

Psikotik Belirtilerin Eşlik Ettiği Huntington Koreli Bir Olguda Klozapin Tedavisi

Neşe ÜSTÜN (*), Serhat ÇITAK (*), Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU (*)

ÖZET

Huntington Koreli otozomal dominant kahtılan, demans ve koreik hareketlerle karakterize olan, ilerleyici bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Garip yüz hareketleri, düzensiz soluk alıp verme, artikülasyon kusurları, düzensiz ve aritmik ekstremite hareketleri belirgin klinik özelliklerdir. Erken belirtiler iritabilite, karamsarlık, antisosyal davranışlar, apati, duygulanım bozuklukları, anksiyete ve özellikle kötülük görme hezeyanları şeklindeki psikotik belirtiler şeklinde olabilir. Bu olgu bildiriminde kliniğimizde Huntington Koreli tanısı ile izlenen hastanın psikiyatrik görünümünü ve tedaviye verdiği yanıtı yansıtmayı amaçladık.

Hastanemize saldırgan davranışları nedeniyle getirilen 47 yaşındaki erkek hastanın perseküsyon hezeyanlarının, işitsel ve görsel varsamalarının, uykuya dalma güçlüğüünün, koreatetoid vasıftaki yaygın ekstremite hareketlerinin olması nedeniyle kliniğimize yatışı yapıldı. Öyküsünden, 10 yıl önce ellerinde istem dışı hareketler ve beceri kaybı, yürüme dengesinde ve konuşmasında bozulmanın başladığı, bu belirtilere son 1 yıldır işitsel ve görsel varsamalar, perseküsyon hezeyanları eklendiği öğrenilen hastanın, benzer hastalık tablosunun babasında, babasının babasında, amcasında ve iki kardeşinde de olduğu öğrenildi. Kranial BT incelemesinde, bilateral kortikosubkortikal nucleus kaudatus atrofi saptandı. Hastadan ve ailesinden alınan öykü, klinik değerlendirme ve görüntüleme sonuçları ile birlikte tablo Huntington Koreli olarak değerlendirildi.

Hastaya klozapin tedavisi başlandı. 25 mgr/gün ile başlanan tedavide doz giderek artırıldı. 50 mgr/gün dozundan itibaren hastanın istemsiz hareketlerinde azalma izlendi. Tedavinin 4. haftasında hastanın istemsiz hareketleri büyük oranda azalmıştı, yürüme dengesi tama yakındı, psikotik belirtileri kontrol altına alındı. Bu olgu ile ilgili klinik deneyim psikotik belirtilerin de eşlik ettiği ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş Huntington Koreli olgularda psikozu ve istemsiz hareketleri kontrol altına almada klozapinin etkin bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Huntington Koreli, psikoz, klozapin

Düşünen Adam; 2001, 14(2): 109-115

SUMMARY

Huntington's Chorea is an autosomal dominant progressive neuropsychiatric disease, characterized by choreic movements and dementia. Abnormal facial movements, irregular respiration, articulation disturbances, irregular and arhythmic extremity movements are prominent clinical properties. Early psychiatric signs are, irritability, dysphoria, antisocial behaviours, apathy, mood disorders, anxiety and psychotic symptoms such as persecutory delusions.

In this case report, we aimed to point out the psychiatric aspects and the results of the treatment of a case with Huntington's Chorea. A 47 year old male patient was admitted to the emergency outpatient department with the signs of aggression. He was sent to the inpatient unit due to the delusions of persecution, auditory and visual hallucinations, insomnia and widespread chore-athetoid movements of extremities. From the past history, it was clarified that his disease process started up 10 years ago with involuntary hand movements and loss of fine motor movements, and also gait and speech disturbances. And in the last year, auditory and visual hallucinations and persecutory delusions were added to the clinical picture. Similar disease was present in his father, uncle, grandfather and one brother and one sister. Cranial CT scan revealed bilateral atrophy in cortico-subcortical caudate nucleus. The history, clinical evaluation and brain imaging studies were indicating the diagnosis of Huntington's Chorea.

Clozapine was preferred and initial dose was 25 mg/day. After the dose of 50 mg/day, a decrease in involuntary movements occurred. At the end of 4th week the dose was increased up to 400 mg/day, and the involuntary movements were decreased substantially, gait disturbance was disappeared and psychotic symptoms were under control. The clinical experience with this case suggests that clozapine is an effective choice of treatment in management of psychotic symptoms and involuntary movements in patients with Huntington's Chorea.

