

Klomipraminin Neden Olduğu Akut Distoni: Bir Olgu Sunumu

Sema Baykara¹,
Muhammed Fatih Tabara¹,
Sevda Korkmaz¹, Murad Atmaca¹

*Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Elazığ - Türkiye*

ÖZ

Klomipraminin neden olduğu akut distoni: Bir olgu sunumu

ilaç kullanımıyla ortaya çıkan akut distoni, etiyolojisinde birçok ilacın olduğu ama en sık nöroleptiklerle ortaya çıkan bir hareket bozukluğudur. Antidepresan kullanımı ile ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkilerin oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, dopaminerjik fonksiyonların nigrostriatal yolakta inhibe edilmesi, dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik veya kolinerjik aktivite arasındaki dengenin bozulması, striatumda dopaminerjik fonksiyonların serotonin tarafından inhibisyonunun ekstrapiramidal yan etkilere yol açması ileri sürülen hipotezlerdendir. Literatürde klomipramin kullanımı sonrasında akut distoni gelişen vaka sayısı nadirdir. Biz 19 yaşındaki erkek hastamızda klomipramin kullanımının 5. gününde ortaya çıkan akut distoni gelişimi olgusunu sunarak klomipraminin nadir görülen bu yan etkisine dikkat çekmek ve literatüre katkıda bulunmak istedik.

Anahtar kelimeler: Antidepresan, distoni, klomipramin

ABSTRACT

Acute dystonia caused by clomipramine: a case report

Drug-induced acute dystonia is a movement disorder that occurs most often with neuroleptics, though there are many drugs in its etiology. The exact mechanism of antidepressant-associated extrapyramidal side effects (EPS) is not known. However, hypotheses including inhibition of dopaminergic function in the nigrostriatal pathway, impaired balance between dopaminergic, serotonergic, noradrenergic or cholinergic activity, and serotonergic inhibition of dopaminergic functions in the striatum leading to extrapyramidal side effects have been suggested. The number of cases with acute dystonia during clomipramine use is low. We wish to draw attention to this rare side effect of clomipramine and to contribute to the literature by presenting a case of acute dystonia on the 5th day of clomipramine treatment in a 19-year-old male patient.

Keywords: Antidepressants, dystonia, clomipramine



Bu makaleye atf yapmak için: Baykara S, Tabara MF, Korkmaz S, Atmaca M. Acute dystonia caused by clomipramine: a case report. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2018;31:396-399.
<https://doi.org/10.5350/DAJPN2018310408>

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Sema Baykara,
Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 23119, Elazığ, Türkiye

Telefon / Phone: +90-424-233-3555/2970

Elektronik posta adresi / E-mail address:
semabaykara@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
9 Mart 2017 / March 9, 2017

İlk düzeltme öneri tarihi /
Date of the first revision letter:
2 Nisan 2017 / April 2, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:
16 Nisan 2018 / April 18, 2018

GİRİŞ

Distoni, çoğu zaman dil, çene, gözler ve boyunda görülen akut tonik kas spazmı olarak tanımlanır, bazen bütün vücudu tutar. Ani şekilde başlar ve hastayı rahatsız edecek derecede ağrılıdır. Daha çok gençlerde görülür. Boyundaki kasılmalarda opistotonus ve tortikollis görünümü olabilir. Göz kaslarındaki kasılmalar ile gözler yana, yukarı doğru çekilebilir (oküler kriz). Dil büyüyerek dışarıya doğru uzanabilir, larin-gospazm, çene kasılması olabilir (1). Fiziopatolojik mekanizması tam açıklanmamış olmakla birlikte, bu tablodan ani ve aşırı dopamin reseptörü blokajı sonucu striatal dopaminerjik ve kolinerjik sistem arasında

oluşan dengesizlik sorumlu tutulmaktadır. İlaçla indüklenen distoni çoğu vakada dopamin aktivasyonunu bloke eden ilaçlardan, özellikle kaudat, putamen ve globus pallidusta dopamin (D2) reseptörlerini bloke eden ilaçlardan kaynaklanmaktadır (2,3). Distoniye neden olan diğer ilaçlar, bazal ganglionlarda serotonin ve dopamin veya dopamin ile asetilkolin arasındaki dengeyi değiştiren ilaçlardır (4-6). Klomipramin belirgin D2 antagonist özelliği ve güçlü serotonin geri alım inhibitörü olan bir tersiyer amin trisiklik antidepresandır. Klomipramin en önemli yan etkileri baş dönmesi, uyusukluk hali, baş ağrısı, sinirlilik, konstipasyon, iştah artışı, bulantı, ağız kuruluğu, terlemede artış ve kardiyak yan etkiler olarak bildirilmiştir. Diğer yan

etkileri arasında konvulsiyonlar ve konvulsiyona eğilimin artması sayılabilir (7). Yazımızda bu yan etkilerden farklı olarak, klomipraminle distoni gelişen bir hastadan bahsedilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

