

Psikotik Belirtilerle Ortaya Çıkan Bir Hungtinton Olgusu

Ceyhan Balcı Şengül¹, Ezgi Hancı¹

¹Yard. Doc. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli - Türkiye

ÖZET

Psikotik belirtilerle ortaya çıkan bir hungtinton olgusu

Huntington hastalığı (HH) zaman zaman psikiyatrik belirtiler ile de ortaya çıkabilen, nadir, ilerleyici ve ölümcül olabilen otozomal dominant geçişli bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Depresif duygudurum, anksiyete, sinirlilik, apati, davranış bozuklukları ve psikotik bulgular bu hastalıkta karşılaşılan yaygın psikiyatrik belirtilerdir. Biz bu yazıda psikotik belirtilerle başlayan 3 yıllık sürecin sonunda HH tanısı konulan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Antipsikotik, Huntington hastalığı, psikotik belirtiler

ABSTRACT

A case of huntington's disease presenting with psychotic features

Huntington's disease (HD) is a rare, progressive and fatal autosomal dominant neurodegenerative disorder, sometimes manifesting with psychiatric features. Depressed mood, anxiety, irritability, apathy, behavior disorders and psychotic symptoms are common psychiatric manifestations. In this report, we aimed to present a case of HD presenting with psychotic features and diagnosed as HD after 3 years.

Key words: Antipsychotics, Huntington's disease, psychotic symptoms



Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Yard. Doc. Dr. Ceyhan Balcı Şengül,
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri
Anabilim Dalı, Denizli - Türkiye

Telefon / Phone: +90-258-444-0728/5019

Elektronik posta adresi / E-mail address:
melikeceyhan@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
4 Ekim 2013 / October 4, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
14 Kasım 2013 / November 4, 2013

GİRİŞ

Huntington hastalığı klinikte psikiyatrik belirtilerin de eşlik ettiği motor ve bilişsel bozulmayla seyreden kalıtsal otozomal dominant nörodejeneratif bir bazal ganglion hastalığıdır (1). Huntington hastalığı toplumda 1/10.000 oranında görülmektedir. Huntington hastalığı herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte belirtilerin başlangıcı sıklıkla 3. ve 4. on yıldadır (2,3). Hastalığın erken döneminde sıklıkla dans-benzeri istemsiz hareketler (kore) gözlenirken ilerleyen evrelerde akinezi ve distoni meydana gelmektedir. Bellek, öğrenme ve dikkatte bozulma hastalığın ilk dönemlerinde başlayıp süreçte daha da belirginleşmekte, subkortikal tipte demans gelişebilmektedir (4). Dördüncü kromozomun kısa kolundaki Huntington genindeki sitozin-adenin-guanin (CAG) trinükleotid artışı hastalığın moleküler kökenini oluşturmaktadır. Ana patolojinin kortikal ve striatal projeksiyon nöronlarındaki kayıptan kaynaklandığı, dopamin içeriği ve reseptör sayısında değişimin hareket ve bilişsel bozulmalara yol açtığı düşünülmektedir (4). Günümüzde Huntington proteininin fonksiyonu ve

mutant Huntington proteininin oluşturduğu patolojik mekanizmalar halen netlik kazanmamıştır (2,3). Güncel tedavi seçenekleri hastalığın ilerlemesini durdurmakta etkili olamamaktadır. Huntington hastalığı'nda yapılan çalışmalarda farmakolojik sağaltım yaklaşımında bulunan kanıtlar azdır. Biz bu yazıda psikotik belirtilerle başlayan 3 yıllık sürecin sonunda Huntington hastalığı tanısı konulan bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

S.K. 28 yaşında, bekâr, üniversite mezunu, kadın hasta olup ailesiyle yaşamaktadır. Anne ve erkek kardeşinden alınan öyküye göre; şikayetleri dört yıl önce başlamış. Yakınmaları önce içe kapanma, göz teması kurmama, sürekli yere bakarak konuşma olarak başlamış sonra kendi kendine anlamsız konuşmalar, şüphecilik, kuşku, alınganlık, uykusuzluk, düşünce içeriği doğrultusunda dışardan gelen yiyecekleri yememe eklenmiş. Ruhsal muayenesinde, öz bakıda belirgin azalma, dikkat ve konsantrasyonda bozulma, düşünce akışında yavaşlama, öyküde işitsel ve görsel varsanılar, düşünce

