

Pallidotomi Sonrası Dopamin Disregülasyon Sendromu Gelişen Parkinson Hastası: Olgu Sunumu

Dopamine Dysregulation Syndrome After Pallidotomy In A Parkinson Patient: A Case Report

Suat KAMIŞLI¹, Ebru ÖZTOPRAK², Özden KAMIŞLI¹, Sibel ALTINAYAR¹, Cemal ÖZCAN¹

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Malatya

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Malatya

Geliş Tarihi / Received: 10.12.2012

Kabul Tarihi / Accepted: 09.01.2013

ÖZET

Dopamin disregülasyon sendromu (DDS), Parkinson hastalarında görülen, uzun dönem dopamin replasman tedavisinin (DRT) nadir bir komplikasyonudur. DDS gelişen hastalar, motor semptomlarını kontrol altına almak için gerekenden daha fazla miktarda dopaminerjik ilacı kompulsif olarak kullanmaktadırlar. DDS'nun, subtalamik nükleus veya globus pallidus internusa yönelik nörostimülasyon ameliyatları sonrasında da ortaya çıkabileceği literatürde belirtilmiştir. Bu sunumda pallidotomi sonrası DDS gelişen olguyu tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı; pallidotomi; dopamin replasman tedavisi; dopamin disregülasyon sendromu; psikoz.

ABSTRACT

Dopamine dysregulation syndrome (DDS), is a rare complication of long-term dopamine replacement therapy (DRT) in Parkinson Disease. Patients who developed DDS, require higher amounts of dopaminergic drugs than usual to control motor symptoms. Dopamine dysregulation syndrome may appear after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or globus pallidus internus, listed in the literature. In this report we discussed a case of DDS after pallidotomy.

Keywords: Parkinson disease; pallidotomy; dopamine replacement treatment; dopamine dysregulation syndrome; psychosis.

GİRİŞ

Dopamin disregülasyon sendromu (DDS), DRT kullanan Parkinson hastalarının % 3-4'ünde görülen iyatrojenik bir rahatsızlıktır (1, 2). Hastalar ciddi diskinezilere yol açmasına rağmen, kompulsif olarak, motor semptomlarını kontrol altında tutabilecek miktarlardan çok daha fazla miktarda dopamin replasman tedavisi (DRT) kullanırlar. DDS tanısının konulabilmesi için agresyon, tahammülsüzlük, uyku bozukluğu, hipomanik veya manik belirtiler, psikotik belirtiler, hiperseksüalite, patolojik kumar gibi işlevselliği ciddi anlamda bozan belirtilerin en az 6 aydır var olması gerekmektedir (1, 3).

DDS patofizyolojisinde, sık ve fazla miktarda kullanılan DRT'nin beynin doğal ödül yollarının bulunduğu mezolimbik sistemi aşırı uyarması ve bunun sonucunda ortaya çıkan duyarılılaşma suçlanmaktadır. Bu mekanizma bir yanı ile psikostimülan bağımlılığına

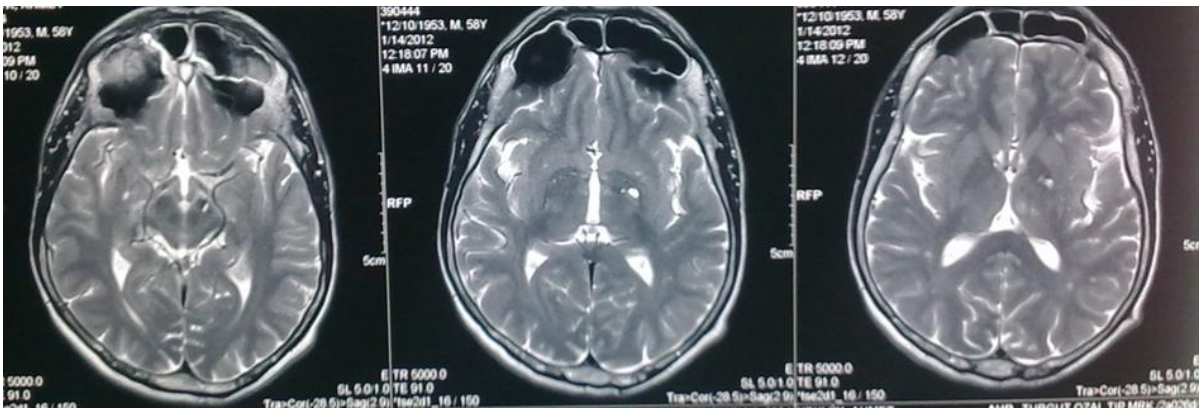
benzemektedir (3, 4). DDS, hastalığı erken yaşta başlayanlar, depresyonu olanlar, erkekler, alkol veya madde bağımlılığı olanlar, yüksek miktarlarda hızlı etki gösteren dopaminerjik ilaç kullananlar ile sanatsal ve yaratıcı mesleği olanlarda daha sık görülmektedir (5, 6). Ayrıca son zamanlarda PH'nın cerrahi tedavisi ve subtalamik nükleus veya globus pallidus internusa yönelik nörostimülasyon ameliyatları sonrasında DDS'nin ortaya çıktığı veya var olan DDS'nin düzeldiği bildirilmiştir (7, 8).

