

## اختلال خلقی دو قطبی (فازمانیا) در یک بیمار مبتلا به نوروفیبروماتوسیس نوع I با درگیری مغزی

دکتر علیرضا غفاری نژاد<sup>۱</sup>

### خلاصه

هر چند نوروفیبروماتوسیس اختلال نادر عصبی نیست اما مطالعات زیادی در مورد ارتباط نوروفیبروماتوسیس و اختلالات روانی در دست نیست. دختر ۱۴ ساله‌ای با نوروفیبروماتوسیس تیپ I همراه با ضایعات متعدد مغزی با علائم بی‌قراری، پرخاشگری و پرش افکار در بخش روان پزشکی بستری گردید. بیمار بر اساس ضوابط تشخیصی DSM IV، دچار اختلال خلقی دو قطبی (فازمانیا) بود. احتمال وقوع همزمان دو اختلال مانیا و نوروفیبروماتوسیس تیپ I در یک بیمار خیلی کم است و به رغم این که تاکنون گزارشی از وقوع مانیا در بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوسیس تیپ I گزارش نشده است، احتمال ایجاد مانیا ثانویه به اختلال نورولوژیک اولیه مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: نوروفیبروماتوسیس تایپ I، مغز، مانیا، اختلالات روانی

۱- استادیار روان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

## مقدمه

نوروفیبروما تویس تیب (NF I) یک بیماری ارثی با الگوی انتقال ژن غالب است که پوست، دستگاه عصبی، استخوان‌ها و غدد درون‌ریز و گاهی دستگاه‌های دیگر را درگیر می‌سازد. علامت مشخصه آن وجود لکه‌های شیر قهوه (cafe aulait spots) است که قطر تعدادی از آنها بیشتر از ۱۵ میلی‌متر می‌باشد (۱). از مشخصات دیگر آن، وجود همارتوما (lisch nodule) در بافت عنبیه، غدد خوش‌خیم نوروفیرومای پوستی، کک و مک (freckling) ناحیه زیر بغل و کشاله ران و ضایعات استخوانی می‌باشد (۱، ۶). شیوع متوسط آن یک در ۵۰۰۰ نفر است و حدود ۲٪ از مبتلایان دچار تومورهای مغزی می‌باشند (۶). بیشتر تومورها از نوع گلیومای خوش‌خیم بوده و در بیش از ۷۰٪ از موارد، عصب بینایی یا کیاسمای بینایی درگیر می‌شود (۱۱). به علاوه تالاموس، هیپوتالاموس، مخچه و ساقه مغز از مناطق دیگری هستند که درگیر می‌شوند (۱۰) و در مواردی نیز گلیوسیس (Gliosis) منتشر گزارش گردیده است (۱۵). در عین حال NF I یکی از دلایل زمینه‌ای پیدایش گلیوماهای متعدد در مغز می‌باشد (۳). هر چند که NF I بیماری نادری نیست اما مطالعات زیادی در خصوص ارتباط آن و اختلالات روانی در دست نمی‌باشد. در این مقاله بعد از معرفی یک مورد اختلال مانیا همراه با NF I با ضایعات متعدد مغزی، به بحث در خصوص ارتباط آنها پرداخته شده است.

## معرفی مورد

بیمار، دختری ۱۴ ساله با تحصیلات چهارم دبستان، اهل بم و ساکن کرمان می‌باشد که با اختلالات رفتاری به بیمارستان روان پزشکی ارجاع و بستری می‌گردد. بیمار از ۴ ماه قبل از پذیرش دچار پرخاشگری و بیقراری گردیده، مرتباً حرف می‌زده، شعر می‌خوانده و می‌رقصیده و بدون جهت با اعضاء خانواده‌اش درگیر می‌شده و تمایل زیادی برای بذل و بخشش پیدا کرده بود. از ۳ سال پیش بیمار دچار کاهش دید دوطرفه می‌گردد که با مراجعه به پزشک و استفاده از عینک تغییری در آن ایجاد نمی‌شود و از ۲ سال پیش دچار سردرد گردیده که ابتدا در محدوده سمت راست بوده و سه ماه بعد در سمت چپ نیز احساس می‌گردیده و گاهی همراه با استفراغ بوده است. همچنین از ۱/۵ سال پیش لکه‌های شیرقهوه روی پوست بیمار ظاهر گردیده است. یک سال پیش سردرد و کاهش بینایی مانع ادامه تحصیل بیمار می‌گردد. بیمار در تاریخ ۷۵/۱۱/۳۰ با تشخیص NF I همراه با ضایعات مغزی در بیمارستان شهید باهنر کرمان

