

Succesvolle ECT-behandeling van psychotische depressie bij segawasyndroom

T. Gheysens, L. Van Diermen, Y. Madani, D. Schrijvers

Samenvatting We beschrijven een 70-jarige man met het segawasyndroom die bij drie episodes van psychotische depressie volledige remissie bereikte met elektroconvulsie therapie (ECT). Aangezien medicamenteuze onderhoudsbehandeling geen terugval kon voorkomen, leek onderhouds-ECT nodig. Het segawasyndroom is een zeldzame metabole aandoening gekenmerkt door dystonie en vermoedelijk ook psychiatrische symptomen. We beschrijven de psychiatrische kwetsbaarheid van patiënten met dit syndroom en brengen enkele aandachtspunten bij behandeling van comorbide psychiatrische stoornissen in kaart.

Het segawasyndroom is een zeldzame erfelijke metabole aandoening. Het origineel beschreven syndroom betreft dystonie met diurnale variatie.¹ De symptomen ontstaan op kinderleeftijd of tijdens de adolescentie. Deze autosomaal dominante erfelijke aandoening wordt veroorzaakt door een mutatie in het guanosine-trifosfaatcyclushydrolyase I (GCH-I)-gen. Het GCH-I-enzym is noodzakelijk in de synthese van tetrahydrobiopterine dat als cofactor fungeert voor de synthese van de enzymen tyrosinehydroxylase en tryptofaanhydroxylase.² Het gevolg van het enzymdeficit is een verminderde endogene productie van respectievelijk dopamine en serotonine.¹ Ook genmutaties die elders binnen de route voor dopaminesynthese een enzymatisch deficit geven, zoals mutaties in het gen voor tyrosinehydroxylase of sepiapterinereductase, kunnen een gelijksoortig klinisch beeld geven.² Men spreekt inmiddels dan ook breder over de doparesponsieve dystonieën (DRD). Hiernaast bestaan ook nog de aparte categorieën DRD-plus en DRD-look-alike.³

De penetrantie van de mutatie in het GCH-I-gen tot het segawasyndroom varieerde in studies van 35 tot 100%; vrouwen zijn 1,3 tot 8,3 maal zo vaak aangedaan als mannen.⁴ De prevalentie bedraagt 1 tot 9 gevallen op 1 miljoen.⁵ Binnen de literatuur is er onenigheid rond de mogelijkheid dat DRD manifestatie van een psychiatrische stoornis als uitingsvorm kan hebben. We bespreken in dit artikel ook de beschikbare rapportage over psychiatrische stoornissen bij patiënten met DRD. De behandeling van de motorische symptomen gebeurt met levodopa of levodopa/carbidopa en is zeer effectief

hoewel zelden ook residuele symptomen of levodopa-geïnduceerde dyskinesie voorkomen. Deze dyskinesie kan spontaan verdwijnen of verbeteren onder behandeling met amantadine.² Vanuit onze ervaring, die we toelichten in de klinische casusbeschrijving, en de beschikbare casusbesprekingen in de literatuur zijn er specifieke aandachtspunten bij de behandeling van depressieve of psychotische symptomen bij deze patiënten.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 70-jarige man, werd opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis wegens een ernstige depressieve stoornis met psychotische kenmerken. Patiënt vertoonde armoedewanen (over financiële problemen door problemen aan zijn woning), schuldwanen (over grove professionele fouten) en somatische wanen (catastrofale interpretaties rond een oude claviculafractuur). Hij vertoonde eveneens psychomotorische vertraging (minder en vertraagde bewegingen, uitstel van verbale reacties en motorische activiteit) bij opname. Bij patiënt werd op 4-jarige leeftijd het segawasyndroom gediagnosticeerd. Hij werd behandeld met levodopa/carbidopa 150 mg per dag, verspreid over drie giften. Patiënt werd voor het eerst op 48-jarige leeftijd opgenomen vanwege een ernstige psychotische depressie en werd toen behandeld met venlafaxine 150 mg, lithiumcarbonaat 400 mg en flupentixol 20 mg.