DDS Parkinson hastalarının çok az bir kısmında görülmekle beraber tedavisini üstlenen hekim, hasta ve hasta yakınları açısından ciddi tıbbi, sosyal ve yasal sonuçlara yol açabilmektedir. Bu yazıda pallidotomi sonrası dopamin disregülasyon sendromu gelişen bir olgumuzu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Marangozluk yapan erkek hastanın şikayetleri 2000 yılında 47 yaşında iken sağ elinde titreme ile başlamış ve PH tanısı almış. Hastaya dopamin agonisti ve levodopa ile benserazid tedavisi başlanmış. 2003 yılında hastanın tüm vücudunda yaygın tepe doz diskinezileri başlamış. 2005 yılında levodopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonuna geçilmiş. Şikayetlerinin progresif olarak artması nedeniyle ilaç dozu günde 8 kere 150 mg'a kadar artırılmış. Tremor şikayeti düzelmediği için hastaya Eylül 2006'da sol pallidotomi yapılmış (Şekil I, II). Operasyon sonrası motor semptomları belirgin azalan hastanın ilaç dozunun günde 4 kere 50 mg'a düşürülmesi önerilmiş. Fakat ilaçların kendisine yetmediğini ifade eden hasta ilaç dozunu artırmaya başlamış. İlaçları yetmeyince de farklı doktorlardan elde ettiği ilaç raporlarıyla daha fazla ilaç temini yoluna giden hastada ilaç kullanımı ile ilişkili istemsiz hareketler ortaya çıkmış. İlaç dozlarının azaltılmasına şiddetle karşı çıkan hastada operasyondan 3 ay sonra kendisinden kötü bir koku yayıldığı ve bu koku nedeniyle kimsenin yanına yaklaşmadığı şeklinde koku halüsinasyonları ve kıskançlık sanrıları başlaması üzerine hastanemiz psikiyatri servisine sanrısız bozukluk tanısı ile yatırılmış. 7 seans Elektrokonvulziv tedavi (EKT) uygulanan ve aripiprazol 15 mg başlanan hastanın ajitasyonunda ve sanrılarında belirgin azalma olmuş. Hastanın DRT tedavisi de dozları azaltılarak yeniden düzenlenmiş. Hastalığına iç görüsü gelişmeyen ve fazla miktarda ilaç aldığını inkar eden hasta taburculuk sonrası titreme şikayetini artırdığı gerekçesi ile antipsikotik tedaviyi düzensiz kullanmış. Mart 2010'da sanrılarının alevlenmesi ve konuşmama, sürekli yalnız kalmak isteme, yemek

