ASTROCITOM SA KLINIČKOM SLIKOM SLOŽENIH FOKALNIH NAPADA I POSTOPERATIVNE PSIHOZE

AUTORI

Simonović P.¹, Kostadinović Momčilo D.², Martinović Ž.^{1,3}, Nenadović M.⁴

¹ Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

² Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta Priština - Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Prikaz slučaja bolesnice sa Astrocitomom u predelu parahipokampalne regije leve hemisfere kod koga je nakon resekcije levog temporalnog režnja došlo do razvoja shizofreniformne psihoze. Psihički i neurološki status, Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije (PANSS), Mini internacionalni neuropsihijatrijski intervju (MINI), verzija 4,4., subkategorija N za psihotične sadržaje, Šihanova skala narušavanja sposobnosti (SSNS), Hamiltonova skala za procenu depresije, Hamiltonova skala za procenu anksioznosti, Montgomeri-Asberg skala za depresiju, elektroencefalogram (EEG), standardno i registrovanje nakon deprivacije spavanja, kompjuterizovanatomografija glave (CT) i neuromagnetna rezonanca endokranijuma (NMR). Bolesnica stara 51 godinu, od 12-te godine života ima epileptičke napade, koji su definisani kao jednostavni i složeni žarišni u vidu zagledanja, motornih ambulatornih automatizama sa retkom sekundarnom generalizacijom i postiktalnom zbunjenosti. Nakon što je učinjen NMR endokranijuma kojim je utvrđen tumor u levoj parahipokampalnoj formaciji, uradjena resekcija levog temporalnog režnja, gde je patohistološki utvrđeno da se radi o Astrocitomu II stepena. Nakon intervencije došlo do razvoja polimorfne simptomatologije, sa dominacijom paranoidno-depresivne simptomatologije i epileptičkih napada sa austom straha, spacio-temporalnom dezorijentacijom i gubitkom svesti. Pacijentkinja tretirana racionalnom antiepileptičkom politerapijom i neurolepticima nakon čega je došlo do kliničkog poboljšanja slike psihoze i smanjenja učestalosti epileptičkih napada. Nakon temporalne lobektomije došlo je do razvoja „de novo psihoze“ sa kliničkom slikom shizofreniformne epileptičke psihoze.

Ključne reči: astrocitom temporalnog režnja, složeni fokalni napadi, ostoperativne psihoze.

UVOD

Epileptičke krize su čest simptom intrakranijalnih neoplazmi. Pojava epileptičkih napada, i u kojoj fazi, zavisi od lokalizacije i prirode tumora.

Interiktalne psihoze spadaju u psihotične poremećaje koji pokazuju, najčešće, temporalne epileptiformne promene u EEG-u, uz složene žarišne napade u kliničkim ispoljavanjima.

Psihoza se najčešće, ispoljava kao hronični, paranoidno-halucinatorni sindrom sličan Shizofreniji, nazvan Shizofreniformna epileptička psihoza, koja je benignijeg toka, povoljnijeg terapijskog odgovora od shizofrenije, pokazuje odsustvo negativnih simptoma, bolje premorbidno funkcionisanje, sa retkom deterioracijom ličnosti, uz očuvan afekat (depresija, agresivnost, iritabilnost), praćen sumanutim sindromom (paranoidne, religiozne, mistične teme) i halucinacijama (češće vizuelne). U ovu grupu, s obzirom na kliničku sliku, spadaju i „de novo psihoze“ nastale nakon hirurške intervencije, koje nastaju posle temporalne lobektomije.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica stara 51 godinu, od 12-te godine života ima epileptičke napade, koji su definisani kao jednostavni i složeni žarišni u vidu zagledanja, motornih ambulatornih automatizama sa retkom sekundarnom generalizacijom i postiktalnom zbunjenosti. U 34-toj godini života, a posle dva ponovljena žarišna napada sa sekundarnom generalizacijom i produženim postiktalnim umorom i oporavkom upućena na ciljani pregled NMR endokranijuma, sa fokusom na amigdalohipokampalne regije. Nakon što je učinjen NMR endokranijuma kojim je utvrđen tumor u levoj parahipokampalnoj formaciji, uradjena resekcija levog temporalnog režnja, gde je patohistološki utvrđeno da se radi o Astrocitomu II stepena. Učestalost napada nakon resekcije znatno smanjena, tako da je bila više od 6 meseci bez napada, pa je došlo do korekcije antiepileptičke terapije. Međutim, nekoliko meseci nakon intervencije došlo do razvoja polimorfne simptomatologije. Uz auru straha, obeležje

ranijih napada, dolazi do razvoja produbljene spacio-temporalne dezorijentacije, uz uspostavljanje obrasca paranoidno-depresivne simptomatologije. U kliničkoj slici dominiraju „deja vu“ i „jamais vu“ fenomeni, ali i vizuelne halucinacije, hipotimija i gubitak mobilnosti, ali i manirovano ponašanje. Bolesnica tretirana racionalnom antiepileptičkom politerapijom i neurolepticima nakon čega je došlo do kliničkog poboljšanja slike psihoze i smanjenja učestalosti epileptičkih napada.

