

Psikiyatrik Semptomlar ile Başlayan Juvenil Huntington Hastalığında Tedavi İkilemi

Treatment Dilemma in Juvenile Huntington's Patient Presenting with Psychiatric Symptoms

Nevra ÖKSÜZ¹, Mustafa KÖMÜR², Okan DOĞU¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZ

Huntington hastalığı (HH) Westphal varyantı koreiform hareketlerden ziyade rijit-hipokinetik bir sendromla karakterize, progresif nörodegeneratif bir hastalıktır. Huntington hastalığının ayrı bir klinik antitesidir ve sıklıkla hastalığın genç başlangıcı ile ilişkilendirilir. Burada sunduğumuz olgu da yaklaşık yedi yaşında iken şikâyetleri başlayan, ön

planda gelişme geriliği ve psikiyatrik semptomların olduğu 13 yaşında bir Westphal varyant hastasıdır. Burada klinik bulgular ve fizik muayene bulguları ışığında Juvenil Huntington hastalığı tedavisindeki olası güçlükler tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kore, parkinsonizm, Westphal varyantı

ABSTRACT

The Westphal variant of Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by a rigid-hypokinetic syndrome rather than choreiform movements. This variant is a distinct clinical entity of HD and is often associated with a juvenile onset of the disease. We present the case of a 13-year-old patient diagnosed with the Westphal variant with an onset at approximately 7 years of age and

primarily exhibited developmental delay and psychiatric symptoms. In the light of findings from both physical and clinical examinations, possible difficulties in the diagnosis and treatment of juvenile HD are discussed in here.

Keywords: Chorea, parkinsonism, Westphal variant

Cite this article as: Öksüz N, Kömür M, Doğu O. Psikiyatrik Semptomlar ile Başlayan Juvenil Huntington Hastalığında Tedavi İkilemi. Arch Neuropsychiatry 2023;60:87–89.

GİRİŞ

Huntington hastalığı (HH), motor, kognitif ve psikiyatrik semptomlar ile karakterize nadir nörodegeneratif bir hastalıktır (1). Otozomal dominant (OD) olarak kalıtılır ve dünya çapında prevalansı 100.000 kişide 6–14'tür (1,2). Hastalık Huntingtin (HTT) geninin ekson 1'inde CAG trinükleotit ekspansiyonuna bağlı oluşur (2–4). Klasik olarak kore, kişilik değişiklikleri ve demans ile kendini gösterir. Buna karşın küçük bir hasta grubunda hastalığın başlangıcında rijidite ve bradikinezinin baskın olduğu ilk kez Westphal 1883 yılında tarafından tanımlanan bir sendrom hâkimdir (5). Bu nadir vakalar klasik semptomlar ile karşımıza çıkmadığından tanıyı koymak güçtür ve tedavide ortaya çıkan güçlükler nedeni ile bu hastalar tarif etmeye değerdir.

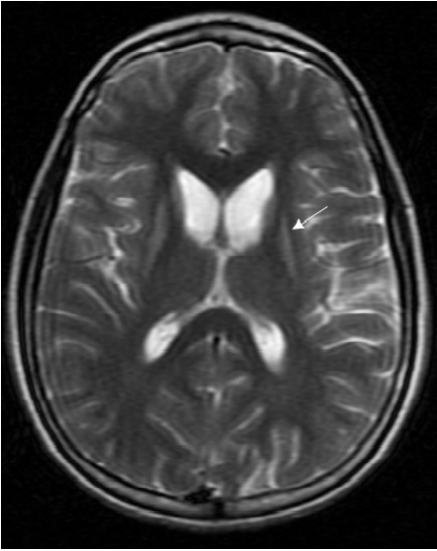
OLGU SUNUMU

On üç yaşında kız çocuğu iki yıl önce kliniğimize başvurdu. Hastanın yaklaşık yedi yaşında iken başlayan okul başarısında düşme ve hareketlerde yavaşlama şikâyetleri olmuş. Zamanla, bu şikâyetlerine sürekli el yıkama gibi obsesyonlar eklenince hasta çocuk psikiyatri tarafından değerlendirilmiş. Hastaya dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ile obsesif kompulsif bozukluk tanıları konularak takip edilmiş ve aripiprazol 5 mg/gün ile fluvoksamin 100 mg/gün başlanmış. Bu ilaçları bıraktıktan yaklaşık bir yıl sonra hasta hareketlerde yavaşlama ve düşme şikâyetleri ile tarafımıza başvurmuş.

