



Bipolar Bozukluk-Multiple Skleroz Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu

Comorbidity of Bipolar Disorder and Multiple Sclerosis: A Case Report

Necla Keskin¹, Soner Çakmak¹, Lut Tamam¹, Ahmet Turan Evlice²

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ² Nöroloji Anabilim Dalı . ADANA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (4):832-836.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of a central nervous system. Neuropsychiatric symptoms are common in multiple sclerosis and bipolar disorder is one of the most common psychiatric disorders that coexist with multiple sclerosis. Manic episodes may be the first presenting symptom of multiple sclerosis as comorbid pathology or as an adverse effect of pharmacotherapies used in multiple sclerosis. The comorbidity of bipolar disorder and multiple sclerosis is well-proven but its etiology is not known and investigated accurately. Recent studies support a common genetic susceptibility. Management of bipolar disorder in multiple sclerosis is based on evidence provided by case reports and treatment should be individualized. In this report, the association between bipolar disorder and multiple sclerosis, epidemiology, etiology and treatment is discussed through a case had diagnosed as multiple sclerosis and had a manic episode with psychotic features.

Key Words: Bipolar disorder, multiple sclerosis, neuropsychiatric symptoms

ÖZET

Multiple skleroz santral sinir sisteminin kronik demiyelinizan bir hastalığıdır. Nöropsikiyatrik belirtiler multiple sklerozda sıklıkla görülür ve bipolar bozukluk multiple skleroz ile birlikte en sık görülen ruhsal bozukluklardandır. Multiple sklerozda bipolar bozukluk atakları hastalığın ilk belirtisi, eşzamanlı bir tanı olabileceği gibi tedavi amaçlı kullanılan bir ilacın yan etkisi de olabilir. Multiple skleroz -bipolar bozukluk birlikteliği iyi bilinen ancak etyolojisi aydınlatılmamış ve yeterince araştırılmamış bir durumdur. Son çalışmalar ortak genetik zemin üzerinde durmaktadır. Multiple sklerozda bipolar bozukluk tedavisi ile ilgili veriler olgu bildirimlerine dayanmaktadır ve tedavi bireye özgü olmalıdır. Bu yazıda multiple skleroz ektanılı, bipolar bozukluk manik atak geçiren bir olgu üzerinden bipolar bozukluk multiple skleroz birlikteliği, epidemiyolojisi, etyolojisi ve tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar bozukluk, multiple skleroz, nöropsikiyatrik belirtiler

GİRİŞ

Multiple skleroz (MS) genellikle genç erişkinleri etkileyen, kronik, inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Klinik belirtileri arasında; motor ve duyuşal defisitler, mesane ve bağırsakta işlev kaybı, optik nörit, diplopi ve serebellar bulgular sayılabilir. Psikiyatrik bozuklukların da MS'te sıklıkla görüldüğü ve azalmış tedavi uyumu, işlevsellik ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. MS'e

sıklıkla eşlik eden ruhsal bozukluklar; depresyon, distimik bozukluk, bipolar bozukluk, anksiyete bozuklukları (yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk), psikoz, madde ve alkol kötüye kullanımındır¹.

MS hastalarında en sık görülen ve araştırılan psikiyatrik komorbid ruhsal bozukluk depresyon olmakla birlikte bipolar bozukluğun da bu hastalarda normal popülasyona göre daha sık

olduğu bilinmektedir^{2,3}. MS hastalarında bipolar bozukluğun normal popülasyonun iki katı sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. MS hastalarında görülen bipolar bozukluk hastalığın bir belirtisi^{4,5} ya da eşzamanlı bir tanı⁶ olabileceği gibi tedavi amaçlı kullanılan bir ilacın (kortikosteroidler gibi) yan etkisi¹ de olabilir.

