



A case of tic disorder development after varicella zoster infection: a case report

Varicella zoster enfeksiyonu sonrası gelişen tik bozukluğu: bir olgu sunumu

Ömer Uçur, Özlem Özel Özcan

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Abstract

Tic is the contraction of a group of muscles as in an involuntary, rapid, intermittent, non-rhythmic, and repetitive manner. Genetic disorders are often thought to be responsible for tic though post-infectious etiology is also considered to be a cause of tic. In addition to A group B hemolytic streptococcus infection, the most commonly reported cause of tic, other infectious agents like herpes simplex, varicella zoster virus, borrelia burgdorferi, and mycoplasmas have also been reported to have caused tic. Although the etiology of the emergence of tic disorders after infections is not yet understood on cellular and molecular levels, autoimmune mechanisms and particularly several structural and functional problems in the cortico-striato-thalamo-cortical circuit in post-cerebellitis patients. In this case report, we present the case of a 7-year-old male patient, who developed chronic motor tic disorder after varicella zoster virus infection followed by cerebellar ataxia and at length, showed symptoms of attention deficit, hyperactivity disorder, and oppositional defiant disorder. To our knowledge, this case report will be one of the very few tic disorder cases developing after varicella zoster virus infection.

Keywords: Chronic Tic Disorder; Varicella Zoster Virus; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; Varicella Cerebellitis.

Öz

Tik; istem dışı, hızlı, aralıklı, ritmik olmayan, tekrarlayıcı şekilde bir grup kasın kasılmasıdır. Tik bozukluklarının etiyolojisi hakkında genetik suçlanmakta ve bunun yanı sıra enfeksiyon sonrası etiyolojiden de söz edilmektedir. Enfeksiyon sonrası tik gelişimi hakkında en çok bildiri yapılan A grubu B hemolitik streptokok enfeksiyonu dışında herpes simpleks virus, varicella zoster virus, borrelia burgdorferi, mycoplasma gibi enfeksiyöz ajanlarla da tiklerin ortaya çıktığı ya da alevlendiği bildirilmektedir. Enfeksiyon sonrasında tik bozuklarının ortaya çıkmasının hücresel ve moleküler düzeyde etiyolojisi henüz net olarak bilinmemesine rağmen otoimmün mekanizmalar ve özellikle serebellit sonrası gelişen olgularda kortiko-striato-talamo-kortikal devredeki yapısal ve işlevsel sorunlar rol oynuyor olabilir. Bu olgu sunumunda 7 yaşındaki bir erkek hastada varisella zoster virüs enfeksiyonu sonucu gelişen serebellar ataksiyi takiben ortaya çıkan kronik motor tik bozukluğu ve arkasından dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu belirtilerini içeren bir olgu ele alınacaktır. Bildiğimiz kadarıyla bu olgu sunumu varisella zoster virüs enfeksiyonu ardından başlayan tik bozukluğu bildiren az sayıda olgu sunumlarından biri olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Tik Bozukluğu; Varisella Zoster Virüs; Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu; Varisella Serebelliti.

Received/Başvuru: 03.11.2015

Accepted/Kabul: 06.11.2015

Correspondence/İletişim

Ömer Uçur

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı,

Malatya, Türkiye

E-mail: dr.omer.crs@gmail.com

For citing/Atıf için

Uçur O, Özcan OO. A case of tic

disorder development after varicella

zoster infection: a case report. J

Turgut Ozal Med Cent

2016;23(2):243-6.

GİRİŞ

Tikler istem dışı, hızlı, aralıklı, ritmik olmayan, tekrarlayıcı şekilde bir grup kasın kasılması ile ortaya çıkan jest ve seslerdir (1). Tek bir tik nadiren bir saniyeden uzun sürer ve sıklıkları ve belirginlikleri değişken olup tik bozuklukları alevlenme ve sönme periyotları ile seyredir (2). Ertelenmeleri ve bastırılmaları geçici süreler için mümkündür (3). Başlangıç yaşı genellikle 7 olmaktadır (4). 9-12 yaşlar arası sıklığı ve şiddeti artar (5). Tik bozukluğunun etiolojisi net olmamakla birlikte genetik ve çevresel nedenlerin tik bozukluğuna neden olabileceği düşünülmektedir. Yazında bazı aday genlerin (6) yanı sıra enfeksiyon sonrası etiolojiden de söz edilmektedir (7).

