

## Esansiyel Trombositoz İlişkili İskemik İnme Olgusunda Geç Başlangıçlı Manik Hecme

### Late Onset Manic Episode Following a Stroke Related Essential Thrombocytosis: Case Report

Yasin Hasan BALCIOĞLU,<sup>a</sup>  
Mine Elif TÜRE,<sup>a</sup>  
Nezih ERADAMLAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 30.09.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yasin Hasan BALCIOĞLU  
Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
yasinhasanbalcioglu@bakirkoyruhsinir.gov.tr.

**ÖZET** Esansiyel trombositoz klinikte sık rastlanmayan bir kök hücre hastalığıdır. Tanı genellikle asemptomatik dönemde yapılan rutin hemogram tetkikleri sırasında konda da iskemik veya hemorajik komplikasyonlar nadir değildir. Merkezi sinir sisteminde gelişen trombotik enfarktler sensorimotor kayıpların yanı sıra etkilenen bölgeye bağlı olarak kişilik, davranış, biliş ve duygudurum bozukluklarına yol açabilir. İkincil mani klinik olarak birincil mani ile benzerlik gösteren ancak nörolojik, metabolik veya toksikolojik etyolojinin mevcudiyetinin olduğu bir bozukluktur. Literatürde serebral enfarkt sonrası gelişen ikincil mani vakaları yer almakta ve özellikle sağ hemisfer lezyonları ile ilişkilendirilmekteyse de sol hemisfer lezyonlarına bağlı ikincil maniler de bildirilmiştir. Nadir de olsa inme sonrası mani vakaları inme ile eş zamanlı görülebileceği gibi olay sonrası 3-5 yıl hatta daha geç bir tarihte de gözlenebilmektedir. Yazımızda, özgeçmişinde ve soygeçmişinde herhangi bir psikiyatrik özellik bulunmayan vakada geç dönemde görülen ilk manik epizod ile sol lateral periventriküler ve sol talamik bölgede enfarkta neden olmuş, nadir bir hematolojik antite olan esansiyel trombositoz ve ilişkili trombotik iskemik serebrovasküler olay arasındaki muhtemel bağlantıya ikincil mani ayırıcı tanıları ışığında dikkat çekmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Bipolar bozukluk; inme; trombositoz

**ABSTRACT** Essential thrombocytosis (ET) is clinically not common pluripotent stem cell disorder. ET is generally asymptomatic and diagnosed during routine hemogram workup however, ischemic and hemorrhagic complications are not rare. Infarctions based on thrombotic occlusions in CNS cause sensorimotor deficits and also personality and behavioral changes with cognitive and affective disorders regarding to affected area. Secondary mania is a clinical entity similar to primary mania with the difference of associated presence with neurological, metabolic or toxicological etiology. Late-onset secondary mania cases following cerebral infarctions are reported in literature with the association of right hemisphere lesions, despite few reported to be related to left hemisphere lesions. Among reported rare cases, mania may seen concomitantly with stroke or even up to 3-5 years or more. In our article, we aimed to draw attention to probable relationship between late-onset mania and thrombotic ischemic cerebrovascular stroke affecting left lateral periventricular and left thalamic zone, which is related with uncommon haematologic disease, essential thrombocytosis, in the light of secondary mania differential diagnoses.

**Key Words:** Bipolar disorder; stroke; thrombocytosis

**Türkiye Klinikleri J Neur 2016;11(3):76-80**

**E**sansiyel trombositoz (ET), trombosit sayısında artma ile seyreden bir kök hücre hastalığıdır.<sup>1</sup> Sıklıkla 50-70 yaşları arasında görülmekte ve insidansı 1-2/100.000 olarak bildirilmektedir.<sup>2,3</sup> Tam kan sayımında  $600.000 \times 10^9/L$  üzerinde trombosit sayısı ile tanı konulmaktadır.<sup>1</sup> Trombositozaya yol açan ikincil nedenlerin dışlanması ET tanısı koymak için elzemdir. ET'de klinik spektrum oldukça geniştir ancak tanı çoğunlukla rutin hemogram tetkikleri sırasında konulmaktadır.<sup>3</sup> Baş ağrısı, konfüzyon, görme

bozuklukları ve eritromelalji gibi vazomotor semptomlarla birlikte geçici iskemik ataklar, inme, nöbet, anjina ve miyokard infarktları gibi ciddi arteriyel trombotik komplikasyonlar da görülebilmektedir.<sup>1</sup>