Keywords: Huntington's Chorea, psychosis, clozapine

* Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Birimi

GİRİŞ

Huntington Koresi koreiform hareketler ve demansla karakterize olan ve geniş bir grup psikiyatrik belirtinin de eşlik ettiği otozomal dominant, ilerleyici bir nöro-psikiyatrik hastalıktır. Klinik tablonun başlangıcı genellikle 30-50 yaşları arasındadır ve görülme sıklığı 4-7/100.000'dir (1,2). Genetik çalışmalar, belirleyici genin 4. kromozomun kısa kolunun terminal bölümüne lokalize olduğunu ve IT-15 geninde artmış miktarda trinükleotid (CAG) tekrarı olduğunu göstermiştir (1-3).

Bu hastalıkta, erken belirtiler tipik olarak psikiyatrik bozukluklar şeklinde olabilir. İrritabilite, karamsarlık, antisosyal davranışlar, impulsivite, apati, uyku bozuklukları, duygulanım bozuklukları, anksiyete ve özellikle kötülük görme hezeyanları şeklindeki psikotik belirtiler görülebilir (1,4,5). Literatürde Huntington geni taşıyıcısı olan aynı aileden 3 hastada OKB ve 2 hastada da patolojik kumar alışkanlığı tespit edildiğine dair bilgi mevcuttur (6). Belirgin bir klinik tablo ortaya çıkmadan yaklaşık 10 yıl öncesine uzanan ve hastaların yakınları tarafından belirtilen kişilik değişiklikleri de görülebilmektedir. Eşlik eden duygulanım bozukluğu major depresyon (% 20-30), hipomani (% 33), veya iki uçlu duygulanım bozukluğu (% 9) şeklinde olabileceği gibi, distimik bozukluk, hafif şiddette depresyon (% 53) olarak da kendini gösterebilir (7-9).

Literatürde non-psikotik psikiyatrik sendromların sıklıkla koreik hareketlerden önce, ya da bu hareketlerle eşzamanlı başladığı belirtilmektedir (8,10). Huntington hastalarının % 21 ile % 56 oranında psikiyatrik bozukluklar gösterdiği bildirilmektedir. Bu popülasyonun % 5 ile % 17'sinin psikotik bozukluk şeklinde ortaya çıktığı da belirtilmektedir (10). Huntington Koreli hastalarda intihar riski % 4-7 arasındadır ve önemle üzerinde durulması gereken bir durumdur.

Hastaların % 87.8'inde uyku bozukluğu belirtileri görülmektedir. Bu belirtiler arasında huzursuz dudak hareketleri, periyodik sıçrama hareketleri, gece boyu uyanık olmak, gündüz uykuya meyilli olmak ve erken uyanmak sayılabilir. Hastaların % 50.4'ünde koreik hareketlerin gece boyunca tekrarladığı ve bu du-

rumun da uykusuzluğun bir diğer nedeni olduğu belirtilmektedir (8,11).

Huntington Koresi genini taşıyan kişilerde bilişsel eksiklikler erken belirti olarak karşımıza çıkabilir. Özellikle de psikomotor yetenekler, en belirgin zarara uğrayabilir. Hastalığın erken evrelerinde hafıza dağınıklıklarının var olduğu ancak ileri safhalara ulaştıktan sonra hafızanın belirgin zarara uğradığı, diğer bilişsel işlevlerden görsel yapılandırma ve semantik belleğin ise daha az değişikliğe uğradığı düşünülmektedir (12,13). Huntington Koresi'ndeki demans yavaş ilerleyen, hafıza bozukluğunun belirgin olduğu, afazi ve agnozinin az görüldüğü subkortikal demanstır. Psikiyatrik belirtilerin ön planda olduğu dönemde demans ve koreiform hareketler çok belirgin olmayabilir ama sonuçta tabloya eklenir. Genel bir kural olarak demans, motor bozukluklarla beraber gider. Nadiren koreiform hareketlerden önce ya da sonra da ortaya çıkabilir. Huntington Koresi olduğu belirtilen ama demansın hiç görülmediği olgular da bildirilmiştir (5,14-16).

