Steroidler Multipl Sklerozda Maniyi Tetikler mi? Her Zaman Değil!

Do Steroids Trigger Mania in Multiple Sclerosis? Not Always!

Serhan Sevim¹, Serhan Karakılıç¹, Ayşe Devrim Başterzi², Mefkure Eraksoy³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Bu yazı olağan dışı bir olgu sunumu çerçevesinde multipl skleroz (MS), manik atak ve steroid kullanımı ilişkisini irdelemektedir. MS'de bipolar bozukluk görülme sıklığı normal kişilerle karşılaştırıldığında daha sıktır. Yedi yıllık MS öyküsü bulunan 25 yaşındaki kadın hastamız sağ tarafında güçsüzlük yakınması ile geldi. Muayene sırasında manik içerikli davranışları gözlemlendi ve psikiyatrik değerlendirme sonrası 'bipolar bozukluk-manik atak' tanısı aldı. Atak tedavisi için yüksek doz steroid ve manik semptomlar açısından antipsikotik kullanımı önerilen hasta mani tedavisini reddetti. Beklenenin aksine steroid tedavisinin üçüncü gününde, manik atak alevlenmesi olmaksızın nörolojik semptomlarda tama yakın düzelme oldu. Olgumuz manik atakla gelen ve steroid uygulaması sonrası manik semptomları tama yakın düzelen literatürdeki ilk MS hastasıdır. (Türk Nöroloji Dergisi 2015; 21:68-70)

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, mani, bipolar bozukluk, kortikosteroid, tedavi

Summary

This paper consists of an unusual case history and an overview of the relationship between multiple sclerosis (MS), manic episode and corticosteroid treatment. Bipolar disorder and MS co-occur at a relatively higher rate. A 25-year old woman with a 7-year history of MS was admitted to our hospital with right side weakness. During the examination, she showed some manic behavior patterns and diagnosed as 'bipolar disorder-manic episode' by her psychiatrists. She was recommended for high dose steroids for her attack and antipsychotics for the manic episode but she refused the latter. Unexpectedly at the third day of steroid treatment, instead of being exacerbated, almost all of the manic symptoms disappeared. In the literature, this is the first report of a MS patient with bipolar disorder whose manic symptoms were cured after receiving steroids. (Turkish Journal of Neurology 2015; 21:68-70)

Key Words: Multiple sclerosis, mania, bipolar disorder, corticosteroid, treatment

Giriş

Multipl skleroz (MS) otoimmün kökenli, kronik, enflamatuvar ve dejeneratif bir nörolojik hastalıktır. MS plakları santral sinir sisteminin hemen tüm bölgelerini tutabildiğinden ötürü hastalık geniş bir semptom ve muayene bulgusu yelpazesine sahiptir. Klinik olarak sık görülen motor ve duysal kayıplar, optik nörit, serebellar bozukluklar, mesane ve barsak disfonksiyonu yanında hastaların yarısından fazlasında psikiyatrik bozukluklara da neden olmaktadır.

Depresyon, anksiyete ve bipolar bozukluk MS hastalarında normal bireylere göre en az birkaç kat daha fazla görülmektedir. Psikiyatrik bozuklukların sağaltıma uyum güçlüğü, işlevsellik ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (1). MS hastaların %80 kadarında atak ve düzelmelerle giden formda başlar. Ataklarının sağaltımında 3-10 gün süre ile yüksek doz kortikosteroid uygulaması, etkinliği gösterilmiş ve en yaygın kullanılan sağaltım yöntemidir. Steroidler diğer iyi bilinen yan etkileri yanında özellikle yüksek dozlarda büyük çoğunluğu manik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serhan Sevim, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
Tel.: +90 532 416 88 94 E-posta: serhansevim@superonline.com

Geliş Tarihi/Received: 06.11.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.10.2014

ve depresif semptomlar olmak üzere psikiyatrik semptomlara da neden olabilirler. Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastaların %5-18'inde psikiyatrik semptomlar olduğu bildirilmiştir (2). Buna karşın nadir de olsa sadece manik semptomlarla ortaya çıkan ya da manik semptomların diğer anormal nörolojik bulgulara eşlik ettiği MS atakları da tarif edilmiştir (3-7).

Olgumuzu tartışma amacımız, MS hastalarında daha sık olduğu bilinen, hatta bazen başlangıç semptomu olabilen, MS-bipolar bozukluk ilişkisini yeni bilgiler ışığında birçok yönüyle tekrar gözden geçirmek ve bugüne kadar maniyi tetiklemesiyle ünlenen yüksek doz kortikosteroid uygulamasının bizim hastamızda mani bulgularını belirgin şekilde baskıladığını paylaşmaktır.

