

**Olgu sunumu / Case report**

**Wilson hastalığına eşlik eden karma belirtilerle  
giden bipolar bozukluk: Olgu sunumu**

**Gül ERYILMAZ,<sup>1</sup> Özgür YORBİK,<sup>2</sup> Işıl GÖĞCEGÖZ GÜL,<sup>1</sup> Celal SALÇINI<sup>3</sup>**

**ÖZET**

Wilson Hastalığı, otozomal çekinik geçiş gösteren, değişik derecelerde hepatik ve nöropsikiyatrik hastalıklarla sonuçlanabilen konjenital bir hastalıktır. Hastaların %20'sinde bilişsel bozukluklar, kişilik bozuklukları ve duygudurum bozuklukları gibi nöropsikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir. Bu olgu sunumunda Wilson Hastalığı nedeniyle etkilenen beyin alanları, eşlik eden bipolar bozukluğu ve karma belirtilerin arasındaki bağlantının tartışılması amaçlanmıştır. (*Anadolu Psikiyatri Derg 2014; 15(Ek sayı.1):S28-S30*)

**Anahtar sözcükler:** Wilson hastalığı, bipolar bozukluk, karma belirtiler, aripiprazol, valproat

**Bipolar disorder that presented with mixed symptoms that  
accompany Wilson disease: a case report**

**ABSTRACT**

Wilson Disease is an autosomal recessive congenital disease which can result as a hepatic and neuropsychiatric disease at different degrees. Among 20% of patients, neuropsychiatric symptoms are seen such as mood disorders, personality disorders, and cognitive disorders. In this case report; the connection between brain areas affected because of Wilson Disease, accompanying bipolar disorder and mixt symptoms are aimed to be discussed. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2014; 15(Suppl.1):S28-S30*)

**Key words:** Wilson disease, bipolar disorder, mixed symptoms, aripiprazole, valproate

**GİRİŞ**

Wilson Hastalığı (WH), ilk olarak 1912 yılında Kinnear Wilson tarafından tanımlanmıştır. Bakır transport bozukluğu sonucunda karaciğer, beyin, böbrek, kornea ve plasenta gibi farklı organlarda bakır birikimi ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır.<sup>1</sup> WH, otozomal çekinik geçiş gösterir, değişik düzeylerde hepatik ve nöropsikiyatrik bozukluklara yol açar. Tahmin edilen yaygınlığı 1/30.000'dir. WH'de karaciğerde bakır taşıyıcı proteini kodlayan ve bakır meta-

bolizmasında önemli rolü olan 13. kromozom üzerindeki (13q14.3-q21.1) ATP7B geni etkilenmiştir.<sup>2</sup> WH'li olguların yaklaşık %20'sinde kişilik, davranış, duygudurum ve bilişsel alanlarda bozulmalar görülebilir.<sup>3</sup> Duygudurum bozuklukları WH'de sık görülmekle birlikte, bilgilerimize göre karma belirtilerle giden bipolar bozukluk literatürde bildirilmemiştir. Bu olguda WH nedeniyle etkilenen beyin alanları, eşlik eden bipolar bozukluğu ve psikiyatrik belirtilerin arasındaki bağlantının tartışılması amaçlanmıştır.

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr., Üsküdar Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, <sup>2</sup> Prof.Dr., Ü.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi, <sup>3</sup> Yrd.Doç.Dr., Ü.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul

**Yazışma adresi / Address for correspondence:**

Yrd.Doç.Dr. Gül ERYILMAZ, Üsküdar Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Fakültesi, Altunizade/İstanbul

E-mail: geryilmaz@npistanbul.com

Geliş tarihi: 11.06.2013, Kabul tarihi: 25.08.2013 doi: 10.5455/apd.43674

## OLGU

Bayan D, 17 yaşında, bekar, öğrenci ve ailenin ilk çocuğudur. Sekiz yaşında bir erkek kardeşi vardır. Annesi ev kadını, babası din görevlisidir. Ailesi tarafından psikiyatri polikliniğine okul başarısında düşme, evden kaçma, okuluna devamsızlık, yalan söyleme, sinirlilik yakınmaları ile getirildi. Öyküsünde yaklaşık beş yıl önce postürünü etkileyecek düzeyde olan sol kolunda kasılma ve konuşma bozukluğu nedeniyle başvurduğu bir nöroloji kliniğinde karaciğer biyopsisi sonucu, WH tanısının konulduğu öğrenildi. Hastanın 1.5 yıl önce başlayan okula uyum sorunları olmuş. Derslerine ilgisi azalmaya başlamış, arkadaşları ile sürekli kavga ediyormuş, öğretmenlerine karşı gelmeye başlamış ve kendisine haksızlık yapıldığını, çalıştığı halde ders notlarının düşük verildiğini söylüyormuş. Hasta son bir aydır çok sinirliymiş, her şeye tepki gösteriyormuş, okuldan kaçmaya başlamış. İki hafta önce de evden kaçarak şehir dışında erkek arkadaşını görmeye gitmiş. İki kez habersiz evden kaçan hastanın son bir haftadır tahammülsüzlük, sinirlilik, ağlama krizleri olmaya başlayınca, aile bir psikiyatri kliniğine başvurmuş. Bir hafta boyunca ismini anımsamadıkları bir ilaç kullanan hastanın yakınmalarında azalma olmamış. Uykusuzluk, sinirlilik giderek artmış. Sürekli öğretmenlerinin haksızlık yaptığını, soruları doğru yanıtlasa da özellikle düşük not verdiklerini, arkadaşlarının onu kışkırdığını söylüyormuş. Erkek arkadaşı ile sürekli telefonla konuşuyor, gece boyunca da uyumuyor ve telefonla mesaj atıyormuş. Bu nedenle aileye göre yüklü miktarda cep telefonu faturası gelmiş.