DISKUSIJA

Kao što je poznato, epileptičke krize su čest simptom intrakranijalnih neoplazmi, kao i promena ne-neoplastične etiologije (parazitarne ciste, apscesi, hematomi). Takođe, sama pojava epileptičnih napada, i u kojoj fazi, zavisi od lokalizacije i prirode tumora, odnosno brzine rasta i histološkog tipa neoplazme. Mnogo veća incidencija se sreće u slučajevima neoplazmi koje sporo rastu (astrocitomi manjeg stepena malignosti) nego u velikim malignim gliomima [1]. Najveću učestalost epilepsije imaju bolesnici čije su neoplazme sa sporim rastom lokalizovane blizu rolandičke brazde (Sulcus centralis Rolandi), a odmah potom temporalnih režnja.

Parcijalni napadi su najčešći tip kriza kod bolesnika sa intrakranijalnim tumorima. Kao incijalni simptom tumora, epileptički napadi se opisuju u rasponu od 25 - 40% bolesnika, dok je u dobi od 35 do 55-te godine života, tumor najčešći uzrok konvulzivnih kriza.

Tip krize kod bolesnika sa tumorima mozga obično ukazuje na lokalizaciju poremećene funkcije, ali ne ukazuje na prirodu lezije. Međutim, odsustvo drugih mogućih etioloških faktora u nekoj epilepsiji poznijeg doba treba da pobudi sumnju na tumor mozga kao uzročni factor [2]. Promena obrasca napada u toku evolucije epilepsije, pri čemu mogu nastati novi simptomi i znaci (tzv. obogaćivanje krize) takođe treba da ukaže na neoplazmu kao uzročnu leziju [3].

Posle odstranjenja takvih neoplazmi učestalost postoperativnih kriza se značajno smanjuje ili napadi potpuno prestaju. To zavisi od toga da li je potpuno odstranjeno epileptogeno neoplastično tkivo, kao i od stvaranja postoperativnog ožiljka. Pojava kriza u postoperativnom periodu može da ukaže na pojavu recidiva neoplazme, posebno onda kada je udružena sa pojavom novih neuroloških ispada. U tom slučaju se često viđa porast lokalizovane interiktalne spore EEG aktivnosti [3], ali se definitivna dijagnoza recidiva potvrđuje drugim metodama (CT mozga, NMR, a u slučaju angioma - angiografije).

Što se tiče naše pacijentkinje, kod nje je odstranjen levi temporalni režanj (hipokampus), a napadi su se smanjivali, naročito nakon uvođenja Tegretol CR 400 (karbamazepin), da bi se ponovo javili paralelno sa nastankom interiktalne paranoidne psihoze, tzv. shizofreniformne psihoze (raniji naziv nuklearna shizofrenija).

Interiktalne psihoze spadaju u psihotične poremećaje koji pokazuju temporalne epileptiformne EEG promene sa složenim fokalnim napadima.

Veza između epilepsije i psihoze, poznata je još od antičkog doba, a u 19. veku od strane francuskih autora potvrđena povezanost «ludila» sa patologijom Amonovog roga, a za neke od tih bolesnika H. Džekson je uveo naziv «epileptičko ludilo» kojim se označava da je epilepsija bila glavni uzrok psihijatrijskog poremećaja.

Kasnija ispitivanja, naročito ona u 20-tom veku, su pokazala da postoji veza, ali i određeni antagonizam, između epilepsije i shizofrenije, ali, istovremeno ukazujući na bitnu ulogu organskog moždanog oštećenja u razvoju interiktalne psihoze u bolesnika sa epilepsijom.