AUTEURS

Tim Gheysens, ten tijde van het schrijven van dit artikel: arts in opleiding tot volwassenenpsychiater, UPC Duffel; thans: volwassenenpsychiater, AZ Klina.

Linda Van Diermen, volwassenenpsychiater, UZA – PC Bethanië.

Yamina Madani, volwassenenpsychiater, UPC Duffel.

Didier Schrijvers, hoofddocent, volwassenenpsychiater, UPC Duffel.

Correspondentie

Dr. Tim Gheysens (tim.gheysens@klina.be).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-6-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(9):584-587

Patiënt had verschillende familieleden die ook het segawasyndroom hadden, van wie één met een vergelijkbare psychiatrische stoornis in de voorgeschiedenis. Deze werd met elektroconvulsietherapie (ECT) behandeld en kende onder onderhoudsbehandeling met sertraline geen terugval.⁶ Patiënt had hogere opleidingen gevolgd, een succesvolle professionele carrière gehad en was 6 jaar gepensioneerd. Hij woonde samen met zijn echtgenote, onderhield uitgebreid sociale contacten en was actief in verschillende verenigingen.

Voor de huidige opname werd patiënt behandeld met sertraline 50 mg per dag. Tijdens de opname werd clozapine 12,5 mg toegevoegd en vervolgens verhoogd tot 25 mg. Patiënt vertoonde echter vier dagen na de start agitatie met ernstige extrapyramidale symptomen (EPS) in de vorm van chorea. Deze behandeling werd gestaakt en de EPS verdwenen.

Een behandeling met ECT werd daags nadien gestart, met een bitemporale elektrodeplaatsing gezien de ernst van de depressieve stoornis. De bitemporale ECT werd tweemaal per week toegediend met het constante-stroom-Thymatron IV-systeem met een dosis van 202 mC (pulsbreedte 0,5 ms en 30 Hz frequentie). Patiënt vertoonde op basis van het klinisch oordeel van de

hoofdbehandelaar (auteur YM) volledige remissie na vijf sessies. Hij had geobjectiverde cognitieve bijwerkingen op het gebied van geheugen en executieve functies. Patiënt verliet het ziekenhuis onder medicamenteuze behandeling met sertraline 50 mg, trazodon 75 mg en lorazepam 1 mg.

Drie weken na ontslag werd hij wegens recidief heropgenomen. Dit keer werd er behandeld met olanzapine 5 mg met beperkte exacerbatie van de motorische symptomen. De dagdosis olanzapine werd na verbetering van de psychotische symptomen verlaagd naar 2,5 mg. Na zeven sessies bitemporale ECT volgde opnieuw een volledige remissie met verbetering van de score op de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) van 31/52 naar 7/52. Er werd dit keer onderhoudsbehandeling gestart met bitemporale ECT met een frequentie van eenmaal per week. Patiënt werd bij ontslag ook behandeld met sertraline 50 mg, trazodon 75 mg, lorazepam 1 mg en olanzapine 2,5 mg. De ambulante onderhoudsbehandeling met ECT werd afgebouwd tot eenmaal per drie weken en na drie maanden gestopt.

Er trad opnieuw een recidief op, twee maanden na stopzetting van de ECT, met hierop volgend een derde opname. Er was opnieuw een snelle respons op de

Tabel 1. Studies met formele psychiatrische evaluatie

Eerste auteur (jaar)	Populatie; n*	Type studie	Vragenlijsten
Hahn (2001)	13	casusserie	BDI, STAI, MOCI
Van Hove (2006)	18	casusserie	SCID-I/P
Lopez-Laso (2011)	14	casusserie	BDI, STAI, BIS-11
Tadic (2012)	23	retrospectieve cohortstudie	BDI
Brüggemann (2014)	23 patiënten 26 controlepersonen	patiënt-controlestudie	BDI, STAI
Timmers (2017)	28	crosssectionele studie	MINI-PLUS, MINI-KID
Alves (2022)	17	crosssectionele studie	SCID-CV, BDI, STAI, MOCQ, BIS-11

BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State Trait Anxiety Inventory; MOCI: Maudsley Obsessional Compulsive Inventory; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV (I/P: axis I disorders; CV: version for clinicians); BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; MOCQ: Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory (*aantal patiënten met DRD)

behandeling met bitemporale ECT met volledige remissie na vijf sessies. Behandeling met olanzapine werd verhoogd tot 5 mg per dag zonder exacerbatie van de motorische symptomen. De score op de HDRS verbeterde van 47/52 naar 5/52. Patiënt werd bij ontslag uit het ziekenhuis medicamenteus behandeld met sertraline 100 mg, trazodon 75 mg, lorazepam 0,5 mg en olanzapine 5 mg.

Er werd sindsdien een ambulante onderhoudsbehandeling met ECT aangehouden, in een frequentie van wekelijks tot eenmaal per vier weken, afhankelijk van regelmatige klinische inschatting. Patiënt ervoer aanhoudende cognitieve bijwerkingen. Hij scoorde 28/30 op een *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). De bitemporale elektrodeplaatsing werd aangepast naar rechts unilateraal. De rechts unilaterale ECT werd toegediend met een dosis van 353 mC (pulsbreedte 0,5 ms en 50 Hz frequentie). Onder onderhoudsbehandeling met ECT kende patiënt gedurende één jaar en vier maanden geen terugval. Patiënt ervoer gedurende de hele onderhoudsbehandeling ECT-gerelateerde angst. Uiteindelijk werd na het opstarten van behandeling met lithium tot een bloedspiegel van 0,4 mmol/l de ECT stopgezet.

BESPREKING

Zoekstrategie

We doorzochten PubMed en Web of Science met de zoektermen 'segawa syndrome' (PubMed: 51 hits; Web of Science: 40 hits), 'segawa disease' (PubMed: 48 hits; Web of Science: 60 hits), 'dopamine responsive dystonia' (PubMed: 12 hits; Web of Science: 20 hits) en 'dopa-responsive dystonia' AND 'psychiatr*' (PubMed: 44 hits; Web of Science: 51 hits) op 25 november 2022 en screenen alle titels en abstracts om de artikelen te vinden die (neuro)psychiatrische symptomen noemden.

Psychiatrische stoornissen bij patiënten met DRD: prevalentie

Vanuit de pathofysiologie van DRD kan theoretisch een verhoogde kwetsbaarheid voor psychiatrische symptomen of stoornissen worden verwacht. We beperken ons in de hieropvolgende bespreking tot de studies waarbij men een formele evaluatie van psychiatrische comorbiditeit in de methodologie opnam; zie **tabel 1**. In 2015 werd reeds een review gepubliceerd over de psychiatrische, oftewel non-motorische, symptomen bij DRD.⁷ In deze review beschreef men zeven casuseries van patiënten met een GCH-I-genmutatie waarin psychiatrische comorbiditeit werd vermeld. In drie hiervan deed men een formele evaluatie van psychiatrische symptomen en/of stoornissen.⁸⁻¹⁰ Zo onderzocht men een Texaanse familie waarin eet-, angst-, depressieve en obsessieve-compulsieve stoornissen voorkwamen.⁸ Zes van de elf onderzochte dragers van de genmutatie in deze studie hadden een psychiatrische stoornis, drie van deze zes patiënten hadden daarnaast motorische

symptomen. Een groep internationale auteurs met grote Vlaamse inbreng onderzochten 18 patiënten uit drie verschillende families. In hun studiepopulatie vonden zij bij 44% een depressieve stoornis en bij 28% een recidiverende depressieve stoornis in de voorgeschiedenis.⁹ In een Spaans onderzoek vond men dan weer geen depressieve of obsessieve-compulsieve stoornissen terug.¹⁰ Eén van de zeven patiënten in deze studiepopulatie vertoonde belangrijke angstklachten op basis van de *State Trait Anxiety Inventory* (STAI), maar de auteurs oordeelden dat dit niet wees op een hogere prevalentie dan die in hun controlepopulatie.