Tik bozukluklarının enfeksiyon sonrası etiolojisinde, Swedo ve arkadaşları tarafından 1998 de tanımlanmış olan Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (pediatric autoimmune neuro-psychiatric disorders associated with Streptococci, PANDAS) oldukça ilgi çeken bir alt gruptur (8). PANDAS grup A streptokok enfeksiyonundan sonra ani başlayan obsesif kompulsif bozuklukları ve/veya tik hastalıkları olan bir grup çocuk hastayı tanımlamaktadır (8). Patogenezinde antistreptokokal antikörlerin (antinöronal antikör) bazal ganglionlarda oluşturduğu hasarın rol aldığı ileri sürülmektedir (9). Sadece A grubu B hemolitik streptokok enfeksiyonu ile değil, herpes simpleks virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV), HIV, borrelia burgdorferi, mycoplasma, kabakulak gibi enfeksiyöz ajanlarla da tiklerin ortaya çıktığı ya da alevlendiği bildirilmektedir (10, 11). Bu klinik alt gruba yazında "enfeksiyonla tetiklenmiş pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk" (pediatric infection-triggered autoimmune neuropsychiatric disorder, PITAND) olarak adlandırılmaktadır (12, 13).

Varisella enfeksiyonları sonucu nadir de olsa ensefalit-ensefalopati, serebellar ataksi, menenjit, serebral infarkt, fasiyal palsi gibi nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir (14). Suçiçeği enfeksiyonuyla gelişen komplikasyonlardan biri olan serebellar ataksinin görülme sıklığı 1/4000 olup, yavaş gelişen yürüme bozukluğu, nistagmus ve konuşma güçlüğü ile karakterize nörolojik bir tablo meydana getirmektedir (15).

Bu olgu sunumunda VZV enfeksiyonu sonucu oluşan enfeksiyon sonrası serebellit tablosunu takiben ortaya çıkan kronik motor tik bozukluğu olgusu ele alınacak ve tartışılacaktır. Bildiğimiz kadarıyla bu olgu sunumu VZV enfeksiyonu ardından başlayan tik bozukluğu bildiren az sayıda olgu sunumlarından biri olacaktır.

OLGU SUNUMU

7 yaşında erkek hasta, 43 yaşında fabrikada işçi olan ortaokul mezunu baba, 41 yaşında ev hanımı olan ilkökul mezunu anneden, 2 kardeşten ilki olarak dünyaya gelmiş. Hasta polikliniğimize son 5-6 aydır ortaya çıkan ve giderek artan hareketliliği, yerinde duramaması ve çok konuşması şikayetiyle getirildi. 6,5 yaşındayken başlayan

hareketliliği, yerinde duramama, çok konuşma, artmış dürtüselliliği olduğu ve okulda da öğretmeninden gelen şikayetler olduğu ailesi tarafından ifade edildi. Yapılan görüşmelerde hareketliliği dışında tiklerinin olduğu, her iki gözünde göz kırpması, yüzünü eliyle çevirme, parmak çıltatma şeklinde olan tiklerinin olduğu, heyecan stres durumlarında bu tiklerin sıklığının arttığı, arada tiklerinin hiç olmadığı dönemlerinin olduğu ancak 1 aydan kısa sürdüğü ve ayrıca herhangi bir ses tikinin de olmadığı ifade edildi. Aile, hastaya sınır koyamadığını ve son 5-6 aydır söz dinlememe, erişkinlerle tartışma, kolay kızma, gücenme, küsme, ağlayarak istediklerini elde etme davranışlarının da olduğunu belirtti. Üç yıldır uyku problemleri yaşadıklarını, gece geç saatlere kadar hastayı uyutmakta zorlandıklarını ve uyku ilacı kullandıklarını belirttiler.