Motor değişiklikler; koordine hareketlerde hafif güçlükler, denge bozukluğu, düşmeye meyil, gövde, dudaklar ve parmaklarda belli belirsiz, tesadüfen ortaya çıkıyor izlenimi uyandıran hareketler şeklinde başlayabilir. Bu dönemde ince motor hareketlerde beceriksizlik saptanabilir. İlerleyici olarak garip yüz hareketleri, düzensiz soluk alıp verme, artikülasyon kusurları, düzensiz ve aritmik ekstremite hareketleri belirgin klinik özellikler olarak karşımıza çıkabilir (1,2,8).

Başlangıçta diskinezi, belirgin huzursuzluk hissi şeklinde olabilirken, nihayetinde koreiform hareketler ve bazı distonik postürler oluşur. Özellikle erken başlangıçlı vakalarda, demansa eşlik eden ilerleyici rijidite ve akinezi, koreiform hareketlerden daha sık görülebilir (1,2,5,8).

Etyolojisinde GABA azalması ve kolinerjik nöronların azlığı gibi etkenlerden sözedilse de, genetik geçişin hastalığın ortaya çıkmasında asıl rolü oynadığı düşünülmektedir. Trinükleotid tekrarındaki bir instabilite sonucu CAG tripletindeki belirgin artışın hastalıklı genin ortaya çıkmasından sorumlu olduğu bilinmektedir (17,18). Beyin görüntüleme yöntemleri ile, etkilenmiş vakalarda serebral atrofi ve kaudat

nukleus atrofisi olduğu tespit edilebilir. Klinik tablo genellikle 15-20 yıl içinde ölümle sonuçlanır (2,3,13,17).

OLGU

Bay H; 47 yaşında. 10 yıl önce ellerinde istem dışı hareketler ve beceri kaybı, yürüme dengesinde ve konuşmasında bozulma şeklinde hastalık belirtilerinin olması nedeniyle işinden ayrılmış. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Acil Servisine saldırgan davranışları nedeniyle getirilen hastanın yapılan ilk psikiyatrik muayenesinde; komşularının, annesini ve kendisini, oturdukları evi ellerinden almak için öldürmek istedikleri yönündeki kötülük görme hezeyanının ve aynı zamanda; bir komşusunun 'Yürü... Yürü...' diyen sesini duyması şeklinde işitsel ve gözünün önüne tanımadığı insanların gelmesi şeklindeki görsel varsanılarının olduğu tespit edildi. Hastanın son bir haftadır çok öfkeli olduğu da belirtiliyordu. Annesini evde bulamadığı birgün onu komşularının kaçırdığını düşünerek, komşularının evlerinin camlarını kırmaya başlamış ve bu durum polise bildirildikten sonra hastaneye getirilmişti. Hastanın daha önce herhangi bir psikiyatrik tedavi görmediği öğrenildi. Uykuya dalma güçlüğü ve uykusunun sık bölünmesi şeklinde uyku problemi tanınıyordu. Koreatetoid vasıfta olan yaygın ekstremitte hareketleri dikkat çekiciydi ve bu durumun kendisinde yarattığı huzursuzluk ve sıkıntıdan yakınıyordu. Saldırgan davranışlarının olması da gözönünde bulundurularak, ayırıcı tanının ve tedavinin yapılabilmesi amacıyla hastanın hastaneye yatışı yapıldı.

Yakınlarından alınan öyküden, 20-25 yaşlarından bu yana, saldırganlık ve kendisine zarar verici davranışlarının olduğu, 10 yıl önce ellerinde istem dışı hareketler ve beceri kaybı, yürüme dengesinde ve konuşmasında bozulmanın başladığı, bu belirtilerin artarak devam ettiği öğrenildi. Aynı dönemde unutkanlık başladığı, bu durumun iş performansını ve kişiler arası ilişkilerini etkilediği belirtiliyordu. Bu belirtilere son bir yıldır işitsel ve görsel varsanılar, perseküsyon hezeyanları ve hezeyanları doğrultusunda saldırgan davranışların eklendiği de verilen bilgiler arasındaydı. Benzer hastalık tablosunun, babasında, babasının babasında, amcasında ve iki kardeşinde de olduğu öğrenildi.