Er waren op het moment dat de genoemde review⁷ verscheen twee studies waarin men de *Beck Depression Inventory* (BDI) had afgenomen bij hun studiepopulatie.^{11,12} In een Duitse cohortstudie vond men bij 9 van 14 vrouwelijke patiënten een lichte tot matige depressieve stoornis.¹² Dezelfde auteursgroep kon in een patiënt-controlestudie met 23 patiënten met het segawasyndroom en 26 controlepersonen zonder dit syndroom daarentegen niet bevestigen dat patiënten met het segawasyndroom meer angst- of depressieve symptomen vertonen. Zij vergeleken ook de kwaliteit van leven en vonden bij patiënten enkel op basis van de fysieke beperkingen een vermindering van de kwaliteit van leven tegenover de controlegroep.¹¹

Lee en Jeon merkten in 2014 op dat in twee eerdere studies^{8,9} de familieleden die de mutatie niet droegen niet onderzocht werden en dat de conclusies uit deze studies daarom kunnen berusten op observatiebias.¹³ Sindsdien vond men in een Nederlandse studiepopulatie van 28 patiënten uit 10 verschillende families dat patiënten met het segawasyndroom significant vaker voldeden aan de criteria voor een psychiatrische stoornis, specifiek voor gegeneraliseerde angststoornis (GAS) en agorafobie.¹⁴ Daarentegen vond men in een vergelijkende Braziliaanse crosssectionele studie met een studiepopulatie van 17 patiënten met het segawasyndroom dat GAS enkel voorkwam in de controlegroep.¹⁵

Verder epidemiologisch onderzoek naar de prevalentie van of het risico voor psychiatrische aandoeningen bij patiënten met het segawasyndroom is zinvol. Nieuwe studies bij families met DRD kunnen via implementatie van formele psychiatrische evaluaties het eventuele neuropsychiatrische spectrum van deze aandoening bevestigen of ontkrachten.

Behandeling van depressie en psychose bij patiënten met DRD

Behandeling met SSRI's werd in een casuserie van twee patiënten in verband gebracht met toename van motorische symptomen.¹⁶ In latere studies rapporteerde men echter een goede tolerantie voor behandeling met SSRI's (fluoxetine en paroxetine), mirtazapine en suppletie met 5-hydroxytryptofaan.^{8,9,14} Onze patiënt werd behandeld met sertraline 100 mg en trazodon 75 mg per dag en hij verdroeg dit goed.

Medicamenteuze behandeling

Men kan door behandeling met antipsychotica bij patiënten met DRD exacerbatie van de motorische symptomen verwachten. We vonden twee gevalsbeschrijvingen waarin men dit toelichtte. In de eerste rapporteerde men de behandeling van een patiënt met een schizoaffectieve stoornis comorbide aan een vermoedelijke DRD.¹⁷ In de tweede rapporteerde men de behandeling van een patiënt met schizofrenie comorbide aan het segawasyndroom.¹⁸ In beide benoemde men de bezorgdheid dat behandeling met levodopa-preparaten eveneens psychotische symptomen kan induceren, maar men kon dit niet bij hun patiënten vaststellen. Dit kon bij onze patiënt niet worden vastgesteld, hoewel door dopamineagonisten verschillende psychiatrische symptomen kunnen ontstaan.¹⁹

In de eerste casusbeschrijving lichtten de auteurs toe dat ze kozen om hun patiënt eerst met levodopa/carbidopa te behandelen voor de motorische symptomen en pas nadat deze verbeterd waren te behandelen met risperidon 1 mg per dag in twee giften in combinatie met benzotropine 2 mg tweemaal per dag om EPS te voorkomen.¹⁷ Ze titreerden de dosis met 0,5 mg per week op tot een therapeutische dosis van 2 mg per dag in twee giften.

