

Juvenil Parkinson Tedavisi Sürecinde Gelişen Psikozda Ketiapin Kullanımı: Bir Olgu Sunumu

Quetiapine Administration for the Management of Psychosis in Juvenile Parkinson's Disease: A Case Report

Esra SEZGİN, Nesrin B. TOMRUK, Nihat ALPAY

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Parkinson Hastalığı (PH) genellikle 50-60 yaşları arasında başlayan yavaş, progresif seyirli kronik bir hastalıktır. Parkinson tablosu 21 yaşından önce başlarsa Juvenil Parkinson Hastalığı (JP) olarak adlandırılır. JP'de pozitif aile öyküsü sık görülür. PH'da motor semptomların dışında depresyon, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları gibi psikiyatrik semptomlar da yaygındır. Psikoz gelişimi uzun süreli antiparkinson tedavisiyle ilişkili olabilir. Bu yazıda 20 yıldan uzun süredir antiparkinson ajanlarla tedavi edilirken psikotik belirtiler gösteren bir JP olgusu tedavi stratejileri bağlamında tartışılmaktadır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2009; 46: 24-6*)

Anahtar kelimeler: Juvenil Parkinson hastalığı, psikoz, antiparkinson tedavi

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD), which generally has a late onset (between age 50 and 60), is a chronic disease with a gradual progression. Juvenile Parkinson's disease (JP) describes Parkinsonism manifesting before age 21. There is a high incidence of positive family history in JP. Besides motor symptoms, psychiatric disorders/ symptoms such as depression, anxiety, psychosis and sleep disturbances are also prevalent, in PD patients. Psychosis may be related to long term antiparkinsonian treatment. In this article, a case of JP in whom psychotic symptoms have developed after twenty years of antiparkinsonian therapy is discussed in order to address management strategies. (*Archives of Neuropsychiatry 2009; 46: 24-6*)

Key words: Juvenile Parkinson's disease, psychosis, antiparkinsonian therapy

Giriş

Parkinson Hastalığı genellikle 50-60 yaşları arasında başlayan progresif seyirli kronik bir hastalıktır. 21 yaşından önce ortaya çıkmasına Juvenil Parkinson Hastalığı denir. Klinik tablolarının benzer olmasına karşın JP hastalığında motor fluktuasyonlar ve diskineziler daha erken ortaya çıkar, demans insidansı düşüktür (1). Bu hastalarda aile öyküsü sıklıkla pozitifdir (2,3) ve %50'sinde 1. derece akrabalarda da benzer tablolar gözlenir (4). Parkinson olgularında kardinal semptomlar ortaya çıkmadan önce çabuk yorulma, kişilik değişiklikleri, el yazısının küçülmesi ve giderek değişmesi, düşme iliklemede zorlanma, yatarken zor dönme ve buna bağlı uyku kalitesinde azalma gibi belirtilerle seyreden prodromal bir dönem vardır. PH'da motor semptomların dışında depresyon, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları gibi psikiyatrik semptomlar da yaygındır. Uzun süreli dopaminerjik ajanlarla tedavi edilen PH'da paranoid hezeyanlar, canlı rahatsız edici rüyalar, görsel varsanılar gibi psikotik semptomlar sık görülür (1).

Psikotik semptomların tedavisinde antiparkinson ilaçların azaltılması ya da kesilmesi seçeneği Parkinson belirtilerini kötüleştirebildiğinden mümkün olmayabilir. Bu durumda tedaviye antipsikotiklerin eklenmesi gerekebilir; ancak antipsikotik kullanımı da benzer şekilde PH tablosunu olumsuz etkileyebilir. Bazı yeni nesil antipsikotikler bu açıdan uygun tedavi seçenekleri olarak kullanılmaktadır.

Bu yazıda, JP hastalığı tanısıyla yaklaşık 20 yıldır antiparkinson tedavi alan ve son 2 yıldır paranoid hezeyanlar ve uykusuzluğun tabloya eklendiği bir olgu tartışılmaktadır.

Olgu

42 yaşında ilkökul mezunu, kadın hasta. Dört kardeşin üçüncüsü, 17 yaşında evlenmiş, 17 yıl evli kaldıktan sonra 1998 yılında eşinden boşanmış, 2 çocuk annesi, çalışmıyor. Annebaba ve ablasıyla birlikte yaşıyor. Yaklaşık 20 yıldır JP hastalığı nedeniyle hastanemiz Nöroloji Kliniği tarafından izlenen hastada son iki yıldır psikiyatrik belirtiler ortaya çıkmış.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Sezgin, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Turkey
E-posta: tomrukn@superonline.com **Received/Geliş tarihi:** 05.04.2008 **Accepted/Kabul tarihi:** 07.01.2009

© Archives of Neuropsychiatry, Published by Galenos Publishing. All rights reserved. / © Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

