

PİSA SENDROMU; BİR OLGU SUNUMU

PISA SYNDROME; A CASE REPORT

Dursun Hakan DELİBAŞ¹, Esin ERDOĞAN¹, Murat ACAR², Abdurrahman Şeref GÜLSEREN²

¹Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

ÖZET

Pisa sendromu (PS), ilk kez 1972 yılında Ekbom ve arkadaşları tarafından bildirilen, gövdede gelişen nadir bir geç distoni türüdür. PS gelişmesi sıklıkla uzamış antipsikotik tedavisiyle ilişkilidir, ancak diğer ilaçları kullanan hastalarda (kolinesteraz inhibitörleri, antiemetikler gibi), ilaç kullanmayan bireylerde (idyopatik PS) ve nörodejeneratif bozukluklarda da bildirilmiştir.

Bu yazıda, risperidon kullanımına bağlı olarak PS gelişen şizofreni tanılı bir olgu tartışılacaktır. PS özellikle D2 reseptörlerine etkin antipsikotiklerin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımında görülmektedir. PS gelişirse kullanılan antipsikotik tedavisi kesilmeli, ekstrapiramidal sistem yan etki profili düşük antipsikotiklere geçilmelidir.

PS'e sebep olabilecek diğer tıbbi durumlar dışlanmalıdır. Baklofen ve klozapin tedavi seçenekleri arasında düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: tardiv distoni, risperidon, baklofen, klozapin

ABSTRACT

Pisa syndrome (PS) is rare type of tardive truncal dystonia which were first reported by Ekbom et al in 1972. The development of PS is most commonly associated with prolonged treatment with antipsychotics; however, it has also been reported, although less frequently, in patients who are receiving other medications (such as cholinesterase inhibitors and antiemetics), in those not receiving medication (idiopathic PS) and in those with neurodegenerative disorders.

In this article, a case of a shizophrenia in which PS induced by the use of risperidone will be discussed. PS is seen particularly in long-term and high doses of administration of D2 reseptor sensitive antipsychotics. If PS is diagnosed antipsychotic treatment must be discontinued and switching to other antipsychotics which have low potential of extrapyramidal side effect profile is a better choice.

The other medical conditions which can cause PS should be excluded. Options of baclofen and clozapine treatment should also be considered.

Keywords: Tardive dystonia, risperidone, baclofen, clozapine

Yazının alınma tarihi: 06.02.2015, Kabul tarihi: 05.05.2015, Online basım:01.07.2015

Yazışma Adresi:

Dr Hakan Delibaş
İzmir Bozyaka EAH, Psikiyatri Kliniği, İzmir
Tel 0232 2505050

GİRİŞ

Pisa sendromu (PS); çoğunlukla uzun süre antipsikotik kullanımına bağlı gelişen, gövde kaslarında distoni, gövdenin laterale deviasyonu ve sagittal ekseninde hafif arkaya rotasyonu şeklinde tanımlanmaktadır (1). Hastanın şikayetleri özellikle hareket sırasında artar; oturma ve yatma sırasında değişmeyebilir veya azalır. İlk olarak 1972 yılında Ekbon ve arkadaşları tarafından uzun süre metilperone ve/veya haloperidol kullanımı olan üç yaşlı kadın hastada tanımlanmıştır (2).

Literatüre bakıldığında PS sadece klasik antipsikotikler değil aynı zamanda klozapin (3), olanzapin (4), aripiprazol (5), sertindol (6), ketiapin (7), risperidon (8), paliperidon (9) gibi atipik antipsikotikler, kolinestraz inhibitörleri (10), antidepresanlar (11,12), antiemetikler (13) ile de gelişebilmektedir. Ayrıca sadece ilaçlarla olmayıp parkinson (14), demans (15) gibi nörodejeneratif hastalıklarda, subdural hematoma (16) ve idiyopatik (1) olarak da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.