Yapılan psikiyatrik muayenesinde; özbakımı çok azalmıştı, apatik ve kayıtsız bir tavır içindeydi, yaygın koreatetoid vasıftaki hareketleri ve disartrisi sebebiyle konuşmakta güçlük çekiyordu. Konuşma içeriği oldukça fakirdi ve miktar olarak azdı. Ara ara uygunsuz gülmeleri oluyordu. Yoğunlaşması yetersizdi. Kişi yönelimi yeterli olmakla birlikte zaman ve yer yöneliminde yetersizlik saptandı. Yakın ve uzak hafızası da yetersizdi.

Bilişsel yetilerinde (yapıp-çatma, hesaplama, şekil çizme) belirgin bozukluklar vardı. Çağrışımları gevşek olan hastanın zaman zaman amaca ulaşmakta zorluk çektiği tespit edildi. Düşünce içeriğinde perseküsyon hezeyanı, işitsel ve görsel varsanılar saptandı. Test muhakemesi ve soyutlaması yetersizdi.

Fizik muayenesinde toraks ve batin bölgesi derisinde 15-20 adet eski cilt kesisi skarı dışında özellik saptanmadı. Nörolojik muayenesinde dil de dahil olmak üzere özellikle üst ekstremitelerde ve gövdede belirgin, koreatetoid vasıfta istemsiz hareketlerin olduğu saptandı. Oturma, ayakta durma ve yürüme dengesi yetersizdi. Her iki yana düşme eğiliminde ve yavaş tempoda yürüyordu. Konuşması belirgin biçimde dizartrikti.

Benzer biçimde hareket bozukluğu ile giden Wilson Hastalığı ile ayırıcı tanı yapabilmek için istenen seruloplazmin düzeyi normal bulundu. Göz hastalıkları konsültasyonu sonucunda Kayser-Fleischer halkasının olmadığı anlaşıldı. Geniş biyokimyasal kan testleri ve hemogram sonuçlarında da özellik yoktu. Tiroid fonksiyon testlerinde de bir patoloji saptanmadı. Ayırıcı tanı için nöroloji, dahiliye kliniklerinden de görüş alındı. Kranial BT sonucunda bilateral kortikosubkortikal kaudat nukleus atrofisi saptandı.

Kısa Akıl Muayenesi (KAM) ölçeğinden 7 puan aldı (En iyi toplam puan:36). Hastaya Chouinard'ın Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği uygulandı. Toplam 62 puan aldı (En kötü toplam puan: 124). Bu puanın 21 puanlık kısmı dizkinezi alt ölçeğine aitti. Hastadan ve ailesinden alınan öykü, klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve görüntüleme sonuçları ile birlikte tablo otozomal dominant olarak kalıtılan ve koreik hareketler ve demansın varlığı ile tanınan Huntington Koresi olarak değerlendirildi. Hastanın kötülük görme hezeyanları, işitsel ve görsel

varsanları ile belirgin olan psikotik sürecinin Huntington Koresine eşlik eden bir durum olarak değerlendirilebileceği düşünüldü.

Hastaya psikotik belirtiler ve hareket bozukluklarında etkili olduğu bilinen klozapin tedavisi başlandı. 25 mg/gün ile başlanan tedavide doz giderek artırıldı. 50 mg/gün dozundan itibaren hastanın istemsiz hareketlerinde azalma izlendi. Tedavinin 4. haftasında 400 mg/gün dozunda klozapin kullanılmaya başlandı, hastanın istemsiz hareketleri büyük oranda azalmıştı, yürüme dengesi tama yakındı, aktif psikotik belirtisi yoktu. Kısa Akıl Muayenesi ölçüğü tekrar uygulandı. 10 puan aldı (Başlangıç puanı: 7). Bilişsel işlevlerinde belirgin bir değişiklik olmamıştı. Chouinard'ın EPS ölçüğünden 22 puan aldı. Diskinezi alt ölçüğünden aldığı puan 9'du (Başlangıçta 21 idi). Hasta ayaktan takip edilmek üzere 400 mg/gün klozapin tedavisi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Daha önce herhangi bir psikiyatrik başvurusu olmayan Bay H, komşularının evlerinin camını kırdığı için polis eşliğinde hastaneye getirilmişti. Bir yıldan bu yana kötülük görme hezeyanları ve saldırgan davranışları, işitsel ve görsel varsanları vardı. 20 yaşından itibaren öfkeli ve geçimsiz olmuştu. Kendisine zarar verici davranışlarda da bulunuyordu. İşyerinde uyumsuz davranıyor, sorumluluklarını sık sık aksatıyordu. 32 yaşındayken evlenmiş, 1 kız çocuğu olmuştu. 3 yıl sonra eşinin isteğiyle boşanmışlardı. 10 yıl önce vücudunda istemsiz bazı hareketler ortaya çıkmıştı. Başlangıçta omzunda ya da bir parmağında sıçrama şeklindeki zamanla daha yaygın ve sık olmaya başlayan bu hareketler onun yürüyüşünü de bozmaya başlamıştı. Bir süre sonra konuşmasının peltikleşmeye başladığı dikkati çekmişti. Vücudunda çok belirgin biçimde istemsiz hareketlerin olduğu bu günlerde unutkanlığı özellikle işyerinde sorun oluyordu. Yapması gereken işleri unutuyor, bazı bilgileri aklında tutamıyordu. Fakat yaşadığı sorunlara karşı kayıtsız bir tavır içindeydi. Son bir yıldır da komşularından şüpheleniyor, kulağına sesler geliyor, gözünün önüne hayaller görünüyordu. Komşuları ile ilgili inanışları doğrultusunda saldırgan davranışları oluyordu.