içeriğinde perseküsyon ve referans sanrıları, psikomotor aktivitede yavaşlama, duygulanımda sıklık, irritabil duygudurum saptanmıştır. Soy geçmişinde psikiyatrik bozukluk öyküsü tanımlanmayan hasta, “Psikotik Bozukluk” tanısı ile ilki 2009 ikincisi 2011 yılında olmak üzere iki kez yatarak devlet hastanesi psikiyatri kliniğinde tedavi görmüştür. İlk yatış sürecinde ilk atak psikozda organik etiyoji araştırmaya yönelik, rutin biyokimyasal testler, B12 vitamin, folat düzeyi, tiroid fonksiyon testleri (TFT), ve hemogram ,elektroensefalografi (EEG) ve kranial bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmış, patolojik bulgu saptanmamıştır. Hastaya olanzapin 10mg/gün başlanıp 20mg/güne çıkılmış, psikotik bulgularının devamı nedeniyle risperidon 2mg/gün de eklenerek takip edilmiştir. Süreçte rijidite, bradimimi gibi parkinsonizm bulgularıyla ekstrapiramidal sistem yan etkisi (EPS) oluşması üzerine risperidon kesilmiştir. Risperidon kesilmesinden yaklaşık 3 ay sonra tekrar psikotik alevlenme gelişmesi üzerine ikinci kez yatarak izlenen hastanın rutin biyokimyasal testleri, hemogramı yenilenmiş patoloji saptanmaması üzerine EPS yan etki profili düşük, klozapin 25mg/gün başlanmış, olanzapin 10 mg/güne inilmiş, haftalık beyaz küre takipleriyle 3. haftada olanzapin tamamen kesilip klozapin 300mg/gün’e ulaşılmıştır. Hastanın psikotik bulguları (perseküsyon referans mistik hezeyanları, sosyal izolasyonu, konuşma akışındaki blokları, işitsel halüsinasyonları) ortadan kalkmıştır. Ancak nörolojik muayenede dismetri, yürüme bozukluğu, ataksi ve tremor saptanması ve giderek öz bakım becerilerini yerine getirmeyi engelleyecek ölçüde ilerlemesi üzerine nöroloji konsültasyonu ve ayırıcı tanı amaçlı beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) istenmiştir. Hastanın nörolojik muayenesinde bilinci uyku eğilimli, konuşmada disfazik, kranial sinir muayenesi olağan, tüm motor kas kuvveti 5/5, koordinasyon bozukluğu, ataksi, parmak burun testinde ve ardışık hareketlerde bozulma, dismetri, üst extremite derin tendon reflexlerinde artış ve tremor saptanmıştır. Beyin MR sonucunda belirgin serebral atrofi ve ventriküler genişleme bulgularına rastlanmıştır. İleri tetkik olarak hastaya pozitron emisyon tomografi (PET-BT) çekilmiş ve sonucunda Huntington hastalığı'nın prekliniği ile uyumlu olabileceği çalışmalarda belirtilen “bilateral kaudat nukleuslarda ve striatumda glukoz metabolizma azalması”

saptanmıştır (5). Hastanın soy geçmiş öyküsü derinleştirildiğinde babası ve babasının ailesinde Huntington hastalığı öyküsü olduğu ve babasının 45 yaşında vefat ettiği öğrenilmiştir. Süreçte ileri tetkik ve tedavi için Pamukkale Üniversitesi'ne yönlendirilen hasta, psikiyatri ve nöroloji Bölümlerince konsülte edilmiştir. Hastanın yapılan nöropsikolojik testlerinde anlık dikkat uzamına yönelik sayı dizileri testinde, frontal işlevlerle ilgili, Stroop testinde, sözel bellek süreçleri testinde, kayıt etme, geri getirme ve depolama süreçlerinde orta derecede bozulma tespit edilmiştir. Ayırıcı tanıda Wilson Hastalığı düşünülerek seruloplasmin seviyesi istenmiş ve normal gelmesi üzerine bu tanı dışlanmıştır. Hastadan alınan kan örneği İstanbul Üniversitesi Genetik Anabilim Dalı tarafından incelenip, tetkiklerde Huntington hastalığı pozitif saptanmıştır. Hastanın mevcut kliniğine gövde ve üst ekstremitesinde koreiform istemsiz hareketler eklenmiştir. Uygulanan Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nde (AIMS) 12 puan almıştır. Hastanın şu anki tedavisi klozapin 300mg/gün, amitriptilin 25mg/gün olup, aktif psikotik bulgusu bulunmamaktadır, fakat izlemde hastanın bu anormal istemsiz hareketleri, ataksi, disfazi, dismetrisinde ve bilişsel gerilik bulgularında düzelme olmamıştır.

