

Εισαγωγή

Στην ολιστική αντιμετώπιση των ασθενών με ρευματικές παθήσεις ιδιαίτερη είναι η σημασία της αντιμετώπισης μιας σειράς εκδηλώσεων ψυχολογικών όπως συμπτωμάτων άγχους ή/και κατάθλιψης καθώς και ψυχωσικών εκδηλώσεων, κ.ά. Αυτό γιατί μόνον τότε βελτιώνουμε αποτελεσματικά το σύνολο των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και την πρόγνωση των παθήσεων αυτών.

Θα ασχοληθούμε με τις εκδηλώσεις αυτές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την οστεοαρθρίτιδα, την αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, το συστηματικό σκληρόδερμα, το σύνδρομο Sjögren, από τις αγγείιτιδες τη νόσο Αδαμαντιάδη-Bechterew, στις περιοχικές επώδυνες καταστάσεις του μυοσκελετικού συστήματος θα επικεντρώσουμε το ενδιαφέρον μας στη μηχανικής αιτιολογίας οσφυαλγία ενώ σχετικά με τις καταστάσεις γενικευμένου πόνου του συστήματος αυτού όπως την ινομυαλγία και το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης θα παραθέσουμε σχετικά πρόσφατες ανασκοπήσεις μας. Λόγω του ιδιαιτέρου ενδιαφέροντος της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της κατάθλιψης καθώς και της χορήγησης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με την απώλεια οστικής μάζας και την εμφάνιση έτσι οστεοπόρωσης με κίνδυνο να συμβούν κατάγματα, θα παραθέσουμε επίσης πρόσφατη ανασκόπησή μας σχετικά με αυτή τη συσχέτιση. Προκειμένου για τη δερματομυοσίτιδα-πολυομυοσίτιδα η ανάζήτηση στη βιβλιογραφία δεν οδήγησε σε πληροφορία σχετικά με την ανάπτυξη τέτοιων εκδηλώσεων.

Περιορίσαμε την αναφορά μας στο να απαντήσουμε σε ερωτήματα που απασχολούν τον κλινικό γιατρό που αντιμετωπίζει τους ρευματοπαθείς, όπως:

1. Στη ρευματική νόσο που μας απασχολεί η συχνότητα της εμφάνιση ψυχιατρικών εκδηλώσεων είναι υψηλότερη συγκριτικά με αυτή των μαρτύρων ή των ατόμων του γενικού πληθυσμού;
2. Οι ψυχιατρικές αυτές εκδηλώσεις με ποιους παράγοντες (επιδημιολογι-

- κούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς, εξαρτώμενους από τη ρευματική νόσο, κ.ά.) σχετίζονται;
3. Ποια η επίπτωση των ψυχιατρικών εκδηλώσεων στην πορεία της ρευματικής νόσου καθώς και στην ποιότητα ζωής των ρευματοπαθών;
 4. Πως θα μπορούσαμε να περιορίσουμε την εμφάνιση ή να αντιμετωπίσουμε τις ψυχιατρικές αυτές εκδηλώσεις;

Πριν όμως ασχοληθούμε με τα παραπάνω ερωτήματα ανάγκη να απαντήσουμε στα δύο παρακάτω σημαντικά ερωτήματα.

1. Μήπως οι ψυχιατρικές αυτές εκδηλώσεις οφείλονται στην παρουσία άλλης νόσου όπως κάποιας ενδοκρινοπάθειας, καρδιοπάθειας ή πνευμονοπάθειας, ενός όγκου κ.ά. και όχι στη ρευματική νόσο;
2. Μήπως οι ψυχιατρικές αυτές εκδηλώσεις οφείλονται στη χορήγηση των αντιρρευματικών φαρμάκων;