Hastanın geçmiş tıbbi öyküsü alındığında 4,5 yaşındayken yaygın veziküler döküntüler ve ateş ile seyreden suçiçeği hastalığı geçirdiği öğrenildi. Döküntülerin ortaya çıkışından 10 gün sonra hastanın yürüyüşünde ve konuşmasında bozulma, vücudunda titreme, altına çişini kaçırma şikayetleri başladığı için başvuru üniversite hastanesinde hastaya enfeksiyon sonrası serebellit tanısı konulmuştur. Hospitalize edilen hastanın 1 haftalık takibi sonunda şikayetleri gerilemiş ve taburcu edilmiştir. Taburcu edildikten 1 ay sonra gün içinde sık olarak yaptığı omuz silme karakterinde tikleri başlamış, günde 100'den fazla sayıda görülen omuz tikleri 3-4 ay kadar sürmüş ve ardından 1-2 ay sonra göz kırpması tikleri başlamıştır. Tiklerinin başlangıcından 1 sene sonra çocuk psikiyatri uzmanına başvuran hastaya tik bozukluğu tanısı ile ismini bilmedikleri bir ilaç tedavisi başlanmış ancak tedaviye devam etmemişlerdir.

Anne, hastamızı gebeliğinin 33. Haftasında 1850 gr prematüre bebek olarak sezaryen ile doğurmuş ve doktorları sağlıklı bebek olarak değerlendirmiş. Bebekliğinde belirgin bir hastalık geçirme öyküsü olmayan hastanın genel gelişim düzeyi yaşlarına benzemiş. Suçiçeği enfeksiyonu sonrası serebellit geçirmeden önce hastada herhangi bir tik bozukluğu, hareket bozukluğu, davranış sorunu ya da başka bir psikiyatrik bozukluk olmadığı öğrenildi.

Anne ve baba uzaktan akraba olup aile üyelerinde herhangi bir psikiyatrik hastalık tariflenmedi. Ayrıca birinci derece yakınlarında herhangi bir hareket bozukluğu ya da psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunmuyordu.

Hastanın ruhsal durum muayenesinde yaşına göre fiziksel gelişimi normal, hareketli ve görüşmeci ile ilişki kurmakta zorlanan bir çocuktur. Yönelim, bellek muayenesi normaldi. Düşünce içeriği normal olan hastada herhangi bir algı bozukluğu saptanmadı. Belirgin dürtüselliliği olan hastanın çağrışımları düzenliydi ancak çok konuşuyordu. Hastanın her iki gözünde sık tekrarlayan göz kırpması şeklinde tikleri olduğu gözlemlendi. Yapılan WISC-R zeka testi sonucu normal zeka olarak değerlendirildi.

Psikiyatrik muayene ve uygulanan okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-

şimdi ve yaşam boyu şekline göre (ÇDŞG- ŞY) hastaya kronik motor tik bozukluğu ve komorbit dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu tanıları kondu.

Nöroloji konsültasyonu istenen hastanın nörolojik muayenesinde motor tikler dışında ek bir bulguya rastlanmadı. Yapılan elektroensefalik inceleme (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal sınırlarda değerlendirildi. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, ASO, CRP seviyeleri normal sınırlarda idi. Yapılan VZV IgG testinde sonuç 6.97 pozitif (Normal değer: <0.8) olarak saptandı.

Hastaya tik bozukluğu için medikal olarak risperidon düşük doz 0,25 mg başlanıp 1 mg ye çıktı. 5-6 aylık takipleri boyunca verilen tedaviyle tik hareketlerinde kısmen azalma oldu. DEHB tanısı için 18 mg/gün uzun salımlı metilfenidat eklendi. Tedaviyle DEHB belirtilerinde belirgin azalma gözlemlendi. Hastanın takipleri halen polikliniğimizde sürmektedir.