Santral sinir sisteminde gelişen trombotik oklüzyonlara bağlı oluşan infarktların sensörimotor kayıpların yanı sıra etkilenen bölgeye bağlı olarak kişilik ve davranış değişiklikleri ile birlikte bilişsel fonksiyonlarında bozulmaya ve duygudurum bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte, serebral infarkt sonrası geliştiği bildirilen geç başlangıçlı mani vakaları da literatürde yer almaktadır ve genellikle 50 yaş ve üzerinde görülmektedir. Retrospektif olgu derlemeleri ve olgu serilerinde vasküler yaralanmalar, nörolojik hastalıklar, iyatrojenik ilaç kullanımı ve vasküler risk faktörlerinin geç başlangıçlı ikincil mani ile bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir.<sup>4</sup>

İkincil maninin, birincil maniden klinik ayırımı zor olsa da, tanı için semptom süresinin en az bir hafta olması, öncesinde bilinen bir bipolar bozukluk veya konfüzyon öyküsünün olmaması gerekmektedir.<sup>5</sup> Serebral infarkt geçiren hastaların %30-50'sinde majör ve minör depresif bozukluk görülmekte, mani ise çok daha az görülmektedir. Geç başlangıçlı mani vakalarının yarısı sessiz serebral infarkt ile ilişkili ikincil mani olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>6</sup>

Bu çalışmada, ileri yaşta görülen ilk mani epizod ile nadir rastlanan bir hematolojik antite olan ET zemininde gelişen serebral vasküler durum arasındaki ilişkiye dikkat çekmek amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Kırk altı yaşında erkek, evli ve iki çocuk sahibi, kuaförlük yapmakta olan olgu, bir hafta önce ortaya çıkan konuşma miktarında artış, aşırı hareketlilik, anlamsız konuşmalar ve uykusuzluk yakınmalarıyla kliniğe yatırıldı. Öz geçmişinde herhangi bir psikiyatrik bozukluk öyküsü bulunmayan olgunun 10 yıl önce ET tanısı aldığı ve altı yıl önce ani gelişen dizartri, sağ hemiparezi nedeni ile nöroloji kliniğinde tedavi altına alındığı öğrenildi. Altı yıl önce yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde sol lateral ventrikül civarında ve sol talamusta akut infarktla uyumlu lezyonlar rapor edilmişti. Kraniyal difüzyon MRG'de ise solda korona radiataya doğru dağılık uzanım gösteren, difüzyon ağırlıklı incelemede hiperintens alanlar izlenmişti. Yine aynı tarihte yapılan MR anjiyografide sol internal karotid arterde yapısal darlık izlenmişti (Resim 1).

Nöroloji kliniğindeki izleminde trombosit sayısı  $919.000 \times 10^9/L$  olan olgunun inme sonrasındaki altı yıllık süreçte duygudurum veya psikotik bozukluğu düşündürecek herhangi bir psikiyatrik yakınması olmadığı, değişken süreler ve dozlarda salisilat, heparin ve anagrelid tedavisi aldığı bilinmekte idi. Epikriz notlarından, söz konusu serebrovasküler olayın ET ile ilişkilendirildiği rapor edilmişti.