Bütün bu bilgilerin ışığında, benzer nöropsikiyatrik

belirtilerle giden Wilson Hastalığından, seruloplazmin düzeyinin normal bulunması, karaciğer enzim sonuçlarının normal olması, Kayser Fleischer halkasına rastlanmaması nedeniyle uzaklaşıldı.

Hastada var olan hastalık tablosunun; aile öyküsü, klinik gözlem, muayene ve yapılan tetkiklerin ve diğer klinisyenlerle yapılan görüş alışverişlerinin sonuçları gözönünde bulundurulduğunda Huntington Koresi olarak değerlendirildi.

Huntington Koresi için uygulanan tedavi, semptomları gidermeye yöneliktir. Koreiform hareketler, tetraabenazin ya da reserpin gibi presinaptik dopamin antagonistlerine ya da haloperidolde olduğu gibi postsinaptik dopamin antagonistlerine cevap verebilir. Ama bu ilaçların yan etki potansiyelleri kullanımlarını kısıtlamaktadır (19). Klasik nöroleptiklerin koreiform hareketleri kısmen iyileştirmelerine rağmen fonksiyonel kapasiteyi iyileştirmelerindeki yetersizlik muhtemelen istemli motor aktiviteyi azaltmalarına bağlıdır (20,21). Bu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda tardiv diskinezi nadiren de olsa rapor edilmiştir. Akinezisi ve rijiditesi belirgin olan hastalar antiparkinson tedaviden fayda görebilmektedir (21,22).

Son yıllarda atipik nöroleptikler haloperidole kıyasla daha az yan etki potansiyeline sahip olmaları nedeniyle kullanılmaya başlamışlardır. Bir grup çalışmacı risperidon tedavisi ile istemsiz hareketlerde azalma gözlemlemişlerdir (23). Klasik nöroleptikleri yan etkileri nedeniyle tolere edemeyen bir hastada günlük 5 mg olanzapin tedavisi ile istemsiz hareketlerde 1 hafta içinde belirgin düzelme kaydedildiği ve 6 aylık takip süresince bu iyilik halinin devam ettiğine dair yayınlar da mevcuttur (19). Santral kanabioit reseptörlerinin yoğun olarak basal ganglionlarda lokalize olduğuna ve motor aktivitenin düzenlenmesindeki rolüne bir başka çalışmada dikkat çekilmekte ve istemsiz hareketlerin kontrol altına alınmasında kanabioitlerin yararlı olabileceği belirtilmektedir (24). Literatürde 56 yaşındaki bir hastada koreiform hareketlerde EKT ile düzelme sağlandığına dair bilgi mevcuttur ve tıbbi tedaviye dirençli olgularda tedavi seçeneği olarak EKT'nin de gözönünde bulundurulabileceği belirtilmektedir (25). Fluoksetinin L-Deprenil ile güçlendirilmesi ile Huntington Koreli bir hastada affektif, davranışsal ve motor bozukluklarda

belirgin iyileşme olduğu belirtilmektedir (26).