TARTIŞMA

Bu yazıda 4,5 yaşında geçirdiği VZV enfeksiyonu sonrasında başlayan kronik tik bozukluğu ve ardından DEHB semptomlarının eklendiği bir olgu sunulmaktadır. Yazında VZV enfeksiyonu sonrasında tik bozukluğunun geliştiğini bildiren çok az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Dale ve ark. (16) tarafından, VZV enfeksiyonu, ensefalit komplikasyonundan sonra tourette sendromu ve DEHB tanısı alan bir olgu bildirilmiştir. Bu olguda 4,5 yaşındaki hastanın primer VZV enfeksiyonundan 1 hafta sonra ensefalit tablosu gelişmiş ve bu tablodan 2 ay sonra motor tikleri başlamış ve 1 ay sonra palilali vokal tikiğin eklenmesiyle birlikte kliniği 3 yıl kadar sürmüştür. İlk MRG sonucunda putamen, orta beyin ve kaudat çekirdekte hiperintens lezyonlar saptanan hastanın 1 yıl sonrasında tekrarlanan MRG sonucu normal olarak tespit edilmiştir. DEHB'nin eşlik ettiği tabloya herhangi bir hareket bozukluğu ya da OKB komorbiditeleri de eklenmemiştir. Dale ve arkadaşlarının bu olgusu öykü, klinik bulgular ve görüntüleme bulguları açısından bizim hastamızla oldukça benzerdir. Her iki olgunun da dikkat çeken özelliği primer VZV enfeksiyonu ve komplikasyonu sonrasında motor tiklerin ani olarak başlaması, tik bozukluklarının başlangıç yaşının atipik olması ve her iki olguda da DEHB bulgularının klinik tabloya eklenmesidir. VZV ve tik bozukluğu ilişkisini vurgulayan bu olgu bildirimleri dışında yazında suçiçeği enfeksiyonundan 2,5 hafta sonra başlayan bir OKB olgusu da bulunmaktadır (17). Tüm bu bilgiler VZV enfeksiyonu sonrasında PANDAS klinik görüntüsüne benzer tik bozukluğu/OKB belirtilerinin gelişebileceğini desteklemektedir.

PANDAS patogenezi immün yanıt modeli ile açıklanmaktadır (18). Bu modelde streptokok membranına karşı gelişen antikor yanıtı, santral sinir sistemindeki bazal ganglionlara karşı çapraz reaksiyon oluşturmaktadır. Çapraz reaksiyon veren antijen-antikor reaksiyonu sonucu salıverilen ve genel dolaşıma geçen hücreler ürünler (olasılıkla IL-1 veya IL-6) ikincil ulak

sisteminde işlev bozukluğuna yol açar. Dolaşımdaki bu ürünler, nöronal reseptörler üzerinde etki gösterebilir. PANDAS'ta patojen + duyarlı konak immün yanıtı başlatarak nöropsikiyatrik belirtilere yol açmaktadır. Bu model VZV gibi diğer mikroorganizmalar için de geçerli olabilir ve tüm bu enfeksiyonlar benzer şekilde sitokin sentezini tetikleyebilir. Ayrıca PANDAS; OKB ve tik yanı sıra DEHB ile de ilişkilendirilmiştir (19). Olgumuzda da DEHB komorbiditesi bulunmaktadır. DEHB'de enfeksiyon sonrası etiyolojinin yeri tartışılan bir konu olmakla birlikte; OKB, tik bozukluğu ve DEHB klinik birlikteliğinin nedeni kortiko-striato-talamo-kortikal (KSTK) devredeki yapısal ve işlevsel sorunlar da olabilir. Bu devredeki anormallikler her üç bozuklukta da mevcut olup, DEHB, OKB ve tik bozukluğunda KSTK dolaylı yolağında ketlenme ya da direk yolda aşırı aktivasyon olabileceği belirtilmiştir (20). Muhtemelen bu viral enfeksiyonların bazal ganglionları etkilemesiyle bu devrenin işleyişi bozulmaktadır.

Serebellum tutulumu da bazal ganglionlarla var olan dengeyi bozarak tiklerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir (21). Serebellum da KSTK devresi içinde yer almaktadır. Tourette sendromu patogenezinde KSTK devresi regulasyonunda serebellumun da yerinin olduğu ifade edilmiştir (22). Hastamız suçiçeğini takiben serebellit tablosu geliştirmiş olup serebellumda ortaya çıkan bu durum tiklerinin ortaya çıkışını tetiklemiş olabilir.

Turley'e göre psikiyatrik bozuklukların kronik doğası göz önüne alındığında, özellikle latent virüsler ile psikiyatrik hastalıklar ilişkili olabilir. Davranışsal sorunlara yol açan virüsler daha çok VZV'nin de içinde bulunduğu herpes ailesindedir (23).

Olgumuzda suçiçeği ve enfeksiyon sonrası serebellit sonrasında tiklerinin atipik bir yaşta başlaması, öncesinde tik ya da diğer bir psikiyatrik bozukluk öyküsünün olmaması, bunun yanı sıra ailesinde ve birinci derece yakınlarında tik yada psikiyatrik bozukluk öyküsünün olmaması, kronik tik bozukluğunun enfeksiyon ve neden olduğu serebellite ikincil olarak geliştiği düşüncemizi desteklemektedir.