Σχετικά με τις ψυχιατρικές εκδηλώσεις που πιθανόν να παρουσιαστούν μετά τη χορήγηση αντιρρευματικών φαρμάκων, το ενδιαφέρον της βιβλιογραφίας μονοπωλούν τα κορτικοστεροειδή (ΚΣ). Αναφέρθηκε ότι η χορήγηση των ΚΣ πιθανόν να συνοδευτεί από την ανάπτυξη άγχους, διέγερσης, υπομανίας, αϋπνίας, κατάθλιψης και φόβου (1-5). Έχει αναφερθεί επίσης η εμφάνιση αυτοκτονικής διάθεσης καθώς και απόπειρες αυτοκτονίας (3,6). Η χορήγηση των ΚΣ πιθανόν επίσης να συνοδευτεί από διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών όπως της μνήμης ή την ανάπτυξη άνοιας και ντελίριου (7-10).

Το ποσοστό εμφάνισης των ψυχιατρικών αυτών εκδηλώσεων εκτιμήθηκε σε μια σειρά μελέτες στο 1,8%-57% (1,3, 11-13). Σε μελέτη των Bolanos και συν-2004 (1) σε 20 ασθενείς που πήραν μακροχρονίως χαμηλή δοσολογία ΚΣ (prednisone, 7.5 mg/ημέρα για >6 μηνών) που συνέκριναν με 14 εθελοντές που έπασχαν από την ίδια νόσο εκτίμησαν τον κίνδυνο ανάπτυξης μανίας ή κατάθλιψης στη διάρκεια της ζωής τους στο 60%. Οι Lewis και Smith-1983 (3) σε μετανάλυση 13 μελετών (2555 ενήλικες ασθενείς) εκτίμησαν το ποσοστό των ψυχιατρικών εκδηλώσεων στο 13%-62% ενώ το ποσοστό των σοβαρών ψυχιατρικών εκδηλώσεων στο 5,7%. Οι Naber και συν-1996 (11) μελετώντας 50 ασθενείς που πήραν μεγάλη δοσολογία methylprednisolone ή fluocortolone (μέση δόση έναρξης, 119 ± 41 mg/ημέρα με προοδευτική μείωση στα 75 ± 22 mg/ημέρα για 8 ημέρες) εκτίμησαν το ποσοστό εμφάνισης μανίας στο 26% και κατάθλιψης στο 10% (αμφότερες εκδηλώθηκαν το πρώτο τριήμερο από την έναρξη της θεραπείας).

Μια σειρά παραγόντων σχετίστηκε με την εμφάνιση των εκδηλώσεων αυτών. Σημαντικό παράγοντα κινδύνου αποτέλεσε η υψηλότερη δοσολογία των ΚΣ (14,15). Το Boston Collaborative Drug Surveillance Program έδειξε

ότι η χορήγηση methylprednisolone ή isodunámων δοσολογιών ΚΣ σε δοσολογία > 80 mg/ημέρα συνοδεύτηκε από την ανάπτυξη ψυχιατρικών εκδηλώσεων σε ποσοστό 18,6%, δοσολογίας 41-80 mg/ημέρα σε ποσοστό 4,6% και ≤40 mg στο 1,3% (16). Οι γυναίκες εμφανίζουν πιθανόν υψηλότερο κίνδυνο συγκριτικά με τους άνδρες (3,4) ενώ δε διαπιστώθηκε συσχέτιση με το ιστορικό Ψυχιατρικής νόσου (17).