Faktori rizika za razvoj psihoze kod bolesnika sa epilepsijom obuhvataju sledeće varijable: godine početka epilepsije, abnormalan nalaz pri neurološkom pregledu, prisustvo automatizama i visceralnih aura, prisustvo multifokalnih šiljaka u EEG-u i šiljaka registrovanih sfenoidalnim elektrodama. MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) skala pokazuje shizofrena skretanja kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja i austom straha [4,5]. Pošto se aure straha i visceralne aure najčešće javljaju kad napad počinje iz amigdalohipokampalnog kompleksa, ukazano je da mezijalno temporalne lezije (u limbičkom sistemu) posebno često mogu da budu udruženi sa razvojem psihoze [6,7,8].

Početak epileptičnih kriza pre 10-te godine života je, u ispitivanju bolesnika sa temporalnom epilepsijom koji su bili podvrgnuti lobektomiji, bio važan faktor rizika za pojavu psihoze. Druga ispitivanja su pokazala da je rizik veći kada postoje složene fokalne krize koje se sekundarno generalizuju [5], nego kada su prisutne samo krize sa početkom u temporalnom režnju, bez daljeg širenja. Po standardizovanim skalama, broj psihičkih promena kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja je veći kod onih koji imaju više tipova kriza. U odnosu na EEG nalaze, incidencija psihoze kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja je najveća kod onih koji pate od psihomotornih i generalizovanih kriza i koji imaju epileptiformno temporalno EEG žarište udruženo sa bilateralnom šiljak-talas aktivnošću [5,9]. Kod bolesnika sa generalizovanom epilepsijom se češće javlja slika manično-depresivne psihoze, bez paranoidne shizofreniformne psihoze.

Istraživanja Slejtera [10], koja se odnose na višegodišnje praćenje 69 bolesnika sa epilepsijom, kod kojih se razvila klinička slika shizofrenije, su pokazala da je najveći broj njih imao parcijalnu epilepsiju, a 45 od njih je razvilo epileptično žarište u temporalnom režnju. Klinička slika je do te mere bila slična shizofreniji da bi, bez podataka o prethodnoj epilepsiji, na osnovu nje, mogla biti postavljena dijagnoza nuklearne shizofrenije. Fenomenološki su opservirane shizofrene psihoze bile različite, a najčešća (u 46 slučajeva) je bila paranoidna slika. Sumanuta mistična doživljavanja i vizuelne halucinacije bili su češći nego kod shizofrenih bolesnika bez epilepsije. Uz to, nađena je veća razdražljivost, ali i manja hostilnost, sporiji gubitak afektivnog reagovanja i duže epizode socijalne adaptacije u porodici nego kod bolesnika sa endogenom shizofrenijom. Razvoj kliničke fenomenologije nakon ekstirpacije tumora kod naše bolesnice u potpunosti sadržajno korelira sa navedenom pretežnom simptomatologijom iz ovog istraživanja.

Pojava psihoze kod ovih bolesnika je bila u vezi sa trajanjem epilepsije: vreme početka psihoze je bilo u proseku 29,8 godina, a srednje vreme trajanja epilepsije pre pojave shizofrene slike 14,1 godinu. Upadljivo je bilo i odsustvo premorbidne crte shizofrene ličnosti i porodične anamneze psihijatrijskog poremećaja koji bi u grupi bolesnika sa epilepsijom mogao ukazati na predispoziciju ka shizofreniju.

Najvažnija razlika se odnosila na promenu kliničke fenomenologije psihoze u toku evolucije kod bolesnika sa shizofrenijom. U toku 2-3 godine trajanja psihoze epilep-

sija je postajala sve blaža, a 5 bolesnika kod kojih je izvršena lobektomija nisu imali napade u toku godinu dana. Shizofrena simptomatologija se povukla kod 1/3 bolesnika, a ublažila se kod još jedne trećine. Na osnovu toga je izgledalo da su shizofreniji slična stanja predstavljala samo jednu fazu u celokupnom toku epileptične ličnosti. Hronična epilepsija je davala takve promene ličnosti kao što su perseveracije, tupost, psihička usporenost, preopširnost i poremećaj pamćenja. Takvi nalazi su jasno ukazivali da je bolest bila sve tipičnije organska, a manje tipično shizofrena.

U jednom ispitivanju [11] bolesnici sa levostranim EEG promenama i epilepsijom značajno češće su imali simptome nuklearne shizofrenije i sumanutih ideja odnosa nego bolesnici sa desnostranim žarištem. KT promene su takođe češće bile u levoj nego u desnoj hemisferi. Poređenje CT i EEG je pokazalo da EEG ubedljivije dokazuje ovaj odnos, pošto su u pitanju funkcionalne, a ne strukturne promene. Lateralizovanost neepileptiformnih EEG i pozitrono-emisione tomografije (PET) promena se takođe otkriva i kod psihijatrijskih bolesnika bez epilepsije, a dobijeni nalazi ukazuju da su levostrani funkcionalni poremećaji često udruženi sa shizofrenijom.