بستری می‌گردد و به دلیل گستردگی ضایعات مغزی، غیر قابل عمل تشخیص داده می‌شود و سپس برای انجام بیوپسی و رادیوتراپی در تهران، از بیمارستان مرخص می‌گردد. بعد از بیوپسی، پیشنهاد رادیوتراپی را نمی‌پذیرد تا این که به دلیل اختلالات رفتاری توسط روانپزشک ویزیت شده و بستری می‌گردد. در تاریخچه خانوادگی هیچ‌گونه سابقه اختلالات خلقی و سایر بیماری‌های روانی وجود نداشت. مادر وی مورد شناخته شده NF I بوده و ضایعات شیرقهوه و تومورهای جلدی نوروفیروما در سرتاسر بدن وی وجود داشته است.

در معاینه پوستی در سرتاسر بدن لکه‌های متعدد شیر قهوه و ۱۲ لکه با قطر بیشتر از ۱۵ میلی‌متر در محل عصب‌گیری در ماتوم‌های S<sub>۲</sub>, L<sub>۵</sub>, L<sub>۴</sub>, L<sub>۳</sub>, T<sub>۱۲</sub>, T<sub>۹</sub>, T<sub>۸</sub>, T<sub>۷</sub>, C<sub>۵</sub> وجود داشت. کک و مک زیر بغل دوطرفه وجود داشت. در معاینه چشم، عصب اپتیک در هر دو طرف آتروفی شده و میدان بینایی در پری‌تری به شدت محدود شده بود. همچنین دید چشم چپ به فاصله ۴۰ سانتی‌متر و چشم راست به فاصله ۳۰ سانتی‌متر محدود گشته بود. همارتوم‌های (Lisch nodules) متعدد در معاینه توسط اسلیت لامپ در هر دو عنبیه مشاهده گردید. نکته مثبت دیگری در معاینه فیزیکی و عصبی یافت نشد. در معاینه وضعیت روانی، بیمار از نظر وضعیت سایکوموتور بیقرار بود و در طول دو هفته اول بستری مرتباً در بخش یا محوطه راه می‌رفت. خلق بیمار به صورت مشخص سرخوش (Euphoric) بوده و به رغم این که اظهار می‌داشت تومور مغزی دارد و قرار است بمیرد هیچ‌گونه ابراز ناراحتی نمی‌نمود و گاهی مزاح کرده و می‌خندید. گاهی نیز در حین مصاحبه‌ها تحریک‌پذیر یا پرخاشگر می‌گردید. فکر بیمار معطوف به هدف با جریان سریع همراه پرش افکار، افزایش اعتماد به نفس کاذب (Inflated self-esteem) و گاهی شاخه‌پردازی (Circumstantiality) بود. از نظر کلام، بیمار پر حرف و صحبت کردن وی سریع بود و از نظر توجه، حواس پرت (Distractable) بوده و به سهولت توجهش به محرک‌های نامربوط و بی‌اهمیت جلب می‌شد. بیمار اختلال ادراکی نداشت و جهت‌یابی زمان و مکان و شخص و حافظه فوری، نزدیک و دور وی طبیعی بود. آزمون بندرگستالت (Bender-Gestalt test) که برای سنجش قوای شناختی به کار می‌رود و آزمون یادآوری بینایی بنتون (Benton visual retention test) که نقص حافظه کوتاه مدت را اندازه‌گیری می‌نماید در وی طبیعی بود و نمره وی در آزمون MMSE (Mini Mental State Examination) ۲۶ و ضریب هوشی وی که توسط آزمون سنجش هوش ریون کودکان انجام گرفت ۸۰ بود.