Agresyon, ajitasyon, irritabilite ve hostilite nöropsikiyatrik hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir ve dolayısıyla Huntington Koresi'nde de sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bir çalışmada 74 yaşındaki bir erkek hastadaki agresyonun bupiron ile kontrol altına alınabildiği belirtilmektedir. 5 mg/gün dozuyla başlanan tedavide, doz 4 gün içinde 10 mg'a yükseltilmiştir (27). Şiddetli irritabilite ve agresivite ile seyreden bir başka Huntington Kore'li hastada ise bu agresyonun bir seçici serotonin geri alım inhibitörü olan sertralin ile kontrol altına alındığı belirtilmektedir (28).

Huntington Koresinde hareket bozukluklarını gidermek için kullanılan tedavi seçeneklerinden biri de klozapindir (19,29,30). Bir çalışmada daha önce hiç nöroleptik kullanmamış olan (neuroleptic naïve) ve halen bir nöroleptik kullanmakta olan 33 hasta, 31 gün süreyle klozapin verilerek karşılaştırılmıştır. Hiç nöroleptik kullanmamış hastalarda klozapinin yüksek dozlarda koreiform hareketleri iyileştirdiği görülmüştür. Nöroleptik kullanmakta olan hastalarda ise koreiform hareketlerde belirgin iyileşme gözlenmemiştir. Her iki grup hastada da istemli motor performansta bir iyileşme gözlenmemiştir. Hiç nöroleptik kullanmamış hastalarda fonksiyonel yetersizlikte muhtemelen ilacın yan etkileriyle ilişkili olarak artış saptanmıştır. Bir hasta 150 mg/gün klozapin kullanmakta iken jeneralize epileptik nöbet geçirmiş ve anamnezinde bu nöbeti izah edecek bir özelliğe rastlanmamıştır. Klozapin tedavisi kesildikten sonra bir daha nöbet gözlenmemiştir (29).

Klozapin, yapısal olarak imipramine benzeyen dibenzodiazepin türevi bir atipik antipsikotik ajandır. D2 reseptörü üzerine olan ilgisi D1 reseptörüne olan ilgisinden daha düşüktür. Kortikal ve limbik dopaminerjik sistem üzerine olan etkisi bazal ganglia üzerine olan etkisinden daha fazladır. Limbik sistemde dopamin azalırken striatumda dopamin etkilenmez. Bir diğer özelliği de frontal korteks ve striatumda dopamin salınımını arttırmasıdır. Bu özelliği nedeniyle ekstrapiramidal yan etki göstermez ve geç diskineziye neden olmaz. Serotonerjik (5HT₂), histaminerjik (H) ve alfa-adrenerjik bloke edici etkisi diğer nöroleptiklerden daha fazladır. Sonuçta katalepsi oluşturmayan potent bir noradrenolitik ve antikolinerjik

etkiye sahiptir.

Klozapinin Huntington Koresi'ni düzeltmedeki sınırlı etkisi, onun göreceli olarak düşük D2 antagonist özellikleri ile açıklanabilir. Yapılan invitro ve in vivo çalışmalar klozapinin klasik nöroleptiklere kıyasla D2 reseptörlerine daha düşük afinitesinin olduğunu göstermiştir. Klozapinin antikolinerjik özellikleri de eksternal pallidal segmente doğru uzanan ve asetilkolinle uyarılan striatal projeksiyon nöronlarının muhtemel blokajı ile ilgili olarak Huntington Koresi olan hastalardaki koreiform hareketleri iyileştirmesinde ters etki yapmasına neden olmaktadır. Bunun yanında yüksek doz klozapin alan hastalardaki koreiform hareketlerin belirgin iyileşmesi ise yüksek doz kullanımında D2 reseptör işgalinin artması ile izah edilebilir. Bu çalışmanın ışığında özellikle yüksek dozları tolere edebilen Huntington Koreli olgularda, klozapin, istemsiz hareketleri kontrol altına almak için uygun bir seçenek gibi görünmektedir.