Almanya ve Japonya'da yapılan iki çalışmada, antipsikotik kullanan hastalarda Pisa sendromu gelişiminde önemli risk etkenleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, organik beyin hasarı, önceden tipik antipsikotik kullanımı ve kombine antipsikotik tedaviler bildirilmiştir (1,17).

Bu olgu sunumunu; PS sendromunun nadir olması ve hastada PS için tanımlanan risk faktörlerinin bulunmamasına rağmen görülmesi nedeniyle paylaşıyoruz. Ayrıca literatür incelendiğinde PS ile ilgili Türkiye'den bildirilen vakaya rastlamamız bu olgunun tartışılmasını değerli kılmaktadır. Bu olgu özelinde PS gelişimi ve tedavisine yönelik yaklaşımların özetlenmesi amaçlanmıştır.

OLGU

M.Ç. Otuz dört yaşında erkek hasta, boyun ve belde ağrı, desteksiz ayakta durmakta zorluk ve yürüme güçlüğü şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. İlk kez 15 yıl önce şizofreni tanısı aldığı, birçok antipsikotik tedavi denendiği ancak en çok risperidon tedavisinden fayda gördüğü öğrenildi. Bel ve boyunda belirgin olan şikayetleri, risperidon dozu hızlıca 8mg/g dozuna yükseltildikten bir süre sonra ortaya çıkmıştı. Doktorların risperidon dozunu azaltmasıyla ile hastanın psikotik bulguları alevleniyordu. Hasta ayırıcı tanı-tedavi için psikiyatri kliniğine yatırıldı. Kendisinden bilgilendirilmiş gönüllü onam belgesi alındı.

Özgeçmiş değerlendirildiğinde, doğumdan sonra mental motor gelişimi olağandı. İlkokulu bitiremeyen hasta, düzenli olarak herhangi bir işte çalışmamıştı. Bilinen tıbbi bir hastalığı yoktu. Soygeçmişinde, kardeşlerinden birinde ve amcasında şizofreni tanısı vardı. Amisülpirid, nörodol ve biperiden kullanan kız kardeşte bir dönem makroglossi şikayeti gelişmişti. Fizik muayenesinde; servikal kas gruplarında ve lomber bölgede artmış kas tonusu, antevort fleksiyon ve sola deviasyon saptandı. Atipik postürü yürüyünce belirginleşiyor, oturma ve yatağa uzanınca kayboluyordu. Her iki üst

ekstremitesinde minimal dişli çark rijiditesi saptandı. Ruhsal durum muayenesinde, özbakımı azalmıştı. Kısıtlı duygulanım gözlemlendi, ötimik duygudurum tanımlandı. Çağrışımları zorlamalı, fakat amacına uygundu. Konuşma miktarı ve içeriği fakirleşmişti. Belleği olağandı. Sanrı, varsanı tanımlanmadı. Soyut düşünme yetisi bozulmuştu. Hastalığı hakkında iç görüşü kısmen vardı.

Klinik takibinde kademeli olarak risperidon azaltılarak, klozapin 500mg/g dozuna kadar çıkarıldı. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EPBDÖ) ile distonik şikayetlerinin takibi haftalık olarak yapıldı. Ayrıca tanı açısından, nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, intaniye kliniklerinden konsültasyonlar istendi. Kranial, servikal, torakal ve lomber manyetik rezonans görüntülemelerinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. EEG, EMG testleri normal sınırlardaydı. Tüberküloz, VDRL, CRP ve diğer viral testlerinde enfeksiyon düşündürcek sonuçlara rastlanmadı. Vaskülit açısından bakılan ANA, RF, anti-CCP ve CRP sonuçları normal olarak geldi. Ayrıca serum seruloplazmin ve bakır düzeyleri de normaldi.