De auteurs van de tweede casusbeschrijving behandelden hun patiënt ook eerst met levodopa/carbidopa en startten behandeling met clozapine 12,5 mg per dag. Ze verhoogden de dosis tot een dagdosis van 200 mg over 15 dagen. Beide therapieën waren doeltreffend en werden goed verdragen.^{17,18} Er werd gekozen voor clozapine wegens het beperkte risico op extrapyramidale symptomen (EPS).²⁰ Onze patiënt vertoonde op een lage dosis clozapine, gestart met 12,5 mg en verhoogd tot 25 mg, echter uitgesproken choreatische bewegingen waarbij we de behandeling stopten. Behandeling met olanzapine 5 mg per dag verdroeg hij wel goed.

Behandeling met ECT

De psychofarmacotherapeutische uitdaging en neurobiochemie bij deze patiëntenpopulatie, maken ECT mogelijk zeer geschikt. Een verminderde tetrahydrobiopterinesynthese werd namelijk aangeduid als een predictieve factor voor ECT-respons.²¹ In 2009 werd reeds een casusbespreking gepubliceerd over een patiënt met het segawasyndroom die doeltreffend en zonder complicaties met ECT werd behandeld voor een ernstige depressieve stoornis met psychotische kenmerken.⁶ Er was geen toename van de motorische symptomen. Ook bij onze patiënt verliep de ECT doeltreffend en zonder complicaties.

In een andere casusbeschrijving uit 2020 vermeldt men behandeling met ECT voor een therapieresistente depressieve stoornis bij een patiënte met DRD voortkomend uit een mutatie in het gen voor tyrosinehydroxylase.²² Deze patiënte kreeg na klinische verbetering van de depressieve stoornis eenmaal per twee maanden onderhouds-ECT met eveneens verbetering van haar

motorische symptomen (dyskinesie en dystonie). Zij kon haar dagdosis levodopa/carbidopa verminderen. Er is evidentie voor effectieve behandeling van motorische symptomen bij de ziekte van Parkinson met ECT.²³ Deze casusbeschrijving toonde een gelijksoortig voordeel bij DRD aan. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt voor het verlagen van het risico op een postictaal delirium of dyskinesie geadviseerd om de dosering levodopa te verminderen voor het toedienen van ECT.²⁴ Dit zou ook kunnen gelden voor patiënten met DRD. De dosis levodopa/carbidopa werd bij onze patiënt niet aangepast. Extra aandacht werd besteed aan eventuele postictale verwardheid, die niet voorkwam. Hij had geen toe- of afname van motorische symptomen onder ECT. De onderhoudsbehandeling met ECT werd bij onze patiënt uiteindelijk gestopt wegens ECT-gerelateerde angst, een vaak voorkomende reden voor het stopzetten van ECT.²⁵

Beperkingen

Onze gevalsbeschrijving heeft beperkingen, zoals het gebrek aan structureel gebruik van beoordelingsschalen (CORE en HDRS) om psychomotoriek en remissie te evalueren. Ook kon eventuele interferentie van farmaca (zoals levodopa) op de behandeluitkomst niet adequaat worden beschreven, wat onze bijdrage aan verklaringsmodellen bemoeilijkt.

CONCLUSIE

De beperkte beschikbare literatuur leidt tot de volgende conclusies. Bij de behandeling van psychiatrische stoornissen bij patiënten met DRD dienen primair de motorische symptomen behandeld te worden met dopamineagonisten waarbij als complicatie psychiatrische symptomen kunnen ontstaan. Behandeling met antipsychotica kan exacerbatie geven van de motorische symptomen. Er zijn voorbeelden van goed getolereerde en doeltreffende behandelingen van een comorbide psychotische stoornis met risperidon en clozapine. Onze patiënt verdroeg behandeling met een lage dosis olanzapine, maar werd primair behandeld met ECT. Dit is de derde casusbeschrijving die wij kennen waarin ECT als veilige en doeltreffende behandeling voor een depressieve stoornis bij een patiënt met DRD werd besproken. Het is volgens ons zinvol om bij patiënten met DRD en een comorbide ernstige (psychotische) depressie ECT als een therapeutische mogelijkheid te overwegen, zeker indien medicamenteuze behandeling niet kan of ontoereikend is.

LITERATUUR

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.