Ailesi tarafından evden kaçma, şüphecilik, evi yakma girişi, kimlikleri, sağlık karnesini sahte olduğu düşüncesiyle yırtma davranışları ve mirastan mahrum edileceği fikirleri nedeniyle acil psikiyatri polikliniğine getirilen hasta "Genel Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk" öntanısıyla Akut Psikiyatri Servisine yatırılmıştır. Kendisine sorulduğunda uykusuzluk dışında yakınma belirtmeyen hastanın iki yıl önce şüpheciliğinin başladığı, babasını sahte kimlik düzenlediği, kendisini yalancılıkla suçladığı gerekçesiyle sürekli polise şikayet ettiği ve aleyhine dava açtığı öğrenildi. Hasta dört katlı evlerinin tapusunun erkek kardeşinin üstüne sahte bir kimlikle verildiğini iddia etmekteydi. İki yıl boyunca çeşitli psikiyatristler tarafından psikotik depresyon tanısıyla ayaktan izlenen hastanın kullandığı antidepressanlarla ilgili kesin bilgi edinilemedi. Hastanın altı ay önce Samsun Ruh Sağlığı Hastanesi'nde "kronik şizofreni" tanısıyla dört hafta yatırılarak tedavi edildiği; bunun dışında psikiyatrik hastalık seyri boyunca düzenli bir psikiyatrik tedavi görmediği anlaşılmıştır. Hasta Samsun'daki yatışını; "Bana şizofren diyorlar, şizofreni yalancılık hastalığı, benim yalancı olduğumu düşünmüyorlar. Ben şizofren olmadığımı ispatlamak için orda yattım" şeklinde açıklıyordu.

Psikiyatrik muayenesinde bilinci açık, dissimilasyonu nedeniyle sağlıklı kooperasyona girilemiyordu. Mizacı iritabl, afektli kısıtlıydı. Çağrışım hızı doğal, düşünce amaca yönelik; ancak yoğunlaşmakta güçlük çekiyordu. Psikomotor aktivitesi artmıştı, hasta huzursuz görünümdeydi. Düşünce içeriğinde kötülük görme ve referans hezeyanları vardı, varsanı tarif edilmiyordu. Test muhakemesi yeterli, genel muhakemesi bozulmuştu. Soyut düşünce yetersiz, davranış planlaması ve bilgi dağılcığı yeterliydi. Yönelimi tamdı, hastalığına içgörüsü yoktu.

Nöroloji konsültasyonu ile yapılan muayenede kafa çiftleri intact, derin tendon refleksleri bilateral normoaktif. Mimiklerde azalma, hipofonik ve dizartrik konuşma, sağda daha belirgin olmak üzere rijidite, bradikinezi ile birlikte adım aralıklarında daralma, asosiye hareketlerde azalma saptandı. Dönüşlerde kilitleme, 4-5 adımda bir dönme ve postural instabilite saptandı.

Özgeçmişinde hastalığının 17 yaşında "sağ ayakta dönme" ile başladığı ve 10-15 dk ardından rahatlayan, tekrarlayan kasılmaları olduğu anlaşılmıştır. Beş yıl boyunca tanı konulamadığından herhangi bir tedavi görmeyen hastaya, 22 yaşında Hastanemiz Nöroloji Polikliniği'nde Parkinson hastalığı tanısı konmuş ve antiparkinson tedavi başlanmış. 25-30 yaşları arasında hastanın işlevselliği ileri derecede bozulmuş ve distonileri sıklaşmış. Son üç yıldır levodopa-karbidopa-entakapon 100/25/200 mg/gün kullandığı ve bu dönemde klinik iyileşmenin en fazla olduğu belirtilmiştir.

Soygeçmişinde anne-babada akraba evliliği olduğu (teyze çocukları), hastanın iki kız kardeşinde de 19 ve 22 yaşlarında Parkinson başladığı ve tedavi gördükleri saptandı. Ailede üç kız kardeş dışında PH öyküsü yok, en büyük erkek kardeşlerinde herhangi bir Parkinson bulgusu yok. Kız kardeşlerinden biri anksiyete bozukluğu nedeniyle bir dönem psikiyatrik tedavi görmüş.

Alişkanlıkları arasında iki yıl öncesine kadar 46 paket-yılı sigara kullanımı tanımlıyor; alkol-madde kullanımı yok.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde (tam kan sayımı, rutin biyokimya, tiroid, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar) patoloji saptanmadı, EEG normal sınırlardaydı. Kraniyal MR'da özgün olmayan gliotik odaklar dışında bulgu saptanmadı.

