

## Μεικτή συναισθηματική διαταραχή από υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Αναφορά περίπτωσης

Θ. Κυζιρίδης<sup>1</sup>, Ι. Νηματούδης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Επιμελητής Β' ΕΣΥ, και <sup>2</sup> Καθηγητής-Διευθυντής, Γ' Ψυχιατρική κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως σε πλειάδα νοσημάτων. Σχετίζονται με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων κάποιες αφορούν πρακτικά όλο το φάσμα εκδηλώσεων από την ψυχική σφαίρα: κατάθλιψη και άγχος, αυτοκτονικό ιδεασμό, μανία, γνωστικές διαταραχές και ψύχωση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται να είναι συχνότερες με υψηλότερες δόσεις και μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας με ΚΣ, να εμφανίζονται κατά τις πρώτες ημέρες θεραπείας και να είναι, πιθανώς, ανεξάρτητες της οδού χορήγησης. Δεν υπάρχουν σαφώς τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου καθώς η ύπαρξη ψυχιατρικού ιστορικού δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυτές ενώ το θήλυ φύλο ίσως να επηρεάζεται περισσότερο.

Περιγράφουμε την περίπτωση γυναίκας που έλαβε υψηλή δόση ΚΣ για την αντιμετώπιση οξέος συμβάματος στα πλαίσια χρόνιου νεφρικού νοσήματος. Τον πρώτο μήνα της αγωγής με ΚΣ παρουσίασε εικόνα ήπιας κατάθλιψης η οποία, μετά από άλλον ένα μήνα, άλλαξε σε εικόνα οργίλης μανίας. Δεν ακολούθησε τις ψυχιατρικές οδηγίες που της δόθηκαν με συνέπεια να μην διαθέτουμε πληροφορίες για την εξέλιξη της ψυχιατρικής διαταραχής.

Εστιάζουμε στην ανάγκη συνεργασίας ψυχιάτρων και ιατρών σωματικών ειδικοτήτων για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση τέτοιων διαταραχών, στη συνεχή φαρμακοεπαγρύπνηση και στην κατάλληλη εκπαίδευση των ασθενών και υπογραμμίζουμε την ανάγκη για διενέργεια συστηματικών μελετών σε ομάδες ασθενών που λαμβάνουν ΚΣ.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Κατάθλιψη, Κορτικοστεροειδή, Μανία, Μεικτή συναισθηματική διαταραχή

### Παραπομπή

Θ. Κυζιρίδης, Ι. Νηματούδης. Μεικτή συναισθηματική διαταραχή από υψηλή δόση κορτικοστεροειδών. Αναφορά περίπτωσης. *Επιστημονικά Χρονικά* 2020; 25(3): 537-544

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ) (υδροκορτιζόνη, κορτιζόνη, πρεδνιζόνη και οι μεταβολίτες της), που είναι κυρίως γλυκοκορτικοειδή,

χρησιμοποιούνται συχνά για ποικίλα νοσήματα -αλλεργικά, φλεγμονώδη, αυτοάνοσα- αλλά, όχι σπάνια, σχετίζονται με νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις [1]. Αυτή η σχέση είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια:



**Γράφημα 1.** Παθοφυσιολογία ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών από κορτικοστεροειδή (Parasher et al. 2020).

ήδη, από τη δεκαετία του '50, είχε διαπιστωθεί πως ακόμη και χαμηλές δόσεις ΚΣ μπορούσαν να επάγουν ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες [2], παρότι ο μηχανισμός αυτής της σχέσης παραμένει ασαφής [3, 4]. Αν και η γνώση σχετικά με τις ανεπιθύμητες επιδράσεις των ΚΣ στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι περιορισμένη, η συσχέτισή τους με νευροψυχιατρικές επιπλοκές οφείλεται στην ευρεία έκφραση και στη μακροχρόνια ρύθμιση των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών στον εγκέφαλο (Γράφημα 1) [5].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ΚΣ σχετίζονται με τη δόση (υψηλότερη) και την αθροιστική διάρκεια χρήσης (μεγαλύτερη) [6]. Η εμφάνισή τους είναι συχνά αιφνίδια, μέσα στις πρώτες 2 εβδομάδες από την έναρξη της αγωγής, χωρίς να προϋπάρχει απαραίτητα ψυχιατρική νόσος ή να σχετίζεται με συγκεκριμένη οδό χορήγησης αν και, πιθανώς, είναι λιγότερο συχνές με τα εισπνεόμενα ΚΣ [7]. Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου είναι πιθανώς οι υψηλότερες δόσεις (πάνω από 40 mg

πρεδνιζόνης ημερησίως ή ισοδύναμης δόσης άλλου ΚΣ) [8-10] και ο κίνδυνος για την εκδήλωση ψυχιατρικών συμπτωμάτων φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση της δόσης των ΚΣ [8]. Συνήθως, είναι εμφανή κατά τις πρώτες ημέρες θεραπείας [11], με μέσο χρόνο εμφάνισης που παλαιότερα είχε υπολογιστεί σε 11,5 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας [11]: οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν τα ψυχιατρικά συμπτώματα στις πρώτες 6 εβδομάδες και σχεδόν οι μισοί στις πρώτες 2 [12]. Οι γυναίκες πιθανώς να επηρεάζονται περισσότερο αν και αυτό δεν είναι αποσαφηνισμένο [12].