yememe, suicidal girişim gibi depresif semptomları nedeniyle tekrar psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmüş. 7 seans EKT yapılmış, aripiprazol 15 mg/g yeniden başlanmış ve sertralin 50 mg/g eklenmiş, sanrıları belirgin derecede azalan ve depresif semptomları kalmayan hasta levodopa tedavisi de düzenlenerek taburcu edilmiş. Ara dönemlerde ilaç arama davranışları devam eden hasta antipsikotik tedaviyi bıraktığı zaman sanrısında alevlenme oluyormuş. Mayıs 2011'de antipsikotik tedaviyi kesen ve önerilenden daha fazla (günde 7 kere 150 mg) levodopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonunu kullanırken sanrıları çok şiddetlenen hasta yeniden psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmüş. Olanzapin 20 mg/gün, okskarbazepin 600 mg/gün ve ketiapin 100 mg/gün ile psikoza yatışan hasta taburcu edilmiş. Taburculuğundan 20 gün sonra diskinezileri ve rijidite, bradikinezi gibi Parkinsonian bulguları çok şiddetlenen ve paranoid sanrıları artan hasta nöroloji servisinde yatırılarak tedavisi düzenlenmiş. Levodopa+karbidopa+entakapon kombinasyonu azaltılarak kesilmiş, uzun salınımlı Ropinirol ve levodopa ve benserazid HBS tedavisi başlanmış. Yan etkileri nedeniyle Ropinirol tedavisi sonlandırılmış. Levodopa ve benserazid HBS günde 5 kere 125 mg ile Parkinson belirtileri belirgin azalmış, olanzapin 5 mg/gün, okskarbazepin 600 mg/gün ile psikotik bulguları kontrol altına alınmış. Fakat taburculuktan bir hafta sonraki kontrolünde Levodopa ve benserazid HBS tedavisini kestiği, levodopa, karbidopa ve entakapon kombinasyonundan aşırı miktarda kullandığı öğrenildi. Antipsikotik tedavisine devam ettiği için psikotik bulguları stabildi.



Şekil I: Sol globus pallidus(ok başı) ve ventral tegmental alana(ok işaretli) uzanan doku hasarına ait T2 sinyal artışı izlenmekte.



Şekil II: Sol globus pallidus(ok başı) ve ventral tegmental alana(ok işareti) uzanan doku hasarına ait T1 sinyal azalması izlenmekte.

TARTIŞMA

PH'da, hastalığının nörodejeneratif süreçleri, hastalığa gösterilen psikolojik reaksiyonlar ve tedavi yan etkileri sonucu davranışsal anormallikler ve bilişsel bozulmalar görülebilmektedir. Uzun dönem levodopa yada diğer dopaminergik ilaçları kullanan hastalarda, DDS olarak tanımlanan ve patolojik olarak yüksek doz levodopa kullanımının geliştiği tablo literatürde sık bir şekilde yer almaya başlamıştır (2, 5).

Madde bağımlılıklarında ilaç kullanımının nedeni zevk duygusu iken DDS'de DRT'nin etkisinin sonlanmasıyla ortaya çıkacak motor ve non-motor negatif etkileri yaşamamak için hastaların aşırı miktarda ve kompulsif tarzda dopaminergik ilaç kullanımı söz konusudur. Bu davranış bozukluğu ilk kez Giovanni ve arkadaşları tarafından 2000'de hedonistik homeostatik disregülasyon sendromu olarak tanımlanmış ancak yukarıda belirttiğimiz gerekçeyle tabloya DDS denilmesine karar verilmiştir. Aynı çalışmada DDS'nun tanı kriterleri, klinik özellikleri ve tedavi algoritması özetlenmiştir (1, 9). Parkinson hastalarında DDS prevalansı % 3-4 olarak bildirilmektedir. Ancak olgu bildirimlerinin yapıldığı merkezlerin 3. veya 4. basamak olması nedeniyle gerçek prevalansı yansıtmayabileceği, daha silik vakaların gözden kaçabileceği düşünülmektedir (1, 2).

Parkinson hastalığında substantia nigra pars kompaktadaki belirgin nöron kaybına rağmen, hemen komşu bölge olan ventral tegmental alanda (VTA) dopaminergik nöronlar kısmen korunmuştur. VTA'dan nükleus akumbense (ventral striatum) olan dopaminergik projeksiyonlar ve nükleus akumbensin nöronlarının oluşturduğu mezolimbik sistem, beynin

yiyecek, seks gibi doğal ödüllere verdiği yanıtları düzenleyen motivasyonel sistemlerin bir kısmını oluşturmaktadır. Parkinson hastalığında DRT kullanımı mezolimbik yolları anormal şekilde uyardığı için psikostimülan bağımlılığına benzer davranışsal ve psikiyatrik problemlere sonucu DDS'nun gelişmesine neden olmaktadır (1, 3, 4).

Hastaların birçoğu tedavisiz kalmanın olumsuz etkilerinden kaçınmak için fazla miktarda ilaç aldıklarını belirtirken aynı zamanda tedavinin hayat kalitelerini olumsuz etkilediğini de bildirmektedir. Fakat buna rağmen hastalar ilaç dozlarının azaltılmasına karşı çıkarlar, ilaç dozundaki progresif artışla beraber hipomaniden psikotik maniye dek uzanan tablolar gelişmektedir. Tüm bu sonuçlar sadece hastaları değil yakınlarını da ciddi etkilediği için tedaviyi daha da güçleştirmekte ve acil hale getirmektedir (1, 10).