Bu bilgiler ışığında, hastamızda Huntington Koresine psikotik belirtilerin de eşlik ettiğini ve daha önce herhangi bir tedavi görmediğini de göz önünde bulundurarak klozapin tedavisi başlanmasının uygun olacağını düşündük. 25 mg/gün ile başlanan tedavide doz giderek artırıldı. 50 mg/gün dozundan itibaren hastanın istemsiz hareketlerinde giderek azalma gözlemlendi. Tedavinin 4. haftasında 400 mg/gün klozapin kullanmaktayken hastanın istemsiz hareketleri büyük oranda azalmıştı. Yürüme dengesi geldiğine göre daha iyi durumdaydı, dizartrisi azalmıştı. Ellerindeki istemsiz hareketlerin azalmış olması ile ilişkili biçimde ellerini daha iyi kullanabiliyordu. Psikiyatrik muayenesinde aktif psikotik belirtileri kaybolmuştu, duygulanımı hafif kısıtlıydı, düşünce içerik olarak çok zengin değildi, konuşma miktarı doğaldı, çağrışımları amaca ulaşmasını sağlamakla birlikte hafif yavaşlamıştı. Bu günlerde verilen Chouinard'ın EPS Belirtilerini Değerlendirme Ölçeğinden 9 puan aldı (Başlangıç skoru:21).

Yan etkilerden uyuşukluk, sedasyon ve hipersalivasyon, tedavi sırasında bizim hastamızda da gözlemlendi. Bu duruma süreç içinde giderek kısmi tolerans gelişti ve hasta ilacı daha kolay tolere etmeye başladı. Hastanın rutin olarak lökosit sayımı yapıldı ve herhangi bir patoloji saptanmadı. Rutin biokimyasal kan tetkiklerinde de patoloji görülmedi.

Hasta 400 mg/gün klozapin tedavisi ile ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Ayaktan takibe geldiği 1 aylık süre içinde hastanın iyilik halinin devam ettiği gözlemlendi. Hafif sedasyon ve hipersalivasyon dışında belirgin bir yan etki tanımlanmıyordu.

Bu olgu ile ilgili klinik deneyim psikotik belirtilerin de eşlik ettiği ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş Huntington Koreli olgularda psikozu ve istemsiz hareketleri kontrol altına almada klozapinin etkin bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır. Tipik nöroleptik ilaçların kullanımı sırasında sıklıkla karşılaşılan bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama, hareket problemlerinin artması, gibi yan etkiler bu ilaçların tedavideki başarı oranını da düşürmektedir. Bu nedenle Huntington Hastalığının tedavisinde yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması gerekliliği doğmuştur. Hastaların en önemli yakınması istemsiz hareketleri ve buna bağlı fonksiyonel kapasitelerindeki kısıtlanmadır. Dolayısıyla tedavide asıl amaç öncelikle istemsiz hareketleri azaltmak, mümkünse gidermek olmalıdır. Ayrıca hastalığa eşlik eden psikiyatrik belirtilerin de düzeltilmesi de gerekmektedir. Çünkü özellikle psikotik belirtiler hastaların fonksiyonel kapasitelerini ve toplumsal ilişkilerini bozan önemli bir etkidir. Klozapin, psikotik belirtileri düzeltmesinin yanı sıra istemsiz hareketler üzerinde de iyileştirici etkisinin olması nedeniyle bu hastalığın tedavisinde ümit vaat eden önemli bir seçenek gibi gözükmektedir.

Klozapinin daha önce herhangi bir tipik nöroleptik ilaçla tedavi olmamış ve özellikle de yüksek dozlarda daha da belirgin olan ilaç yan etkilerini tolere edebilen hastalarda kullanılmasının önemini burada tekrar belirtmek gerekir.

KAYNAKLAR

1. Adams Raymond D, M.A.M.D., Victor, Maurice, M.D., Ropper, Allan, H., M.D. Principles of Neurology, 6. Edition, New York, 1060-1064, 1998.
2. Bradley, Walter G., D.M., R.R.C.P., Daroff R.B., M.D., Fenichel, Gerald M. MD, Marsden C.D., D.Sc., F.R.C.P, F.R.S. Neurology in Clinical Practice, 3. Edition, Boston, 1985; 1914-1915.
3. Hurley R.A, Jackson EF, Fisher RE, Taber KH: New Techniques for understanding Huntington's Disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 11(2):173-5, 1999.
4. Lenoir I, Michalon M: Treatment of the Psychiatric Manifestations of Huntington's Disease: a review of the literature. Can J Psychiatry, 43(9):933-40, 1998.
5. Foroud T, Gray J, Ivashina J, Conally MP: Differences in dura-

