

Xeroderma Pigmentosum ve Psikoz İlişkisi: Bir Olgu

Demet Dankı Erken¹, İhsan Tuncer Okay², Doç. Dr. Nesrin Dilbaz³

ÖZET:

Xeroderma pigmentosum ve psikoz ilişkisi: Bir olgu

Xeroderma Pigmentosum (XP) DNA tamir defekti sonucu oluşan, otozomal resesif olarak geçen ve güneşin ultraviyole ışınlarına karşı aşırı duyarlılıkla karakterize nadir rastlanan bir hastalıktır. XP dermatolojik, oküler ve nörolojik belirtilerle klinik görünüm kazanır. 10 yaş gibi erken yaşlarda cilt kanseri gelişen bu hastalıkta cilt ve göz tutulumuna ek olarak hastaların %30'unda mikrosefali, sensörinöral işitme kaybı, spastik kaslar, ataksi ve nöbet gibi belirtileri içeren nörolojik tutulum vardır. XP ile ilişkili psikotik bozukluk olgusuna literatürde rastlanmamıştır.

Olgumuz 24 yaşında bayan hasta. Polikliniğe şüphelilik, sinirlilik ve uykusuzluk yakınmaları ile başvurdu. 5 yaşından bu yana XP tanısı olan hastanın ruhsal muayenesinde perseküsyon ve referans sanrıları, disforik duygudurumu mevcuttu. Ayaktan takibe alınan hastaya ketiyapin 400 mg/gün başlandı. 20 gün sonra mevcut belirtilerinde azalma gözlemlendi.

Bu olgu sunumu ile XP'de psikotik bozukluk görülme ihtimalinin sorgulanması ve bunun etyopatogenezi ile ilgili literatürler ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Xeroderma Pigmentosum, perseküsyon sanrıları, psikotik bozukluk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:55-58

ABSTRACT:

Xeroderma pigmentosum and psychosis: A case report

Xeroderma pigmentosum (XP) is a very rare inherited disease that causes extreme sensitivity to the ultraviolet ray of sun. It is characterized by a genetic change in the DNA repair system. XP may present with dermatological, ocular and neurological symptoms. Skin cancer may develop before the patient is 10 years old. In addition to skin and eye changes, about 30% of XP patients may have nerve-related problems including microcephalia, deafness, sensorineural hear loss, spastic muscles, ataxia and convulsions. There are no psychiatric cases reported due to XP.

We present a 24 year-old female patient with suspiciousness, irritability, and insomnia. She had been diagnosed with XP since she was 5 years old. In her psychiatric examination she had persecution and reference delusions, and dysphoric mood. She was given quetiapine 400 mg/ day as an outpatient. Her symptoms improved in 20 days. We aimed to draw attention to the possibility of psychosis in XP and discuss etiopathogenesis of psychosis in XP.

Key words: Xeroderma pigmentosum, persecution delusions, psychotic disorder

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:55-58

GİRİŞ

Xeroderma Pigmentosum (XP) DNA tamir defekti sonucu oluşan, otozomal resesif olarak geçen ve güneşin ultraviyole ışınlarına karşı hipersensivite ile karakterize nadir rastlanan bir hastalıktır. XP ilk olarak Hebra ve Kaposi tarafından 1874 yılında tanımlanmıştır (1). Prevalansı güneş gören ülkelerde 1:100.000 olan bu hastalığın oküler ve nörolojik tutulumu siktir. Cilt lezyonları çillerin 2 yaş civarı oluşması ile başlar, ardından kserosis, poikilodermi gibi lezyonlar gözlenir (2). XP'de 10 yaş gibi erken yaşlarda cilt kanseri gelişmektedir. Cilt kanserlerinden bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve malign melanom oluşabilir. Göz

tutulumu cilt lezyonları kadar siktir ve özellikle gözün anterior bölümünde konjunktivit, papillom gibi lezyonlarla klinik görünüm kazanır (3). Nörolojik tutulum hastaların %30'unda bulunur (4). Mikrosefali, sensörinöral işitme kaybı, spastisite, ataksi ve nöbet gözlenebilir. Bhutto ve arkadaşları (1) 36 XP hastasını inceledikleri bir çalışmada hastaların 29'unda oküler anormallikler, 6'sında yassı hücreli karsinom olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların hiçbirinde XP'ye bağlı gelişen nörolojik veya psikiyatrik bozukluk saptanmamıştır.