MS ve bipolar bozukluk birlikteliğini açıklayan mekanizma bilinmemektedir ve yeterince araştırılmamıştır. Bu konuda yapılan kısıtlı sayıda çalışma ortak genetik zemin, beyindeki demiyelinizasyon ve ilaç yan etkileri üzerine odaklanmaktadır²⁻⁴. Bu yazıda multiple skleroz tanısı olan ve bipolar bozukluk manik atak tanısıyla kliniğimizde takip edilen bir olgu üzerinden multiple sklerozda bipolar bozukluk ektanısı, yaygınlık oranı, etyolojide rol oynayan etkenler ve tedavisi tartışılmıştır.

OLGU

25 yaşında kadın olgu ilk kez 16 yaşında iken isteksizlik, keyifsizlik, kararsızlık gibi yakınmaları nedeniyle psikiyatriste başvurmuş ve kısa süre ile Fluoksetin kullanmış. 1 yıl sonra yakınmaları yinelemiş ve ilaç içerek özkıyım girişiminde bulunmuş. Fluoksetin 20mg/gün ve Risperidon 0,5mg/gün önerilen olgu ilaçlardan yarar görmüş ve bir süre sonra risperidon kesilerek fluoksetin tedavisine devam edilmiş. Fluoksetin tedavisine devam edilirken 17 yaşında çok konuşma, uykusuzluk, yemek yememe, cinler gördüğünü, izlendiğini, dinlendiğini düşünme gibi yakınmaları olmuş. Fluoksetin kesilerek, risperidon 2mg/gün başlanmıştır. İlaçlarla yakınmaları düzelmiş. 6 yıl kadar belirgin bir duygudurum epizodu tanımlamayan olgu 23 yaşında alınganlık, şüphecilik, aşırı hareketlilik ve dini uğraşlarında artış gibi yakınmalarla bir psikiyatri kliniğinde 9 gün yatarak sağaltım görmüş. Valproat ve Risperidon önerilerek taburcu edilmiş. Aynı dönemlerde çekilen serebral manyetik rezonansında (MR) demiyelinizan plaklar görülen olgu nörolojinin önerisiyle Beta-interferon kullanmaya başlamış. İlaç uyumu olmayan olgunun aynı yıl alınganlık,

şüphecilik, aşırı hareketlilik, çok konuşma gibi yakınmaları yinelemiş, peygamber olduğunu düşünmeye, gebe olduğunu söylemeye başlamış. Ketiyapin, Lityum ve Valproat ile yakınmaları tamamen düzelmiş. 1 yıl sonra 24 yaşında çok konuşma, psikomotor hızlanma şeklinde yakınmaları tekrarlayan olguya olanzapin 20mg/gün başlanmıştır. Yakınmaları düzelmiş. Dört ay öncesinde ilaçlarını kesen olgunun polikliniğimize başvurmadan 20 gün önce çok konuşma, aşırı öfkelenme, uykusuzluk, telefonlarının dinlendiğini, evinin kameralarla izlendiğini düşünme gibi yakınmaları başlamış. Önemli davaları açığa çıkardığı için derin devletin peşinde olduğunu söyleyerek adliyeye gitmiş ve devlete tazminat davası açacağını söylemiş.

Kendi isteği dışında ailesi tarafından getirilen olgunun ilk ruhsal muayenesinde; çağrışımları hızlanmış ve dağınıktı, duygulanımı iritabldı, benlik saygısı artmıştı, düşünce içeriğinde referans ve perseküsyon sanrıları mevcuttu, psikomotor ajitasyonu olduğu saptandı. Aile öyküsünde, ağabeyinin şizofrenik bozukluk, anne ve babasının depresif bozukluk tanılarıyla tedavi gördüğü öğrenildi. Hastaya "Bipolar Bozukluk Psikotik Özellikli Manik Atak" tanısı kondu.