Hastada akut dönemde bir streptokok enfeksiyonunun olmaması ve daha sonra araştırdığımızda streptokok serolojisini destekler bulgu olmaması da olası PANDAS tanısını dışarıda bırakmaktadır. Bu klinik görüntü suçiçeği enfeksiyonuna bağlı tetiklenmiş immün sistem disfonksiyonu ve otoimmüniteye bağlı bir durumla da açıklanabilir. Ancak suçiçeği sonrası geliştiğini düşündüğümüz bu tik olgusu örnekleri yazında az sayıda mevcut olup, bu birlikteliğin eş zamanlı gelişen ve rastlantısal olma ihtimali de söylenebileceği için bu alanda kanıtların güçlenmesi amacı ile daha ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERENCES

1. Barry S, Baird G, Lascelles K, Bunton P, Hedderly T. Neurodevelopmental movement disorders - an update on childhood motor stereotypies. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:979-85.

2. Siniatchkin M, Kuppe A. Neurophysiological determinants of tic severity in children with chronic motor tic disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36(2):121-7.
3. Arman, A. R. Tik bozuklukları: In Çuhadarođu ÇF, Çoşkun A, İşeri E, Miral S, Motavallı N, Pehlivanlı B, Türkbay T, Uslu R, Ünal F, editörler. *Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliđi; 2008. p.513-23.
4. Zinner S. Tourette syndrome in infancy and early childhood. *Infants Young Child* 2006;19:353-70.
5. Scahill L, Erenberg G, Berlin CM Jr, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 2006;3(2):192-206.
6. Crane J, Fagerness J, Osiecki L, Gunnell B, Stewart SE, Pauls DL. Tourette syndrome international consortium for genetics (TSAICG) family-based genetic association study of DLGAP3 in tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B(1):108-14.
7. Mell LK, Davis RL, Owens D. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 2005;116(1):56-60.
8. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric associated with Streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998;155(2):264-71.
9. Asbahr FR, Negrao AB, Gentil V, Zanetta DMT, da Paz JA, Marques-Dias MJ. Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescent with rheumatic fever with and without chorea: A prospective 6- month study. *Am J Psychiatry* 1998;155(8):1122-24.
10. Martino D, Dale RC, Gilbert DL, Giovannoni G, Leckman JF. Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: A critical review. *Mov Disord* 2009;15;24(9):1267-79.
11. Özcan Ö, Yüksel T, Cumurcu B, & Güngör S. Kabakulak meningoensefaliti sonrası gelişen tourette sendromu: bir olgu sunumu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;144-6.
12. Allen AJ, Leonard HL, Swedo SE. Case study: a new infection-triggered autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(3):307-11.
13. Müller N, Riedel M, Förderreuther S, Blendinger C, Abele-Horn M. Tourette's syndrome and mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):481-2.
14. Gnann JW. Varicella-zostervirus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002;186:91-8.
15. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of there activation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;2;342(9):635-45.
16. Dale RC, Church AJ, Heyman I. Striatal encephalitis after varicella zoster infection complicated by Tourettism. *Mov disord* 2003;18(12):1554-6.
17. Yalçın Ö, İşeri E. Varicella zoster infeksiyonu ardından gelişen bir çocukluk çağı obsesif-kompulsif bozukluk olgusu. *Klinik Psikiyatri* 2011;14:59-64.
18. Bayraktar E, Kala Y. Obsesif-kompulsif bozukluđun etyopatogenezinde yeni bir boyut: PANDAS. *Bull Clin Psychopharmacol* 2000;10:144-52.
19. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB. Identification of children with pediatric auto-immune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997;154(1):110-2.
20. McNaught KSP, Mink JW. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nature Reviews Neurology* 2011;7(12), 667-76.
21. Abrey LE, Waters CH. Basal ganglia calcification after mumps encephalitis. *Mov Disord* 1996;11(6):755-6.
22. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000;31(2-3):236-50.
23. Turley JM. Tourette-like disorder after herpes encephalitis. *Am J Psychiatry* 1988;145(12):1604-5.