Ülkemizde XP ile ilişkili sınırlı sayıda olgu bildirimleri mevcuttur (5,6). XP'de gözlenebilen psikiyatrik rahatsızlıklara ilişkin literatürler tarandığında herhangi bir yayına rastlanmamaktadır. Bu olgu

¹As. Dr., ²Uzm.Dr., ³Doç. Dr., 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Demet Dankı Erken, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Psikiyatri Kliniği, Samanpazarı 06100, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-310-9595

Elektronik posta adresi / E-mail address: daisydemet@yahoo.com demetdanki@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 1 Ekim 2006 / October 1, 2006

sunumu ile XP'de psikotik bozukluk görülme ihtimalinin sorgulanması ve bunun etyopatogenezi ile ilgili literatürler ışığında tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

A, bekâr, 24 yaşında, ilkokul mezunu kadın hasta. Mart 2005 tarihinde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi psikiyatri polikliniğine "etrafındaki insanlardan şüphelenme, zarar göreceğini düşünüp saldırgan tavırlarda bulunma, uykusuzluk" yakınmaları ile başvurdu. Yakınmaları 2 sene önce başlayan hasta 5 yaşından bu yana Xeroderma Pigmentosum tanısı ile takip ediliyormuş. Hasta 2 senedir evdekilerle sürekli tartışma içinde imiş. Hiçbir sebep yokken annesine vuruyormuş. Eskiden ev işleri yaparken artık yapamıyormuş. Annesine "komşuların sürekli kendisi hakkında konuştuğunu" ve "kendisi ile alay ettiklerini" söylüyormuş. Bu yakınmaları 2 yıldır devam etmesine rağmen hastanın psikiyatrik başvurusu olmamış. Hastanın özgeçmişinde Xeroderma Pigmentosum tanısı ve 1 yıl önce konan "bazal hücreli cilt kanseri" tanısı haricinde herhangi bir epilepsi, travma, hastalık, ilaç öyküsü yoktur. Hastanın annesinden alınan sosyodemografik özelliklerine bakılacak olunursa düşük-orta gelirli bir ailenin ikinci çocuğu olan hastanın babası işçi, annesi ev hanımıymış. Kendisi ilkokuldan sonra okumak istememiş. Evde annesine yardım ediyormuş. Çocukluğundan bu yana ebeveynleri tarafından "huysuz", çabuk sinirlenen" biri olarak tarif edilen hasta, "aslında yumuşak kalpli" ve "çabuk parlayıp çabuk sönen" birisiymiş. Son 2 yıla kadar bu özellikleri tolere edilirken, yakınmalarının başlamasıyla artık hastayla aynı evde yaşamak oldukça zorlaşmış. Evde anne, baba ve hasta olmak üzere üç kişi yaşıyorlarmış. Abisini kaybetmişler. Hasta ve annesi sosyoekonomik düzeylerinin düşük olması ve hastalık dışında ek bir psikososyal stres tarif etmediler.

Soy geçmişinde özellik olarak abisinde Xeroderma Pigmentosum tanısı varmış. 9 yıl önce bu rahatsızlığından ötürü abisi 18 yaşında iken vefat etmiş. Hasta o dönemler 15 yaşındaymış ve bu duruma çok üzülmüş. Sorulduğunda şu sıralar abisinden çok kendi durumunu düşündüğünü ifade ediyor.

Fizik Muayenesinde yüzünde çok sayıda çiller, bazal hücreli cilt kanserinden kaynaklanan özellikle burnun etrafında yoğunlaşmış lezyonlar ve konjunktivala-

rında hiperemi, pupiller asimetri olan hastanın diğer fizik muayene bulguları doğaldı.

Nörolojik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Ruhsal muayenesinde genç, yaşında gösteren, öyküsü ve genel ruhsal muayenesi çerçevesinde zekası normal izlenimi veren, sinirli bir yüz ifadesi olan hastanın bilinci açıktı. Kooperasyonu ve yer, zaman ve kişi oryantasyonu tamdı. Hastalığına yönelik oryantasyonu yoktu. Algı kusuru saptanmadı. Düşünce oluşumunda gerçeği değerlendirmesi bozulmuş, düşünce içeriğinde perseküsyon, referans sanrıları, disforik duygudurumu mevcuttu. Düşünce içeriği ile uygun olmayan duygulanımı ve artmış psikomotor aktivitesi olan hastada uykusuzluk ve zaman zaman oluşan ajitasyonlar saptandı.

İlk değerlendirmesinden sonra uygulanan (PANSS) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nde 89 puan aldı.

Hasta psikiyatri polikliniğine başvurduktan sonra ruhsal muayene ve psikometrik tetkikleri sonucu DSM IV TR kriterlerine göre "şizofreniform bozukluk, genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluk "ön tanıları düşünülürdü ve psikiyatri polikliniğinde ayaktan izleme alındı. Laboratuvar yöntemlerinde patolojik bir değer yoktur. Uygulanan 1.5 teslalık MR görüntülemesinde özellikle şizofreninin etyopatogenezi gözlenebilen beyin yapısal anormallikleri değerlendirildi. Ventriküller ve sulkusları normal görünümdeydi. Hastanın takipleri sırasında çekilen EEG'si normaldi.