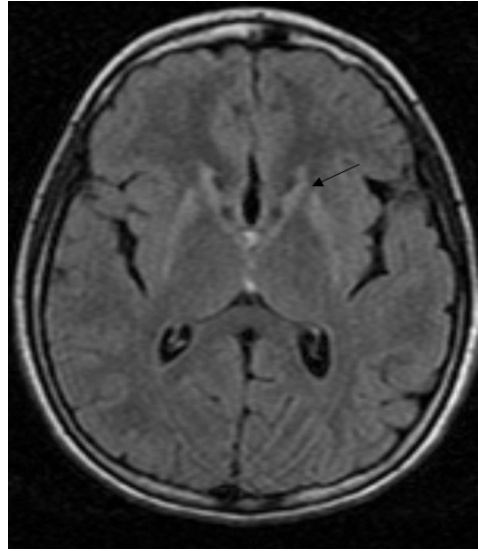
Öne Çıkan Noktalar

- Westphal varyantı oldukça nadirdir.
- Koreiform hareketler görülmeyebilir.
- Başlangıç semptomları sadece davranış değişiklikleri ve parkinsonizm olabilir.
- Parkinsonizmi olan hastalarda tipik nöroleptik kullanımından kaçınılmalıdır.
- Aile öyküsü ayrıntılı sorgulanmalıdır.

İlk muayenesinde hasta apatik, konuşması yavaş ve bazı kelimeleri anlaşılmasız idi. Hipomimisi, bilateral simetrik bradikinezi ve tüm ekstremitelerde rijiditesi mevcuttu. Sağ ayakta inversiyon distonisi vardı. Tremoru yoktu. Yüzde ve nadiren ekstremitelerde hafif koreik hareketleri mevcuttu. Hafif öne eğik postürü vardı ancak postural reflekslerde kaybı yoktu ve bağımsız yürüyebiliyordu. İlimli kognitif etkilenmesi vardı (Standartize Mini Mental Test skoru: 24). Birleşik Huntington Hastalığı Derleme Ölçeği [Unified Huntington Disease Rating Scale (UHDRS)] bölüm I skoru 37 ve Hareket Bozukluğu Derneği-Birleşik Parkinson



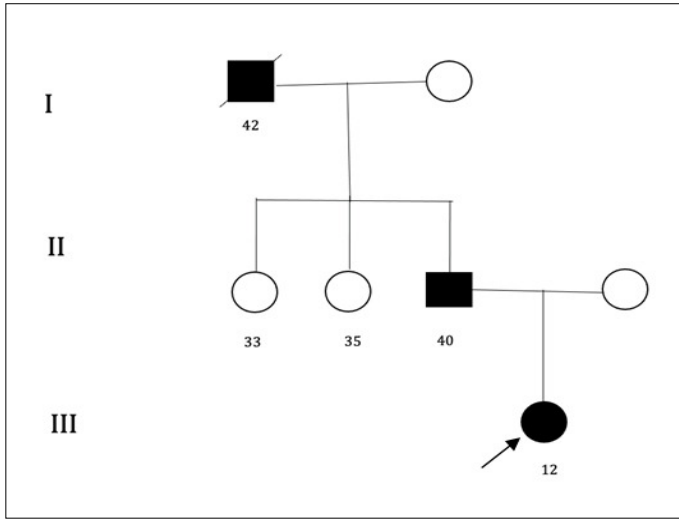
Şekil 1. Aksiyel T2-ağırlıklı kesitte bilateral putamende atrofi görülüyor (beyaz ok)



Şekil 2. T2-FLAIR kesitte kaudat nükleus başında ciddi atrofi görülüyor (siyah ok).



Şekil 3. T2-FLAIR kesitinde bölgesel atrofiye bağlı frontal ön boynuzlarda genişleme görülüyor.



Şekil 4. Aile soyağacı, görüldüğü gibi bir sonraki kuşakta daha fazla CAG trinükleotid tekrarı ile daha erken yaşta ve daha şiddetli bir tablo ile ortaya çıkmaktadır (antisipasyon).

Hastalığı Derleme Ölçeği [Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)] bölüm III skoru 43 idi. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), diğer çalışmalardan elde edilen bulgulara benzer şekilde, T2 ağırlıklı sekanslarda bilateral putaminal atrofi ve sinyal artışı görüldü (Şekil 1-3) (6).

