

## Noe å lære av

# Sen debut av bipolar affektiv lidelse?

### Kjetil Horn

kjehorn@frisurf.no  
 Psykiatrisk avdeling  
 Sykehuset Østfold  
 Postboks 584  
 1612 Fredrikstad

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Se kommentar side 585

Se også kunnskapsprøve  
 på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

*En 52 år gammel etnisk norsk mann ble innlagt i psykiatrisk akuttavdeling etter noen få uker med kraftig økende aktivitetsnivå. Han hadde vist markant endret atferd – blant annet hadde han satt seg fore å sykle åtte mil i kuldegrader og slaps. Ved innleggelsen var han irritable og snakket fort og nærmest usammenhengende.*

*Somatisk status presens ved innkomst samt orienterende neurologisk status var normale. Vanlige blodprøver ved innleggelse, inklusive Hb, SR, hvite blodceller, kreatinin, natrium, kalium, ALAT, ASAT, ferritin, folat, kobalamin, FT4, TSH, var alle innenfor referanseområdet. Mannen brukte ingen legemidler, og det forelå intet kjent misbruk av alkohol eller illegale stoffer.*

Pasienten ble initialt oppfattet som en mann med udiagnostisert affektiv lidelse. Symptomer som ukritisk atferd, irritabilitet, taleflom, idéflukt og tendens til selvovervurdering er symptomer på mani. Manien ble retrospektivt skåret til 22 poeng på Bech-Rafaelsens maniskala (BRMS) (1), et instrument der maniske episoder skåres på en skala fra 0 til 44. I tråd med dette ble han behandlet i akuttpost med olanzapin inntil 20 mg, litium, zuklopentixol inntil 10 mg og diazepam inntil 20 mg per døgn. Etter hvert som han ble bedre, ble det innhentet flere opplysninger.

*Det var ingen klar opphopning av affektive eller andre psykiatriske lidelser i slekten. I årene 1977–87 hadde pasienten jobbet i utenriksfart. I denne perioden ble han behandlet én gang for gonorré. I 1981 ble han kraftig kvestet etter slag mot hodet med stump gjenstand. Det ble ikke påvist fraktur,*

*men han måtte sutureres, og retrospektivt var symptomene forenlig med commotio cerebri. Det var ingen tegn på sekvele. Pasienten hadde for øvrig ingen annen kompliserende somatisk lidelse, og han var psykiatrisk velfungerende frem til år 2000, uten tegn til affektive symptomer. Pasienten sluttet på sjøen og begynte å arbeide i familiebedriften i 1987, giftet seg og fikk barn.*

*Fra 1998 hadde han hatt en følelse av vibrasjoner bak høyre tinningregion. Samtidig hadde han i varierende grad kjent trykk i hodet. Dette ble forutgått av en periode med søvnproblemer i form av intermitterende søvnmønstre. Han ble sykmeldt første gang samme år med bakgrunn i dette. Plagene var blitt utredet hos spesialist i ørenese-hals-sykdommer og hos nevrolog, uten at man fant holdepunkter for å tro at det var annet enn tinnitus. Pasienten hadde forsøkt ulike alternative behandlingsformer, blant annet hadde han reist fire ganger til en tinnitusklinik i utlandet.*

*Under sitt annet opphold der, 50 år gammel, hadde han fått sin første maniske episode. Han var oppstemt, med grandiose forestillinger om egne muligheter og prestasjoner, hadde høyt psykomotorisk tempo, var ukritisk og hadde idéflukt. Tilstanden normaliserte seg uten innleggelse eller psyko-farmakologisk behandling i løpet av noen måneder.*

Etter hvert som også komparentopplysninger gav trygghet for at pasienten for 50 års alder var psykisk frisk og at det var negativ familieanamnese for bipolar lidelse, måtte andre differensialdiagnoser vurderes. Vi drøftet i første rekke mulighetene for intrakranial, endokrin, metabolsk, rusbetting eller infeksjøs årsak. Samtidig som denne utredningen pågikk og pasienten var i klinisk bedring, rapporterte miljøarbeiderne at han hadde hukommelsesproblemer og orienteringsvansker. Han hadde blant annet vansker med å huske navn på primærkontakter og legen på posten og hvor rommet hans var, selv etter å ha blitt minnet på dette flere ganger. Han hadde siden 1997 klaget over dårlig nærhukommelse, men dette hadde ikke vært verre enn at familien tenderte til å bagatellisere problemet. Da han ble sykmeldt i 1998, var det på grunn av vibrasjonene bak høyre tinningregion og ikke på grunn av hukommelsesproblemene.

