2. Maraden, CD.: Blepharospasm-oro-mandibular dystonia syndrome (Breueghel's syndrome): A variant of adult onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 30: 1204-1209.
3. Tolosa, Es: Clinical features of Meige's Disease (Idiopathic orofacial dystonia), *Arch Neurol* 1981; 38: 147-150.
4. Hutt, JG, Hammerstad, JF.: Blepharospasm, and oro-mandibular dystonia (Meige's Syndrome) in sisters. *Ann Neurol* 1981; 9: 189-191.
5. Jankovic, J. Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia *Neurology* 1987; 37: 616-623.
6. Craft, SP, et al.: Cranial dystonia, blepharospasm and hemifacial spasm: clinical features and treatment, including the use of botulinum toxin. *Can Med Assoc J* 1988 Nov 1; 139(9): 838-44.

7. Tanner, CM, Glantz, RH, Klawans, III: Meige Syndrome (Blepharospasm-
oromandibular dystonia syndrome): Analysis of the clinical
pharmacology in 12 patients Neurology 1981; 31: 278.
8. Meige, H.: Les convulsions de la face une forme clinique de
convulsion faciale, bilatérale et médiane, Rev Neurol 1910;
10-437-443. Marsden, CD: Blepharospasm-oromandibular dystonia
Syndrome(Brueghel's Syndrome): A variant of adult onset torsion
dystonia ? Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39: 1204-1209'dan
almıştır.
9. Paulson, GW.: Meige's syndrome, Geriatric; 1972; 27: 69-73.
10. Jankovic, J.: Blepharospasm with basal ganglia lesions. Arch Neurol
1986; 43: 866-868.
11. Tolosa, C. et al.: Meige Syndrome: Primary and secondary forms. Adv
Neurol 1988; 50: 509-515.
12. Gollomps, S. Ilson, J. Burke, R. Reches. Fahn, S.: Meige Syndrome: A
review of 31 cases, Neurology 1982; 31: 2: 78.
13. Login, IS. Corn, MJ. Macleod, MR.: Tetrabenazine has properties of a
dopamine receptor antagonist. Ann Neurol 1982; 12: 257-262.
14. Tolosa, ES. Lai, C.: Meige disease: Striatal dopaminergic
preponderance, Neurology 1979; 29: 1126-1130.
15. Jankovic, J.: Drug-induced and other orofacial-cervical dyskinesias,
Ann Int Med 1981; 94: 783-793.
16. Leiguarde, R. Pardal, MMF Michell, F.: Lisuride: an effective drug
in selected types of buccolingual facial dyskinesias, Neurology 1982;
32(2): A 153.
17. Tanner, CM. Glantz, RH. Klawans, HL.: Meige disease: Acute and
chronic cholinergic effects Neurology 1982; 32: 783-785.
18. Kurlan, R. Jankovic, J. Rubin, A. Griggs, R. Shoulson, I.:
Coexistent Meige's syndrome and myasthenia gravis Arch Neurol 1987;
14: 1057-1060.
19. Sutton, JJ. Buckley, EG.: Botulinum toxin in the management of
blepharospasm. Arch Neurol 1986; 43: 380-382.
20. Shorr, N. Seiff, SR. Kopelman, J.: The use of botulinum toxin in
blepharospasm. Am J ophthalmol 1985; 99: 542-546.
21. Burke, RE. Fahn, S.: Tardive dystonia: due to antipsychotic drugs,
Neurology 1981; 31: 2: 79.