Περίπου 20% των ασθενών υπό υψηλές δόσεις ΚΣ εκδηλώνουν ψυχιατρικά συμπτώματα για τα οποία είναι απαραίτητη η φαρμακευτική θεραπεία [8, 13] και αυτό το ποσοστό μπορεί να ανέλθει στο 60% [3, 4]. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν διαταραχές της διάθεσης, ευερεθιστότητα, άγχος, αυτοκτονικό ιδεασμό, μεταβολές στις γνωστικές λειτουργίες και ψύχωση, που είναι γνωστή ως «στεροειδική ψύχωση» [4, 6, 7, 10, 11, 13-16], με συχνότερες εκδηλώσεις την υπομανία και τη μανία, την κατάθλιψη, τα μεικτά συναισθηματικά επεισόδια και την ψύχωση [14, 17]. Μετα-ανάλυση μη ελεγχόμενων μελετών έδειξε πως η μέση συχνότητα σοβαρής κατάθλιψης, μανίας ή ψύχωσης ήταν 6% και η αντίστοιχη των χαμηλής ή μέσης βαρύτητας συμπτωμάτων άγγιζε το 28% [11].

Γενικότερα, οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι μη προβλέψιμες, δύσκολες στην αντιμετώπισή τους και τα συμπτώματά τους μπορούν να επιμείνουν ακόμη και για αρκετές εβδομάδες [17-19]. Η ύφεσή τους συχνά προκύπτει από την ελάττωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας με ΚΣ [3, 8]. Πέρα από τη σταδιακή ελάττωση των ΚΣ, για την αντιμετώπισή τους μπορεί να απαιτηθεί η χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων, ιδιαίτερα αν τα πρώτα δεν μπορούν να ελαττωθούν ή να διακοπούν, ή ακόμη και η προφυλακτική θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [6, 11].

Σε αντίθεση με τη μανία, η κατάθλιψη φαίνεται να σχετίζεται συχνότερα με μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας [1]. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να είναι συχνότερα και πιο σοβαρά, σε σύγκριση με τα μανιακά συμπτώματα, σε μακροχρόνια θεραπεία με σχετικά χαμηλές δόσεις ΚΣ ενώ οι επιδράσεις της βραχυχρόνιας θεραπείας με υψηλές δόσεις ΚΣ φαίνεται να σχετίζονται πρωταρχικά με μανιακά παρά με καταθλιπτικά συμπτώματα, ντελίριο ή ψύχωση [7]. Μανιακά και υπομανιακά συμπτώματα αναφέρονται συχνότερα σε σύγκριση με καταθλιπτικά συμπτώματα ή ψύχωση [20]. Η βαρύτητά τους εκτιμάται σε μία κλίμακα τριών βαθμών, σύμφωνα με την οποία απαιτείται θεραπεία στους βαθμούς 2 και 3 (Πίνακας 1) [17].

Βαθμός	Συμπτώματα
1	Ήπια ευφορία
2	Οξεία ή υποξεία μανία και/ή ήπια κατάθλιψη
3	Συμπτώματα διπολικής διαταραχής με υποτροπές

**Πίνακας 1.** Βαρύτητα ψυχιατρικών συμπτωμάτων από κορτικοστεροειδή (Sirois 2003).

## ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Περιγράφουμε την περίπτωση έγγαμης γυναίκας ηλικίας περίπου 40 ετών με ιστορικό χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας, η οποία παραπέμφθηκε για εκτίμηση στο ιατρείο μας ένα μήνα μετά την από του στόματος έναρξη υψηλής δόσης ΚΣ λόγω νεφρωσικού συνδρόμου επειδή αναφέρθηκαν κάποιες μεταβολές στον χαρακτήρα και στη συμπεριφορά της που προβλημάτισαν τον θεράποντα ιατρό. Το λοιπό ατομικό αναμνηστικό για ψυχιατρικά ή άλλα παθολογικά νοσήματα ήταν ελεύθερο. Δεν αναφέρθηκε συστηματική χρήση αλκοόλ ή χρήση άλλων ουσιών και αυτή, σύμφωνα με όσα είπε η ασθενής, ήταν η πρώτη επαφή της με υπηρεσίες ψυχικής υγείας.