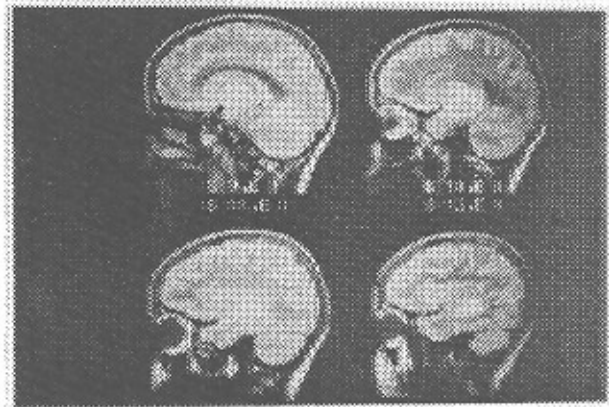
در مدت ۸ هفته که بیمار در بخش روان پزشکی بستری بود کربنات لیتیوم به میزان ۹۰۰ میلی گرم در روز و پرفنازین به میزان ۲۴ میلی گرم در روز به صورت خوراکی برای بیمار تجویز گردید که از نظر حرکتی بیمار را آرام تر نمود اما اختلال خلقی و فکری بیمار تغییر عمده‌ای نداشت. استفاده از دوز بالاتر داروها به علت وجود عوارض جانبی امکان نداشت و به علت ضایعات مغزی ECT نیز برای بیمار شروع نشد.

### بحث

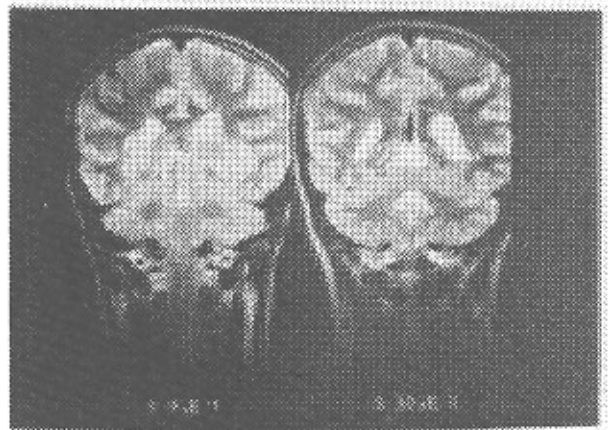
یکی از جنبه‌های روان شناختی که در اختلال نوروفیبروماتوسیس مورد توجه قرار گرفته، ضریب هوشی پایین در مبتلایان به این بیماری می‌باشد. در مطالعه ریکاردی (Ricardi 1986) ۲۰۳ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که ۹٪ آنها ضریب هوشی کمتر از ۷۰ داشتند (۱۳). کودکان مبتلا ممکن است مشکلات تحصیلی داشته و دچار اختلالات نوشتن و خواندن باشند به طوری که در مطالعه هوسون (Huson 1988) ۱۰٪ از ۱۲۴ بیمار مورد مطالعه به مدارس ویژه و ۱۷٪ به کلاس‌های فوق برنامه احتیاج داشتند (۷). در مطالعه مور (Moore 1996) ۴۰٪ از مبتلایان به NF I دچار اختلالات شناختی بودند. اختلالات حرکتی، اختلال توجه و پر فعالیتی در مبتلایانی که افزایش شدت MRI در ناحیه تالاموس داشتند بیشتر از بیمارانی که افزایش شدت در نقاط دیگر مغز داشتند وجود داشت و افزایش شدت در نیمکره‌ها، هسته قاعده‌ای، ساقه مغز و مخچه نقشی در عملکرد عصبی - روانی نداشت (۱۲). اختلالات روانی در این مبتلایان کمتر مورد توجه قرار گرفته است. تغییرات ظاهری به خصوص در صورت می‌تواند باعث کاهش عملکرد اجتماعی بیماران گردد (۹). از ۷۴ بیماری که توسط ساموئلسون (Samuelson 1981) مورد بررسی قرار گرفتند حدود یک سوم آنها به درجاتی از کسالت روانی رنج می‌بردند و ۱۳ نفر سابقه درمان در بیمارستان روان پزشکی داشتند که شایع‌ترین تشخیص در این بیماران افسردگی و وابستگی به الکل و اضطراب بود. یک بیمار نیز دچار هراس اجتماعی بود (۱۴). با این که مطالعه ساموئلسون کنترل نشده بود، اما در مطالعه توسط هیوگز (Hughes 1994) بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به NF I نیز شیوع اختلالات روانی بیشتر از گروه شاهد نبود (۵).