TARTIŞMA

Literatürde bildirilen olguların çoğunda psikotik belirtiler Huntington hastalığı'na eşlik etmektedir (1,3,8-10). Bu olguda, motor ve bilişsel belirtilerden yıllar önce psikotik bulguların ortaya çıkması ve 3 yıllık süreç sonunda PET-BT bulgusundan şüphelenilmesi üzerine yapılan genetik testler ile Huntington hastalığı tanısı konması ilginçtir.

Huntington hastalığı'nın tanısı, ailede Huntington hastalığı öyküsü, motor belirtiler ve genetik testler ile konulmaktadır (6,7). Huntington hastalığı ilerleyici motor, bilişsel ve psikiyatrik belirtiler ile karakterize yıkıcı bir kalıtsal nörodejeneratif hastalıktır. Sık bildirilen nöropsikiyatrik belirti veya bulgular %33-76 arasında değişen yaygınlık oranları ile depresif duygudurum, anksiyete, sinirlilik ve apatidir. Obsesif-kompulsif belirtiler %10-52 ve psikoz %3-11 oranındadır (8,9). Huntington hastalığı'na eşlik eden duygudurum bozuklukları,

davranış bozuklukları ve psikotik bulgular ve kullanılan çeşitli antipsikotikler ile sonuçları aşağıda incelenmiştir.

Literatürde Huntington hastalığı'nda risperidon kullanımına dair az sayıda çalışma bulunmakla birlikte haloperidolle eşit etkinliğe sahip olduğuna dair vaka bildirimleri vardır (9,10). Bir olguda risperidonun oral alımının, diğer olgu serisinde ilaç uyumu bozuk olan 5 olguda uzun etkili enjeksiyonun (25mg/15 gün) ekstrapiramidal etkilerin şiddetini azaltıp psikotik belirtileri kontrol altına alarak tedavide iyi etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (11). Fıstıkçı ve arkadaşları (9) da Huntington hastalığı'na eşlik eden psikotik bozukluk ve tedaviye dirençli OKB tanısı alan uzun etkili risperidon (37.5mg/15 gün) ile takip ettikleri bir olgu sunmuşlardır.

Varsanıları ve paranoid sanrıları Huntington hastalığı tanısına sonradan eklenen 70 yaşındaki psikiyatri kliniğinde yatan bir hastada diğer tüm tedavileri kesildikten sonra klozapin 25mg/günden başlanıp, 200mg/güne çıkılmış, aynı zamanlarda koreiform hareketlerde de düzelme saptandığı bildirilmiştir (12). Huntington hastalığı tanısı aldıktan sonra düzenli tedavi almamış olan koreiform hareketleri olup yürümekte güçlük çeken 47 yaşındaki olguda ise, iritabilite, perseküsyon sanrıları, aralıklı şiddet davranışlarının ortaya çıkması nedeniyle başlanıp dozu 20mg/güne kadar arttırılan aripiprazol tedavisinden sonra, 2 hafta içinde psikotik bulgularda belirgin düzelme saptanmıştır. Hastanın aynı zamanda koreiform hareketlerinde de azalma saptandığı ve desteksiz yürüyebildiği bildirilmiştir. Huntington hastalığı'nda istemsiz hareketlerin dopaminerjik sistemle bağlantılı olabileceği düşünülmüş, aripiprazolün dopamin üzerindeki parsiyel agonistik etkisi nedeniyle hem psikotik belirtilerin hem de koreiform hareketlerin azalmasına yardımcı olabileceği düşünülmüştür (13).