Mehanizam nastanka psihoze kod bolesnika sa epilepsijom objašnjava se različitim hipotezama. Po pretpostavljenim etiološkim faktorima, najbolje su definisane dva međusobno suprotstavljena koncepta. Prema prvom, shizofreniformne psihoze su epileptičnog porekla i treba ih smatrati »epileptičnim psihozama«. Po drugom konceptu, ovi ove psihoze su manifestacija organskog neurološkog oštećenja i nisu specifične za epilepsiju. Flor-Henri [11] je ukazao, kritikujući prethodnike da nisu imali kontrolnu grupu bolesnika bez epilepsije, da psihoza nije posledica strukturnog moždanog oštećenja, već da, bar kod nekih bolesnika, same karakteristike krize dovode do psihotične slike. Ispitivanja sa dubinskim elektrodama kod psihotičnih bolesnika koji nemaju epilepsiju pokazala su da se u dubokim temporalnim strukturama u toku psihoze registruje šiljak-talas aktivnost, koja se ne može otkriti pomoću uobičajenih EEG elektroda sa površine. Ali, oba koncepta podržavaju teoriju afiniteta između psihoze i epilepsije.

Bruens i sar. [12] su zastupali mišljenje da se organski i psihodinamski događaji međusobno potenciraju, jer bolesnik nije u stanju da se zaštiti od životnih promena ako ne koristi patološke mehanizme odbrane koji dovode do psihoze. Prema Pond-u [13] patološka doživljavanja, udružena sa epilepsijom temporalnog reznja postepeno se integrišu u bolesnikov psihički život i dovode do psihoze. Ali, ova shvatanja se ne slažu sa nalazima po kojima lateralizovanost epileptičkog žarišta bitno utiče na psihotičnu simptomatologiju, i ne uzimaju u obzir da se kod nekih bolesnika razvijaju simptomi prvog reda kao kod shizofrenije nuklearnog tipa.

LITERATURA

1. Engel J Jr, Pedley T.A., (eds) *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. Philadelphia-New York:Lippincott-Raven,1997.
2. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology*. Mc Graw Hill Book, New York, 1997.
3. Martinović Ž. Klinička elektroencefalografija i intrakranijalne neoplazme. Institut za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, 1981:1-88.
4. Trimble MR, Schmitz B. The psychoses of epilepsy/schizophrenia. In: J.Engel, Jr,TA. Pedley (eds) *Epilepsy: A Comprehensive textbook*, Lippincott-Raven Press Publishers, Philadelphia, 1997: 2071-2080.

Smanjenje broja neurona u temporalnom reznju nije direktno odgovorno za psihozu, već poremećena aktivnost preostalih neurona. Tejlor [14] smatra da je, da bi se izbegla psihoza, možda bolje da temporalni reznj bude nefunkcionalan, nego da je disfunkcionalan.

TERAPIJA INTERIKTUSNIH PSIHOZA KOD BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM

Potrebno je privremeno isključenje bolesnika iz njegove sredine (gde se njegovi simptomi mogu samo pogoršavati i zbog reakcije drugih osoba na njih) i zaštita bolesnika u strukturisanoj sredini gde educirano osoblje treba da mu pomogne da u izvesnoj meri povрати kontakt sa realnošću.

Kod bolesnika se medikamentno lečenje primenjuje prema vrsti psihotične fenomenologije uz redovnu procenu stanja epilepsije (EEG nalazi i učestalosti kriza) u vreme psihoze.

Kod paranoidnih stanja i drugih shizofreniformnih slika primenjuju se antipsihotici i to: haloperidol, pimozid ili depo preparati Flufenazina koji su manje skloni da precipitiraju epileptične napade. Zbog mogućih interakcija antiepileptika i antipsihotika potrebna je opreznost, pogotovo pri uvođenju terapije. Tako su nađene idiosinkratičke reakcije između hlorpromazina i fenitoina, zbog kojih nastaje pogoršanje psihičkog stanja ili povećanje učestalosti napada. Predlaže se češće određivanje koncentracije antiepileptika u krvi, pre uvođenja i u toku primene antipsihotika. Ukoliko pri lečenju neurolepticima nastane pogoršanje epilepsije ili EEG-a, predlaže se intravenska primena diazepama, kako bi se sprečila dalja pogoršanja (mogućnost nastanka tzv. iktusne psihoze, odnosno nekonvulzivnog kompleksno parcijalnog statusa).