Olgu Sunumu

Hastamız, 25 yaşındaydı ve son 4 yılında düzensiz biçimde olmak üzere 7 yıldan beri Mersin Üniversitesi Nöroloji Polikliniği'nden izleniyordu. İlk atağı 2006 yılında ortaya çıkan sağ hemiparezi şeklindeydi ve 2 ay içinde tama yakın düzeldi. Altı ay sonra sağ kol ve başta kinetik tremor ve klinikle uyumlu yeni servikal spinal lezyon, 2008 yılında sol hemiparezi ve hemihipoestezi şeklinde toplam 3 atağı olmuştu. Ataklarının tümünde 5-7 gün süreler ile intravenöz 1000 mg/gün metilprednizolon sağaltımı uygulanmıştı. Kendi isteğiyle son 3 yıldan beri immünomodülatör tedavi kullanmıyordu. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinde MS ile uyumlu periventriküler, jukstakortikal ve spinal lezyonları mevcuttu. Beyin-omurilik sıvısında oligoklonal bantı pozitif ve 3 kez yapılan görsel uyartılmış potansiyel incelemelerinde bilateral prekiyazmatik optik yollarda demiyelinizan lezyonla uyumlu bulguları saptanmıştı. Hastada vaskülit ve diğer otoimmün hastalıkları telkin eden bulgular saptanmadı. Antikor incelemeleri (anti-Ro, anti-La, anti-Sm, ANA, anti-DNA ve antikardiyolipin) ve serolojisi (sifiliz, hepatit-B ve C, HIV) negatifti.

Mayıs 2013'te 3-4 günden beri süren sağ kol ve bacağına güçsüzlük yakınması ile gelen hastanın muayene sırasında manik davranışları gözlemlendi. Muayenesinde, bir önceki muayenede olmayan sağda fröst hemiparezisi saptandı. Manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde sağ serebellar hemisferde önceki MRG tetkiklerinde saptanmayan ve şüpheli kontrast tutulumuna yol açan bir lezyon ve 2008 yılında yapılan MRG ile karşılaştırıldığında serebellar lezyonuna ek olarak MRG'de saptanabilen lezyonlarda artış saptandı.

Manik davranışları nedeniyle kortikosteroid başlanması planlandığı bildirilerek psikiyatri konsültasyonu istendi. Hastada yükselmiş duygudurum, yersiz şakacılık, jestlerde artış, cinsel ilgide hafif artış; görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke ve kızgınlık atakları; baskılı ve durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma saptandığı ve davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu kabul etmekle birlikte hastalığını reddettiği bildirildi. 'Young Mani Derecelendirme Ölçeği' ile değerlendirildiğinde toplam 20 puan aldı (8). Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Ölçeği (DSM-IV) ile 'Genel tıbbi duruma bağlı başka türlü adlandırılmayan duygu durum bozukluğu: Manik Atak tanısı kondu ve oral yoldan quetiapine 2x50 mg önerildi. Günde 1000 mg/gün metilprednizolon i.v. ve quetiapineapin birlikte başlanması planlandı, pulse steroid tedavisine başlandı, ancak

hasta emzirdiği gerekçesiyle quetiapine kullanmayı reddetti. Beş gün boyunca manik semptomların alevlenmesi açısından izlenerek semptomlarda artış görülmemesi, hatta azalması nedeniyle steroid tedavisi sürdürüldü. Steroid uygulamasının üçüncü gününde psikiyatristler tarafından 'Young Ölçeği' ile birlikte tekrar değerlendirildi ve bu kez toplam 3 puan aldıktan sonra psikiyatrik muayenesinin normal sınırlar içinde olduğu bildirildi. Beşinci gün sonunda hemiparezisi de tamamen düzeldi.