Κατά την πρώτη εκτίμηση, η ασθενής παρουσίαζε ήπιο υποθυμικό συναισθημα χωρίς εμφανή παραγωγικά συμπτώματα ή σκέψεις αυτοκτονίας (Beck Depression Inventory=13). Δεν ανέφερε μεταβολές στον ύπνο ή στην όρεξη για φαγητό ούτε ιδιαίτερα επηρεασμένη λειτουργικότητα. Απέδωσε την πτώση της διάθεσής της σε προβλήματα της καθημερινότητας και της συνεστήθησαν αντικαταθλιπτική αγωγή (εσιταλοπράμη) σε χαμηλή δόση, την οποία είναι αμφίβολο αν

τελικά έλαβε η ασθενής λόγω αρνητικής στάσης απέναντι στα ψυχοτρόπα φάρμακα, ψυχοθεραπευτική υποστηρικτική προσέγγιση και επανεκτίμηση σε ένα μήνα.

Στη δεύτερη εκτίμηση, μετά από ένα μήνα, η κλινική εικόνα ήταν εκ διαμέτρου αντίθετη: η ασθενής παρουσίαζε ευερεθιστότητα και, ενίοτε, λεκτική επιθετικότητα, παρανοειδή ετοιμότητα και ορισμένες παραληρητικές ιδέες επιβουλής. Υπήρχαν πληροφορίες για σπατάλη μεγάλων ποσών χρημάτων, διαταραχές ύπνου και επηρεασμένη λειτουργικότητα. Η εναισθησία απουσίαζε πλήρως. Τα παραπάνω οδηγούσαν κλινικά στο συμπέρασμα για επεισόδιο οργίλης μανίας (Young Mania Rating Scale=25). Έγινε συζήτηση για ενδεχόμενη εισαγωγή στην ψυχιατρική κλινική, κάτι που εξόργισε περισσότερο την ασθενή, και το αρνήθηκε. Συνεστήθησαν διακοπή του αντικαταθλιπτικού (το οποίο, αυτοβούλως, λάμβανε περιστασιακά) και έναρξη κουετιαπίνης (άτυπο αντιψυχωσικό). Ταυτόχρονα, έγινε επικοινωνία και ενημέρωση του θεράποντος ιατρού με στόχο την ελάττωση της δόσης των ΚΣ, αν κάτι τέτοιο ήταν εφικτό. Η ασθενής ήρθε άλλη μία φορά μετά από ένα μήνα αλλά παρουσίαζε



ελάχιστη βελτίωση: στο ενδιάμεσο είχε λάβει λίγες μόνο δόσεις κουετιαπίνης και η αγωγή με τα ΚΣ είχε ελαττωθεί. Έκτοτε, δεν έχει επανέλθει ώστε να γνωρίζουμε την πορεία και την έκβαση της συναισθηματικής διαταραχής.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Περιγράψαμε την περίπτωση ασθενούς που παρουσίασε μεικτό συναισθηματικό επεισόδιο λόγω υψηλής δόσης ΚΣ. Παρότι το ήπιο καταθλιπτικό επεισόδιο παρουσιάστηκε λίγο μετά την έναρξη της αγωγής, το σοβαρό μανιακό επεισόδιο φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο ξεκάθαρα με τη λήψη των ΚΣ.

Η υψηλή δόση ΚΣ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση τέτοιων συμπτωμάτων για τα οποία ο κλινικός γιατρός πρέπει να διατηρεί υψηλό επίπεδο επαγρύπνησης. Η συσχέτιση θεραπείας με ΚΣ με καταθλιπτικά και μανιακά σύνδρομα φαίνεται πως είναι επαρκώς τεκμηριωμένη παρότι υπάρχει ανάγκη για διενέργεια προοπτικών μελετών σε κλινικούς πληθυσμούς που χρησιμοποιούνται συχνά αυτά τα φάρμακα [19]. Δεν μπορέσαμε να παρακολουθήσουμε την πορεία της ασθενούς ούτε να χορηγήσουμε συστηματική αγωγή για να κρίνουμε την αποτελεσματικότητά της παρότι ήταν απαραίτητο.