Ondokuz yaşında bekar, üniversite öğrencisi erkek hasta yaklaşık yedi ay önce nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, çarpıntı, sırtında ve kollarında ağrı şeklinde şikayetleri başlamış. Bu şikayetleriyle göğüs hastalıkları ve kardiyoloji polikliniklerine başvurmuş. Yapılan fizik muayene ve tetkikler sonucunda herhangi patolojik bulgu tespit edilmemiş. Şikayetleri ataklar şeklinde 15-20 günde bir oluyormuş. Yaklaşık dört ay önce bu şikayetlerine bayılma ve ekstremitelerinde uyuşma eklenince Nöroloji polikliniğine başvurmuş ancak nörolojik açıdan patolojik bulguya rastlanmamış. Şikayetleri gerilemeyen hasta bir ay önce psikiyatri polikliniğine başvurmuş. Anksiyete bozukluğu, konversiyon bozukluğu tanılarıyla hastaya sertralin 50mg ve alprazolam 0.5mg tedavisi verilmiş. Bir ay içerisinde şikayetlerinde gerileme olmayan hasta sıkıntı hissi, çarpıntı, nefes alıp vermede zorlanma, bayılma ve ellerinde ve ayaklarında uyuşma şikayetleriyle psikiyatri servisine yatırıldı. DSM 5'e göre hastaya konversiyon bozukluğu ve anksiyete bozukluğu tanıları konuldu (8). Hastaya klomipramin 50mg/gün ve alprazolam 1mg/gün tedavisi başlandı. Yatışının üçüncü gününde klomipramin dozu 75mg/güne çıkıldı. Ancak yatışının beşinci gününde hastanın boynunda kasılma ve kol ve bacaklarında içe doğru kasılma ve bükülmeler ortaya çıktı. Yatış sırasında normal değerlerde olan hemogram ve kan biyokimyası (Na, K, Ca, Mg, üre, kreatinin, vs.) acil şartlarda tekrar değerlendirildi ve patolojik bulguya rastlanılmadı. Olası bir organik hastalığın varlığını araştırmak amacıyla nöroloji konsültasyonu istendi. Nörolojik muayene sonucunda organik etyolojisi olan bir patoloji düşünülmeyp hastanın MR görüntüleme, serebral venografi ve telkinle EEG tetkikleri ile tekrar değerlendirilmesine karar verildi. Hastada ilaca bağlı akut distoni geliştiği düşünülerek klomipramin tedaviden çıkarıldı ve 5mg biperiden intramusküler olarak uygulandı. Bir saat içerisinde hastanın kasılma şikayetlerinde azalma görüldü. Yan etkileri Naranjo'nun (9) ilaç

yan etki olasılığı ölçeği (Adverse Drug Reaction Probability scale) ile değerlendirildi. Hasta bu ölçeğe göre toplam 8 puan aldı. İlaça bağlı olumsuz ilaç etkisinin başka faktörlerden ziyade ne derecede ilaca bağlı olduğu ihtimalini öngören Naranjo skalasına göre kuvvetle muhtemel bir ilişki olduğunu saptadık. Hastanın tedavisi essitalopram 10mg/gün tablet, Biperiden 4mg/gün tablet ve diazepam 10mg/gün tablet olarak planlandı. MR görüntüleme, serebral venografi ve telkinle EEG tetkikleri sonuçlarıyla birlikte nöroloji tarafından tekrar değerlendirilen hastada herhangi bir patolojik durum olmadığı, kasılmaların ilaç yan etkisine bağlı olabileceği bildirildi. Kasılma şikayetleri azalan hastada biperiden dozu 2mg/güne düşürüldü ve kasılma şikayetleri bir hafta içerisinde progresif olarak azalıp sona erdi. Genel şikayetlerinde de hızlı bir düzelme gözlemlenen hastada biperidenin tedricen kesilmesi planlanarak essitalopram 10mg/gün, biperiden 2mg/gün ve diazepam 5mg/gün tedavi planı ve bir hafta sonra kontrol muayenesi önerisiyle yatışının on ikinci gününde kendi isteğiyle taburcu edildi. Kontrol muayenesinde hastanın kasılma şikayetlerinin tamamen geçtiği gözlemlenerek tedavisi tekrar düzenlendi.