"Genel Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk, Juvenil Parkinson Hastalığı" tanısıyla yatırılan hasta ketiapin 200 mg/gün, kabergolin 8 mg/gün, levodopa-karbidopa-entakapon 100/25/200 mg/gün tedavisi almakta idi. Yatış sonrası yapılan Nöroloji konsültasyonunda Parkinson tedavisinin aynen sürdürülmesi önerildi. Hastanın Parkinson hastalığının tedavisi yatışı süresince Nöroloji tarafından üstlenildi ve izlendi. İlaç dozu ve ilgili diğer konsültasyonlar konusunda tarafımızdan herhangi bir müdahale yapılmadı; servisimizde yalnızca psikiyatrik tedavi yürütüldü. Hastanın uzun süredir ayaktan izlenmekte olduğu hastanemiz Nöroloji Kliniği tarafından düzenlenen tedavi dozları dışında ilaç kabul etmemesi ve klinikte eksitasyon göstermesi nedenleri ile tedavisine olanzapin IM 10 mg/gün eklendi. Yaklaşık on gün içinde parenteral olanzapin uygulaması ile tedavi direnci kırıldı; ancak Parkinson belirtilerinde artış gözlenen hastada olanzapin kesilerek ketiapin tedrici olarak 800 mg/güne çıkarıldı. Yatışının 20. gününde diskinezilerinde artış gözlenen hastada Nöroloji ile konsültasyon sonucu levodopa-karbidopa-entakapon 100/25/200 mg/gün kesilerek, levodopa-benserazid (50/12.5 mg) 312.5 mg/gün başlandı. Hastanın tedavi sürecinde uykularının düzeldiği, hezeyanlarının gerilediği, diskinezi ve rijiditesinin azaldığı, hastalığına dair içgörü kazandığı saptandı.

Kliniğimizde 42 gün yatırılarak tedavi gören hasta aynı doz tedavinin sürdürülmesi, psikiyatri ve nöroloji polikliniklerinden izlenmesi önerileri ile taburcu edildi.

Tartışma

PH'da motor semptomların dışında depresyon, anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, psikoz, uyku bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklar da yaygındır (5). Merkezi sinir sisteminin etkilenmesi, ilaçlar, tremorun uykuya dalmayı engellemesi, bradikineziye bağlı olarak yatakta dönememe ve ağrılı tablo nedeniyle uyku bozuklukları sık gözlenir.

Psikoz daha çok antiparkinson tedavi ile ilişkilendirilmiştir. Dopaminerjik ajanlarla uzun süre tedavi edilen hastalarda en önemli yan etkiler paranoid hezeyanlar, canlı, rahatsız edici rüyalar ve görsel varsanılardır (6,7). Bir çalışmada idyopatik Parkinson hastalığında (IPH) psikotik semptomların prevalansı değerlendirilmiş ve hastaların %22.2'sinde psikotik semptomlar görülmüştür (8). Literatür gözden geçirildiğinde JP olgularında psikoz sıklığına ilişkin bir veriye rastlanmamakla birlikte, genç ve ileri yaştaki IPH hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada genç hastalarda depresyon ve insomnia insidansının yüksek olduğu, demans ve psikoz insidansında ise iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir (9). Antiparkinson tedavinin erken dönemlerinde psikotik belirtilerin ortaya çıkmasının önceden varolan psikiyatrik bir hastalık ile ilişkili olabileceği de bildirilmiştir (10). Olgumuzda ise psikoz tablosu uzun süreli Parkinson tedavisi sürecinde geç dönemde gelişmiştir.

PH'da psikoz tablosunun tedavisinde antikolinergik ilaçların kesilmesi ve levodopa dozunun ayarlanması çoğu hastada etkilidir (6). Ancak antiparkinson ilaçların azaltılması Parkinson belirtilerini kötüleştirir ve genellikle tolere edilemez (11). Düşük dozda atipik antipsikotikler diğer tedaviler yetersiz kaldığında başarılı olabilir (6). Risperidonla tedavi edilen Parkinson hastalarında somnolans, siyalore, baş dönmesi, bacak krampları, depresyon, üriner inkontinans ve hipotansiyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. Risperidonun bu hastalarda tolere edildiğini gösteren bazı çalışmalar olmasına karşın, çoğu yanında Parkinson belirtilerini artırdığı için iyi tolere edilemediği gösterilmiştir (11).

Daha önceki çalışmalar olanzapinin Parkinson hastalarında gelişen psikozların tedavisinde motor fonksiyonları kötüleştirmeden tedavide etkin olduğunu göstermiş ise de, daha yakın tarihli çalışmalarda ilacın motor fonksiyonlarda kötüleşmeye yol açabileceği vurgulanmıştır (11). Bizim olgumuzda da yatırılarak tedavinin başlangıcında hastanın oral ilaç uyumunun yetersiz olması nedeni ile ketiapiine eklenen intramüsküler olanzapin tedavisi, motor semptomların olumsuz etkilenmesi üzerine kesilmiştir. Parkinson belirtilerini şiddetlendirebileceğinden olanzapin ve risperidon bu hastalarda son seçenek olarak düşünülmelidir (12).