Tartışma

MS hastalarında manik bozukluğu da içerecek şekilde psikiyatrik bozukluklar normal kişilere göre en az birkaç kat fazla görülür. MS hastalarında mani nadir de olsa MS'in klinik bulgularından biri olabildiği gibi steroidler, baklofen, dantrolen ve tizanidin gibi maniyi tetikleyebildiği bilinen ilaçların kullanımına bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

Literatürde bipolar bozukluğu olan MS hastalarını nöroanatomi açıdan inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Tüm bipolar bozukluk olguları göz önüne alındığında limbik-talamik-kortikal döngü ve limbik-striatal-pallidal-kortikal döngü içinde yer alan birçok beyin bölgesinin lezyonları sonucu ortaya çıkabildiği söylenebilir. Bu geniş yelpaze içinde prefrontal korteks, bazal ganglia, temporal ve frontal lobların ön bölümleriyle beraber amigdala, talamus ve striatum gibi limbik sistemin bileşenleri yer alır (9). Özellikle subgenual anterior singulat korteks lezyonlarının da bipolar bozukluğa neden olabildiği bilinmektedir. Bu bölgelerin büyük bölümünün MS plaklarının da sık olarak saptandığı bölgeler olması MS tanılı bireylerde, normal bireylere göre en az iki kat daha sık görülen bipolar bozukluk olgularını açıklayabilir. MS hastalarında bipolar bozukluğu olanların lezyonlarının oldukça farklı bölgelerde olması dikkat çekicidir.

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda MS hastaları daha çok depresyon, anksiyete ve uyku yönünden incelenmiş ve çalışmaların hemen tümünde MS hastalarında bu alanların hepsinde normal bireylere göre daha yüksek oranda semptom ve bozuklukların olduğu saptanmıştır (10). Geçen yıl yayınlanan iyi düzenekli bir araştırmada depresyon, anksiyete, bipolar bozukluğun MS hastalarında normal bireylerden daha sık görüldüğü; ancak şizofreni açısından bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (11).

Depresyona göre çok daha nadir olsa da MS hastalarında mani ve hipomani görülebilmektedir. Bununla beraber bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda MS gelişebilmekte ve hatta bazen mani MS'nin başlangıç semptomu dahi olabilmektedir (3-7). İdman ve ark.'nın 12 yıl boyunca izledikleri 586 MS hastasının 11'i bipolar bozukluk tanısı almış, bunların ikisinde bu bozukluğun MS tanısı öncesinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. On bir hastanın ikisinde manik/hipomani episodun MS atağıyla birlikte prezente olduğunu; iki hastada ise kortikosteroid kullanımıyla ilişkili olabileceği kanısına varmışlardır. Ancak bu hastaların ikisinde de kortikosteroidin kesilmesi ile semptomlar yatışmamış, manik bulgular antipsikotikler ve lityum kullanılarak baskılanabilmiştir. Ayrıca bu iki hastadan birinde manik episod sonrası dönemde 3 kez daha yüksek doz metilprednizolon sağaltımı uygulandığı halde manik bir semptom gözlenmemiştir. Yazarlar, izledikleri MS hastalarında bipolar bozukluk görülme sıklığının normal bireylere göre iki kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (3).

Hastamız nöroloji kliniğimize kas gücü zaafı yakınması ile başvurduğu sırada manik davranışlarını fark ettik. Motor kayıp ve MRG'de artmış lezyon yükü de göz önüne alındığında hastanede yatmayı da kabul etmesi ve psikiyatri ile birlikte kontrolümüz altında olması nedeniyle manik semptomların alevlenmesi riskini de göze alarak yüksek doz metilprednizolon uygulamasıyla atak sağaltımı yapılmasına karar verdik. Manik semptomların alevlenebileceği endişesini duyarken psikiyatri tarafından önerilen quetiapineri de kullanmayı reddeden hastamızda steroid uygulamasının ikinci gününden başlayarak manik semptomların belirgin şekilde gerilediğini fark ettik. Steroid uygulamasının üçüncü dozu sonrası yapılan kapsamlı ikinci psikiyatrik değerlendirmede hastanın manik semptomlarının tama yakın kaybolduğu ve psikiyatrik açıdan normale döndüğü bildirildi.