Hastaya olanzapin 20mg/gün, lityum 900mg/gün, klonazepam 2mg/gün başlandı, ajitasyonu nedeniyle züklopentiksol acuphase (50 mg IM) yapıldı. Young Mani Ölçeği (YMÖ) puanı 31 olarak değerlendirildi. multipl skleroz (MS) açısından Nörolojiye danışıldı. Çekilen kontrastlı beyin MR'ında korpus kallozumda ve kranioservikal bileşkede silik sınırlı sinyal patolojileri ve perikallosal ve periventriküler subkortikal beyaz cevherlerde fokal odaklar (inaktif demiyelinizan plaklar) saptandı, servikal MR normaldi. Beta-interferon tedavisine devam edildi. Psikomotor ajitasyonu kalmadı, uykusu düzenliydi. Klonazepam azaltılarak kesildi. Referans ve perseküsyon sanrıları düzeldi. Kontrol Lityum kan düzeyi 0.48meq/l olarak geldi, lityum 1200mg/gün'e çıkarıldı. Çıkış YMÖ puanı 3 olarak değerlendirilen ve kliniğimizde 22 gün yatarak

sağaltım gören hasta olanzapin 20mg/gün, lityum 1200mg/gün ve poliklinik kontrolü önerilerek tam remisyona ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

MS hastalığı ve bipolar bozukluk birlikteliği iyi bilinen ancak yeterince araştırılmamış bir durumdur. Burada, başlangıç döneminde depresif yakınmaları nedeniyle antidepresan tedavi gören, bir kez antidepresan ilaçla manik kayması olan, sonrasında iki manik bir hipomanik dönem geçiren ve kliniğimize yatırılmadan 20 gün önce manik atak belirtileri göstermeye başlayan, MS ek tanılı bir olgu sunulmuştur.

MS hastalığında bipolar bozukluk görülme sıklığı artmıştır. Joffe ve arkadaşları MS kliniğinde izledikleri 100 hastanın sadece %28'inin ek psikiyatrik tanı almadığını ve %13'ünde bipolar bozukluk olduğunu saptamışlardır². Bu çalışmada kortikosteroid kullanımına bağlı manik atak dışlanmıştır. Lyoo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 6 yıl süresince özel bir psikiyatri kliniğinde yatan 2783 hastanın beyin MR görüntülemelerinde, 23 hastada (%0.83) yüksek olasılıkla MS düşündürülen beyaz cevherde hiperintens görüntü tespit etmişler ve bu hastaların çoğunun duygudurum bozukluğu (depresyon ve bipolar bozukluk) tanısıyla takip edildiğini, hastanede kalış sürelerinin daha uzun ve geçmiş hastane yatışlarının daha fazla olduğunu, beyin atrofisinin ve nörolojik bulguların bu kişilerde daha yaygın görüldüğünü saptamışlardır⁷. Yine 658 MS hastasında yapılan bir çalışmada bipolar bozukluk sıklığı %0.3 bulunmuştur, bu oran genel popülasyonda görülen orandan (0.2) anlamlı olarak daha yüksektir³.

Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada, MS hastalarında şizofreni dışındaki tüm ruhsal bozuklukların görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada bipolar bozukluğun genel popülasyonda %3.45, MS hastalarında ise %5.83 oranında yani yaklaşık %70 daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır⁸.

Bipolar bozukluk etyolojisinde kalıtımın, beyindeki yapısal ve biyokimyasal değişikliklerin, çeşitli endokrin dizgelerin (glukokortikoidler, tiroid hormonları gibi), nörotransmitterlerin, ruhsal ve toplumsal etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Lityum çalışmaları glukojen sentaz kinaz 3 beta yolağının, Valproat çalışmaları epigenetik mekanizmaların hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabileceğini göstermektedir. Her bir sistem için destekleyici bulguların varlığı bipolar bozukluğun etyolojisinde çok sayıda farklı sistemin etkili olduğunu düşündürmektedir⁹.