Kompulsif DRT kullanımının sadece levodopa ile sınırlı olmadığı; dopamin agonistleri, akut kurtarma tedavisinde kullanılan oral çözünümlü levodopa preparatları veya subkütanöz apomorfin ile de gelişebileceği bilinmektedir (10). İlaçlar dışında subtalamik nükleus (STN) ve globus pallidus internus (GPI)'a yönelik derin beyin stimülasyonu (DBS)'nda DDS'ye yol açabileceği belirtilmektedir (7, 8).

DBS; STN, GPI, ve talamik yapılarıdaki hiperaktif nükleusların çok yüksek frekanslı elektro stimülasyonla reversibil olarak devre dışı bırakılması esasına dayanan ve hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde kullanılan stereotaktik cerrahi yöntemdir. DBS özellikle uzun dönem levodopa tedavisinin ciddi

özürülülüğe yol açan komplikasyonlarını ortadan kaldırmak için yapılmaktadır. DBS ile tedavinin dopaminerjik ilaç dozlarında anlamlı azalma sağlansa da emosyonel ve davranışsal semptomları düzeltmede daha az etkili olduğu ve hatta bazı vakalarda kötüleşmeye neden olduğu yayınlarda bildirilmiştir ancak aralarındaki nedensel ilişki tam olarak açıklanamamıştır (7, 8, 11).

DDS geliştikten sonra tedavisi güç olduğu için her Parkinson hastasında risk faktörleri iyi ele alınmalıdır. Risk altında olan hastalarda DRT'nin minimum etkili dozları reçete edilmeli ve kısa süreli kurtarma tedavilerinden kaçınılmalı ve uzun etkili preparatlar tercih edilmelidir (3). Levodopa kötüye kullanımı fark edildiği andan itibaren sendromun güçlü tetikleyicilerinden olan aralıklı subkütanöz apomorfin tedavisinden uzak durulmalı, hipomanik veya psikotik ataklar hastanede takip edilmelidir. Bu vakalar DRT dozlarının azaltılması ve daha uzun etkili ajanlarla en iyi şekilde tedavi edilebilir (1, 10, 12).

Bizim olgumuzda ise DDS tablosu pallidotomi sonrası hızlı bir şekilde ortaya çıkmış ve semptomlar kontrol edilemez hale gelmiştir. Literatürde pallidotomi sonrası DDS'nin başladığı ya da kötüleştiği olgu bildirimleri yoktur. Bizim olgumuzun cinsiyeti, mesleği, hastalığının erken yaşta başlamış olması DDS risk faktörleri olarak düşünüldü. Postoperatif beyin MRI görüntülerinde pallidotomiye bağlı doku hasarının ventral tegmental alana kadar uzadığı saptandı. Ventral tegmental bölge hasarının ventral striatum ve amigdalyaya olan dopaminerjik uyarıda azalmaya yol açarak olgumuzda ödül arayışı davranışlarına yol açmış olabilir.

Son yıllarda giderek daha çok tanınan DDS tedavisinin güç olması, hasta ve aile bireyleri için ciddi ve olumsuz sonuçlar doğuruyor olması ve kötü prognozlu seyretmesi nedeniyle erken tanınması önemlidir. Risk faktörlerinin ve erken belirtilerinin bilinmesi doğabilecek olumsuz sonuçları önlemede faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(4):423-8.

2. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N et al. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(1):77-81.

3. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17(4):393-8.

4. Bonci A, Singh V. Dopamine dysregulation syndrome in parkinson's disease patients: from reward to penalty. *Annals of Neurol* 2006;59(5):733-4.

5. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009;23(2):157-70.

6. Schwingenschuh P, Katschnig P, Saurugg R, Ott E, Bhatia KP. Artistic profession: a potential risk factor for dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2010;25(4):493-6.

7. De la Casa-Fages B, Grandas F. Dopamine dysregulation syndrome and deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurol Res Int* 2011;2011:759895.

8. Lim SY, O'Sullivan SS, Kotschet K, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16(9):1148-52.

9. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006;59(5):852-8.

10. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2(10):595-604.

11. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(1):63-73.

12. Katzenschlager R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011;310(1-2):271-5.