*På Mini Mental Status (MMS) skåret han 28 poeng av 30 mulige. Testen gav således ikke*

*noe klart holdepunkt for å anta at det kunne være kognitivt svikt. MR av hjernen var negativ, og EEG-undersøkelse avslørte ikke tegn på epileptogen aktivitet. Urinundersøkelse, inkludert screening på illegale stoffer, viste normale forhold. Det ble ikke påvist antistoffer mot HIV eller Borrelia, men det var antistoffer av IgG-klasse mot herpes simplex-virus og cytomegalovirus. Serumnivå av glukose, kalsium, magnesium, vitaminer og albumin var innenfor referanseområdet.*

Utredningen kunne lett ha stoppet her, men gjentatte observasjoner tydet på at pasienten var kognitivt redusert. Til tross for normal MMS-skåre ønsket vi å fortsette utredningen med tanke på mer sjeldne differensialdiagnoser.

*Serumnivå av kortisol og kobber var innenfor referanseområdet. Fornyet somatisk og neurologisk undersøkelse viste intet unormalt.*

Syfilisserologisk undersøkelse ble rekvirert. Partikkelagglutinasjonstest (TPPA) i serum viste titer > 20 480, mens titeret i spinalvæsken var 2 560. Treponema EIA total-Ig-titer i serum var > 1 315. Treponema EIA IgM-titer i serum var < 90, mens Treponema RPR i serum viste titer > 128 og i spinalvæske titer 16. Wassermann-KBR i serum var > 128 og i spinalvæske 32. Treponema TPPA serum-cerebrospinalvæske-ratioen var 8. Folkehelseinstituttet konkluderte med aktuell eller tidligere gjennomgått neurosyfilis. Proteinkonsentrasjonen i spinalvæsken var 0,62 g/l, glukosekonsentrasjonen 2,4 mmol/l og antall celler var  $25 \cdot 10^6/l$ .

Ved å sammenholde kliniske funn og funn i serum og spinalvæske ble diagnosen (2,5 måneder etter innleggelsen) antatt å være manisk episode som ledd i en organisk affektiv lidelse samt symptomgivende neurosyfilis. Pasienten var etter fem ukers innleggelse ved akuttavsnittet blitt overført til intermedieravsnittet.

*Han ble så overført til medisinsk avdeling og behandlet med intravenøst benzylpenicillin 5 millioner IE  $\times$  4 daglig i 14 dager. Dette er i samsvar med anbefalingene i Norsk legemiddelhåndbok (2). Til tross for at han hadde nær upåfallende MMS-skåre, ønsket vi å klarlegge om problemene med hukommelse og orientering lot seg etterprøve objektivt. Seks dager etter påbegynt anti-*

*biotikabehandling ble han derfor undersøkt av nevropsykolog, som konkluderte med generelt nedsatt kognitiv effektivitet. Halstead Impairment Index, som er en samleindeks av sju tester som anses å være følsomme for kognitiv svikt, viste klart nedsatt funksjon i forhold til referansegruppen.*

Restsymptomer av pasientens mani ble klart svakere under penicillinbehandlingen. Han ble skrevet ut etter fire måneder, uten psyko-farmaka. Avgjørelsen var basert på en totalvurdering – hans motstand mot medikamenter ble veid opp mot risikoen for tilbakefall. I ettertid ser vi at vi kanskje skulle ha lagt større vekt på tilbakefallsrisikoen.