MS ve bipolar bozukluk birlikteliğini açıklayan mekanizma tam olarak bilinmemektedir ve yeterince araştırılmamıştır. Bipolar bozukluğun tutulan anatomik bölgeye bağlı olarak MS'in nörolojik belirtilerden önceki ilk belirtisi olabileceğini ya da bu iki hastalığın ortak bir genetik kökenden kaynaklandığını öne süren çalışmalar mevcuttur⁴. MS hastalığı olan 56 kişide yapılan bir aile çalışmasında, 27'si kadın olmak üzere 31 hastada major bir duygudurum bozukluğu saptanmış ve cinsiyet ve HLA-DR antijenleri gibi genetik etkenlerin MS'teki duygudurum belirtileri ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır¹⁰. Bipolar bozuklukta transkriptom çalışmalarında elde edilen bulgular, anormal biyoenerjik işlev, miyelin kusurları ve artmış immün sistem aktivitesidir. Bu patolojik anomali triadı MS araştırmalarının da odak noktasıdır. Buradan MS'in deneysel modellerinin bipolar bozukluk ve ilişkili psikiyatrik bozukluklarda kullanılabileceği sonucu çıkarılabilir⁹.

MS hastalığı için kullanılan farmakoterapilerin (kortikosteroidler, beta interferon, glatiramer asetat ve immünsüpresanlar) de psikiyatrik yan etkileri olduğu bilinmektedir. Kortikosteroidler, artmış enerji, azalmış uyku ve labil duygulanım, öfori ve çökkün duygudurum ile ilişkilendirilirken, gün aşırı subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanan beta-interferonun özellikle tedavinin ilk iki-altı ayında depresyona yol açabileceği öne sürülmüştür¹.

MS hastalığı olan kişilerde psikiyatrik belirtiler sıklıkla görüldüğünden, geçmişten günümüze,

psikiyatrik yakınmaları ve minör nörolojik bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında multiple sklerozun da düşünülmesi önerilmiştir^{7,11,12}. Geçmiş psikiyatrik hastalık, madde kötüye kullanımı ya da kafa travması öyküsü olmayan, geç yaşta başlayan ya da atipik özellikler gösteren, periferik fiziksel bulguları, bilişsel bozulmaları ve nörogörüntüleme bulguları olan ve antipsikotik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda multiple skleroza bağlı bipolar bozukluk düşünülmelidir¹².

Duygudurum bozukluğu olan MS hastalarında görülen belirtiler hasta olmayanlarla görülenlere benzerdir ve standart tedavilere yanıt verirler¹³. Eğer duygudurum ve bilişsel belirtiler MS'e bağlıysa, MS'e yönelik tedavi verilmesi önerilmektedir. Bipolar bozukluğu olan MS ektanlı hastalarda Lityum ve Valproatin güvenle kullanılabilirliğine dair olgu bildirimleri mevcuttur¹⁶⁻¹⁸. Ancak yan etkiler açısından dikkatli olunmasında yarar vardır. Lityumun sık görülen yan etkisi olan idrar miktarında artış MS de sık görülen mesane disfonksiyonunda zorluk yaratabilir. Ayrıca lityum toksikasyon belirtilerinin MS kliniği ile karıştırılabileceği düşünülerek, lityum kan düzeyi kontrollerinin daha sık yapılması ve belirtiler konusunda uyanık olunması önerilir. Bu hastalarda psikotropik ilaçların etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte MS ile ilişkili psikoza olan hastalarda nörolojik ve özellikle ekstrapiramidal sistem yan etkileri az olduğundan klozapin kullanılabilirliği, ziprasidonun etkin ve tolere edilebilir olduğu, risperidonun ekstrapiramidal sistem yan etkilere yol açabileceği için kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir¹⁹. Genel yaklaşım tipik antipsikotiklerin, ekstrapiramidal yan etki potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle zorunluluk dışında kullanılmaması yönündedir.

MS hastalarında kullanılacak psikotropik ilaçlar ile ilgili veriler daha çok olgu sunumlarına dayanmaktadır. Psikotik belirtileri olan bir MS hastasında Olanzapin kullanımı sonrası priapizm gelişen bir olgunun yanısıra, Olanzapin ve aripiprazolün güvenli bir şekilde kullanılabilirliği ve

etkin olduğu ile ilgili birer olgu bildirimleri mevcuttur²⁰⁻²². Yineleyici katatonisi olan bir MS hastasına elektorkonvulzif terapi (EKT) uygulanmış ve EKT'nin MS hastalarında etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir²³.