TARTIŞMA

Akut distoni birçok nedenle ortaya çıkabilir ama en sık ilaç kullanımına bağlı bir yan etki olarak görülmektedir. Literatürde akut distoni yaptığı bildirilen ilaç grupları nöroleptikler, antiemetikler, trisiklik antidepresan, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin antagonist ve geri alım inhibitörleri (SARI), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), antiepileptik ilaçlar (fenitoin, karbamazepin, diazepam) ve antimigren ilaçlar (sumatriptan) dır (4-6,10-13). Klasik antipsikotiklerle akut distoni gelişme riski %2.3 ile %60.0 arasında bildirilirken (14), atipik antipsikotiklerle %2.0 ile %3.0 arasında bulunmuştur (15). Antipsikotikler kadar olmasa da antidepresanların da distoniye yol açtıkları bilinmektedir. Bir dizi olgu sunumunda SSRI grubunun diğer antidepresanlara göre daha yüksek riskli olduğu bildirilmiştir (3,16). Paroksetin ve fluvoksamin gibi SSRI'lerin antipsikotiklerin kan düzeyini artırarak akut distoni gelişme

riskini artırabilecekleri bilinmektedir (17). Gill ve arkadaşları (3) sıklık antidepressanlarla ilişkili ekstrapiramidal yan etkilerin araştırıldığı makaleleri inceledikleri gözden geçirme yazılarında TCA kullanımı ile akatizi görülme oranının %26, distoni görülme oranının %17, reversibil diskinezi görülme oranının %52, ve nöroleptik malin sendrom görülme oranının %4 olduğunu belirtmişlerdir.

Trisiklik antidepressanlar (TCA) hem serotonin hem de noradrenalin gerialım pompalarını, ve daha az derecede dopamin gerialım pompalarını bloke ederler. Bazı trisiklik antidepressanlar serotonin gerialım pompalarının inhibisyonunda daha güçlüdürler (klomipramin gibi), diğerleri noradrenalin için serotonine olduğundan daha seçicidirler (desipramin, maprotilin, nortriptilin, protriptilin). Ama trisiklik antidepressanların çoğu hem serotonin hem de noradrenalin gerialımını bloke ederler (18). Eski tarihli kaynaklarda TCA'ların ekstrapiramidal yan etkilerinin sık görülmediği düşüncesi hakimken, son yıllarda yapılan çalışmalar ve olgu sunumlarında TCA kullanımı ile ekstrapiramidal yan etkilerin sık ortaya çıktığı ama yeterince tanınmadığı için tanı konulmadığı düşünülmektedir (5). Antidepressanlara bağlı ekstrapiramidal yan etkilerin anlatıldığı ilk olgu sunumları 1950'li yıllarda yapılmıştır. 1959 yılında, Foster and Lancaster (19) imipramin kullanımı sonucu ortaya çıkan kaba tremoru tarif eden birkaç olguyu anlatmışlardır. TCA'lara bağlı ekstrapiramidal yan etkilerin anlatıldığı makalelerin gözden geçirme yazısında bu yan etkilerin görülme sıklığının yüksek olmadığından bahsedilmiş, bu semptomların yaşla ilişkili olmayıp, daha çok doza bağlı ortaya çıktığı belirtilmiştir (3). 2002 yılında yapılmış olan bir çalışmada TCA kullanımı ile ortaya çıkan ekstrapiramidal yan etkilerin doza bağlı olduğu ve ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesiyle yan etkinin kaybolduğu gösterilmiş (5), bu yan etkilerin ileri yaş, kadın cinsiyet, sitokrom P2D6 (CYP2D6) inhibisyonu yapan ilaç kullanımı ve D2 reseptör polimorfizmi varlığı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (4). Görebildiğimiz kadarıyla literatürde klomipramin kullanımı (20) ve haloperidol ve klomipraminin birlikte kullanımı sırasında ortaya çıkan distoni (21) dışında klomipramin kullanımı sırasında ortaya çıkan olgu bildirim sayısı azdır.