Aile öyküsü sorgulandığında, babası ve dedesinde istemsiz koreiform hareketler olduğu ancak tanı almadıkları öğrenildi. Hastanın soyağacı yukarıda gösterilmiştir (Şekil 4). Moleküler analiz sonucu 4p16.3 kromozomunda yer alan IT15 geninde babada 51, hastamızda 71 CAG tekrarı saptandı.

Hastaya düşük doz levodopa-benserazid denendi ve hastanın bradikinezi ve yürümesinde ılımlı düzelme gözlemlendi. Bunun üzerine tedavisi günde üç kez levodopa-benserazid 31,25 mg (93,75 mg/gün) ve domperidon 5 mg (15 mg/gün) olarak düzenlendi. Hasta üç ay sonra değerlendirildiğinde motor fonksiyonlar açısından stabildi. Bir yıl sonra hasta tekrar değerlendirildiğinde, bradikinezi ve rijiditesinde artış olduğu, öne eğik postürün belirginleştiği ve postural refleks kaybının olduğu görüldü. Sağ ayak inversiyon distonisine ek olarak sol el distonisi gözlemlendi. (MDS-

UPDRS bölüm III skoru: 50, UHDRS bölüm I skoru: 42). Ayrıca hastanın kognitif bozukluğu ilerlemişti. Hastanın levodopa-benserazid dozu 3x62,5 mg (187,5 mg/gün) olarak artırıldı ve alt ekstremitesindeki korede ihmal edilebilecek bir düzeydeki bradikinezisinde ve rijiditesinde belirgin düzelme olduğu gözlemlendi. Aileden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

TARTIŞMA

Westphal varyantının HH'nin yaklaşık %10'unu oluşturduğu düşünülecek olursa çok nadir olduğunu söyleyebiliriz (7). Hastalığın nadir görülüyor olması nedeni ile bu hastaların tedavisi konusunda net bir fikir birliği yoktur ve tedavi önerileri küçük vaka serilerine dayanmaktadır. Genel yaklaşım baskın klinik semptomlara göre tedaviye başlamaktır. Hastamızda parkinsonizm baskın olduğundan tedaviye levodopa-benserazid (günde üç kez 31,25 mg) ile başladık. Tedaviye başlamadan önce hastaya kademeli olarak artan dozlarda belirli aralıklarla deneme yaptık ve hastanın koreiform hareketlerinin kötüleşmediği, parkinsonizmde düzelmelerin belirgin olduğu en uygun dozu seçtik. Ancak zamanla semptomları progrese olduğundan dozu 3x62,5 mg'a yükselttik. Kore ve distoninin bir arada olması tedavimizi güçleştirdi. Aslında mevcut dozdan daha yüksek doz denedik, ancak hastanın rijiditesinde ve bradikinezisinde 62,5 mg ile kıyaslandığında belirgin fark olmazken, koreiform hareketlerinde artış oldu. Bu nedenle, levodopa-benserazid tedavisine 3x62,5 mg olarak devam edildi. Dopaminerjik tedavi ile koreinin kötüleşiyor olması, kore için kullanılan dopamin bloke edici ajanlarla ise parkinsonizmin kötüleşmesi görüldüğü gibi tedaviyi zorlaştırmaktadır. Dopaminerjik tedavide önerilen ilk seçenek levodopa olduğundan biz de hastamıza ilk onu uyguladık (8).

Çocuklarda hastalığın başlangıç semptomları genellikle davranış değişikliği ve yürüme güçlüğüdür. Zihinsel etkilenme, konuşma bozukluğu ve nöbetler gibi diğer belirtiler ise hastalığın ilerlemesiyle ortaya çıkabilmektedir. Hastanın henüz nöbeti olmadığından antiepileptik tedavi başlanmadı, ancak antiepileptik tedavi gerekli olduğunda valproik asit gibi parkinsonizmi kötüleştiren ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (9,10).

Westphal varyantında, hastalık başlangıcında motor semptomlar belirginleşmeden önce psikiyatrik bulgular ortaya çıkabilir (11,12). Nitekim hastamız da kliniğimize başvurana kadar çeşitli psikiyatrik tanımlarla psikiyatri kliniğince takip edilmiş ve hastaya fluvoksamin (selektif serotonin geri alım inhibitörü) ve aripiprazol (antipsikotik) başlanmıştır.

