

Acute psychiatrische symptomatologie bij Wegener-granulomatosis

L. PEETERS, P. IGODT

SAMENVATTING Een 69-jarige man presenteert zich met een manifom beeld dat secundair blijkt te zijn aan de aantasting van het centraal zenuwstelsel in het kader van Wegener-granulomatosis, een systeemziekte. In zeldzame gevallen kan zich bij Wegener-granulomatosis een acuut psychiatrisch beeld voordoen dat een correcte behandeling vereist. Deze bespreking wil enerzijds de aandacht vestigen op dit zelden gerapporteerde beeld en anderzijds de noodzaak tot multidisciplinaire samenwerking bij systeemaandoeningen benadrukken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 325-329]

TREFWOORDEN manie, Wegener-granulomatosis

Bij Wegener-granulomatosis presenteert de patiënt zich meestal met symptomen die gerelateerd zijn aan chronische aantasting van de bovenste en onderste luchtwegen (zoals sinusitis, otitis media of longinfiltraten), glomerulonefritis of vasculitis. Toch kan ook elk ander orgaan aangetast worden. Aantasting van het centraal zenuwstelsel (CZS), in tegenstelling tot aantasting van het perifere zenuwstelsel, is tamelijk uitzonderlijk (8%) (Hoffman e.a. 1992). Psychiatrische symptomen worden in de literatuur doorgaans niet als aparte entiteit geclassificeerd, maar onder 'aantasting van het CZS' vermeld (Ferro 1998).

GEVALSBESCHRIJVING

Een 69-jarige man wordt opgenomen op de gerontopsychiatrische afdeling van een psychiatrisch ziekenhuis wegens acute verwardheid en agitatie. Hij was de vorige dag thuisgekomen met flessen wijn en sprak wartaal. Initieel dacht de familie dat hij dronken was, maar de volgende dag bleef de 'wartaal' bestaan.

Het psychiatrisch onderzoek bij opname be-

schrijft een man, uiterlijk conform kalenderleeftijd en met een matig verzorgd voorkomen. Hij heeft een helder bewustzijn. Er is een hypervigilantie en hypotenaciteit. Hij is goed georiënteerd in tijd, plaats en persoon. Hij heeft een verminderd abstractievermogen en de executieve functies zijn gestoord (perseveratie). De inprenting is ook gestoord. Patiënt heeft noch ziektebesef, noch -inzicht. Zijn denken is versneld, wijldlopij met gedachtevlucht en inhoudelijk zijn er grootheidswa-
nen (bv. grootse verbouwplannen). De stemming is eufoor, het affect incongruent. Er is sprake van psychomotorische hyperactiviteit.

Uit de heteroanamnese blijkt een blanco psychiatrische voorgeschiedenis. Als lichamelijke antecedenten worden een percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) en een stent vermeld, en tweemaal een sinusoperatie wegens sinusitiden in het kader van een reeds gediagnosticeerde Wegener-granulomatosis (diagnose bevestigd in april 2000 door neusbiopt met positieve c-ANCA's (antineutrofiele cytoplasmatische antistoffen) tegen proteïnase 3), zonder andere organaantasting. Simultaan met de sinusitiden

waren er ook visusklachten door periorbitale aantasting, waarvoor initieel 32 mg corticosteroiden (gedurende 1 jaar). Bij opname neemt hij 8 mg corticosteroiden om de dag, volgens afbouwschema. Volgens dit schema, opgesteld door de oogarts, zou dit reeds gestopt moeten zijn na de laatste toename van visusklachten 2 maanden eerder.

Functioneren op de afdeling blijkt moeilijk en een manifom beeld blijft gedurende enkele weken duidelijk aanwezig. Er wordt met medicatie getracht patiënt te kalmeren. Verschillende antipsychotica (zowel atypische als klassieke) worden aangewend in stijgende doses, zonder resultaat. Benzodiazepinen worden toegevoegd, ook in hoge dosering, zonder gewenst resultaat. Uiteindelijk blijken continue fixatie en isolatie noodzakelijk.

