

# Klozapine Bağlı Gelişen Miyopati: Bir Olgu Sunumu

## *Clozapine-induced Myopathy: A Case Report*

Fatma Betül Esen<sup>1</sup>, Özlem Devrim Balaban<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

<sup>2</sup>Uzm.Dr., Bakırköy Ruh Sağlığı ve sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

Klozapin, dirençli şizofrenide etkinliği gösterilmiş ve kullanımı onaylanmış bir atipik antipsikotiktir. Tedaviye dirençli bipolar bozuklukta da denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Fakat hayatı tehdit eden yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır. Bu yazıda; bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen, tedaviye direnç nedeniyle farmakoterapisine klozapin eklenen ve sonrasında kas güçsüzlüğü gelişen bir vakanın sunulması amaçlanmıştır. 30 yıldır bipolar bozukluk tanısıyla tedavi görmekte olan 47 yaşındaki kadın hasta uzun dönem lityum, valproik asit ve antipsikotik kombinasyon tedavisi ile izlenmiş, ilaçları düzenli kullandığı dönemlerde de ataklarının olması nedeniyle tedaviye dirençli olarak değerlendirilerek tedavisine klozapin eklenmiştir. Halsizlik ve kas güçsüzlüğü şikayetleri başladığında, hasta yaklaşık 1,5 yıldır klozapin kullanmaktaydı. Nörolojiye danışılan ve elektromiyografisi sonucunda 'mikst tip nöropati' saptanan hastanın tedavisinden öncelikle lityum çıkarılmış, fakat şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine tedavisi tekrar gözden geçirilmiş ve literatür bilgisi ışığında klozapinin tedaviden çıkarılmasına karar verilmiştir. Klozapinin kesilmesini takip eden 1 ay içerisinde hastanın şikayetleri azalmış, 2 ay sonra ise tamamen geçmiştir. Sonuç olarak, klozapinin hayatı tehdit eden yan etkileri yanında yaşam kalitesini bozan, kişinin işlevselliğini azaltan yan etkilerinin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Klozapin, miyopati, lityum, bipolar bozukluk

(*Klinik Psikiyatri 2015;18:137-140*)

### SUMMARY

Clozapine is an atypical antipsychotic drug which is effective and mainly used for treatment-refractory schizophrenia. It is also used for treatment-refractory bipolar disorder and found to be effective. But because of its life threatening side effects, it is underutilized. We report a case of a patient with treatment-refractory bipolar disorder who had muscle weakness after the addition of clozapine to her treatment. A 47 year old woman with bipolar disorder treated with the combination of lithium, valproic acid and antipsychotic drugs for a long time. She had several manic or depressive episodes despite using her medicines regularly. Because of this, the case was considered as treatment-refractory bipolar disorder and clozapine was added to her treatment. She was using clozapine for 1.5 years when her symptoms of tiredness and muscle weakness started. She could not climb up the stairs. She was consulted to a neurology specialist and electromyographic examination was reported as 'mixed neuropathy'. First, lithium treatment was stopped after neurology consultation. As the symptoms of the patient did not improve, her treatment was revised and in the light of literature data it was decided to discontinue the clozapine treatment. After the clozapine treatment was stopped, the severity of her symptoms decreased in a month and she was symptom-free after 2 months. In conclusion, it should be considered that clozapine has some side effects which cause functional deficits and decreases the quality of life besides its life-threatening side effects.

**Key Words:** Clozapine, myopathy, lithium, bipolar disorder

## GİRİŞ

Klozapin atipik antipsikotik ilaçların prototipidir (Hill ve Freudenreich 2013) ve geniş bir reseptör profiline sahiptir (Bishara ve Taylor 2014). Tedaviye dirençli şizofrenide etkinliği gösterilmiş ve kullanımı onaylanmıştır (Bishara ve Taylor 2014). Tedaviye dirençli bipolar bozuklukta da denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (Li ve ark. 2015). Fakat hayatı tehdit eden yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı kalmıştır (Scelsa ve ark. 1996). En ciddi ve ölümcül yan etkilerinden bir tanesi agranülozitozdur (Hill ve Freudenreich 2013). Siyalore, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, kilo alımı, dislipidemi, metabolik sendrom, nöroleptik malign sendrom ve epiletik nöbetler diğer yan etkilerindedir. Kas ile ilgili yan etkileri kardiyomiyopati, myokardit ve rabdomiyolizdir (Bishara ve Taylor 2014, Hill ve Freudenreich 2013).