با توجه به ۴ مصاحبه که در ۴ نوبت با بیمار مذکور صورت گرفت و مشاهده رفتار وی در طول دو هفته در بخش روان پزشکی، وی واجد شرایط لازم و کافی DSM IV برای اختلال خلقی دو قطبی (فازمانیا) بود. نداشتن اختلال جهت یابی

سی تی اسکن حاکی از شک به وجود توده داخل زین ترکی (intra sellar mass) بود و بطن‌های جانبی نامتقارن گزارش گردید. تصاویر T<sub>1</sub>-Weighted و T<sub>2</sub>-Weighted در MRI نشان‌دهنده افزایش شدت (Hyper intensity) در هسته قاعده‌ای، پایک‌های مغزی دوطرف، اجزاء ساقه مغز، ماده سفید هر دو لوب گیجگاهی و کیاسمای بینایی بوده و زوایای پلی - مغزی CP-angles طبیعی بود (شکل ۱).



شکل ۱ الف)



شکل ۱ ب)

شکل ۱: مقاطع الفاکرونال و ب سائیتال MRI نشان دهنده افزایش شدت در هسته قاعده‌ای، پایک‌های مغزی دوطرف، اجزاء ساقه مغز، ماده سفید هر دو لوب گیجگاهی و کیاسمای بینایی بود

نشده است اما برای هسته قاعده‌ای و اجزاء مغز در بروز این اختلالات اهمیت ویژه‌ای قائلند (۴). گستردگی ضایعات در این مناطق مغز می‌تواند دلیل دیگری برای پیدایش اختلال مانیا ثانویه به NF I باشد. افسردگی به صورت واکنشی و یا در فرآیند سوگواری (Grief) که سلامت فرد از دست رفته و محدودیت‌ها و رنج‌های زیادی به وجود می‌آید، دیده می‌شود، اما در این بیمار علایم متناقض به صورت خلق سرخوش نمی‌تواند ناشی از واکنش به بیماری باشد.

اختلال مانیای ثانویه در سیر بیماری مولتیپل اسکروز و کره هستینگتون گزارش گردیده، اما در مروری که بر کتب نورولوژی (۱،۶،۹) و مقالات مربوط به NF I با گسترش مغزی از سال ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۷ از طریق Med-line صورت گرفت هیچ‌گونه گزارشی از وقوع مانیا همراه این اختلال مشاهده نگردید و تصور می‌شود به مطالعات بیشتری در خصوص ارتباط بین NF I مغزی و اختلال خلقی دوقطبی نیاز باشد.

#### سپاسگزاری

بدینوسیله از آقای دکتر مهدی ملک‌زاده استادبار گروه چشم‌پزشکی که معاینه چشم بیمار را انجام داده‌اند سپاسگزاری می‌گردد.

و حافظه، طبیعی بودن آزمون‌های MMSE بتون و بندرگشتالت روشنگر طبیعی بودن وضعیت شناختی بیمار و افتراق اختلال مانیا از دلیریوم می‌باشد. طبق ضوابط DSM IV چنانچه برای بسیاری از اختلالات روانی از جمله مانیا عامل اتیولوژیک به خصوصی یافت نشده و یا حدس زده نشود، بیماری اولیه و در صورتی که در محور سوم تشخیصی نوعی اختلال عضوی وجود داشته باشد که پیدایش بیماری را بتوان مربوط به آن دانست، ثانویه محسوب گردیده و اختلال روانی ناشی از شرایط طبی نامیده می‌شوند (۴). ممکن است در این بیمار اختلال مانیا به صورت تصادفی هم زمان با بیماری اولیه فرد به وجود آمده باشد اما با در نظر گرفتن شیوع یک نفر در هر ۵۰۰۰ نفر برای NF I و ۱٪ برای مانیا و با توجه به این که فقط ۲٪ از مبتلایان دچار تومورهای مغزی می‌باشند احتمال این که فردی هم زمان دچار NF I همراه تومور مغزی و اختلال مانیا باشد یک در بیست و پنج میلیون می‌گردد که بسیار نادر است. نداشتن سابقه خانوادگی اختلالات خلقی و عدم پاسخ به درمان‌های معمول احتمال وقوع اختلال مانیا ثانویه به NF I را مطرح می‌سازد. مطالعات صورت گرفته با MRI در بیماران مبتلا به مانیا، بزرگی بطن‌های جانبی را نشان داده که نمایانگر اختلال در ساختمان‌های اطراف آن است (۸). عوامل نورواناتومیک اختلالات خلقی به خوبی مشخص