İzlemede nöroloji bölümünün önerisiyle tedaviye Baklofen 20 mg/gün eklendi. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon bölümüne danışılan hastaya postür egzersizleri önerildi. 51 günlük yatış sürecinden sonra, yatışında EPBDÖ puanı 6 (çok ağır) iken, taburculukta 4 (orta şiddetli) olarak değerlendirildi. Rezidüel şizofrenik bulguları arasında özellikle sosyal izolasyon açısından iyileşme saptanan hasta; fiziksel tıp ve rehabilitasyon, psikiyatri ve nöroloji bölüm kontrolleri önerilerek 500 mg/gün klozapin ve 20 mg/gün baklofen tedavisi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hastanın antevort fleksiyon şikayeti klasik PS tanımına uymasa da, sırt kaslarında gelişen distoni, postürünün laterale deviasyonu, uzun süredir antipsikotik kullanması ve ayrıca tanıda herhangi tıbbi durumun bulunmamasından ötürü PS spektrumu içinde incelemenin uygun olacağını düşündük. Antipsikotik kaynaklı ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkilerinin farmakogenetiğine yönelik çalışmalar, yan etki gelişen bireylerde çeşitli sitokrom enzimlerinde, CYP2D6(*10 aleli), CYP1A2(*1F aleli) ve dopamin reseptör genlerinde, polimorfizmler olduğunu saptamıştır (18). Bu bilgiler ışığında EPS yan etki gelişiminde genetik bir yatkınlık bulunduğu düşünülebilir. Hastamızın kız kardeşinde de antipsikotik kullanımına sekonder distonik yan etkilerin (makroglossi) tanımlanması, bu önermeyi destekler niteliktedir.

Pisa sendromuna yönelik tedavi önerileri, tardif distoniye benzemektedir. İlk atılacak adım, kullanılan antipsikotik kademeli olarak kesilmesi, daha az EPS yan etki profiline sahip diğer bir ikinci kuşak antipsikotik geçilmesidir (19). Hastamızda da kademeli olarak risperidon tedavisi kesildi. Klozapin ile PS olgu bildirimini olmasına rağmen; antipsikotikler içinde daha düşük EPS yan etki profiline sahip olması (20),

hastanın EPS yan etki profili düşük diğer antipsikotiklerle pozitif belirtilerinde artış yaşaması, nedeniyle uygun antipsikotikğin klozapin olacağı düşünüldü. Klozapin kademeli olarak 500 mg/gün dozuna çıkıldı, pozitif semptomları alevlenmedi, distonisinde artış saptanmadı ve negatif semptomlarında da bir miktar iyileşme saptandı. Önceki basamakların beklenen etkiyi göstermediği durumlarda uygun tedavi yaklaşımları; botulinum toksini uygulanması, tetrabenazin, E vitamini, baklofen veya benzodiazepin gibi ilaçların tedaviye eklenmesidir. Pek çok vakada, triheksifenidil, benztropin gibi antikolinergik ajanların PS'da iyileşme sağlayamadıkları gösterilmiştir (1). Hastamız uzun süre aldığı 6 mg/gün biperiden tedavisinden fayda görmemiştir. M.Ç. gibi jeneralize tutulumu (lomber paravertebral ve servikal) mevcut olan vakalarda botulinum uygulaması yapılamamaktadır. Hastanın tedavi sine Baklofen 20 mg/gün eklenmiş, izlemi sırasında tedaviden kısmen yanıt görmüş, EPBDÖ geç distoni skoru 6'dan 4'e gerilemiştir. Bu iyileşmede klozapinin düşük EPS risk profili kadar, baklofenin olumlu etkilerinin de payı bulunmaktadır.