Ukoliko psihotične epizode prerastu u psihoorganske sindrome i u hronična psihotična stanja, u takvim slučajevima preporučuje se upotreba antiepileptika koji najmanje remete kognitivne funkcije (karbamazepin, Na-valproat, klobazam).

ZAKLJUČAK

Slučaj prikazujemo kao interesantan i redak zbog specifične udruženosti kliničkih ispoljavanja tumorskog procesa sa epilepsijom temporalnog reznja i psihotičnom dekompenzacijom (moguća posledica ekstirpacije tumora ili epileptične bolesti pacijentkinje?). Iako retka, pojava psihoze tek posle temporalne lobektomije ukazuje da se sve psihotične slike ne mogu pripisati isključivo disfunkciji temporalnog reznja, već da važnu ulogu mogu imati i izvantemporalne promene.

5. Trimble MR., Schmitz B (eds) *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
6. Takeda Y, Inoue Y, Tottori T, Mihara T. Acute psychosis during intracranial EEG monitoring: close relationship between psychotic symptoms and discharges in amygdala. *Epilepsia*, 2001; 42:719-724.
7. Simonović P. Analiza anksioznosti kod epilepsije, Magistarska teza, Medicinski fakultet Beograd 2010.
8. Nenadović M, Jašović-Gašić M, Vićentić S, Nenadović N, Simonović P. Anxiety in epileptic patients. *Psychiatr Danub* 2011;23(3):264-9.
9. Geschwind N. Behavioural changes in temporal lobe epilepsy. *Psychological medicine* 1979;9:217-219.
10. Slater E., Beard AW., Glithero E., The schizophrenia / like psychoses of epilepsy. *Brit. J. Psychiatry*, 1963; 109:95-150.
11. Flor-Henry P. Epilepsy and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation. *Epilepsia* 1969;10:363-395.
12. Bruens JH. Psychoses In epilepsy. In: Vinken PJ, Bruen GW. eds. *Handbook of clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland, 1974; 15:593-610.
13. Pond D., Bidwell B., A survey of epilepsy in 14 general practices. II Social and psychological aspects. *Epilepsia* 1960; 1:285-299.
14. Taylor, DCJ. Ontogenesis of chronic epileptic psychoses: a reanalysis. *Psychological Medicine* 1971;1:247-253.

ENGLISH

ASTROCYTOMA WITH CLINICAL FEATURES OF COMPLEX FOCAL SEIZURES AND POST-OPERATIVE PSYCHOSIS

Simonović P.¹, Kostadinović Momčilo D.², Martinović Ž.^{1,3}, Nenadović M.⁴

¹ Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

² Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Clinic, Belgrade, Serbia

³ School of Medicine, University of Belgrade

⁴ School of Medicine, University of Pristina situated in Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Case report of a patient with Astrocytoma in parahippocampal region of the left hemisphere who developed schizophreniform psychosis after resection of the left temporal lobe. Mental and neurological status; Scale for positive and negative schizophrenic syndrome (PASS) assessment; MINI (Mini international neuropsychiatric interview, version 4.4; N subcategory for psychotic contents; Scheehan Disability Scale (SDS); Hamilton Depression Rating Scale; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; EEG; standard and upon sleep deprivation registration; CT and NMR scans of endocranium. A female patient 51 years old has had epileptic seizures since the age of 12; the seizures were defined as simple and complex focal in a form of fixed gaze, motor and ambulatory automatisms with rare secondary generalization, and postictal confusion. After having a NMR scan of endocranium determining a tumour in the left parahippocampal formation, a resection of left temporal lobe was performed identifying a grade II Astrocytoma. After the intervention, a development of polymorph symptomatology occurred with domination of paranoid-depressive syndromes and epileptic seizures with aura consisted of feeling of fear, spatio-temporal disorientation and loss of consciousness. The patient was treated with rational antiepileptic polytherapy and neuroleptics resulting in clinical improvement of psychosis features and decrease of the epileptic seizures frequency. The development of "de novo psychosis" with clinical features of schizophreniform epileptic psychosis coincided with the temporal lobectomy.

Keywords: postoperative psychosis, Astrocytoma, temporal lobectomy, schizophreniform psychosis.