Miyokardit riski ilacın başlanmasını takip eden bir ay içerisinde daha fazla iken, kardiyomiyopati herhangi bir zamanda gelişebilir (Hill ve Freudenreich 2013). Klozapin ile meydana gelen kas disfonksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmese de sitokrom P450 enzimleri ile etkileşime ya da kalmodulin inhibisyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Scelsa ve ark. 1996, Reznik ve ark. 2000). Ayrıca klozapinin 5HT2A antagonizması aracılığıyla serotonin ile etkileşime girerek, serotoninin kas hücrelerine pasif difüzyonunu arttırabileceği ve bu hücrelerde toksik etki yaratabileceği de belirtilmektedir (Tseng ve Hwang 2009).

Klozapinin dirençli vakalarda tercih edilmesi sebebiyle diğer ilaçlarla birlikte kullanımı siktir. Lityumun rabdomiyoliz yaptığını gösteren çalışmalar olmakla beraber kombinasyon tedavisinde serum osmolaritesini değiştirerek klozapinin kas ile ilgili yan etkilerini arttırabileceği de ileri sürülmüştür (Tseng ve Hwang 2009).

Bu yazıda, bipolar bozukluk tanısıyla takip edilen, tedaviye direnç nedeniyle farmakoterapisine klozapin eklenen ve sonrasında miyopati gelişen bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU

Bayan E, 47 yaşında, ilkokul mezunu, evli, iki çocuk sahibi, 8 yıl plastik atölyesinde çalıştıktan sonra emekli olmuş bir kadın hastadır ve yaklaşık 30 yıldır bipolar bozukluk tanısıyla tedavi görmektedir. Bir üniversite hastanesinin psikiyatri servisinde 1988 yılında 2 kez yatışı olan hastanın tedavisi 2000 yılından itibaren hastanemizde sürdürülmektedir. Hastanın tıbbi kayıtlarından, uzun dönem lityum ve valproik asit kombinasyon tedavisi ile izlendiği, zaman zaman ilaç uyumsuzluğunun olduğu, ancak ilaçları düzenli kullandığı dönemlerde de ataklarının olduğu öğrenildi. Tedavi sürecinde lityum, valproik asit, klorpromazin, sitalopram, venlafaksin, olanzapin, ketiyapin gibi ilaçları yeterli doz ve farklı kombinasyonlarda kullandığı tespit edildi. Takipte tam remisyon sağlanamayan hastaya, tedaviye dirençli olarak değerlendirilerek 26/02/2013 tarihinde 25 mg/gün klozapin başlanmış, klozapin dozu kademeli olarak 150 mg/güne kadar çıkarılmıştır. İki bin on üç yılının kasım ayından itibaren toplum ruh sağlığı merkezinde takip edilmeye başlanan hastanın halsizlik, yorgunluk gibi spesifik olmayan şikayetlerinin başladığı 2014 yılı haziran ayında; Bayan E yaklaşık 1,5 yıldır klozapin tedavisi alıyor, son 6 aydır 250 mg/gün dozunda kullanıyordu. Nörolojiye yönlendirilen hastaya 2014 yılı aralık ayında elektromiyografi (EMG) tetkiki yapıldı, sonucunda 'mikst tip nöropati' saptandı ve nöroloji uzmanı tarafından lityumun kesilmesi önerildi. O sırada yapılan kan tetkiklerinde kreatinin kinaz (CK): 19 U/l (20-180), lityum düzeyi 0,75 mmol/L olarak saptandı, diğer biyokimyasal değerleri ve hemogramı normal sınırlar içindeydi. Lityum kesilmesine rağmen halsizlik, kolay yorulma ve bacaklarda güçsüzlük şikayetleri artarak devam eden hasta merdiven çıkamamaya başladı. Lityumun kesilmesinin üzerinden 4 ay geçmesi ve şikayetlerin son dönemde artması üzerine miyopati etiyojisi tekrar gözden geçirildikten sonra, miyopatinin klozapin kullanımına bağlı olabileceği düşünülerek 08/04/2015 tarihinde 400 mg/gün olarak kullandığı klozapinin 2 hafta içerisinde azaltılarak kesilmesi planlandı. Klozapin kesildikten 1 ay sonra kas güçsüzlüğü azalmaya başladı. İki ay sonra kas güçsüzlüğü tamamen geçen hasta merdiven çıkabilmek gibi günlük fiziksel aktivitelerini tekrar tam olarak yapabilmeye başladı. Kontrol EMG tetkiki yapılması planlandı,