#### Summary

Bipolar Mood Disorder (Manic Phase) in a Patient with Neurofibromatosis Type 1 with Cerebral Involvement

AR. Ghaffari Nejad, MD<sup>1</sup>;

1. Assistant Professor of Psychiatry, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

*Even though neurofibromatosis (NF) is not a rare neurological disorder, but there is few studies regarding the relationship between NF and psychological disorders. A 14 year old girl with NF type I associated with multiple cerebral lesions was admitted in psychiatric ward due to restlessness, hypertalktiveness, aggressive behaviour, and flight of idea. Psychiatric diagnosis, based on DSM IV, was bipolar mood disorder (Manic phase). Coincidental occurrence of mania and NF type I with cerebral involvement in a patient is sparse and despite of absence of reports about classical mania in patients with NF type I, the possibility of secondary mood disorder followed by primary neurological disorder is discussed.*

*Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1998; 5(3): 148-152*

**Key Words:** Neurofibromatosis type I, Mania, Brain, Psychological disorder

## References

1. Adams RD, Victor M and Ropper AH. Principles of Neurology. 6<sup>th</sup> ed. New York, McGraw-Hill, 1997; pp 1014-1018.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC APA, 1994.
3. Barnard RO and Geddes JF. The incidence of multifocal cerebral gliomas. A histological study of large hemisphere sections. *Cancer* 1987; 60(7): 1519-1531.
4. Caine ED, Grossman H and Lyness JM. Delirium, dementia, and amnesic and other cognitive disorders and mental disorders due to a general medical condition. In: Kaplan HI and Sadock BJ(Eds). Comprehensive Text Book of Psychiatry. 6<sup>th</sup> ed., Baltimore, Williams & Wilkins., 1995; pp 705-754.
5. Hughes RAC. Neurological complications of neurofibromatosis. In: Huson SM and Hughes RAC (Eds). The Neurofibromatosis. London, Chapman & Hall., 1994.
6. Huson SM. Neurofibromatosis. In: Swash M and Oxbury J (Eds). Clinical Neurology. 1<sup>st</sup> ed., Churchill Livingstone., 1991; pp 1497-1513.
7. Huson SM, Harper PS and Compston DAS. Von recking hausen neurofibromatosis, a clinical and population study in south east wales, 1988; *Brain* 111: 1355-1381.
8. Kaplan HI, Sadock BJ and Grebb JA: Synopsis of psychiatry, 7<sup>th</sup> ed. Baltimore, William & Wilkins, 1994; pp 516-572.
9. Lishman WA: Organic psychiatry, 3rd ed London, Blackwell Science, 1998; pp 1703-1704.
10. Mautner VF, Pressler M, Funsterer C and Schneider E. Cerebral MRT in neurofibromatosis: gliosis versus neoplasia? *ROFO fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1989; 151(2): 225-228 [English abstract].
11. Micheli R, Giordano L and Balestrini MR. Cerebral tumors in children with neurofibromatosis type 1. *Minerva pediatrica* 1996; 48(3): 89-97.
12. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF and Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity of brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996; 46(6): 1660-1668.
13. Riccardi UM and Eichner JE: Neurofibromatosis, phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore, John Hopkins University press, 1986.
14. Samuelsson B: Neurofibromatosis, A Clinical, Psychiatric and genetic study, thesis, translated by Jacobs, A. Psychiatric department, university of goteborg. sweden, 1981.
15. Schreiber D and Quade B: CNS involvement in neurofibromatosis. A postmortem study. *Zentralbl Allg Pathol* 1990; 136(1-2): 67-76 [English abstract].