Psikiyatri kliniğine mani eksitasyon tablosu ile yatırılan olgunun fizik muayenesinde dâhili patoloji düşündürecek bulguya, fokal nörolojik semptom ve belirtilere rastlanmadı. Vital değerleri olağan saptanan olgunun bilinci açık, yönelimi ve kooperasyonu tam idi. Psikomotor aktivite belirgin arttığı için olgu bir süre fiziksel tespitite gözlemlendi. Duygulanımı yükselmiş, duygudurumu öforikti. Enkoherans, lögore, ekolali, koproprolali, neoloji, teğetsellik ve perseverasyon mevcuttu. Çağrışımları dağılık ve amaca yönelmekte zorlanan olgu varsanı tariflemiyordu. Bellek bozukluğu izlenmeyen olgunun dikkat ve konsantrasyonu bozuktu. Düşük

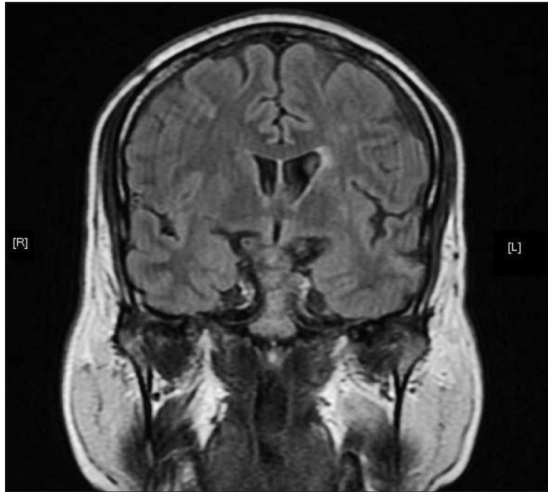


**RESİM 1:** Kraniyal manyetik rezonans anjiyografide sol internal karotidteki yapısal darlık.

doz intramusküler (IM) haloperidol enjeksiyonu sonrası eksitasyonu gerileyen olguya uygulanan Mini-Mental Durum Değerlendirme skoru 25/30 idi. Young Mani Değerlendirme Ölçeği (YMDÖ) skoru 41/44 olarak hesaplandı.

Yakınlarından alınan bilgiye göre, yakın zamanda geçirilmiş bir kafa travması, psikoaktif madde veya alkol kullanım öyküsü olmayan olgunun soy geçmişinde herhangi bir psikiyatrik özellik bulunmuyordu. Ayırıcı tanı amacıyla istenen hemogram, geniş biyokimya ve idrarda madde metaboliti testlerinde herhangi bir anormal değer izlenmedi. Yatışından 3 gün önce yapılan kraniyal difüzyon MRG'de sol lateral ventrikülde dilatasyon ve sol pariyetal lobda kronik infarkt alanları izlendi (Resim 2).

Yine aynı tarihte çekilen kraniyal tomografide sol lateral ventrikül komşuluğunda ve sol pariyetal lobda kronik infarkt alanları gözlenen olgu nörolojiye konsülte edildi. Çekilen elektroensefalografisinde anormal elektrik aktivite izlenmeyen, nörolojik muayenesi doğal olan ve akut iskemik patoloji düşünülmeyen olguya haloperidol 15 mg/gün IM, biperiden 7,5 mg/gün IM, ketiapin 300 mg/gün per oral, salisilat 100 mg/gün per oral tedavisi uygulandı. Yakın gözlenen olgunun kliniğinde hızlı iyileşme izlendi. Yinelenen ruhsal durum muayenesinde psikotik bulgu izlenmedi. Klinik global izleminde 5 puanlık gerileme kaydedildi. YMDÖ



**RESİM 2:** Kraniyal manyetik rezonans T2 FLAIR sekansa sol lateral ventriküler dilatasyon ve pariyetal lobda kronik infarkt alanı.

skoru 11 idi. Oral haloperidol, biperiden ve salisilat tedavisine ketiapin 50 mg/gün eklenip reçete verilerek taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Olgumuzda ayırıcı tanı olarak madde intoksikasyonu, hiperaktif deliryum, frontotemporal demans, disinhibisyon sendromu, bipolar bozukluk 1 ve vasküler kaynaklı ikincil mani düşünülmüştür. İdrarda madde metaboliti testlerinin negatif olması ve anamnezinde alkol veya psikoaktif madde kullanımının olmaması nedeni ile intoksikasyon düşünülmemiştir. Klinik tablo hiperaktif deliryum ile dikkat dağınıklığı ve psikomotor ajitasyon bakımından uyumlu olsa da bilincin sürekli açık ve yönelimin tam olması, özellikle karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testlerinde, serum elektrolit düzeylerinde, tam kan sayımında ve görüntülemelerde deliryumu açıklayacak anormalliğin saptanmaması bizi bu tanıdan uzaklaştırmıştır.