Yakınmalarının giderek artması üzerine hastanemiz polikliniğine ailesi tarafından getirilen hasta, hastaneye yatırıldı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Kendine bakımı azalmıştı, psikiyatrik görüşmeye isteksizdi. Affektinde anksiyete, duygudurumunda disfori, konuşma miktarında ve psikomotor aktivitesinde artma gözlemlendi. Düşünce içeriğinde abartılı kendilik algısı olmakla birlikte, büyüklük sanrısı veya başka bir varsanı yoktu. Hastalığına içgörüsü yoktu.

Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) testinde normal zihin işlevselliğinin olduğu belirlendi. Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği puanı 43, Young Mani Değerlendirme Ölçeği puanı 6, Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği puanı 16 olarak bulundu. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), WH ile uyumlu olarak her iki globus pallidus ve putamende, talamusda, mezense-

falonda T1 A imajlarda hipodens ve T2 A ve FLAIR imajlarda hiperdens görünümler gözlemlendi. Pozitron emisyon tomografisinde bilateral olarak nükleus kaudatuslarda ve pallidumda hipometabolizma saptandı. Talamusta normal sınırlarda radyofarmositik tutulum vardı. Serebral ve serebellar gri kortikal alanlarda beklenen düzeyde ve simetride fluorodeoxyglucose (PDG) tutulumu görüldü.

Nöroloji konsültasyonunda, WH'ye bağlı olduğu düşünülen psikiyatrik belirtilerin tedavisi önerildi, WH'ye yönelik tedavi önerilmedi. Hastaya, valproik asit 500 mg/gün, aripirazol 10 mg/gün başlandı. Bir hafta sonra ilaç kan düzeyleri ölçümüne dayanarak valproik asit 750 mg/gün, aripirazol 15 mg/güne çıkıldı. Dört hafta sonra hasta remisyona girdi ve valproik asit 750 mg/gün, aripiprozol 15 mg/gün dozuyla taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Bu olguda DSM-IV-TR'ye (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) göre, karma belirtilerle giden bipolar bozukluk I, BPB-I) birlikteliği tanımlanmıştır. WH'de kişilik değişikliği, dürtüsellik, disinhibisyon, katatoni, sanrı, varsanı, madde bağımlılığı, bilişsel işlevlerde bozulma ve duygudurum bozukluğu (özellikle depresif belirtiler) görülen başlıca belirtilerdir.<sup>4-9</sup> WH'de BPB görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, bir çalışmada 50 WH olgusunun dokuzuna BPB tanısı konulmuştur.<sup>10</sup> WH ender olarak sadece mani bulgularıyla başlayabilir.<sup>11,12</sup>

Sunulan olguda, WH tanısı konulmasından beş yıl sonra BB gelişmiştir. Literatürde karma belirtilerle giden WH bildirimine rastlanmamıştır. Daha önce WH'ye eşlik eden 'şizofreni benzeri sendrom', 'kişilik değişimleri' bugün DSM tanı ölçütlerine göre BPB olarak değerlendirilebilir.<sup>7,8</sup> Tanı sisteminin değişmesi nedeniyle karma belirtiler BPB olarak bildirilmemiş olabilir.

WH ile BPB birlikteliği yakın ilişkilidir. WH olmadan, BPB olgularında serum bakır düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bakır düzeyinin artmasının serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif stresi tetiklediği ve nöron dejenerasyonunu oluşturduğu ileri sürülmüştür.<sup>13</sup> Çinkonun ve kadmiyumun aşırı artışına benzer şekilde, yüksek bakır düzeyinin de WH'de gelişen BPB için nörodejeneratif varsayımı düşündürmektedir.<sup>14</sup>

BPB olgularında nöro görüntüleme üzerine yapılan bir meta-analiz çalışmasında, kontrol grubuna göre sağ presantral girus, sağ anterior singulat, sol inferior frontal girus gri maddesinde

azalma; ventral-limbik beyin yapılarında (parahipokampal girus ve amigdala) nöronal aktivasyonda artış olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> Bu durum için genel olarak, BPB'de, üst kortikal alanların alt kortikal alanlara olan kontrol etkisinin azaldığı bildirilmiştir. Sunduğumuz olguda kortikal yapılarla ilgili tutulum olmaması, alt-kortikal alanlarda hipoaktivite tanımlanması nedeniyle BPB salt kortikal yapılarla ilgili olmadığını, bazal ganglionlardaki patolojilerin de çeşitli düzeneklerle BPB yol açabileceğini düşündürmüştür.