Lichamelijk onderzoek en routinelaboratoriumonderzoek (met bloedbeeld, nierfunctie en urineanalyse, echter zonder CRP (*C-reactive protein*) en *c-ANCA*'s) tonen geen bijzonderheden. Een CT-scan van de schedel toont wel wat hypodense zones in de frontale cortex, mogelijk gerelateerd aan de operatie van Caldwell-Luc van de linker sinus maxillaris. MRI van de hersenen is op dat moment praktisch niet haalbaar, wegens forse agitatie.

Aangezien er op basis van klinische observaties geen aanwijzingen zijn voor een dementeringsproces, een delier, of persoonlijke of familiale antecedenten van bipolariteit, wordt de voorlopige diagnose gesteld van een manifom beeld in het kader van systeemlijden. Dit ondanks het ontbreken van een duidelijk beeld en het ontbreken van aanwijzingen voor actieve ziekte (geen verhoogde bloedbezinkingssnelheid of antistoffen bekend) en ondanks dat dit beeld slechts zelden vermeld wordt in de literatuur. Bij wijze van proef wordt de dosis corticosteroiden aanzienlijk verhoogd tot 64 mg waarna de manische episode wordt gecoupeerd en de patiënt na 6 weken in goede omstandigheden het ziekenhuis kan verlaten.

Een MRI-scan van de hersenen na een maand toont geen tekenen van cerebrale vasculitis. Een lumbaalpunctie wijst hier echter wel op. Vanwege een hoog risico van trombose door een angiografie

wordt een afwachtende houding aangenomen, met afbouwen van de corticosteroiden en het controleren van de *c-ANCA*'s.

Drie maanden later echter meldt de patiënt zich opnieuw met eenzelfde manifom beeld, met nu ook visuele hallucinaties en paranoïde gedachten, wegloupedrag en suïcidedgedachten. Ditmaal wordt hij opgenomen op de afdeling neurologie. Het klinisch neurologisch onderzoek is zonder belangrijke afwijkingen, wel beschrijft men gedragsproblematiek die wijst op een desinhibitiesyndroom (frontaal syndroom). De *c-ANCA*'s zijn positief, de bloedbezinkingssnelheid en de CRP zijn normaal. Patiënt neemt 2 mg corticosteroiden per dag.

CT en MRI van de hersenen tonen een frontobasaal letsel met aankleuren van de meninges en met een vasogeen oedeem ter hoogte van de orbitofrontale kwabben, passend bij een centrale aantasting door Wegener-granulomatosis.

Ook nu wordt door de liaisonpsychiater getracht met hoge doseringen olanzapine en benzodiazepinen het manifome beeld onder controle te krijgen. Combinaties van olanzapine en clotiapine (niet in Nederland verkrijgbaar), gecombineerd met hoge doses benzodiazepinen zijn onvoldoende. Pas nadat de behandeling van de corticosteroiden (64 mg) wordt aangevuld met cyclofosfamide (100 mg) verdwijnt de symptomatologie binnen enkele dagen. Een controle-MRI-scan van de hersenen toont dan ook belangrijke afname van het letsel, het oedeem en de verdikking van de dura mater.

Twee jaar later is er geen recidief van het manifome beeld meer geweest, wel recent een episode van desoriëntatie en verwardheid door een pneumonie, niet door vasculitis. De bloedbezinkingssnelheid is normaal en de *c-ANCA*'s negatief, een MRI-scan van de hersenen toonde meerdere kaliberanderingen in het gebied van de rechter arteria cerebri media (suggestief voor vasculitis) en de onveranderde wittestofletsels bilateraal frontaal. De antipsychotica, corticosteroiden en cyclofosfamide zijn gestopt.

BESPREKING

Wegener-granulomatosis is een systeemziekte die wordt gekenmerkt door een triade: necrotiserende granulomateuze letsels van de bovenste en onderste luchtwegen, systeemvasculitis en glomerulonefritis. De ziekte kan op elke leeftijd voorkomen, maar de piekincidentie is in de vierde en vijfde decade.

De diagnose wordt, bij aanwezigheid van klinische symptomen, meestal gesteld op basis van een weefselbiopsie en de aanwezigheid van specifieke antistoffen in het bloed, de ANCA's (antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen) die meestal gericht zijn tegen proteïnase 3 (voorkomend in de azurofiële granules van neutrofielen).

