

Duchenne Musküler Distrofi ve Şizofreni Birlikteliği: Ender Rastlanan Bir Vak'a

Nedim Havle*, M. Cem İlnem**, Ferhan Yener***, Çağatay Karşıdağ****

* Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 7. Psikiyatri Kliniği. Psikiyatri Asistanı

** Doç. Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 7. Psikiyatri Kliniği. Psikiyatri Uzmanı

*** Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 7. Psikiyatri Kliniği. Psikiyatri Uzmanı

**** Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Psikiyatri Kliniği. Psikiyatri Uzmanı

Tel: +902125436565

Gsm: +905056405689

E-mail: nedimhavle@yahoo.com, nedimhavle@mynet.com

ÖZET

Duchenne musküler distrofi (DMD) 3500 canlı doğmuş erkek bebekten birinde görülen, X kromozomuna bağlı olarak resesif geçen ve ilerleyici kas yıkımının belirgin olduğu bir hastalıktır. Semptomlar genellikle 5 yaşından önce başlar ve çocuk yürümeye başladığında, aile tarafından fark edilir. Hastalık hızla ilerler ve 10 yaşına doğru hastayı önce tekerlekli sandalyeye sonra yatağa bağımlı hâle getirir. Hastaların yaklaşık %90'ı yirmi yaşından önce ölür.

DMD, X kromozomu ile geçen bir hastalık iken, şizofreni kalıtımı ile ilgili çalışmalarda da, diğer bazı kromozomlara oranla daha az da olsa, X kromozomu üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte DMD ve şizofreni genetiğinde ortak bazı noktalar olabilir. İnsan Genomu Projesi'ndeki ilerlemeler ile şizofreni ve DMD'nin genetik temelleri yavaş yavaş aydınlanacak ve yıkımla giden bu iki hastalığa spesifik tedavi yöntemleri bulmak için araştırmalar artacaktır.

Bu yazıda 21 yaşındaki, DMD ve şizofreninin birlikte görüldüğü bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: şizofreni, Duchenne musküler distrofi, X kromozomu

ABSTRACT

Concurrence of Duchenne Muscular Dystrophy and Schizophrenia: A Case of Rarity

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-chromosome linked recessively inherited disease. It is marked with progressive muscular weakness, seen 1 in 3500 live males. Onset of the symptoms is generally before age 5, and family realizes illness when the child starts to walk. Illness's progression is fast and through age 10 patients become dependent on wheelchair and in time on bed. Around 90% of patients die before age 20. Some studies on schizophrenia genetics emphasize the role of X chromosome. Nevertheless, it is possible that DMD and schizophrenia genetics may share some similarities. With the advances in Human Genome Project, genetic fundamentals of schizophrenia and DMD will elucidate, and researches on specific treatment strategies for these two degenerative disorders will increase. In this article, a 21 years old case with both DMD and schizophrenia is reported.

Keywords: schizophrenia, Duchenne muscular dystrophy, X chromosome

GİRİŞ

Duchenne musküler distrofi (DMD), X kromozomuna bağlı olarak resesif geçen, ilerleyici kas yıkımı ile seyreden ve ölümlü sonuçlanan bir hastalıktır. Hastalıklı distrofin genindeki mutasyon sorumludur ve bu gen Xp21 lokalizasyonunda bulunur (Hoffman ve ark. 1988).

Tanıda hastanın klinik özellikleri, artmış serum kreatinin kinaz düzeyi, tipik EMG ve kas biyopsisi bulguları çok önemlidir. Gen delesyonları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ancak %60-65 oranında saptanabilir. Yaklaşık %40 hastada gen duplikasyonu ve nokta mutasyonları

vardır ve bu ancak ileri teknik genetik yöntemlerle incelenebilir (İmirzalıoğlu ve ark. 2003).

Şizofreni etiyojisi araştırmalarında son yıllarda özellikle genetik araştırma imkânlarının artmasıyla birlikte, genetik epidemiyolojik çalışmalara hız verilmiştir. Literatürde şizofreni ve DMD birlikteliğinin görüldüğü sadece bir vak'a bulunmaktadır (Melo ve ark. 1993). DMD toplumda çok ender rastlanılan bir hastalıktır ve hastaların %90'ı yirmi yaşından önce ölmektedir (Emery 1987). Şizofreni ise DMD'ye göre çok daha sık görülen bir hastalıktır ve erkeklerde ortalama başlangıç yaşı 21.4'tür (Servis ve Lomax 2004). İki hastalığın birlikte görülmesi

bu yönüyle ilginçtir. Çünkü DMD'li hastaların çoğu şizofreninin erkeklerdeki ortalama başlangıç yaşına ulaşmadan ölmektedir.