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin distoni ve parkinsonizmi kötüleştirebileceği bilinmekte, ayrıca literatürde fluvoksamine ikincil distoni olguları bildirilmektedir (13,14). Aripiprazolün bradikinezi ve rijiditesi olan hastalarda ciddi ekstrapiramidal yan etkilere neden olabileceği ve semptomları ağırlaştırabileceği bilinmektedir (15). Mümkünse bu ajanlardan kaçınılmalı, tedavi gerekiyorsa klozapin ve ketiapiin gibi ekstrapiramidal semptomlara neden olma riski en az olan ajanlar tercih edilmelidir.

Tedavide dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise hastanın bilişsel fonksiyonlarıdır. Distoni için verilen antikolinerjik ajanlar, yine bu hastalarda kognitif durumu kötüleştirebilmektedir (10).

Görüldüğü üzere, erken başlangıçlı HH'nın klinik seyri, erişkin başlangıçlı olanlardan farklıdır. Tedavi planlanmadan önce, ekstrapiramidal sistem, kognitif durum ve psikiyatrik komorbiditeler ile ilgili güncel bulguların detaylı değerlendirilmesi yapılmalıdır. Baskın semptomu tedavi ederken, diğer semptomlarda kötüleşme olmamasına dikkat edilmelidir.

Hasta Onamı: Aileden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- NÖ, MK, OD; Tasarım- NÖ; Denetleme- OD, MK; Kaynaklar- NÖ; Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- NÖ; Analiz ve/veya Yorum- NÖ, OD; Literatür Taraması- NÖ, OD, MK; Yazıyı Yazan- NÖ, OD, MK; Eleştirel İnceleme- OD.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Herhangi bir hibe, ekipman veya ilaç desteği yoktur.

KAYNAKLAR

- Moser AD, Epping E, Espe-Pfeifer P, Martin E, Zhorne L, Mathews K ve ark. A survey-based study identifies common but unrecognized symptoms in a large series of juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2017;7(5):307-315. [Crossref]
- Kumar A, Garg V. A review on Huntington's disease. *Br J Pharm Res* 2016;13(1):1-15. [Crossref]
- Snowden JS. The neuropsychology of Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2017;32:876-887. [Crossref]
- Nance MA. Genetics of Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2017;144:3-14. [Crossref]
- Ciammola A, Sassone J, Poletti B, Mencacci N, Benti R, Silani V. Atypical parkinsonism revealing a late onset, rigid and acinetic form of Huntington's disease. *Case Rep Neurol Med* 2011;2011:696953. [Crossref]
- Arraj P, Robbins K, Sanchez LD, Veltkamp DL, Pfeifer CM. MRI findings in juvenile Huntington's Disease. *Radiol Case Rep* 2021;16(1):113-115. [Crossref]
- Quarrel O, O'Donovan KL, Bandmann O, Strong M. The prevalence of juvenile Huntington's disease: a review of the literature and meta-analysis. *PLoS Curr* 2012;20:4:e4f8606b742ef3. doi:10.1371/4f8606b742ef3
- Bonelli RM, Niederwieser G, Diez J, Gruber A, Költlinger P. Pramipexole ameliorates neurologic and psychiatric symptoms in a Westphal variant of Huntington's disease. *Clin Neurpharmacol* 2002;25(1):58-60. [Crossref]
- Quarrell OW, Nance MA, Nopoulos P, Paulsen JS, Smith JA, Squitieri F. Managing juvenile Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag* 2013;1;3(3):10.2217/nmt.13.18 [Crossref]
- Gonzalez-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol* 2006;21(3):223-229. [Crossref]
- Quigley J. Juvenile Huntington's Disease: Diagnostic and Treatment Considerations for the Psychiatrist. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19(2):9. [Crossref]
- Orth M, Handley OJ, Schwenke C, Dunnett SB, Craufurd D, Ho AK ve ark. Observing Huntington's disease: the European Huntington's Disease Network's Registry. *PLoS Curr* 2010;28;2:RRN1184. doi: 10.1371/currents.RRN1184
- Revet A, Montastruc F, Roussin A, Raynaud JP, Mestre ML, Nguyen TTH. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry* 2020;16;20(1):308. [Crossref]
- George MS, Trimble MR. Dystonic reaction associated with fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(3):220-221. [Crossref]
- Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, De Hert M. Aripiprazole and acute extrapyramidal symptoms in children and adolescents: A meta-analysis. *CNS Drugs* 2016;30(9):807-818. [Crossref]