Neurologische manifestaties worden gerapporteerd bij 20-50% van de patiënten. Meestal betreft het aantasting van het perifeer zenuwstelsel, aantasting van het CZS is minder frequent (8%) (Drachman 1963; Nishino e.a. 1993). Psychiatrische symptomen worden slechts vermeld als onderdeel van de aantasting van het CZS (Ferro 1998). MRI van de hersenen is zeer sensitief voor het aantonen van de aantasting van het CZS (meestal betreft het focale of diffuse verdikking van de dura mater), van infarctzones en van niet-specifieke witte stofletsels (Provenzale & Allen 1996).

Doordat de Wegener-granulomatosis bekend was bij de beschreven patiënt ging onze voorkeur uit naar de diagnose 'maniform beeld veroorzaakt door vasculitis van het CZS'. Dat deze symptomatologie daadwerkelijk het gevolg is van vasculitis is slechts zelden aangetoond (Nishino e.a. 1993). Meestal wordt de diagnose op klinische gronden gesteld zonder angiografie of histopathologie. Het is zeer moeilijk uit te maken of het disfuncioneren van het CZS een gevolg is van orgaanaantasting (bv. hypertensie door nieraantasting) of van vasculitis (Cohen Tervaert & Kallenberg 1993). Toch zijn er enkele symptomen, waaronder psychose, die suggestief zijn voor hersenaantasting. Een lumbaalpunctie kan helpen een inflammatoir proces aan te tonen, zoals bij de beschreven patiënt. Een cerebrale angiografie en/of hersenbiopsie

zijn noodzakelijk voor de diagnose en worden in de literatuur als een relatief veilige procedure beschreven. Zij zijn bij deze patiënt echter niet verricht.

Neveneffecten van corticosteroiden of opportunistische infecties bij deze immuungecompromitteerde patiënt waren echter ook niet uitgesloten; ook zij kunnen het disfunctioneren van het CZS verklaren. De lumbaalpunctie kon bij deze patiënt echter geen infectieus agens aantonen.

Differentieeldiagnostisch moest er bij de beschreven patiënt, die zich presenteerde met een maniform beeld, ook gedacht worden aan een manische episode in het kader van een bipolaire stoornis, zeker bij de eerste presentatie. Een blanco persoonlijke en familiale psychiatrische voorgeschiedenis pleitten hier in zekere mate tegen. Toch gaan in de literatuur stemmen op die bipolaire stoornissen op oudere leeftijd verklaren vanuit een onderliggende 'affectieve gevoeligheid' die wordt beïnvloed door een specifiek neurologisch substraat (Shulman 1997).

De relatief lage incidentie van neuropsychiatrische syndromen, zoals manie, bij de veelvoorkomende neurologische aandoeningen bij ouderen (TIA (transient ischaemic attacks), CVA (cerebrovasculair accident)) laat toch vermoeden dat er een soort van gevoeligheid noodzakelijk is om dit geheel te kunnen verklaren. Men kan zelfs de vraag stellen of behandeling ervan met stemmingsstabilisatoren niet overwogen moet worden (Young 1997).

Gezien de leeftijd van de patiënt en de vasculaire belasting moest een dementeringsproces met frontale aantasting zeker uitgesloten worden. In de acute fase was neuropsychologisch testen zeker niet aan de orde, maar na de stabilisatiefase gebeurde dit wel en werden er geen cognitieve beperkingen gevonden.

Los van de leeftijd blijkt Wegener-granulomatosis ook geassocieerd met cognitieve beperkingen. Het feit dat dit ongeacht de ernst van de ziekte kan worden vastgesteld pleit voor een rechtstreekse cerebrale aantasting en niet een indirecte als gevolg van een geassocieerd orgaanfalen. Het

zou hier vooral gaan om een subcorticale aantasting die zich neuropsychologisch vertaalt in aantasting van het non-verbale geheugen, de inprenting, de aandacht en het abstract redeneervermogen. (Mattioli e.a. 2002).

Intracerebrale pathologie, zoals een bloeding of een ruimte-innemend proces werden bij patiënt uitgesloten door CT-scan van de schedel, en routinematig lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek gaven geen bijzonderheden, zodat een delirante episode op metabole of infectieuze basis ook werd uitgesloten.