Hastaya ketiapin 400 mg/gün başlandı. 20 gün sonra yapılan kontrol muayenesinde psikomotor aktivitesinde yavaşlama, perseküsyon ve referans sanrılarında yumuşama gözlemlendi. PANSS 35 puana düştü. Hastanın ketiapin 400 mg/gün ile takibinin devamına karar verildi.

TARTIŞMA

Bu olgu bağlamında Xeroderma Pigmentosum ve psikotik bozukluk ilişkisine baktığımızda, öncelikle bu hastalık ile psikotik bozukluğun şans eseri bir birlikteliği olduğu söylenebilir. Bunun yanı sıra psikotik bozukluk oluşumundan önce nörolojik birtakım anormallikler oluşmakta ve bunların ileride psikotik bozukluğa yol açabileceği ihtimali akla gelmektedir. XP'nin "trikotiyodistrofi" ve "serebrookülofasial sendrom" olarak iki tane varyantı vardır. Trikotiyodistrofi XP'nin otozo-

mal resesif özellikli mental retardasyon, iktiyozis, düşük kulak ile karakterize bir varyantı iken; serebrokülofasiyal sendromun kliniğinde intrakraniyal kalsifikasyonlar, mikrosefali ve gelişme geriliği gözlenir (7). Görüldüğü gibi XP'nin varyantları nörolojik bozuklukla beraber seyredabilmektedir.

XP ve nörolojik bozukluk ilişkisine baktığımızda bununla ilgili yapılmış birkaç araştırmaya rastlamaktayız. Kraemer ve arkadaşları 1874-1982 yılları arasında XP tanısı almış toplam 830 hastayı incelemişlerdir. Bu hastaların %18'inde nörolojik bozukluk olduğunu, bu nörolojik bozukluklar arasında mental bozukluk, hiporefleksi, ilerleyici sağırılık olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde yaşları 1 ay ile 85 yıl arasında değişen XP hastalarının hiçbirisinde psikotik bozukluk saptanmadığı bildirilmiştir (3).

Hastalıkla ilgili olarak Bhutto ve arkadaşlarının XP tanısı konan 36 hastanın klinik özelliklerini 7 yıl boyunca izledikleri bir çalışmada, hastaların 2'sinde mental bozukluk olduğunu fakat bu bozuklukların kafa yüzeylerinde ortaya çıkan ve tüm kafa şeklini bozacak kadar büyük boyutta olan yassı hücreli kanserden sonra oluştuğunu belirtmişlerdir. Mental bozukluk olarak tariflenen tablonun klinik özellikleri ayrıntılandırılmamıştır (1).

Hayashi ve arkadaşları 5 XP olgusunun beyinlerini morfolojik olarak inceledikleri bir çalışmada hastaların tümünde frontal, pariyetal, oksipital, temporal loblarda ve talamusta belirgin nöronal kayıp tesbit etmişlerdir. Hastaların beyaz cevherlerinde fibriler gliozis ve demiyelinizasyon plakları saptanmıştır (9). 5 XP hastasında da demiyelinizasyon plakları bulunması bizi demiyelinizasyonun psikoz gelişimindeki rolünü düşünmeye yöneltmiştir. Demiyelinizasyon plakları ile karakterli dejeneratif bir hastalık olan multipl skleroz'da (MS) psikoz gelişimi %5 oranındadır. Feinstein ve arkadaşlarının psikotik bozukluk tanısı olan 10 MS hastası ile psikotik bozukluk tanısı olmayan MS hastalarının kranial MR görüntülerini karşılaştırdıkları bir çalışmada psikotik bozukluk tanısı olan hastalarda diğer hastalardan farklı olarak temporal periventriküler alanlarda demiyelinizasyon plakları gözlemlenmiştir (10). Yine psikotik özelliklerle seyreden bir MS olgusunda sol frontal ve temporal loblarda demiyelinizasyon plaklarının gözlemlendiği belirtilmiştir (11).

Nöronal kaybın ve demiyelinizasyonun psikotik bozukluk gelişiminde rol oynadığı düşünülecek olunursa

XP'de psikotik özelliklerin gelişiminin patogenezi daha anlaşılır olabilmektedir.