Wilson olgularının MRG incelemesinde bildirilen olgu ile uyumlu olarak lentiküler, talamik, kaudat nükleuslarda ve beyaz cevherde sinyal yoğunluklarında artma en sık gözlenen bulgulardır.<sup>16</sup> BPB limbik sistem, bazal ganglionlar, hipotalamus ve üst kortikal alanlarla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

BPB olguları ile yapılan manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmasında, bipolar depresyon hastalarında bazal ganglionlarda hücre zarı fosfolipit metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olduğunu düşündüren Cho artışının, depresif belirtilerle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Ayrıca bazal ganglion tutulumu sonrası klasik mani ile giden BPB olgularında

ve karma mani ile giden bu olguda da benzer şekilde bazal ganglion tutulumu vardır. Bu durum hücre düzeyindeki farklılıklar veya olası başka düzeneklerle BPB alt tiplerinin oluşumunda rol oynadığını düşündürmektedir.

WH'ye eşlik eden bipolar bozukluk olgularında klopazapin, ketiyapin, risperidon gibi yeni kuşak antipsikotikler ve lityumdan yarar gören olgu bildirimleri vardır.<sup>18-20</sup> Bildirilen bu olguda karma belirtilerin olması nedeni ile tedavide valproat uygun görülmüştür. Valproat 750 mg/gün tedavisine ek olarak güçlendirme amaçlı aripiprazol (15 mg/gün) tedaviye eklenmiştir. WH'ye eşlik eden mani tedavisinde bir olguda, olanzapine bağlı ekstrapiramidal yan etki olması nedeniyle olanzapin kesilmiş ve tedavide lityumdan fayda görüldüğü bildirilmiştir.<sup>20</sup> Literatürde WH'ye eşlik eden BPB olgularında aripiprazol ve valproat tedavisine rastlanmamıştır. Bildirdiğimiz bu olguda dördüncü hafta sonunda valproat 750 mg/gün ve aripiprazol 15 mg/gün ile klinik tablo düzelmiş ve yan etki olmamıştır.

WH'ye eşlik eden BPB olgularında duygudurum belirtilerinin farklı olması nedeni ile affektif bozuklukların etiopatogenezinin anlaşılması için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Deiss A. Wilson's Disease. JC Bennett, F Plum (Eds.), Cecil Textbook of Medicine, Philadelphia: Saunders, 1996, p.1131-1132.
2. Brewer GJ. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. Proc Soc Exp Biol Med 2000; 223(Suppl.1):39-46.
3. Loganathan S, Nayak R, Sinha S, Taly AB, Math S, Varghese M. Treating mania in Wilson's disease with lithium. Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008; 20(Suppl.4):487-489.
4. Pfeiffer RF. Wilson's disease. Seminars in Neurology 2007; 27:123-132.
5. Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease: psychiatric symptoms in 195 cases. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1126-1134.
6. Schwartz M, Feics S, Polak H, Sharf B. Psychiatric manifestations in Wilson's disease. Harefuah 1993; 124:75-77.
7. Beard AW. The association of hepatolenticular degeneration with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1959; 34:411-428.
8. Saint-Laurent M. Schizophrenia and Wilson's disease. Can J Psychiatry 1992; 37:358-360.
9. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasian-Gurkan V, Berewer GJ. The psychiatric presentations of Wilson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991; 3:377-382.
10. Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Tomar M, Arunodaya GR, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's Disease: a cross-sectional analysis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008; 20:81-85.
11. Varghese ST, Narayanan D, Dinesh D. Mania in a patient with Wilson's Disease awaiting liver transplant. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008; 20:501-502.
12. Chand PK, Murthy P. Mania as a presenting symptom of Wilson's disease. Acta Neuropsychiatrica 2006; 18:47-49.
13. Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V Jr, Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. Neurosci Lett 2007; 421:33-36.
14. Carta MG, Sorbello O, Moro MF, Bhat KM, Demelia E, Serra A, et al. Bipolar disorders and Wilson's disease. BMC Psychiatry 2012; 12:52.
15. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. J Affect Disord 2011; 132:344-355.
16. Van Wassenae-van Hall HN, van den Heuvel AG, Jansen GH, Hoogenraad TU, Mali WP. Cranial MR in Wilson Disease: abnormal white matter in extrapyramidal and pyramidal tracts. Am J Neuroradiol 1995; 16:2021-2027.
17. Monkul S, Yıldız A, Soares JC. Bipolar bozuklukta manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) uygulamaları. Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15:138-147.
18. Kulaksizoglu IB, Polat A. Quetiapine for mania with Wilson's Disease. Psychosomatics 2003; 44:438-439.
19. Krim E, Barroso B. Psychiatric disorders treated with clozapine in a patient with Wilson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001; 13:531-532.
20. Santosh L, Raghavendra N, Sanjib S, Taly AB, Suresh M, Mathew V. Treating mania in Wilson's Disease with lithium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2008; 20:487-489.