*To måneder senere ble pasienten reinnlagt med en depressiv psykose preget av vrangforestillinger om skyld og økonomisk ruin. Depresjonen inkluderte alle symptomene på et somatisk syndrom (anhedoni, tidlig oppvåkning, mest uttalte symptomer om morgenen, objektive tegn på psykomotorisk hemming, markert tap av appetitt eller vekt). Tilstanden hadde utviklet seg gjennom 4–5 uker, og representerte pasientens første alvorlige depressive episode.*

*Skåring av Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (3) ved innleggelsen gav 33 poeng. Serologiske analyser tydet på at penicillinbehandlingen hadde hatt effekt.*

*Pasienten startet med litium på ny, med tilstrebet serumkonsentrasjon på 0,8 mmol/l. Han fikk også escitalopram 20 mg daglig, mirtazepin 30 mg daglig og olanzapin 10 mg daglig. Medisineringen ble lagt opp etter samme retningslinjer som for depressive psykoser i en bipolar formkrets der denne er av funksjonell natur. Mirtazepin ble lagt til escitalopram for å støtte den antidepressive effekten av dette midlet og den søvninduserende effekten av olanzapin. Allerede etter ti dager ble det observert klare tegn til bedring. Pasienten ble skrevet ut til poliklinisk oppfølging etter sju uker. MADRS-skåre ved utskrivningen var 2 poeng.*

*Det ble, etter drøfting med nevropsykologen, funnet at pasientens hukommelsesproblemer ikke skilte seg vesentlig fra det som er typisk for Alzheimers sykdom og andre demensformer der acetylkolinesterasehemmere enten er indisert eller har vært utprøvd. Vi bestemte oss for å prøve et slikt medikament også hos vår pasient. To ulike typer ble forsøkt (donepezil og galantamin), men begge gav klar forverring av murringen i tinningen. Videre forsøk på dette ble oppgitt, og pasienten ble fulgt opp poliklinisk.*

Vi oppfattet tilstanden som symptomgivende nevrosyfilis med sekundær organisk bipolar affektiv lidelse. Pasienten hadde nå gjennomgått to sikre manier og en psykotisk depresjon, og depresjonen debuterte etter at han hadde fått vellykket intravenøs penicillinbehandling. Det er også tidligere kjent til-

feller av alvorlige affektive episoder i forløpet av nevrosyfilis, selv etter antatt vellykket kausal behandling (4).

*Vi fulgte vår pasient med nevropsykologiske tester for å kartlegge eventuell bedring av den kognitive svikten. Annen testing ni måneder etter penicillinbehandlingen viste generell bedring i kognitivt funksjonsnivå. Han følte seg også subjektivt bedre, men de spesifikke hukommelsesvanskene var relativt uendret. Tredje test, 1,5 år etter den første, indikerte at det fremdeles primært var parietale og temporale områder av hjernen som hadde nedsatt funksjon. Det forelå sikker bedring i de kognitive funksjonene, men det gjenstod sannsynlig permanente skader i form av spesifikke hukommelsesvansker og moderate vansker med taktile og finmotoriske funksjoner.*

Dette stemmer med at symptomer på nevrosyfilis kun i liten grad er reversible og at tidlig diagnose dermed er avgjørende (5–7).

### Diskusjon

I Tidsskriftet er det tidligere påpekt at nevrosyfilis fortsatt bør være en aktuell differensialdiagnose ved affektive tilstander (4). Insidensen av syfilis har siden 1950-årene falt gradvis, med unntak av en mindre oppblussing i 1970-årene og i slutten av 1990-årene blant homofile menn (8, 9). Antall meldte tilfeller til Folkehelseinstituttet av nyoppdaget tertiær syfilis har lenge vært relativt stabilt. Siden 1992 er det registrert 27 tilfeller (Ø. Nilsen, personlig meddelelse).

Etter eksponering oppstår den primære sjanker (stadium 1) etter ca. tre uker. Hudmanifestasjoner og allmennsymptomer (stadium 2) opptrer etter 2–12 uker. Infeksjonen går deretter inn i et latent stadium. Stadium 3 (kardiovaskulær affeksjon, nevrosyfilis og syfilitiske gummata) viser seg først 5–20 år etter eksponering. Nevrosyfilis kan også debutere subakutt etter få uker som en syfilitisk meningitt (10).

