

# Tedaviye Dirençli Gilles de la Tourette Sendromunda Amisülpirid Kullanımı: Bir Olgu Sunumu

M. Alpay Ateş\*, Ayhan Algül\*, Ümit Başar Semiz\*, Cengiz Güneş\*\*, Mesut Çetin\*\*\*

\* Yrd. Doç. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi.

\*\* Uzm. Dr. Diyarbakır Asker Hastanesi Psikiyatri Servisi.

\*\*\* Prof. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi.

Tel: +092165422020

GSM: +905325774657

E-Adres: aates1971@yahoo.com

## ÖZET

Gilles de la Tourette sendromu (TS) hem genetik, hem de çevresel faktörlerin beyin gelişimi ve işlevini etkileyerek karmaşık bir nöropsikiyatrik bozukluğa yol açtığı nâdir tıbbî durumlardan birisidir. Genellikle saf antidopaminerjik aktiviteye sâhip olan antipsikotiklerle tedavi edilmesi önerilmektedir. Amisülpirid en saf antidopaminerjik etkili atipik antipsikotiktir ve konvansiyonel antipsikotiklere oranla yan etki riskinin daha az olması belirgin avantaj sağlamaktadır. Bu sebeple TS'nun tedavisinde ideâl bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Bu olgu sunumunda da amisülpirid ile tedavi edilen bir TS olgusu tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Gilles de la Tourette sendromu, amisülpirid, tedavi

## ABSTRACT

### Amisulpiride Usage In Treatment-Resistant Tourette's Syndrome: A Case Report.

Gilles de la Tourette's syndrome (TS) is a rare clinical situation in which both genetic and environmental factors cause a complex neuropsychiatric disorder by affecting the brain development and functions. It is generally advised to treat TS with antipsychotic drugs that have pure antidopaminergic activity. Amisulpiride has the highest selectivity of antidopaminergic effect and causes less side effects compared to the conventional antipsychotic drugs. Thus, it is thought to be an ideal alternative of TS treatment. In this case report, we will discuss a TS case treated with amisulpiride.

**Keywords:** Gilles de la Tourette's syndrome, amisulpride, treatment

## GİRİŞ

Tourette sendromu (TS) ilk kez 1885'te tanımlanmış, etiolojisi tam olarak bilinmeyen karmaşık bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Tipik olarak hastalık çocukluk çağında başlar. Sendromun patogenezinde genetik, nörobiyolojik, nörokimyasal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, temelde bir bazal gangliyon disfonksiyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Merkezî dopamin metabolizmasındaki bir bozukluğun hastalığın ortaya çıkışı ve klinik görünümü ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. TS kliniği dalgalı bir seyir gösteren çoklu motor tikler ve bir veya daha fazla vokal tikle karakterizedir. Tikler genel olarak hızlı, kısa süreli istemsiz motor hareketler, ses çıkarmalar veya duyumlar olarak tanımlanırlar. Hastalığın yaygınlığı yaklaşık on binde beş olup, erkeklerde kızlara oranla üç dört kat fazla görülmektedir (Robertson ve Stern 1998, Freeman ve ark. 2000).

Eskiden hâkim olan, bu sendromun seyrek görülen garip bir hastalık olduğu görüşü artık geçerliliğini kaybetmiştir. Bununla birlikte TS'nu çevreleyen kavramlar ve hastalık hakkındaki bilgilerimiz de giderek karmaşık hâle gelmektedir. TS'nun klinik görünüm ve psikopatoloji açısından heterojen bir yapı sergilediği düşünülmektedir. Bu hastalıkla ilgili araştırmalarda hastaların yaklaşık yarısında EEG anormalliğinin bulunması, dopamin agonistlerinin tikleri daha da kötüleştirilmesi ve antidopaminerjik ajanlarla tiklerin düzelmesi gibi nörobiyolojik kanıtlar bulunmuştur (Fountoulakis ve ark. 2003).

TS genellikle antipsikotiklerle tedavi edilmektedir. Antipsikotiklerin bu hastalarda etkili olabilmeleri için, saf antidopaminerjik aktiviteye sâhip olmaları gerektiği ileri sürülmektedir. Amisülpirid'in, en saf antidopami-

nerjik etkili atipik antipsikotik olarak TS'nun tedavisinde ideâl bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (Fountoulakis ve ark. 2003). Bu olgu sunumunda da amisülpirid ile tedavi edilen bir TS olgusu literatür ışığında tartışılacaktır.