SONUÇ

Bipolar bozukluk ve MS birlikteliği sık görülen bir durumdur. Bu birlikteliği açıklayan etyolojik nedenler çok net değildir ve bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Psikiyatrik yakınmaları ve minör nörolojik bulguları olan hastaların ayırıcı tanısında multiple skleroz düşünülmeli ve aile, iş ve toplumsal yaşamda ciddi sıkıntılara yol açan bu durumlar hekimler tarafından tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Psikotropik ilaçların etkinliği ile ilgili yeterli veri mevcut değildir, tedavi bireye özgü olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30:803-17.
2. Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. Mood disorders and multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1987; 44:376-8.
3. Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler.* 2004; 10:575-81.
4. Oral ET, Yalçiner B, Karadağ F, Sarı H, Verimli A. Monopolar Mania and/or Multiple Sclerosis: A case report *Düşünen Adam.* 1994; 7:30-3.
5. Heila H, Turpeinen P, Erkinjuntti T. Case study: mania associated with multiple sclerosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995; 34:1591-5.
6. Ybarra MI, Moreira MA, Araújo CR, Lana-Peixoto MA, Teixeira AL. Bipolar disorder and multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; 65:1177-80.
7. Lyoo IK, Seol HY, Byun HS, Renshaw PF. Unsuspected multiple sclerosis in patients with psychiatric disorders: a magnetic resonance imaging study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996; 8:54-9.

8. Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, et al. 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 Neurol.* 2013; 13:16.
9. Konradi C, Sullivan SE, Clay HB. Mitochondria, oligodendrocytes and inflammation in bipolar disorder: evidence from transcriptome studies points to intriguing parallels with multiple sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2012; 45:37-47.
10. Schiffer RB, Weitkamp LR, Wineman NM, Guttormsem S. Multiple sclerosis and affective disorder: family history, sex, and HLA-DR antigens. *Arch Neurol.* 1988; 45:1345-8.
11. Kellner CH, Davenport Y, Post RM, Ross RJ: Rapidly cycling bipolar disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry.* 1984; 141:112-3.
12. Asghar-Ali AA, Taber KH, Hurley RA, Hayman LA. Pure neuropsychiatric presentation of multiple sclerosis. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:226-31.
13. Minden SL. Mood disorders in multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *J Neurovirol.* 2000; 6:160-7.
14. Pine DS, Douglas CJ, Charles E, et al. Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56:297-306.
15. Fisk JD, Morehouse SA, Brown MG, Skedgel C, Murray TJ. Hospital-based psychiatric service utilization and morbidity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* 1998; 25:230-5.
16. Kemp K, Lion JR, Magram G. Lithium in the treatment of a manic patient with multiple sclerosis: a case report. *Dis Nerv Syst.* 1977; 38:210-1.
17. Solomon JG. Multiple sclerosis masquerading as lithium toxicity. *J Nerv Ment Dis.* 1978; 166:663-5.
18. Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ. Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am J Psychiatry.* 1988; 145:1010-1.
19. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28:743-4.
20. Heckers S, Anick D, Boverman JF, Stern TA. Priapism following olanzapine administration in a patient with multiple sclerosis. *Psychosomatics.* 1998; 39:288-90.
21. Yadav R, Zigmond AS. Temporal lobe lesions and psychosis in multiple sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010: bcr0120102651.
22. Muzyk AJ, Christopher EJ, Gagliardi JP, Kahn DA. Use of aripiprazole in a patient with multiple sclerosis presenting with paranoid psychosis. *J Psychiatr Pract.* 2010; 16:420-4.
23. Pontikes TK, Dinwiddie SH. Electroconvulsive therapy in a patient with multiple sclerosis and recurrent catatonia. *J ECT.* 2010; 26:270-1.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Necla Keskin
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
01330 Balcalı-ADANA
e-mail: neclakeskin@yahoo.com

geliş tarihi/received :01.06.2013

kabul tarihi/accepted:17.06.2013