Σχετικά με το χρόνο εμφάνισης μετά την έναρξη της θεραπείας, η εκδήλωση των ψυχιατρικών αυτών εκδηλώσεων παρατηρήθηκε το συνηθέστερο τις πρώτες εβδομάδες χωρίς όμως αυτό να αποκλείει την εμφάνιση αργότερα σε όλη τη διάρκεια χορήγησης των ΚΣ. Οι Hall και συν-1979 (9) σε μελέτη 14 ασθενών αναφέρει ότι στο 86% η εκδήλωση παρατηρήθηκε την πρώτη εβδομάδα ενώ οι Lewis και Smith-1983 (3) σε μελέτη 70 ασθενών στο 39% την πρώτη εβδομάδα, στο 62% τις δύο πρώτες εβδομάδες και στο 83% τις τρεις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της χορήγησης των ΚΣ.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι και η απότομη διακοπή της χορήγησης των ΚΣ πιθανόν να συνοδευτεί από εμφάνιση κατάθλιψης, μανίας, αισθήματος κόπωσης και ντελίριου (18-20). Οι εκδηλώσεις αυτές υποχωρούν με τη διακοπή ή τη μείωση της δοσολογίας των ΚΣ το συνηθέστερο σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες (1-6 εβδομάδες για το ντελίριο και περισσότερο ίσως από τις 6 εβδομάδες για την κατάθλιψη) (21-23). Στους ασθενείς που δεν είναι δυνατόν να διακοπούν τα ΚΣ ή να μειωθεί η δοσολογία τους καθώς και στους ασθενείς που αναπτύσσουν οξέως σοβαρή ανησυχία, επιθετικότητα ή ψυχωσική διαταραχή θα απαιτηθεί η χορήγηση φαρμάκων όπως των αλάτων λιθίου (24-27), carbamazepine (28), βαλπροϊκού οξέος (29,30), εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (31-33), τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (24,28,34,35) ή αντιψυχωσικών φαρμάκων (36-40). Σε σοβαρές περιπτώσεις που δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε με ικανοποιητικά και άμεσα αποτελέσματα στην πλειονότητα των ασθενών η ηλεκτροθεραπεία (3, 24).

Αναφέρθηκε η ανάπτυξη ψυχιατρικών εκδηλώσεων και μετά τη χορήγηση και άλλων αντιρρευματικών φαρμάκων. Οι van der Hoeven και συν-2005 (41) περιέγραψαν την περίπτωση ενός αγοριού 13 ετών με κοκκιωμάτωση Wegener που μετά τη χορήγηση αζαθειοπρίνης ανέπτυξε ψυχαναγκαστική διαταραχή, σοβαρά επεισόδια πανικού και διάθεση αυτοκτονίας που υποχώρησαν με τη διακοπή του φαρμάκου σε συνδυασμό με τη χορήγηση flunoxamine ως 100 mg/ημέρα και συμπεριφορική-γνωσιακή ψυχοθεραπεία. Ο Draper HM- 2008 (42) περιέγραψε την περίπτωση γυναίκας 68 ετών χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής νόσου που μετά τη χορήγηση Mycophenolate

Mofetil ανέπτυξε σοβαρή καταθλιπτική διαταραχή που υποχώρησε με τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου και επανεμφανίστηκε με την επαναχορήγησή του. Οι McGregor και συν-2008 (43) περιέγραψαν 3 ασθενείς χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής νόσου που μετά την ενδοφλέβια χορήγηση Etanercept (μονοκλωνικού αντισώματος κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α) ανέπτυξαν οξύ ψυχωσικό επεισόδιο που υποχώρησε με τη διακοπή του φαρμάκου.

Επίσης δεν πρέπει να ξεχνάμε την πιθανότητα ανάπτυξης ψυχιατρικών καταστάσεων ανεξάρτητα από το ρόλο των διαφόρων ρευματικών και μη ρευματικών παθήσεων καθώς και των φαρμάκων. Θεωρήσαμε επίσης αναγκαίο με τη μορφή Παραρτήματος να αναφερθούμε συνοπτικά στην κλινική έκφραση των ρευματικών παθήσεων με τις οποίες ασχολούμαστε.