ancak hasta klinik durumunun iyi olduğu ve EMG'nin ağrı verdiği gerekçesiyle tetkikin tekrarlanmasına onay vermedi. Bu nedenle hastanın kliniği kas gücü muayenesi üzerinden takip edildi.

## TARTIŞMA

Klozapin dibenzodiazepin türevi olup anti-dopaminerjik, anti-serotonerjik aktivitesinin yanında, adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptör antagonizması yapan bir antipsikotik ajandır. Plazmada % 95 oranında proteinlere bağlıdır, lipofiliktir. Büyük oranda CYP 1A2, daha az miktarda da CYP 3A4 ve CYP 2D6 enzimleriyle metabolize olur (Bishara ve Taylor 2014). Bazı metabolitleri kimyasal olarak reaktiftir ve hepatotoksikite potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda kalmodulin antagonistidir (Scelsa ve ark. 1996). Kalmodulin hücre içerisinde kalsiyum bağlayan bir proteindir (Piazza ve ark. 2016); myozin hafif zincir kinaz (MHZK) ve protein kinaz gibi bazı enzimler ve hücre içine kalsiyum alımı, DNA sentezi gibi biyolojik olaylar için düzenleyici görevi görmektedir (Scelsa ve ark. 1996). Kalmodulin kalsiyuma bağlandıktan sonra MHZK ile kompleks oluşturarak diğer enzimleri aktive eder (Hong ve ark. 2015). Dolayısıyla klozapinin neden olduğu kalmodulin antagonizmasının MHZK üzerinden kas kontraktilesini etkilediği görüşü öne sürülmüştür.

Klozapin rabdomiyoliz yaparak da kas disfonksiyonuna sebep olabilmektedir. Bu, klozapinin güçlü bir 5HT<sub>2A</sub> antagonisti olması üzerinden açıklanmıştır. İskelet hücrelerine serotonin girmesine neden olması sonucunda biriken serotoninin toksik etki yaparak hücre nekrozuna sebep olabileceği düşünülmüştür (Tseng ve Hwang 2009).

Scelsa ve arkadaşlarının (1996) yaptığı prospektif bir çalışmada klozapin kullanan 37 hastanın haftalık kan CK düzeyi takip edilmiş, CK değeri yüksek gelen 29 kişi nörolojiye yönlendirilmiştir. Nüromusküler değerlendirmeyi tamamlayan 18 hastadan 12'sinde kas güçsüzlüğü, yorgunluk ya da miyalji şikayeti gözlenmemiş, 6'sında ise orta dereceli kas güçsüzlüğü saptanmıştır. Klozapinin kesilmesini takip eden 3 hafta içinde kas gücünde iyileşme ve CK düzeylerinde düzelme saptanmıştır (Scelsa ve ark. 1996). Reznik ve arkadaşlarının 2000 yılında yayımlanan çalışmalarında ise, klozapin kullanan 94 hastanın CK düzeyleri tedavi başlangıcında ve 3 ay sonra ölçülmüştür. İkinci ölçümde CK düzeyi yüksek olarak saptanan 13 hastadan 7'sinin herhangi bir yakınmasının olmadığı, 6'sında ise kas güçsüzlüğü olduğu görülmüş ve klozapin tedavisi kesilmiştir.