## OLGU

Yirmi dört yaşında bekâr erkek olan A istemsiz olarak el, kol ve bacak hareketleri yapma ve sesler çıkarma ve bu durumun neden olduğu sosyal ilişkilerini devam ettirememesi ve evden dışarı çıkamama şikâyetleriyle başvurdu. Muayenede boyunda, omuzlarda ve kollarda sıçrayıcı hareketler ile dudaklarda, parmaklarda ve ayaklarda ani, kısa, tekrarlayıcı, düzensiz hareketler tespit edildi. Bunlara spontane, patlar tarzda, istemsiz hırıltı veya öksürük şeklinde ve bazen koprolali tarzında vokal tikler eşlik etmekteydi. Hem motor hem de vokal tik frekansının oldukça yüksek olması (her ikisi de yaklaşık 15/dk) dikkat çekiciydi. İki yaşından beri mevcut olan bu belirtiler, hastanın konuşmaya başlamasıyla birlikte vokal tikler olarak ortaya çıkmıştı. Hareket tikleri ise zaman içinde gelişmiş, hâttâ cinsel organına dokunma ve insanlara rahatsızlık verici cinsel içerikli el-kol hareketleri yapma şeklini almıştı. Belirtiler hasta yalnızken de olmasına rağmen, topluluk içinde ve stresli durumlarda şiddetlenmekte, uyku esnasında kaybolmaktaydı. Tikleri sebebiyle çevreden gelen tepkiler yüzünden ilkokuldan sonra öğrenimine devam edememişti. Başladığı işlerde ise sürekli alay konusu olmuş, yanlış anlaşılma sonucu şiddete mâruz kalmış ve bu nedenle işi bırakmak zorunda kalmıştı.

Hasta, perinatal veya neonatal herhangi bir komplikasyon olmaksızın ikiz gebelik sonucu miadında spontan vajinal doğumla dünyaya gelmişti. Olgunun kız olan çift yumurta ikizinden daha düşük doğum ağırlığına sâhip olduğu öğrenildi. Gelişim öyküsü normâldi. Titiz ve çekingen bir kişilik yapısı tanınılıyordu. İki kardeşinde hiçbir sağlık problemi bulunmamaktaydı. Ailede mental hastalık, epilepsi, alkolizm veya hareket bozukluğu öyküsü yoktu. Ayrıntılı fiziksel muayenesinde istemsiz hareketler dışında bir anormâllik tespit edilmedi. Yapılan rutin laboratuvar incelemeleri, beyin MRG ve EEG tetkikleri normâl sınırlar içerisindeydi.

Çocukluk döneminden beri çeşitli üniversite ve devlet hastanelerinde takip ve tedavisi yapılmış, uzun süre haloperidol kullanmış, ancak tedaviden belirgin bir fayda görmemişti. Son olarak bir yıl süreyle risperidon 4 mg/gün, ardından iki ay boyunca pimozid 4mg/gün ve arada kısa süreli klonidin kullanmış, bu tedavilerden de yüz güldürücü bir sonuç elde edememişti. Tıbbi öyküsünde TS dışında bir ek tanıya rastlanmadı.

## KLİNİK İZLEM

Hasta kliniğe yatırılarak amisülpirid tedavisi plânlandı. Hasta ve âilesine çalışma yöntemi ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onamları alındı. Tedavi öncesi uygulanan Tik Belirtileri Öz-Bildirim (Tic Symptom Self-Report= TSSR) Ölçeğinde toplam motor tik skoru 15, vokal tik skoru 6 olarak tesbit edildi. İlâç dozu 200 mg/gün olarak başlanıp, alınan cevaba göre üç günde bir 200 mg arttırılacak şekilde titre edildi. Bu şekilde takip edilen hastada optimal cevap 800 mg/gün dozunda elde edildi ve tedavi başlangıcından 3 hafta sonra verilen TSSR ölçeğinde motor tik skoru 4 (%74 azalma), vokal tik skoru 1 (%84 azalma) olarak kaydedildi. Tik frekansı da dakikada 1'in altına düşerek %94 oranında bir gerileme gösterdi. Hasta hayatının hiçbir döneminde hastalığının bu kadar iyileşmediğini ifade etti. Tedavi süresince herhangi bir ekstrapiramidal belirti veya belirgin başka bir yan etki gözlenmedi. Üçüncü hafta sonunda taburcu edilen hastanın iki ay sonra yapılan kontrolünde belirtilerin hâlen remisyonunda olduğu tesbit edildi.

## TARTIŞMA

TS, hem genetik, hem de çevresel faktörlerin beyin gelişimi ve işlevini etkileyerek karmaşık bir nöropsikiyatrik bozukluğa yol açtığı nâdir tıbbî durumlardan birisidir. TS'nun erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmesi, testesteron gibi seks hormonlarının hastalığın ortaya çıkışında muhtemelen önemli bir rol oynadığını telkin etmektedir (Robertson 1989, Shapiro ve Shapiro E 1982, Burd ve ark. 1986). Yapılan ikiz çalışmaları, düşük doğum ağırlığına sâhip olan ikizlerde TS'na yakalanma riskinin ve hastalık şiddetinin kardeşlerine oranla daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (Hyde ve ark. 1992, Leckman ve ark.1987). Bizim hastamız da ikiz gebelik sonucu dünyaya gelmiş, kız olan kardeşinden daha düşük doğum ağırlığına sâhip bir erkek olmaıyla belirtilen risk faktörlerini taşımaktadır.