Βιβλιογραφία

1. 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: 500-505.
2. Wada K, Yamada N, Sato T, et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. Psychosomatics. 2001;42:461-466.
3. Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes: a report of 14 cases and a review of the literature. J Affect Disord. 1983;5:319-332.
4. Ling MH, Perry PJ, Tsuang MT. Side effects of corticosteroid therapy: psychiatric aspects. Arch Gen Psychiatry. 1981;38:471-477.
5. Benyamin RM, Vallejo R, Kramer J, Rafeyan R. Corticosteroid induced psychosis in the pain management setting. Pain Physician. 2008 Nov-Dec;11(6):917-20
6. Brunig P, Bleistein J, Rao ML. Suicidality and corticosteroid-induced psychosis [letter]. Biol Psychiatry. 1989;26:209-210.
7. Stoudemire A, Antinson T, Edwards J. Corticosteroid-induced delirium and dependency. Gen Hosp Psychiatry. 1996;18:196-202.
8. Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. Am J Psychiatry. 1984;141:369-372.
9. Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of the steroid psychoses. J Nerv Ment Dis. 1979;167:229-236.
10. Sapolsky RM. The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. Ann N Y Acad Sci. 1994;746:294-304.
11. Naber D, Sand P, Heigl B. Psychopathological and neuropsychological effects of 8-days' corticosteroid treatment: a prospective study. Psychoneuro- endocrinology. 1996; 21:25-31.
12. Haskett RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. Am J Psychiatry. 1985;142:911-916.

13. Wada K, Yamada N, Suzuki H, Lee Y, Kuroda S. Recurrent cases of corticosteroid-induced mood disorder: clinical characteristics and treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:261-267.
14. 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;246:205-216.
15. Glaser GH. Psychotic reactions induced by corticotrophin (ACTH) cortisone. *Psychosom Med*. 1953;15:280-291.
16. Program BCDS. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther*. 1972; 13:694-698.
17. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest*. 1989;7:479-491.
18. Fricchione G, Ayyala M, Holmes VF. Steroid withdrawal psychiatric syndrome. *Ann Clin Psychiatry*. 1989;1:99-108.
19. Venkatarangam SH, Kutcher SP, Notkin RM. Secondary mania with steroid withdrawal. *Can J Psychiatry*. 1988;33:631-632.
20. Campbell KM, Schubert DS. Delirium after cessation of glucocorticoid therapy. *Gen Hosp Psychiatry*. 1991;13:270-272.
21. Brown ES, Suppes T. Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 1998;5:239-246.
22. Lagomasino IT. The patient receiving steroids. In: Stern TA, Herman JB, Slavin PL, eds. *Massachusetts General Hospital Guide to Psychiatry in Primary Care*. New York, NY: McGraw-Hill; 1998:521-528.
23. Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:27-33.
24. Blazer DG, Petrie WM, Wilson WP. Affective psychoses following renal transplant. *Dis Nerv Syst*. 1976;37:663-667.
25. Siegal TP. Lithium for steroid-induced psychosis [letter]. *N Engl J Med*. 1978;299:155-156.
26. Terao T, Yoshimura R, Shiratuchi T, Abe K. Effects of lithium on steroid-induced depression. *Biol Psychiatry*. 1997;41:1225-1226.
27. Reus VI, Wolkowitz OM. Behavioral side effects of corticosteroid therapy. *Psychiatr Ann*. 1993;23:703-708.
28. Hall RC, Popkin MK, Kirkpatrick B. Tricyclic exacerbation of steroid psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 1978;166:738-742.
29. Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ. Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1010-1011.
30. Himelhoch S, Haller E. Extreme mood lability associated with systemic lupus erythematosus and stroke successfully treated with valproic acid [letter]. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:469-470.
31. Wyszynski AA, Wyszynski B. Treatment of depression with fluoxetine in corticosteroid-dependent central nervous system Sjogren's syndrome. *Psychosomatics*. 1993;34:173-177.
32. Beshay H, Pumariega AJ. Sertraline treatment of mood disorder associated with prednisone: a case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1998;8:187-193.
33. Ros LT. Symptomatic depression after long-term steroid treatment: a case report. *Afr J Med Med Sci*. 2004;33:263-265.