VAK'A

FS, 21 yaşında, erkek, bekâr, ilkokul mezunu, âilesiyle birlikte yaşıyor.

Babası tarafından âcil psikiyatri birimine 10 günden beri anlamsız bir şekilde sürekli konuşma, sesler duyma ve hayâller görme şikâyetiyle getirilmişti. Psikotik süreç düşünülerek 2 mg/gün risperidon başlanıp, poliklinik kontrolü tavsiye edilmişti.

1 hafta sonra hastayla yapılan kontrol görüşmesinde, kendisiyle konuşan insan sesleri duyduğunu, televizyondan kendisine yönelik mesajlar geldiğini söyledi. Âilesiyle yapılan görüşmede de yaklaşık 1 ay önce şikâyetlerinin başladığı, önce içine kapandığı ve durgunlaştığı ve 15 gündür sanki birileriyleymiş gibi kendi kendine konuşmaya başladığı, küfürlü ve mantıksız şeyler söylediği öğrenildi. Annesi ayrıca son zamanlarda sürekli "kıyâmet kopacak", "çevre ve insanlar değişti", "karşı komşumuz öldü" gibi şeyler söylediğini ifade etti.

Hastaya 6 yaşındayken DMD tanısı konmuştu. 12 yaşına kadar kendine bakabilen yapabilen hasta bu dönemde tekerlekli sandalyeye bağımlı hâle gelmişti. Son 1 yıldır ise tamamen içine kapanık, insanlarla konuşmak istemeyen biri hâline gelmiş. Kişiler arası ilişkileri bozulmuş, sürekli küfrediyor ve bağırıyormuş. Daha önce zevk aldığı radyo dinleme ve bulmaca çözme gibi uğraşları azalmış. Son 1 ayda ise saldırganca davranışlar göstermeye ve "mesajlar aldığı" gerekçesiyle televizyon izlemeye başlamış.

Hastamızdan iki yaş büyük olan ağabeyinde de DMD hastalığı mevcut. Annenin belirttiğine göre, ağabey daha dışa dönük ve daha sosyal bir yapıya sâhipmiş.

Hastanın özgeçmişinde DMD dışında bir özellik yoktu. Alkol, sigara ve psikoaktif madde kötüye kullanımı mevcut değildi.

Hastanın psikiyatrik muayenesinde bilinci açık, koopere, yönelimi yerindeydi. Yaşında gösteren, tekerlekli sandalyede oturan, paraplejik bir erkek hastaydı. Duygulanımı uygunsuzdu. Sorulara bâzen teğetsel yanıtlar veriyordu. Referans hezeyanları ["televizyondan mesajlar alıyorum"], derealizasyon ["insanlar ve çevre değişti"], işitme hallüsinasyonları ["benimle konuşan insan sesleri duyuyorum"] ve görme hallüsinasyonları ["beyaz nur görüyorum"] mevcuttu.

Hastanın fizik muayenesi parapleji hâricinde normaldi. Kan biyokimyası ve hemogram analizi, EKG, EEG, Kranial MRG ve arteriyel kan gazı incelemesi normal olarak saptandı. Ayrıca hastanın DNA distrofin genine

spesifik primerler kullanılarak PCR analizi yapılmış, taranabilen ekzonlarda (52, 60, 47, 4, 13, 50, 6, 44, 12, 8, 51, 3, 19, 17, 48, 45) herhangi bir delesyona rastlanmamıştı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda klinik olarak DMD tanısıyla takip edildiği için ileri teknik genetik araştırmalar yapılmamıştır.

Hasta poliklinikte yaklaşık olarak 1 ay günde 2 mg risperidon ile takip edildi. Birinci ayın bitiminde ve daha sonraki görüşmelerde referans hezeyanlarının ve işitme hallüsinasyonların azaldığı, saldırganca davranışlarında ise belirgin bir düzelme olduğu ifade edildi.

TARTIŞMA

Şizofreniye özgü risk taşıyan genin lokalizasyonu ile ilgili bazı araştırmalar mevcuttur. İlk Di George Sendromu olarak da bilinen hastalıkta kromozom 22q11 deki interstisyel delesyonlar vardır. Bu hastalarda artmış şizofreni riski bulunmaktadır (Murphy ve ark. 1999, Williams ve Owen 2004).