Kırk üç yaşında Huntington hastalığı tanısı almış, 47 yaşında tedavi görmeyen bir olguda ise hastanın motor belirtilerine sanrsal açıklama geliştirmesi üzerine, olanzapin 20mg/gün başlanıp, 6 hafta devam edildiği, psikotik belirtileri düzelerken motor belirtilerinin kötüleşmesi sonrasında olanzapinin kesilip, aripiprazol 15mg/gün başlandığı, psikotik bulgular ve aynı zamanda motor belirtiler düzelerken mini mental test sonucunda değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir. Burada aripiprazolün selektif D2 ligandı olarak işlev görmesinin, pozitif

psikotik belirtilerle ilişkili aşırı mezolimbik dopaminerjik nörotransmisyonu bloke ederken, ekstrapiramidal belirtilerin patofizyolojisinde rol oynayan nigrostriatal dopaminerjik sistemi etkilememesinin etkili olduğu düşünülmektedir (1). Edlinger ve arkadaşları (14) sunulan Huntington hastalığı tanılı 39 yaşındaki bir hastalarında ise psikoz gelişimi ve saldırgan davranışların tabloya eklenmesi nedeniyle hastanın kapalı servise yatışı yapılmış, olanzapin, risperidon, amisulpiridden yarar sağlanamaması üzerine, aripiprazol başlanmıştır. Hastanın tedaviye uyumu artmış, saldırgan davranışları ve hatta kore belirtilerinde düzelme sağlanmış, psikotik belirtilerinde düzelme olmaması nedeniyle aripiprazol tedavisine klozapin eklenmiş, fayda sağlanmış ve günlük aktivitelerdeki işlevselliğini arttırmak için de reboksetin başlanan hasta birlikte uygulanan aripiprazol, klozapin ve reboksetin tedavisinden fayda görmüş, kore belirtilerinin işlev kaybına yol açmaması nedeni tetrabenezin sağaltımı denenmemiştir (14). Psikotik bulguların eşlik ettiği duygudurum bozukluğu tanısıyla psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören 60 yaşındaki bir bayan hastada demans bulgularının başlayıp, hızla ilerlediği ve ardından Huntington hastalığı için özellikli olan hareket bozukluklarının da ortaya çıkmasıyla olgunun geç başlangıçlı Huntington hastalığı tanısı aldığı, tedavisi için antidepresan ve antipsikotiklerin yanı sıra EKT de uygulandığı bildirilmiştir (15). Jardri ve arkadaşları (16) bizim olgumuzdaki gibi önce psikiyatrik belirtilerle başlayan, öncesinde hiçbir nörolojik bulgusu olmayan ve ailede hastalık öyküsü bulunan bir olgu sunulmuştur. 12 yaşında özkiyim düşünceleri, artan şiddet eğilimleri, uykusuzluk, perseküsyon sanrıları nedeniyle psikiyatriye başvurmuş olan hastanın, bir yıl öncesinde psikotik bulguların eşlik etmediği major depresyon tanısı aldığı ve 10mg/gün imipraminle tedavi gördüğü bildirilmiştir. Başka bir olguda ise başvuru anında nöbet ve psikotik belirtileri olan, 3 yıl psikoz tanısıyla izlenen, beyin MRI'da yaygın ılımlı kortikal atrofi dışında bulgu olmayan 3 yıl sonunda anormal istemsiz hareketlerin kliniğe eklenmesiyle genetik testle Huntington hastalığı konan bir olgu sunulmuştur (17). Shen (18) de hareket anormalliği (koreoatetoid hareketleri), depresyon, duyu dalgalanması, tekrarlayıcı yüksek riskli suisid girişimleri olan Huntington hastalığı tanılı bir hastanın tedavisinde lamotrijin kullanmış,

300mg/güne çıkmış ve duygudurum ve hareket bozukluğunda belirgin düzelme bildirmiştir. Alpay ve Koroshetz (19) Huntington hastalığı tanılı, davranış sorunları ve duygudurum bozukluğu belirtilerinin eşlik ettiği 5 vakalarında ketiyapin ile davranış belirtilerini hareket belirtilerinde kötüleştirmeye yol açmadan tedavi ettiklerini belirtmişlerdir. Huntington hastalığı'na bağlı gelişen korenin tedavisinde eğer belirtiler hafif ve orta düzeydeyse tedavi gerekmebileceği fakat belirtiler şiddetli ise antipsikotikler dışında amantadin, tetrabenazin gibi tedavi seçeneklerinin de mevcut olduğu bildirilmiştir (20).