Nevrosyfilis kan inndeles i undergrupper. Psykiatriske symptomer er vanligst ved parietisk nevrosyfilis (paralysis generalis). Vanligst er depresjon, mani, psykose, uvanlige fysiske symptomer forenlig med en somatoform lidelse samt personlighetsendringer. Nevrosyfilis er beskrevet som mulig differensialdiagnose til nærmest enhver funksjonell psykiatrisk diagnose både av psykotisk og ikke-psykotisk karakter. I tillegg finnes de nevropsykiatriske syndromene demens og delirium (5, 10).

De delene av den aktuelle sykehistorien som kunne vekke mistanke om en organisk betinget tilstand var kognitiv svikt, negativ familieanamnese på affektiv lidelse og påfallende sen debut. De maniforme symptomene var relativt typiske, kanskje med unntak av at hovedvekten lå på høyt tempo, idéflukt og nedsatt kritisk evne snarere enn på selvvurdering og grandiositet. Depre-

sjonen hadde karakter av en typisk psykotisk melankoli med stemningskongruente vrangforestillinger om skyld og økonomisk ruin. En rekke organiske lidelser bør vurderes ved atypiske forløp av affektive lidelser. Differensialdiagnosene er mange og kan plasseres innenfor hovedgruppene farmakologiske, endokrine, infeksjøs, kollagene, ernæringsmessige, nevrologiske og neoplastiske (11).

Spørsmålet vedrørende den depressive psykosens natur og dermed reversibiliteten av pasientens affektive lidelse er interessant i denne sykehistorien. Nevrosyfilis er en progredierende tilstand der symptomene i svært liten grad er reversible etter kausal behandling (5, 7). I enkelte studier er det også påvist progrediering etter behandling (6). Tidlig diagnose og behandling er derfor avgjørende. Hos vår pasient ble effekt av penicillinbehandlingen bekreftet gjennom et sikkert fall i de serologiske markørene.

Vi kunne påvise en lettgradig bedring av pasientens kognitive funksjoner over tid. Det kan tenkes at den depressive psykosens kun var sekundær til manien få uker tidligere og hadde sammenheng med endring av lagrene av transmittere, for eksempel monoaminer, i hjernen (organisk betinget depressiv episode). Det kan også tenkes at infeksjonen skapte en tendens til affektive svingninger (organisk bipolar affektiv lidelse) av en viss varighet. Til slutt finnes det en teoretisk mulighet for sameksistens av to tilstander (bipolar affektiv lidelse og syfilis) hos denne pasienten. Vurderingen av sammenhengen mellom hans nevrosyfilis og hans affektive lidelse har betydning for varigheten av den stabiliserende medisineringen. Gjennom litteratursøk har det ikke vært mulig å finne entydige svar på spørsmålet om varigheten av sårbarhet for affektive episoder etter behandling for nevrosyfilis. Pasienten hadde for øvrig meget rask og sikker respons på antidepressiver under sin depressive episode.

Når det gjelder vedlikeholdsbehandling med litium, valgte vi en pragmatisk tilnærming og anbefalte 1–2 års behandling. Pasienten er i skrivende stund fortsatt i remisjon 1,5 år etter siste utskrivning. Ektefellen har testet negativt for syfilis. Pasienten følges opp forskriftsmessig (12) hos indremedisiner, som står for klinisk kartlegging og serologiske undersøkelser. De serologiske prøveresultatene har vært gradvis fallende mot normalområdet. Undersøkelse av spinalvæske har man etter hvert valgt ikke å videreføre. Pasienten er uføretrygdet på grunn av during i hodet. Etter behandlingen er også dette problemet blitt betydelig mindre, og han håper at uføregraden kan reduseres i fremtiden.

>>>

## Kommentar

# Affektiv tilstand ved tertiær syfilis

Denne sykehistorien er en viktig påminnelse om flere forhold. Før det første – det var flere grunner til å mistenke at den maniforme tilstanden skyldtes en organisk lidelse. Pasienten hadde ikke noen tidligere psykiatrisk diagnose, og det var ikke noen opphopning av affektive eller andre psykiske lidelser i slekten.