Akut distonilerin %90'ı ilaç almından sonraki ilk üç

gün içinde ortaya çıkar (1). Olgumuzda da tariflenen ellerde ve ayaklarda istemsiz kasılıp bükülmeler ve boyunda kasılma şikayetleri klomipramin başlanmasından beş gün gibi kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştı. İlaçla indüklenen akut distoninin tedavisine erken başlanırsa genellikle erken cevap alınır (12,22). Hastamıza 5mg biperiden intramusküler olarak uygulandı. Bir saat içerisinde hastanın kasılma şikayetlerinde azalma görüldü antikolinergik ilaçların intramusküler enjeksiyonu semptomları birkaç dakika içinde düzeltir ve tekrarlayan enjeksiyonlara genellikle ihtiyaç yoktur. Antikolinergik ilaçlarla oral tedavi uygulaması ve 48 saat ile 7 gün arasında devam edilmesi semptomların tekrarlamasını önlemek açısından önemlidir (22). Bizim olgumuzda da tek doz intramusküler 5mg biperiden uygulamasından sonra başladığımız oral 4mg/gün biperiden tedavisiyle hastamızın kasılma şikayetlerinde bir hafta içerisinde progresif olarak azalma gözlemlendi ve biperiden dozu 2mg'a düşülerek bir hafta sonra kontrol muayenesi önerisiyle taburcu edildi.

Trisiklik antidepressanlar birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepressan grubu ilaçlardır. Bu ilaçların çok az rastlanan yan etkilerinden biri olan akut distoninin görüldüğü olgu sunumu ile TCA'ların bu yan etkisini klinisyenlerin dikkatine sunmak ve literatüre katkıda bulunmak istedik.

Katkı kategorileri		Yazarın adı
Kategori 1	Çalışma konsepti/Tasarımı	S.B.
	Literatür araştırması	S.B., M.F.T.
	Veri analizi/Yorumlama	S.B., M.F.T.
	Olgunun takibi (mevcut ise)	S.K., M.A.
Kategori 2	Yazı taslağı	M.F.T., S.B.
	İçeriğin eleştirel incelemesi	S.K., M.A.
Kategori 3	Son onay ve sorumluluk	S.B., M.F.T., S.K., M.A.
Diğerleri	Teknik veya malzeme desteği	Yok
	Süpervizyon	Yok
	Fon sağlama (mevcut ise)	Yok

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.
2. Domínguez-Morán JA, Callejo JM, Fernández-Ruiz LC, Martínez-Castrillo JC. Acute paroxysmal dystonia induced by fluoxetine. *Mov Disord* 2001; 16:767-769. **[CrossRef]**
3. Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyrimal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:377-389. **[CrossRef]**
4. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyrimal symptoms associated with antidepressants – a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry* 2010; 22:148-156.
5. Schillevoort I, van Puijenbroek EP, de Boer A, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. Extrapyrimal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case control study using spontaneous reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:75-79. **[CrossRef]**
6. Najjar E, Price LH. Citalopram and dystonia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:8-9. **[CrossRef]**
7. Baykara S, Korkmaz S, Taşçı G, Kaya Ş, Atmaca M. Klomipraminle gelişen lokal ödem. *Journal of Mood Disorders (JMOOD)* 2016; 6:238-241. **[CrossRef]**
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. Fifth ed., Washington DC: American Psychiatric Pub., 2013.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-245. **[CrossRef]**
10. Hedenmalm K, Güzey C, Dahl ML, Yue QY, Spigset O. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:192-197. **[CrossRef]**
11. Shin HW, Chung SJ. Drug induced parkinsonism. *J Clin Neurol* 2012; 8:15-21. **[CrossRef]**
12. Robottom BJ, Shulman LM, Weiner W.J. Drug-induced movement disorders: emergencies and management. *Neurol Clin* 2012; 30:309-320. **[CrossRef]**
13. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord* 2011; 26:2226-2231. **[CrossRef]**
14. Cunningham Owens DG. *A Guide to the Extrapyrimal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. **[CrossRef]**
15. Pierre JM. Extrapyrimal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2005; 28:191-208. **[CrossRef]**
16. Baykara, S. Oromandibular dystonia with sertraline treatment: a case report. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2017; 18(Suppl.1):59-61. **[CrossRef]**
17. Sproule BA, Naranjo CA, Bremner KE, Hassan PC. Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions: a critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:454-471. **[CrossRef]**
18. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications Second Ed*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
19. Foster AR, Lancaster NP. Disturbance of motor function during treatment with imipramine. *Br Med J* 1959; 2:1452-1453. **[CrossRef]**
20. Chithiramohan RN, Ballard CG, Measey LG. Acute dystonia induced by clomipramine therapy. *Ir J Psychol Med* 1990; 7:141-142. **[CrossRef]**
21. Starkey SR, Morrissey JK, Hickam HD, Albright JD, Lynch MJ. Extrapyrimal side effects in a blue and gold macaw (*Ara ararauna*) treated with haloperidol and clomipramine. *J Avian Med Surg* 2008; 22:234-239. **[CrossRef]**
22. van Harten PN, Hoek WH, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999; 319:623-626. **[CrossRef]**