SONUÇ

Antipsikotik ilaçlar, özellikle de D2 reseptörüne yüksek affinite gösterenler, PS gibi ekstrapiramidyal yan etki profili açısından risk taşımaktadır. Bu ilaçlara başlarken, doz artırırken veya azaltırken dikkatli olunmalıdır. Distoni gibi EPS şikayetleri gelişen hastalarda kullanılan anti psikotik dozu kademeli olarak azaltılarak kesilmeli, daha düşük yan etki profiline sahip antipsikotikler tercih edilmelidir. Gerekirse tedaviye yardımcı kas gevşetici ajanlar kullanılmalı, hasta multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Suzuki T, Matsuzaka H. Drug-Induced Pisa Syndrome (Pleurothotonus). CNS Drugs 2002; 16(3): 165-4.
- 2) Ekblom LK, Lindholm H. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. Z Neurol 1972; 202: 94-3.
- 3) Kurtz G, Kapfhammer HP, Peuker B. Pisa syndrome in clozapine therapy. Nervenarzt 1993; 64(11): 742-6.
- 4) Arora M, Prahara SK, Sarkar S. Clozapine effective in olanzapine-induced Pisa syndrome. Ann. Pharmacother 2006; 40(12): 2273-5.
- 5) Duggal HS, Sivamony S, Umapathy S. Pisa Syndrome and Atypical Antipsychotics (1). Am J Psychiat 2004; 161(2): 373.
- 6) Padberg F, Stübner S, Buch K, Hegerl U, Hampel H. Pisa syndrome during treatment with sertindole. Br. J. Psychiatry 1998; 173: 351-2.
- 7) Walder A, Greil W, Baumann P. Drug-induced Pisa syndrome under quetiapine. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2009; 33(7): 1286-7.

8) Miodownik C, Lerner V, Witztum E. Pisa syndrome and laryngeal dystonia induced by novel antipsychotics. Isr. J. Psychiatry Relat. 2011; 48(3):195-0.

9) Teng PR, Lai TJ. Paliperidone-related Pisa syndrome. J. Clin. Psychopharmacol 2013; 33(1):129-31.

10) Kwak YT, Han IW, Baik J, Koo MS. Relation between cholinesterase inhibitor and Pisa syndrome. Lancet 2000; 355:2222.

11) Suzuki T, Kurita H, Hori T, Sasaki M, Baba A, Shiraishi H, et al. The Pisa syndrome (pleurothotonus) during antidepressant therapy. Biol. Psychiatry 1997; 41(2):234-6.

12) Guerrero AM, Llamas S, Murcia FJ, Ruiz J. Acute Pisa syndrome after administration of a single dose of mirtazapine. Clin. Neuropharmacol 2013; 36(4):133-4.

13) Fichtner CG, Pechter BM, Jobe TH. Pisa syndrome mistaken for conversion in an adolescent. Br. J. Psychiatry 1992; 161(6):849-52.

14) Gambarin M, Antonini A, Moretto G, Bovi P, Romito S, Fiaschi A, et al. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease: case report. Mov. Disord 2006; 21(2):270-3.

15) Patel S, Tariot PN, Hamill RW. Pisa Syndrome Without Neuroleptic Exposure in a Patient With Dementia of the Alzheimer Type. J. Geriatr. Psychiatry Neurol 1991; 4(1):48-51.

16) Marchione P, Spallone A, Valente M, C. Giannone, F. De Angelis, and G. Meco, et al. Reversible Pisa syndrome associated to subdural haematoma: case-report. BMC Neurol 2014; 14:149.

17) Stübner S, Padberg F, Grohmann R, Hampel H, Hollweg M, Hippus H, et al. Pisa syndrome (pleurothotonus): report of a multicenter drug safety surveillance project. J. Clin. Psychiatry 2000; 61(8):569-74.

18) Güzey C, Scordo MG, Spina E, Landsem VM, Spigset O. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. Eur. J. Clin. Pharmacol 2007; 63(3):233-41.

19) Meram CS, Özgüven HD. Antipsikotik İlaçların Yan Etkileri. In: Saygur H, Alptekin K, Atbaşoğlu C, Herken H, editors. Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar. 1st ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği; 2007: p. 395-99.

20) Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr. Res 2010; 123:255-33.