Frontotemporal demans, geç başlangıçlı ilk manik epizodda mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmemlidir.<sup>7</sup> Hiperoralite, kompulsif davranışlar, apati, disinhibisyon ve perseverasyon belirgin olup bu belirtiler demanstan yıllar önce başlamaktadır.<sup>8</sup> Olgumuzun mani kliniğinin başlangıcı hızlı gerçekleştiğinden ve antipsikotik tedaviye hızlı yanıt verdiğinden bu tanı dışlanmıştır. Disinhibisyon sendromu; hiperaktivite, basınçlı konuşma, uykusuzluk, hiperseksüalite, hiperfaji, agresyon, öfori, yükselmiş duygulanım, grandiyozite, iritabilite ve halüsinasyon gibi semptomların görülebildiği bir tablodur.<sup>9</sup> Starkstein ve Robinson, yaptıkları çalışmada sağ orbitofrontal ve bazal temporal korteksin disinhibisyon ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır.<sup>10</sup> Tarihsel olarak Welt, disinhibisyonla frontal lobun orbital yüzeyinde oluşan lezyonlar arasında ilişki kurmuştur.<sup>11</sup> Mani ile disinhibisyon sendromu arasındaki klinik sınır keskin değildir, olgumuzdaki lezyonun yerleşimi ışığında disinhibisyon sendromu tanısı koymak güçtür.

“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V (DSM-V)”e göre bipolar bozukluk 1 tanısı koymak için tek koşul en az bir manik atağın görülmesidir, ancak aynı zamanda maninin or-

ganik bir bozukluk ile açıklanamıyor olması gerekmektedir.<sup>12</sup> Nörolojik bulguları olan, klasik bipolar bozukluk için atipik öyküsü bulunan ve ilk manik epizodun 40 yaş üstünde görüldüğü hastalarda ikincil maniden şüphelenilmelidir. (Tablo 1). Olgunun klinik tablosu ve öyküsü, serebrovasküler olayın geç ortaya çıkan sonucu olarak düşünülebileceğinden, bipolar bozukluk tanısından ilk etapta uzaklaşılsa da söz konusu atipik semptomatoloji ve klinik tablonun uzun süreli izlemi sonucunda ancak bipolar bozukluk tanısı net olarak dışlanabilecek ya da serebrovasküler olay ile bipolar bozukluğun rastlantısal birlikteliği olarak değerlendirilebilecektir.

İnme sonrası görülen manilerin tahmini prevalansı <math>\%2</math>'dir.<sup>14</sup> Hastaların çoğu erkek olup, inmeye bağlı lezyon %77 oranında sağ hemisfer yerleşimlidir.<sup>15</sup> Starkstein ve ark., sağ hemisferdeki subkortikal düzeneklerin inme sonrası bipolar sendromlardan, kortikal düzeneklerin ise unipolar manide sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.<sup>16</sup> Sağ ventral prefrontal korteks, sağ mediyal frontal lob, sağ talamus ve kaudat çekirdekteki infarktların maniyle ilişkisi gösterilmiştir.<sup>13</sup> Ancak güncel literatürde sol hemisfer lezyonları sonrası görülen ikincil mani sayısı dikkat çekmektedir. Teorik olarak, sağ limbik sistemde ve beyaz cevherde infarkta bağlı meydana gelen fonksiyon kaybı maninin ortaya çı-