Biz burada nadir görülen, psikoz kliniği ile ortaya çıkan, EPS yatkınlığı olan, süreçte bilişsel ve nörolojik bulgular eklenmesi üzerine PET-BT bulgusu ile ön tanı konup, genetik incelemesi ile Huntington hastalığı tanısı kesinleşen bir olgudan, tedavi sürecinden, literatürdeki benzer vakalardan ve tedavi stratejilerden bahsettik. Süreçte vaka bildirimleri ve tedaviye yönelik yapılacak çalışmalarla birlikte Huntington hastalığı'nda psikiyatrik belirtilerin kliniği ve antipsikotik seçimi konusunda daha fazla bilgi edinileceğini, Huntington hastalığı'nın prekli-nik tanısında PET'in kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Oulis P, Mourikis I, Konstantakopoulos G, Papageorgiou SG, Kouzoupis AV. Aripiprazole in the treatment of olanzapine-resistant psychotic and motor symptoms of Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22:352c.e4-352.e5.
- Bonelli RM, Beal MF. Huntington's disease. *Handb Clin Neurol* 2012; 106:507-526.
- Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:40.
- Chen JY, Wang EA, Cepeda C, Levine MS. Dopamine imbalance in Huntington's disease: a mechanism for the lack of behavioral flexibility. *Front Neurosci* 2013; 7:114.
- Pavese N, Andrews TC, Brooks DJ, Ho AK, Rosser AE, Barker RA, Robbins TW, Sahakian BJ, Dunnett SB, Piccini P. Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington's disease: a PET study. *Brain* 2003; 126:1127-1135.
- Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11:474-483.
- van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19:441-448.
- van Duijn E, Kingma EM, Timman R, Zitman FG, Tibben A, Roos RA, van der Mast RC. Cross-sectional study on prevalences of psychiatric disorders in mutation carriers of Huntington's disease compared with mutation-negative first-degree relatives. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1804-1810.
- Fıstıkçı N, Saatçioğlu Ö, Erten E, Yılmaz G, Çalıcı Ç, Keyvan A. Huntington hastalığına bağlı psikotik bozukluk ve tedaviye dirençli obsesif kompulsif bozukluk. *Marmara Medical Journal* 2013; 26:105-107.
- Erdemoglu AK, Boratav C. Risperidone in chorea and psychosis of Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9:182-183.
- Johnston TG. Risperidone long-acting injection and Huntington's disease: case series with significant psychiatric and behavioural symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26:114-119.
- Vallette N, Gosselin O, Kahn JP. Efficacy of clozapine in the course of Huntington chorea: apropos of a clinical case. *Encephale* 2001; 27:169-171.
- Lin WC, Chou YH. Aripiprazole effects on psychosis and chorea in a patient with Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1207-1208.
- Edlinger M, Seppi K, Fleischhacker W, Hofer A. Treatment of psychotic and behavioral symptoms with clozapine, aripiprazole and reboksetine in a patient with Huntington's disease. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28:214-216.
- Rittmannsberger H, Gebetsberger B, Pichler R, Rotaru J, Trattmayr N, Zaunmüller T. A case of affective disorder with psychotic symptoms as late manifestation of Huntington's Chorea. *Psychiatr Prax* 2011; 38:306-308.
- Jardri R, Medjkane F, Cuisset JM, Vallee L, Delion P, Goeb JL. Huntington's disease presenting as a depressive disorder with psychotic features. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:307-308.
- Chuo YP, Hou PH, Chan CH, Lin CC, Liao YC. Juvenile Huntington's disease presenting as difficult-to-treat seizure and the first episode of psychosis. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34:436.e9-11.
- Shen YC. Lamotrigine in motor and mood symptoms of Huntington's disease. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9:147-149.
- Alpay M, Koroshetz WJ. Quetiapine in the treatment of behavioral disturbances in patients with Huntington's disease. *Psychosomatics* 2006; 47:70-72.
- Singer C. Comprehensive treatment of Huntington's disease and other choreic disorders. *Cleve Clin J Med* 2012; 79 (Suppl 2):30-34.