Tüm bu seyir göz önüne alındığında bu olguyu tartışırken steroidlerin maniye tetikleyici etkisine de değinmek gerektiği görüşündeyiz. Yüksek kortikosteroid dozlarında risk, düşük dozlara göre çok daha fazladır. Bu da atak geçiren MS hastalarının ve dolayısıyla bizim hastamızın bu yönden yüksek riskli grupta olduğunu gösterir. Yüksek doz kortikosteroidle sağaltılan hastaların %5-18'inde psikiyatrik semptomlar gelişir. Bunların büyük çoğunluğu manik ya da depresif semptomlarla prezente olur. Steroid tedavisinin başlanmasından psikiyatrik semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen süre ortalama 11 gündür. Ancak 3-4 gün kadar erken ya da haftalar sonra başlayan olgular da vardır (2). Literatürde steroidlerin ilk dozlarıyla manik semptomların ortaya çıktığını bildiren ancak birkaç olgu bulunmaktadır ve bunlar arasında MS hastası yoktur. Steroidlerin başlanmasıyla manik semptomların ortaya çıkması ya da alevlenmesi arasında geçen süre açısından bakıldığında bizim hastamız için en azından ilk dozlarda manik semptomların alevlenme olasılığının yüksek olmadığını düşünebiliriz. İlacın kesilmesinden sonra deliryum için ortalama iyileşme süresi birkaç gün iken; bu süre mani için 3 hafta, depresyon için ise 4 haftadır. Diğer risk faktörlerine ilişkin veriler çelişkili olmakla birlikte kadınlarda daha sık olduğunu bildiren araştırmacılar çoğunluktadır. Sağaltımda steroidin kesilmesiyle semptomların yatışmaması halinde lityum, antipsikotikler ve antiepileptikler gibi duygudurum stabilizatörleri uygulanabilir (2).

MS hastalarında mani tablosu nadir olarak bildirilmektedir. Bizim olgumuzda da manik semptomlar büyük bir olasılıkla hemiparezi ile birlikte MS atağının bir parçasıydı. Aksi halde antimanik ilaçlar kullanılmaksızın sadece yüksek doz steroid tedavisi ile çok kısa bir sürede manik semptomlar baskılanamazdı. Ama olgumuz için çarpıcı olan durum, atağın semptomlarının birinin mani olmasından çok maniye alevlendirmekle ünlenen yüksek doz steroid uygulamasıyla oldukça kısa sayılabilecek sürede mani tablosunun neredeyse tamamen yatışmasıdır. Buradan

yola çıkarak mani tablosunun MS atağının bir parçası ya da tek semptomu olabileceğini ve aynı zamanda kortikosteroidlerle yapılan atak tedavisinin en azından bazı hastalarda mani semptomları tetiklemek bir yana baskılayabileceğini de söyleyebiliriz. Ancak bu saptamamız manik alevlenme açısından steroid kullanımında tedbirsiz davranabilmek ya da bu tür hastaları ayaktan izlemek anlamına gelmemelidir. Literatürde bildirilmiş bu türde bir MS olgusu yoktur.

Konsept: Serhan Sevim

Dizayn: Serhan Sevim

Veri Toplama veya İşleme: Serhan Sevim, Ayşe Devrim

Başterzi, Serhan Karakılıç

Analiz veya Yorumlama: Serhan Sevim

Literatür Arama: Serhan Sevim

Yazan: Serhan Sevim

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ghaffar O, Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent Developments. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:278-285.
2. Cerullo M. Corticosteroid-induced mania: Prepare for the unpredictable. *Current Psychiatry* 2006;5:43-50.
3. İdman E, Akdal G, Aklin T, Yener GG, Baklan B. The co-occurrence of bipolar disorder and multiple sclerosis. *Norol Bil D* 1999; 16(2). URL: <http://www.med.ege.edu.tr/~norolbil/1999/NBD00599.html>. Erişim Tarihi.20.06.1999.
4. Oral T, Yalçın B, Karadağ F, Sarı H, Verimli A. Monopolar Mania and/or Multiple Sclerosis: A case report. *Düşünen Adam* 1994;7:30-33.
5. Akkaya C, Kocagoz SZ, Turan OF, Taskapılıoğlu O, Kirli S. Onset of multiple sclerosis following post-partum depressive and manic episodes. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:698-699.
6. Lo Fermo S, Barone R, Patti F, Laisa P, Cavallaro TL, Nicoletti A, Zappia M. Outcome of psychiatric symptoms presenting at onset of multiple sclerosis: A retrospective study. *Multiple Sclerosis* 2010;16:742-748.
7. Ybarra MI, Moreira MA, Araújo CR, Lana-Peixoto MA, Teixeira AL. Bipolar disorder and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiat* 2007;65:1177-1180.
8. Karadağ F, Oral T, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 2001;13:107-114.
9. Cerullo MA, Adler CM, Delbello MP, Strakowski SM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:314-322.
10. Sarisoy G, Terzi M, Gümüş K, Pazvantoglu O. Psychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry* 2013;35:134-140.
11. Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S, Evans C, Wolfson C, Svenson LW, Tremlett H, Blanchard JF, Patten SB; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC* 2013;13:16.