- tion of Huntington's Disease based on age onset. J Neurol Neurosurg Psychiatr 66:52-56, 1999.
6. De Marchi N, Morris M, Menella R, La Pias, Nestadt G: Association of obsessive- kompulsive disorder and pathological gambling with Huntington's Disease in an Italian pedigree: possible association with Huntington's Disease mutation. Acta Psychiatr Scand, 97(1):62-5, 1998.
7. Pflanz S, Besson JAO, Ebmeiser KP, et al: The Clinical Manifestation of Mental Disorder in Huntington's Disease: a retrospective case record study of disease progression. Acta Psychiatr Scand, 83:53-60, 1991.
8. Madhusoodanan S, Brenner R, Moise D, Sindagi J, Brafman I: Psychiatric and neuropsychological abnormalities in Huntington's Disease: a case study. Ann Clin Psychiatry, 10(3):117-20, 1998.
9. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, et al: Apathy is not depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 10(3):314-9, 1998.
10. Lovestone S, Hodgson S, Sham P, Differ A-M, Levy R: Familial psychiatric presentation of Huntington's Disease. J Med Genet 33:128-131, 1996.
11. Taylor N, Bramble D: Sleep disturbance and Huntington's Disease. Br J Psychiatry 1997; 171:393.
12. Hah-Bama V, Deweer B, Dürr A, et al: Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's Disease? A study of gene carriers. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:172-177, 1998.
13. Bamford KA, Caire ED, Kido DK, Cox C, et al: A Prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's Disease: Functional and radiographic correlates. Neurology, October 45:1867-1873, 1995.
14. Roo RA, Vegter van der vliet M, Hermans J, et al: Age at onset in Huntington's Disease; effect of line of inheritance and patient's sex. Med Gen, 28(8):515-9, 1991.
15. Huber SJ, Paulson GW: The concept of subcortical dementia. Am J Psychiatry 142:11, November, 1985; 1312-1317.
16. Turner TH: Huntington Korea without Dementia. (A problem case), British Journal of Psy 146:548-550, 1985.
17. Appolonio I, Frisoni GB, Curto N, Trabucchi M, Frattola L: Which diagnostic procedure in the elderly? The case of late onset Huntington's Disease. J Geriatr Psychiatry Neurol, 10(1):39-46, 1997.
18. Scourfield J, Soldan J, Gray J, et al: Huntington's Disease: Psychiatric practice in molecular genetic prediction and diagnosis. Br J Psychiatry, 170:146-9, 1997.
19. Dipple HC: The use of olanzapine for movement disorder in Huntington's Disease: a first case report (letter). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 67(1):123-4, 1999.
20. Girotti F, Carella F, Scigliano G, et al: Effect of neuroleptic treatment on involuntary movements and motor performances in Huntington's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47(8):48-52, 1984.
21. Schoulson I: Care of patients and families with Huntington's Disease. In: Marsden CD, Fahn, eds. Movement disorders. London: Butterworth, 1982; 277-90.
22. Schott K, Ried S, Steven SI, et al: Neuroleptically induced dystonia in Huntington's Disease: a case report. Eur Neurol 29:39-40, 1989.
23. Madhusoodanan S, Brenner R: Use of risperidone in psychosis associated with Huntington's Disease (letter). Am J Geriatr Psychiatry, 6(4):347-9, 1998.
24. Müller Vahl KR, Kolbe H, Schnelder U, et al: Cannabis in movement disorders. Forsch Komplementarmed, 3:23-7, 1999.
25. Beale MD, Kellner CH, Gurecki P, et al: ECT for the treatment of Huntington's Disease. Convuls Ther, 13(2):108-12, 1997.
26. Pastel SV, Tariot PN, Asnis JL: Deprenyl augmentation of fluoxetine in a patient with Huntington's Disease. Ann Clin Psychiatry, 8(1):23-6, 1996.
27. Bhandary AN, Masand SP: Buspirone in the management of disruptive behaviors due to Huntington's Disease and other neurological disorders. Psychosomatics volume 38, Number 4, August 1997.

28. Ranen RG, Lipsey JR, Treisman G, et al: Sertraline in the treatment of severe aggressiveness in Huntington's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8(3):338-40, 1996.
29. Van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, et al: Clozapine versus placebo in Huntington's Disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63(1):35-9, 1997.
30. Sajatouic M, Ramirez L: Clozapine therapy in patients with

- neurologic illness. *Int J Psychiatry Med* 25(4):331-44, 1995.
31. Stahl MS: *Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Clinical Applications*. 1st edition, New York, 263-289, 1996.
32. Sadock BJ, Sadock VA: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th edition, Philadelphia, 1999; 2456-2463.