İkincisi güçlü bir t (1:11) dengeli resiprokal translokasyonudur. Burada bir İskoç aile incelenmiş ve şizofreni ile translokasyon saptanan kişilerde kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (Blackwood ve ark. 2001). Bu hastalıkta 1.kromozom DISC1 ve DISC2 genlerinde hasar vardır. Bu genler tarafından sentezlenen proteinlerin özellikle nöron duvar yapısına katılma ve nöronal göç gibi çok önemli görevleri olduğu için şizofrenide aday genler arasında ifade edilmektedirler (Miyoshi ve ark. 2003).

X kromozomu anormallikleri ile şizofreninin birlikteliğinin gösterildiği az sayıda çalışma vardır. Bunlar cinsiyet kromozomu anöploidileri (XXX, XXY, XYY), Frajil-X sendromu ve X'e bağlı kalıtsal nefrittir (Delisi ve Crow 1991). Ayrıca, literatürde Becker Musküler Distrofi'nin şizofrenik bozukluklarla birlikteliğinin gösterildiği bir vak'a sunumuna rastlanmıştır. (Zatz ve ark. 1991).

1998 yılında yapılan bir çalışmada X'e bağlı enfantil spazmda Xp11 lokalizasyondaki delesyonun şizofreni ile birlikteliği gösterilmiş (Paterson 1998) ve ayrıca, 2003 yılında 134 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da, Xp11-q13'teki anormalliklerin bazı şizofren hastalarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir (Demirhan ve Taştımır 2003).

Distrofin proteini beyinde postsinaptik bölgede bulunur. Burada postsinaptik reseptörler ve sinyal iletiminde rol oynar (Kim ve ark. 1995). DMD'li hastalarda beyin distrofin protein eksikliğinin mental retardasyonla sonuçlandığını gösteren çalışmalar vardır (Chamberlain ve ark. 1988).

SONUÇ

Bütün bu bulgular da göstermektedir ki, DMD ile birlikte beyindeki distrofin protein eksikliğinin psikotik

bozukluklara yol açıp açmayacağını belirlenmesi ancak dikkatin cinsiyet kromozomları üzerinde toplanması ve daha fazla genetik çalışma yapılmasıyla mümkündür.

KAYNAKLAR

- Blackwood DH ve ark. (2001) Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet*; 69: 428–433.
- Chamberlain JS, Pearlman JA, Muzny DM, et al (1988) Expression of the murine Duchenne muscular dystrophy gene in muscle and brain. *Science*; 239: 1416-1418.
- Delisi LE, Crow TJ (1991) Sex chromosome anomalies and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*; 2: 72-77.
- Demirhan O, Tastemir D (2003) Chromosome aberrations in a schizophrenia population. *Schizophr Res*; 65: 1-7.
- Emery AEH (1987) Duchenne Muscular Dystrophy. Oxford: Oxford University Press.
- Hoffman, EP, Fishbeck KH, Brown RH, et al (1998) Characterization of dystrophin in muscle biopsy specimens from patients with Duchenne's and Becker's muscular dystrophy. *New England J Med*; 318: 1363-1368.
- İmirzalıoğlu N, Soysal Y, Akın R ve ark. (2003) Musküler distrofi tanısı almış olgularda distrofin gen mutasyon analiz sonuçları ve klinik bulgular ile korelasyonu. *Gülhane Tıp Dergisi*; 45: 25–28.
- Kim TW, Wu K, Black IB (1995) Deficiency of brain synaptic dystrophin in human Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*; 38: 446-449.
- Melo M, Vieira AH, Passos-Bueno MR, et al (1993) Association of schizophrenia and Duchenne muscular dystrophy. *Br J Psychiatry*; 162: 711-712.
- Miyoshi K, et al (2003) Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Mol Psychiatry*; 8: 685–694.
- Murphy KC, Jones LA, Owen MJ (1999) High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*; 56: 940-945.
- Paterson AD (1998) X-chromosome workshop. *Psychiatr Genet*; 8: 121-126.
- Servis ME, Lomax JA (2004) Essentials of Clinical Psychiatry, 2nd Edition. Hales RE, Yudofsky SC, editors. 204-205.
- Williams NM, Owen MJ (2004) Genetic abnormalities of chromosome 22 and the development of psychosis. *Curr Psychiatry*; 6: 176–182.
- Zatz M, Melom S, Vallada HP, et al (1991) Association of schizophrenia and Becker muscular dystrophy (BMD): a susceptibility locus for schizophrenia at Xp21 or an effect of the dystrophin gene in the brain? *Am J Human Genetics*; 49: 364.