XP ve psikotik bozukluk tanılarının şans eseri bir arada olmaları veya psikoz gelişimi kökeninde nörolojik bir anormallik olabileceği ihtimalleri dışında; XP'de gözlenen oksijen radikalleri ile ilgili yapılan araştırmalara baktığımızda, aklımıza olgumuzda psikotik bozukluk gelişmesinde oksijen radikallerinin rolü olup olmayacağı sorusu geldi. XP tanısı alan hastaların otopsi incelemelerinde hastaların beyinlerinin özellikle beyaz cevher bölgesinde psikotik bozukluk tanılı hastalarınkine benzer şekilde bozulmuş superoksit dismutaz ekspresyonu ve yaygın oksidatif hasar tesbit edilmiştir (9). Şizofreni gelişimde hücresel düzeyde oksidatif hasarın ve oksijen radikallerinin katkısı ile ilgili birçok araştırma bulunmaktadır. Beyin proteom analizlerinde şizofreni hastalığı olan bireylerin başta hipokampus olmak üzere bir çok beyin bölgesinde antioksidan sistemin bozulduğu ileri sürülmüştür (13).

Yukarıdakilerle uyumlu olarak yapılan başka bir çalışmada antipsikotik ilaç tedavisi başlanmamış, psikotik bozukluk tanısı alan hastaların beyinlerinde superoksit dismutaz enzim aktivasyonunda bozulma tespit edilmiştir. Hastaların antipsikotik ilaç tedavisi sonrası superoksit dismutaz enzimi tekrar ölçüldüğünde bu enzimin aktivasyonunun düzeldiği belirtilmiştir (14).

Fiziksel görünümünde sıradışılık olan kişilerde, benlik saygısında azalma, sosyal anksiyete bozukluğu, güvensizlik, referans düşünceleri, referans hezeyanları toplum ortalamasına daha sık görülmektedir. XP'nin hücresel düzeyde sebep olabileceği psikotik bozukluk dışında, hastanın fiziksel görünümünün ve bunun çevresel yansımalarının da psikotik belirtilere yol açabileceği göz önünde bulundurulması gereken noktalardan biridir.

Bu olgu sunumunda hastada psikotik bozukluk gelişmesinde XP'nin yeri sorgulanmış ve bu hastalığın psikotik özelliklerinin de olabileceği, bir takım mekanizmaların etyopatogenezi de oynayabileceği öne sürülmüştür. XP ve psikotik bozukluk arasındaki ilişki ile ilgili herhangi bir literatüre rastlanmamaktadır. XP'nin tedavisinde erken tanı, sık poliklinik kontrolleri ve ultraviyole ışıktan korunma önemlidir. Olgusu ile bu hastalığın psikotik özelliklerinin de olabileceği ve bir takım oksidatif mekanizmaların bu ilişkide rol oynayabileceği tartışılmıştır.

Kaynaklar:

1. Bhutto AM, Shaikh A, Nonaka S. Incidence of xeroderma pigmentosum in Larkana, Pakistan: a 7-year study. *Br J Dermatol* 2005; 152: 545-551
2. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sun light and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1018-1021
3. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 1987; 123:241-250
4. Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurology* 2000; 55:1442-1449
5. Eltutar K, Karadede S. Bir Xeroderma Pigmentosum Olgusu. *D.Ü.T.F. Dergisi* 12, 289-295, 1985
6. Erk G, Erdoğan G, Dikmen B, Ünlü E. Kimyasal Dermabrazyon Sırasında Peroperatif Fenol Entoksikasyonu Türk anesteziyoloji ve reanimasyon dergisi 31:252-257, 2003
7. Bootsma D et al. Nucleotide excision repair syndromes: xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome, and trichothiodystrophy. In: Vogelstein B, Kinzler KW. *The Genetic Basis of Human Cancer*, (Suppl 2): 2002, New York
8. Meira IB, Graham JM Jr, Greenberg CR, Busch DB, Doughty AT, Ziffer DW, Coteman DM et al. Manitoba aboriginal kindred with original cerebro-ocular facial syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1221-1228
9. Hayashi M, Araki S, Kohyoma J, Shioda K, Fukatsu R. Oxidative nucleotide damage and superoxide dismutase expression in the brains of xeroderma pigmentosum group A and Cockayne syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 34-38
10. Feinstein A, Du Boulay G, Ron MA. Psychotic illness in multiple sclerosis. *Br J Psychiatry* 1992; 161:680-685
11. Fontaine B, Seilhean D, Tourbah A, Daumas-Duport C, Duyckaerts C, Benoit N, Devaux B, Hauw JJ, Rancurel G, Lyon-Caen O. Dementia in two histologically confirmed cases of multiple sclerosis: one case with isolated dementia and one case associated with psychiatric symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 353-339
12. Itoh M, Hayashi M, Shioda K, Minagawa M, Isa F, Tamagawa K, Morimatsu Y, Oda M. Neurodegeneration in hereditary nucleotide repair disorders. *Brain dev*. 1999; 21(5): 326-333
13. Edgar PF, Douglas JE, Cooper GJ, Dean B, KyddR, Faul RL. Comparative proteome analysis of the hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 85-90
14. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiat Res* 1998; 32: 385-391