Χρειάζονται πιο συστηματικές μελέτες όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για την

εμφάνιση μεικτών συναισθηματικών επεισοδίων από υψηλή δόση ΚΣ καθώς και τον τρόπο αντιμετώπισής τους. Σε αυτά τα πλαίσια, είναι απαραίτητη η συνεργασία ψυχιάτρων και γιατρών σωματικών ειδικοτήτων που χρησιμοποιούν συστηματικά ΚΣ ως θεραπευτική αγωγή με στόχους:

- Τη συνεχή φαρμακοεπαγρύπνηση και τη διατήρηση υψηλής κλινικής υποψίας για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση των ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών από υψηλή δόση ΚΣ.
- Την έρευνα για τη διαπίστωση παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρ' όλα αυτά, από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, δεν φαίνεται να υπάρχουν ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες [19], που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση των ασθενών που θα ήταν πιο πιθανό να εκδηλώσουν τέτοια συμπτώματα.
- Την αποσαφήνιση της βέλτιστης θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των ασθενών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται, πριν από την έναρξη της θεραπείας, για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, να εξετάζονται σε τακτικά χρονικά διαστήματα και να ερωτώνται για συμπτώματα ενδεικτικά συναισθηματικής διαταραχής [5].

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Thibaut F. Corticosteroid-induced psychiatric disorders: genetic studies are needed. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269(6):623-625.
2. Clark LD, Bauer W, Cobb S. Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. *N Engl J Med*. 1952;246(6):205-216.
3. Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, Bauer MS, Dhanani N, Brown ES. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(5):500-505.
4. West S, Kenedi C. Strategies to prevent the neuropsychiatric side-effects of corticosteroids: a case report and review of the literature. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(2):201-208.
5. Parasher A, Bez J. Steroid induced psychiatric adverse effects: an overview of risk factors, clinical features and management. *Int J Res Med Sci*. 2020;8(6):2365-2370.
6. Lim SY, Bolster MB. Corticosteroids. In: Cho TA et al (eds) *Neurorheumatology*. Springer Nature Switzerland AG; 2019:p.261-267.
7. Parker C. Adverse psychiatric effects of drugs for other disorders. *Medicine* 2020;in press, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.09.008>
8. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther*. 1972;13(5):694-698.
9. Brown ES, Suppes T, Khan DA, Carmody III TJ. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):55-61.
10. Zagaria MA. Systemic Corticosteroid-Associated Psychiatric Adverse Effects. *US Pharm*. 2016;41(7):16-18.
11. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Disord*. 1983;5(4):319 -332.
12. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, Scicchitano M, Mazzitello G, Scicchitano F, et al. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacotherapeut*. 2013;4(Suppl1):S94-98.
13. Wolkowitz OM. Prospective and controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology*. 1994;19(3):233-255.
14. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: Review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):1923-1932.
15. Brown ES, Khan DA, Nejtek VA. The psychiatric side effects of corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt 1):495-504.

16. Young KD, Preskorn SH. Neuroscientific basis of corticosteroid-induced changes in human cognitive and emotional processing: implications for affective illness. *J Psychiatr Pract.* 2013;19(4):309–315.
17. Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psych.* 2003;25(1):27-33.
18. Gable M, Depry D. Sustained corticosteroid-induced mania and psychosis despite cessation: A case study and brief literature review. *Int J Psychiatry Med.* 2015;50(4):398–404.
19. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf.* 2000;22(2):111–122.
20. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proceed.* 2006;81(10):1361-1367.

## *Mixed mood disorder induced by high-dose corticosteroid treatment. A case report*

Th. Kyziridis<sup>1</sup> and I. Nimatoudis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Consultant Psychiatrist, and <sup>2</sup> Professor & Head, 3rd Department of Psychiatry, AUTH Medical School, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

### ABSTRACT

Corticosteroids (CS) are commonly used drugs for the treatment of various diseases. They are related to many adverse effects, among which some are practically manifestations of the whole spectrum of psychiatric symptoms: depression and anxiety, suicidal ideation, mania, cognitive disorders and psychosis. These adverse effects seem to be more common with higher doses and longer duration of treatment with CS, to manifest during the initial days of the treatment and, possibly, to be independent of the route of administration. There do not exist clear risk factors: psychiatric history does not seem to confer additional risk even though women may be more vulnerable.

We describe a case of a woman who suffered from a chronic renal disease and received high doses of CS for the treatment of an acute condition. After the first month of treatment with CS, she manifested mild depression but, after the second month, the clinical picture changed dramatically to that of severe mania. She did not comply with the psychiatric advice that was given to her, consequently we are not fully aware of the evolution of the psychiatric disorder.

We focus on the need for cooperation between psychiatrists and other physicians in order to achieve timely recognition and treatment of these disorders, on the continuous pharmacovigilance and the proper education of patients and we underlie the need for conducting systematic studies in patients receiving CS.

**Keywords:** Corticosteroids, Depression, Mania, Mixed mood disorder

### Citation

**Th. Kyziridis, I. Nimatoudis. Mixed mood disorder induced by high-dose corticosteroid treatment. A case report. Scientific Chronicles 2020; 25(3): 537-544**