kışı ile ilişkilendirilse de sol taraflı lezyonların sebep olduğu limbik-kortikal iletim ve aktivasyon bozukluğu ile sol/sağ hemisferal imbalansın varlığı da maninin patofizyolojisinde rol oynayabilmektedir.<sup>13</sup> Olgumuzda sol pariyetal lob, lateral periventriküler ve sol talamik alanlarda izlenen kronik infarkt alanlarının mani tablosu ile ilişkisi bu bilgiler ışığında savunulabilir. Diğer yandan mani vakaları inme ile eş zamanlı görülebileceği gibi olay sonrası 3-5 yıl hatta daha geç bir tarihte de gözlenebilmektedir. Cassidy ve Carroll, sekonder maniyeye neden olan vasküler faktörlere odaklanarak hazırladıkları olgu derlemesinde ilk mani epizodunun görüldüğü ortalama yaşı, olgumuzun yaşıyla benzer olduğu üzere, 47 olarak saptamışlardır.<sup>17</sup> Bir olgu raporunda, üç yıl önce izole global disfazi ile başvuran 72 yaşındaki kadın hastada sol pariyetal lobda infarkt alanları saptanmış; psikiyatrik öyküsü olmayan hastada bu olaydan 2,5 yıl sonra başlayan irritabilite, yükselmiş duygulanım, basınçlı konuşma ve amaçsız gezinmeler gözlenmiş, Dört ay sonra giderek kötüleşerek fikir uçuşmaları şeklinde konuşma hız ve miktarında artış saptanmış ve hasta sekonder mani tanısıyla izlenmiştir.<sup>5</sup>

Ülkemizde Gülpek ve ark., ateşli silah yaralanması sonucu sağ temporal kortekste bazotemporalde lezyon meydana gelen bir hastayı irdelemiş, manik ve depresif atakları olan hastaya genel tıbbi duruma bağlı duygudurum bozukluğu tanısı koymuşlardır.<sup>18</sup> Türkiye'de yayımlanan bir başka sekonder mani vakasında, serebrovasküler hastalık geçirdikten beş yıl sonra manik tabloda psikiyatri kliniğine gelen hastanın kranial görüntülemelerinde sol temporopariyetal bölgede kronik infarkt alanı saptanmıştır.<sup>19</sup>

Tedavi biçimi ve yanıtları ile ilgili yeterli sayıda çalışma olmamasına karşın; sekonder maninin tedavisinin daha güç olduğu konusunda bir görüş birliği vardır.<sup>20</sup> Lityum başta olmak üzere duygudurum düzenleyicilerinin ve haloperidol başta olmak üzere tipik antipsikotiklerin özellikle inme sonrası gelişen psikiyatrik bozuklukların sağaltımında etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>13,21</sup> Yerli ve yabancı literatürde ET ile, bu hastalığa bağlı serebrovasküler olay dolayısı ile de olsa yol açtığı psikiyatrik bir durumun bir-

**TABLO 1:** İkincil mani nedenleri.<sup>13</sup>

Kategori	Alt kategori	Örnek patoloji
Nörolojik olmayan	Endokrin	Cushing sendromu, hipertiroidi
	Metabolik	B <sub>12</sub> eksikliği, hemodiyaliz
	Farmakolojik	Antidepresanlar, levodopa, steroidler, semptomimetikler
	Narkotik	Fensiklidin (PCP)
Nörolojik	Malignite	Frontal lob meningioma, temporal lob glioma
	Vasküler	İskemik inme, intraserebral hemoraji
	Travma	Travmatik beyin hasarı
	Enfeksiyon	AIDS, prion, viral ensefalit
	Nörodejeneratif	Frontotemporal demans, Huntington hastalığı
	Diğer	Epilepsi, multipl skleroz, nöroşirürji

likteliğinin bulunmamasının olgumuzu ilginç ve özgül kıldığını düşünmekteyiz. Ayrıca intrakraniyal lezyonun sol hemisfer yerleşimli olması ve izlenen mani tablosunun inme sonrası geç dönemde ortaya çıkması kayda değer diğer özelliklerdir. Olgumuzda, ayırıcı tanı ışığında vasküler kaynaklı se-