Çift-kör çalışmalardan yoksun olmakla birlikte, PH'da ketiapiinin iyi tolere edilebilir ve etkin olduğu artan çalışmalarla ortaya konulmaktadır. Görsel halüsinasyonlar ketiapiin ile daha iyi kontrol altına alınabilirken; paranoya ve hezeyanların ilaca daha az yanıt verdiği bildirilmiştir (13). Parkinson hastalarında ketiapiinin en belirgin yan etkileri sedasyon ve ortostatik hipotansiyondur; klozapinin aksine tremoru geriletmez ve motor fonksiyonlarda orta derecede kötüleşmeye yol açabilir (11). Olgumuzda ketiapiin yüksek dozda da iyi tolere edilmiştir.

Klozapin, PH'da güvenilirliği ve etkinliği en çok bildirilen ajandır (14). Etkinliği çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla da gösterilen klozapin, Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) tarafından PH'nın tedavisinde ilk sırada önerilmektedir (15). Bir çalışmada İPH'daki psikoz rekürrensini önlemede klozapin etkili bulunmuş ve gün aşırı klozapin kullanımı önerilmiştir. Klozapinin diskineziyi düzelttiği, uykuya olumlu etkisi bulunduğu, levodopa dozu artırılrsa bile psikoz rekürrensini önleyebileceği öne sürülmüştür (16). Klozapin motor fonksiyonlarda kötüleşmeye yol açmaz; ancak idyosinkrazik ve dozdan bağımsız olarak agranülositoza yol açma riski vardır (11). Agranülositoz riski nedeniyle alternatif tedaviler seçilebilir. Ketiapin klozapine alternatif olabilecek en iyi seçenek gibi görünse de, eldeki ajanların hiçbirinin Parkinson belirtilerini kötüleştirmeden psikozun güvenle tedavisinde klozapine eşdeğer olmadığı bildirilmiştir (14). Olgumuzda, hastanın sosyal desteğinin yetersiz olması ve fiziksel engelliliği nedeniyle agranülositoz açısından gerekli olan hemogram takiplerine uyamayabileceği ve sonuçta ilaca uyum sorunları göz önüne alınarak tedavisinde klozapin yerine ketiapiin tercih edilmiştir.

Bu olgudan yola çıkarak, öncelikle, Parkinson hastalarının psikiyatrik komorbidite açısından ve özellikle uzun süre anti-parkinson tedavi alan hastaların psikotik semptomlar açısından dikkatli değerlendirilmesi gerekliliğinin vurgulanması amaçlanmıştır. Uyku bozukluğu ve canlı rüyaların psikozun erken belirtileri olabileceği akılda tutulmalıdır. Parkinson hastalarında görülebilen psikiyatrik komorbiditede her iki hastalığın tedavisi birbirini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu da tedaviyi güçleştirmekte ve karmaşıklaştırmaktadır. PH'da gelişen psikoz tedavisinde seçilecek antipsikotikğin Parkinson belirtilerinde artışa yol açmayan ajanlardan seçilmesi gereklidir. Bu anlamda başta klozapin olmak üzere ikinci nesil antipsikotikler uygun tedavi seçenekleridir.

Kaynaklar

1. Uc EY, Rodnitzky RL. Juvenile Parkinsonism. *Seminars in Pediatric Neurology* 2003; 10: 62-7.
2. Chacon J, Dinca-Avarvarei L, Acosta J et al. Early-onset Parkinsonism: A report on a Spanish series. *Rev Neurol* 2007; 45: 323-7.
3. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol* 2006; 5:355-63.
4. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R et al. Young-onset Parkinson's disease revisited: clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998; 13: 885-94.
5. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 2003; 79: 561-5.
6. Factor SA, Brown D. Clozapine prevents recurrence of psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992; 7: 125-31.
7. Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY et al. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 432-4.
8. Friedman A, Sienkiewicz J. Psychotic complications of long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 111-3.
9. Wagner ML, Fedak MN, Sage JI et al. Complications of disease and therapy: a comparison of younger and older patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Lab Sci* 1996; 26: 389-95.
10. Klawans HL. Psychiatric side effects during the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1988; 27: 117-22.
11. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations. *Drug Saf* 2003; 26: 643-59.
12. Pollak P. Psychic disorders. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158:125-31 (article in French).
13. Targum SD, Abbott JL. Efficacy of quetiapine in Parkinson's patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 54-60.
14. Molho ES, Factor SA. Parkinson's disease: the treatment of drug-induced hallucinations and psychosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 320-8.
15. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 996-1002.
16. Factor SA, Brown D, Molho ES et al. Clozapine: a 2-year open trial in Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 1994; 44: 544-6.