De ideale behandeling bij Wegener-granulomatosis bestaat uit een initiële hoge dosis corticosteroïden, gecombineerd met cyclofosfamide (Savage e.a. 1997). Het snelle recidief bij de patiënt geeft inderdaad aan dat de ingestelde monotherapie niet correct is geweest. Dit zou misschien niet gebeurd zijn indien patiënt niet in eerste instantie in een psychiatrische setting was opgenomen met onvoldoende kennis omtrent deze toch wel specifieke pathologie. Er had op zijn minst contact kunnen zijn tussen de psychiater en de behandelend internist. We mogen echter niet vergeten dat mogelijk alle psychiatrische symptomen te voorkomen waren geweest als er bij aanvang van de ziekte reeds een combinatie van corticosteroïden en cyclofosfamide was gegeven.

CONCLUSIE

Deze gevalsbeschrijving illustreert dat het bij iedere psychiatrische symptomatologie van belang is ook de comorbide somatische aandoeningen in aanmerking te nemen. De acute symptomen, zeker bij een manifome beeld, verplichten ons enerzijds om snel te handelen (praktisch gesproken betreft dit vaak medicamenteuze sedatie en fixatie), maar weerhouden ons anderzijds ervan om het soms noodzakelijke technische diagnostische onderzoek te doen en de betreffende specialisten te consulteren. Als een patiënt eenmaal in een psychiatrisch ziekenhuis verblijft, is het praktisch moeilijk om een overplaatsing van een geagiteerde patiënt naar een algemeen ziekenhuis te organise-

ren, en vraagt het ook vaak enige overtuigingskracht om de collega's-somatici te betrekken bij het behandelplan.

LITERATUUR

- Cohen Tervaert, J.W., & Kallenberg, C. (1993). Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 19, 913-940.
- Drachman, D.A. (1963). Neurologic complications of Wegener's granulomatosis. *Archives of Neurology*, 8, 145-155.
- Ferro, J.M. (1998). Vasculitis of the central nervous system. *Journal of Neurology*, 245, 766-776.
- Hoffman, G.S., Kerr, G.S., Leavitt, R.Y., e.a. (1992). Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine*, 116, 488-498.
- Mattioli, F., Caora, R., Rovaris, M., e.a. (2002). Frequency and patterns of subclinical cognitive impairment in patients with ANCA-associated small vessel vasculitides. *Journal of Neurological Sciences*, 195, 161-166.
- Nishino, H., Rubino, F.A., DeRemee, R.A., e.a. (1993). Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Annals of Neurology*, 33, 4-9.
- Provenzale, J.M., & Allen, J.B. (1996). Wegener granulomatosis: CT and MR findings. *American Journal of Neuroradiology*, 17, 785-792.
- Savage, C.O.S. & Harper, L., & Adu, D. (1997). Primary systemic vasculitis. *Lancet*, 349, 553-558.
- Shulman, K.I. (1997). Disinhibition syndromes, secondary mania and bipolar disorder in old age. *Journal of Affective Disorders*, 46, 175-182.
- Young, R.C. (1997). Bipolar mood disorders in the elderly. *Psychiatric Clinics of North America*, 20, 121-136.

AUTEURS

L. PEETERS was ten tijde van het schrijven van het artikel arts in opleiding tot psychiater en is momenteel psychiater in het psychiatrisch ziekenhuis Sint Alexius te Grimbergen.

P. IGODT is psychiater en diensthoofd psychiatrie van het Universitair Ziekenhuis van de Katholieke Universiteit Leuven.

Correspondentieadres: dr. L. Peeters, PZ Sint Alexius, Grimbergsesteenweg 40, 1850 Grimbergen.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-8-2006.

SUMMARY

Acute psychiatric symptomatology in Wegener's granulomatosis. A case study – L. Peeters, P. Igodt –

A 69-year-old man presented with a manic episode but in fact was found to be suffering from Wegener's granulomatosis, a systemic disease that can attack the central nervous system. This case study demonstrates that in rare cases acute psychiatric symptoms can develop in a patient suffering from Wegener's granulomatosis, that need to be treated in the proper way. The purpose of the discussion is twofold: to draw attention to the rarity of the case and to stress the need for a multidisciplinary approach to systematic diseases.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)4, 325-329]

KEY WORDS mania, Wegener's granulomatosis