konder mani tanısı ilk sırada düşünülmüş olsa da klinik seyrin uzun vadede yakın izlenmesi, özellikle bipolar bozukluğun kesin olarak dışlanması veya her iki ayrı hastalığın rastlantısal olarak birlikteliği şeklinde değerlendirilmesi açısından taburculuk sonrası sık poliklinik izlemi önerilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Wang ES, Berliner N. Clonal disorders of hematopoietic stem cells. In: Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Benjamin IJ, eds. Cecil Essentials of Medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.480-96.
2. Reagan P. Myeloproliferative disorders. In: Beers HD, Berkow R, eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 19<sup>th</sup> ed. New York: Wiley; 2010. p.1131-41.
3. Spivak JL. Polycythemia vera and other myeloproliferative neoplasms. In: Longo DL, Fauci S, Hauser SL, Kasper DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw Hill; 2015. p.672-8.
4. Sami M, Khan H, Nilforooshan R. Late onset of mania as an organic syndrome: a review of case reports in the literature. J Affect Disord 2015;188:226-31.
5. Krauthammer C, Klerman GL. Manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. Arch Gen Psychiatry 1978; 35(11):1333-9.
6. Nagaratnam N, Wong KK, Patel I. Secondary mania of vascular origin in elderly patients: a report of two clinical cases. Arch Gerontol Geriatr 2006;43(2):223-32.
7. Woolley JD, Wilson MR, Hung E, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Shim J. Frontotemporal dementia and mania. Am J Psychiatry 2007;164(12):1811-6.
8. Akdeniz F. [Bipolar disorder]. Işık E, Taner E, Işık U, editörler. Güncel Klinik Psikiyatri. 1. Baskı. Ankara: Organon; 2008. p.155-71.
9. Shulman KI. Disinhibition syndromes, secondary mania and bipolar disorder in old age. J Affect Disord 1997;46(3):175-82.
10. Starkstein SE, Robinson RG. Mechanism of disinhibition after brain lesions. J Nerv Ment Dis 1997;185(2):108-14.
11. Welt L. [Personality changes due to lesions of the frontal lobe]. Deutsch Archiv f Klin Med 1888;42(4):339-90.
12. Fawcett JA. Bipolar and related disorders. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: APA; 2013. p.135-83.
13. Satzer D, Bond DJ. Mania secondary to focal brain lesions: implications for understanding the functional neuroanatomy of bipolar disorder. Bipolar Disord 2016;18(3):205-20.
14. Ferro JM, Caeiro L, Santos C. Poststroke emotional and behavior impairment: a narrative review. Cerebrovasc Dis 2009;27(Suppl 1):197-203.
15. Santos CO, Caeiro L, Ferro JM, Figueira ML. Mania and stroke: a systematic review. Cerebrovasc Dis 2011;32(1):11-21.
16. Starkstein SE, Fedoroff P, Berthier ML, Robinson RG. Manic-depressive and pure manic states after brain lesions. Biol Psychiatry 1991;29(2):149-58.
17. Cassidy F, Carroll BJ. Vascular risk factors in late onset mania. Psychol Med 2002;32(2): 359-62.
18. Gülpek D, Bora E, Bayraktar E. [Mood disorder following gun shot: A case presentation]. Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2002;12(1): 26-30.
19. İlhan A. [Post-stroke mania: a case report]. Düşünen Adam 1995;8(3):61-3.
20. Chou PH, Tseng WJ, Chen LM, Lin CC, Lan TH, Chan CH. Late onset bipolar disorder: A case report and review of the literature. J Clin Gerontol Geriatr 2015;6(1):27-9.
21. Mohammadianinejad SE, Majdinasab N, Sajedi SA, Abdollahi F, Moqaddam MM, Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Clin Neuropharmacol 2014;37(3):73-8.