Antipsikotiklerin çoğu, nigrostriatal yolaktaki hem D1 hem de D2 reseptörlerini bloke etmektedirler. Buna karşılık seçici D2 reseptör antagonisti olan benzamid grubu antipsikotikler, tüm dünyada tik bozukluklarının tedavisinde her geçen gün daha popüler hâle gelmekte, EPS ve geç diskinezi riskinin düşük olması nedeniyle tercih edilmektedirler. TS tedavisinde bu guruptan üzerinde en çok çalışılan benzamid sülpirid'tir. Amisülpirid de aynı guruptan D2 ve D3 reseptörlerini de güçlü ve spesifik bir şekilde antagonize eden bir ajandır. Sülpirid'e benzer bir yapı sergileyen amisülpirid, düşük dozlarda (300 mg/gün veya daha az) seçici olarak presinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederek prefrontal kortekste dopamin transmisyonunda artışa neden olmaktadır. Da-

ha yüksek dozlarda ise postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke etmektedir. Striatal bölgelerden daha çok limbik bölgeler için seçicilik gösterir. Bu da klinik olarak daha az EPS oluşması anlamına gelmektedir (Leysen ve ark. 1998). Bununla birlikte yetişkinlerde pimozid, risperidon ve sülpriid'in tiapriid'e göre daha etkili olduğu bilinmesine karşın günümüzde içinde amisülpriid'in de olduğu yeni atipik nöroleptiklerin eski benzamid tiapriid'e ve sülpriid'e göre TS'da daha etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir (Müller-Vahl 2007). Ancak amisülpriid'in TS'daki etkililiği ile ilgili literatürde olgu bildirimlerine rastlanılmaktadır (Fountoulakis ve ark. 2003, Trillet ve ark. 1990, Fountoulakis ve ark. 2004).

Bizim hastamızda, amisülpriid tedavisinin ilk haftasından itibaren TSSR skorlarında düzenli bir azalma ile ortaya konan, kararlı bir düzelme gözlenmiştir. Hastanın taburcu edilmesini müteakip kısa bir süre ilâç dozunun azaltılması, belirtilerin geri dönmesine yol açmış, doz artırılınca tekrar remisyon sağlanmıştır. Bu durum, iyileşmenin doza bağlı bir fenomen olduğunu düşündürmektedir. Dirençli olgularda düşük dozlarla cevap alınamaması durumunda cevap alınana kadar hastanın tolere edebildiği ölçüde ilâç dozunun artırılması gerekmektedir. Amisülpriid'in konvansiyonel antipsikotiklerle oranla yan etki riskinin daha az olması belirgin avantaj sağlamaktadır. Hastamızda da tedavi seyrini olumsuz etkileyebilecek herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

## SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada amisülpriid tedavisinden fayda gören bir TS olgusu tartışılmıştır. İleride Gilles de la Tourette hastalarından oluşan olgu serilerinde amisülpriid ile yapılacak olan çift kör etkililik çalışmalarının değerli sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Burd L, Kerbesian J, Wikenheiser M, Fisher W (1986) Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota adults. *Am J Psychiatry*; 143: 787-788.
- Fountoulakis KN, Lacovides A, Kaprinis GS (2004) Successful treatment of Tourette's disorder with amisulpride, *Ann Pharmacother*; 3: 901.
- Fountoulakis KN, Lacovides A, Kaprinis GS (2003) Successful treatment with amisulpride of a woman with tourette's disorder: a case report. *Ann Gen Hosp Psychiatry*; 2(Suppl 1): 79.
- Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P (2000) An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*; 42: 436-447.
- Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR (1992) Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*; 42: 652-658.
- Leckman JF, Price RA, Walkup JT, Ort S, Pauls DL, Cohen DJ (1987) Nongenetic factors in Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*; 44: 100.
- Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, et al (1998) Receptor interactions of new antipsychotics: relation to pharmacodynamic and clinical effects. *Int J Psychiatry Clin Pract*; 2(Suppl.1): 3-17.
- Müller-Vahl KR (2007) The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette's syndrome. *Nervenarzt*; 78: 264, 266-8, 270-1.
- Robertson MM (1989) The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry*; 154: 147-169.
- Robertson MM, Stern JS (1998) Tic disorders: new developments in Tourette syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol*; 11: 373-80.
- Shapiro AK, Shapiro E (1982) Tourette syndrome: clinical aspects, treatment, and etiology. *Semin Neurol*; 2: 373-385.
- Trillet M, Moreau T, Dalery J, de Villard R, Aimard G (1990) Treatment of Gilles de la Tourette's disease with amisulpride. *Press Med*; 19: 175.