Benzer olarak vakamızda da klozapin kesildikten

yaklaşık bir ay sonra kas güçsüzlüğünde klinik olarak tam düzelme olduğu gözlenmiştir. Fakat vakamızda yukarıdaki çalışmalarda bildirilen hastaların aksine CK serum düzeyi yüksek bulunmamıştır. Ancak bu çalışmalarda CK düzeyi normal sınırlarda olan hastalarda kas gücü kaybı ile ilgili belirti olup olmadığının sorgulanmadığı, nörolojik muayene ya da EMG tetkiki yapılmadığından olgumuzla birebir karşılaştırılamamaktadır. Olgumuzda psikiyatrik tedavi sürecinde gelişen miyopatinin klozapin kesildikten sonra düzelmesi, bu süreçte CK düzeyinin normal sınırlarda olması, klozapin kullanan olgularda CK yüksekliği olmadan da miyopatinin gelişebileceğini düşündürmektedir.

Lityum iatrojenik miyopati nedenleri arasında akla gelmesi gereken ajanlardan biridir. (Massons ve ark. 1984). Ayrıca lityumun serum osmolaritesini etkileyerek, özellikle iskelet kasında- hücre membranlarının geçirgenliğinde değişikliğe neden olabileceği öne sürülmektedir (Tseng ve Hwang 2009). Vakamızda da klozapin ile lityumun eş zamanlı kullanımı söz konusudur. Nöroloji konsültasyonu sonucunda miyopatinin lityuma bağlı olabileceği düşünüülerek lityum tedavisi sonlandırılmış fakat belirtilerde düzelme olmamıştır. Literatürde lityuma bağlı miyopatinin ilaç kesildikten sonra iyileşme süresi ile ilgili veriye rastlanmamıştır ancak olgumuzdaki miyopatinin zamansal olarak lityum kesildikten sonra düzelmemesi ancak klozapin kesildikten sonra dramatik bir şekilde düzelmesi bu yan etkinin klozapine bağlı geliştiği konusunda fikir vermektedir. Ancak lityum ve klozapinin birlikte kullanılmış olması lityumun hücre membranı geçirgenliğine etkisi nedeniyle (Tseng ve Hwang 2009) klozapine bağlı olduğunu düşündüğümüz miyopati riskini arttırmış olabilir. Klozapinin lityum ile kombinasyonunda bu yan etkinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Klozapinin hayatı tehdit eden yan etkileri dışında kişinin yaşam kalitesini ve işlevselliğini oldukça olumsuz yönde etkileyebilen miyopati gibi yan etkilerinin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle lityum gibi miyopatiye neden olabilecek diğer ajanlarla birlikte kullanıldığında miyopati mutlaka takip edilmesi gereken bir yan etkidir. Halsizlik, güçsüzlük gibi depresif atak belirtileri içinde değerlendirilebilecek nonspesifik belirtiler söz konusu olduğunda miyopati nadir ancak oldukça önemli geri döndürülebilir bir yan etki olarak mutlaka akla gelmeli ve hasta bu yan etki açısından değerlendirilmelidir.

Yazışma adresi: Dr. Fatma Betül Esen, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. btesen@hotmail.com

**KAYNAKLAR**

- Bishara D, Taylor D (2014) Adverse effects of clozapine in older patients: Epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging*, 31:11-20
- Hill M, Freudenreich O (2013) Clozapine: Key discussion points for prescribers. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 6(4):177-185
- Hong F, Brizendine RK, Carter MS ve ark. (2015) Diffusion of myosin light chain kinase on actin: A mechanism to enhance myosin phosphorylation rates in smooth muscle. *J. Gen. Physiol*, 146(4):267-280
- Li XB, Tang YL, Wang CY ve ark. (2015) Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders*, 17(3):235-147
- Massons J, Torres C, Espadaler JM ve ark. (1984) Toxic myopathy caused by lithium carbonate: apropos of a case. *Med Clin (Barc)*, 83(11):469-470
- Piazza M, Guillemette JG, Dieckmann T (2016) Chemical shift assignments of calmodulin constructs with EF hand mutation. *Biomol NMR Assign*, epub ahead of print
- Reznik I, Volchek L, Mester R ve ark. (2000) Myotoxicity and Neurotoxicity during clozapine treatment. *Clinical Neuropharmacology*, 23(5):276-280
- Scelsa SN, Simpson DM, McQuiston HL ve ark. (1996) Clozapine-induced myotoxicity in patients with chronic psychotic disorders. *Neurology*, 47:1518-1523
- Tseng KC, Hwang TJ (2009) Rhabdomyolysis following dose increase of clozapine and combination therapy with lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(4):398-399