For det andre viser den at anerkjente testmetoder som Mini-Mental Status (MMS) kan ha sine begrensninger. Dette instrumentet er mye brukt, særlig i geriatrien. Man må imidlertid være klar over at det skal foreligge relativt omfattende kognitiv svikt før dette fanges opp av testen. I det aktuelle tilfellet stolte man heldigvis mer på de kliniske tegnene enn på MMS-testen og gikk videre i utredningen. Nevropsykologiske tester bekreftet det kliniske inntrykket. Selv om dette er ressurskrevende undersøkelser, bør de nok gjøres oftere enn det som er vanlig for å avdekke kognitiv svikt i tidlig fase.

Det er også viktig å merke seg at EEG og MR viste normale funn. Selv om MR med spesialbilder ikke har vist noe galt, skjer det ikke sjelden at det likevel foreligger redusert mental funksjon på organisk grunnlag. Positronemisjonstomo-

grafi (PET) kan i noen av disse tilfellene vise organiske forandringer. Hovedpoenget er imidlertid at utredningen ikke må stoppe så lenge det kliniske bildet ikke kan forklares.

De medisinske rutiner endrer seg relativt raskt. Mange av dagens klinikere husker at testing for syfilis ble utført hos alle innlagte pasienter. Etter hvert som sykdommen ble mer sjelden, opphørte denne rutinen (1, 2). Siden det nå er mange leger som ikke har sett tertiær syfilis, skal det i våre dager mer til før denne tilstanden mistenkes og diagnostiseres.

Nevrosyfilis var kjent som «den store imitator» (3). Sykdommen kan manifestere seg som nærmest alle psykiatriske diagnoser. Når personer over 50 år får psykotiske symptomer for første gang, bør det som hovedregel søkes en organisk forklaring. For å komme frem til en presis diagnose må mulige infeksjose, sirkulatoriske, neurologiske, farmakologiske, rusrelaterte, ernæringsmessige eller neoplastiske årsaker utredes. Blant alle disse er nevrosyfilis bare én mulighet.

Behandlingen av de psykiske symptomene er stort sett som behandlingen ved andre psykiatriske tilstander. Betydnin-

gen av å diagnostisere den underliggende grunnlidelsen er åpenbar, siden behandling av denne vil være avgjørende for prognosen.

I tider med økende grad av spesialisering og spisskompetanse på avgrensede områder kan det bli vanskelig å opprettholde tilstrekkelig bredde i forhold til sammensatte problemer. Mer enn noen gang er det derfor påkrevd med høy somatisk kompetanse i psykiatriske avdelinger og høy psykiatrisk kompetanse i somatiske avdelinger.

### Øivind Ekeberg

oivind.ekeberg@uus.no  
Akuttmedisinsk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

Oppgitte interessenkonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Hem E, Small T, Opjordsmoen S et al. Nevrosyfilis – fortsatt aktuell differensialdiagnose. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 2469–71.
2. Bekkelund SI, Grønli O, Johnsen SH. Syfilis-screening av neurologiske pasienter. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 786–8.
3. Hutto B. Syphilis in clinical psychiatry: a review. Psychosomatics 2001; 42: 453–60.

### Litteratur

1. Bech-Rafaelsens maniskala. Acta Psych Scand 1979; 59: 420–30.
2. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok, 2004.
3. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382–9.
4. Hem E, Small T, Opjordsmoen S et al. Nevrosyfilis – fortsatt en aktuell differensialdiagnose. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 2469–71.
5. Simon RP. Neurosyphilis. Arch Neurol 1985; 42: 606–13.
6. Wilner E, Brody JA. Prognosis of general paresis after treatment. Lancet 1968; 2: 1370–1.
7. Swartz MN, Healy BP, Musher DM. Late Syphilis. I: Holmes K, red. Sexually transmitted diseases. 3. utg. London: McGraw-Hill, 1998: 487–97.
8. Nilsen Ø, Blystad H, Aavitsland P. Genital chlamydiainfeksjon, gonoré og syfilis i Norge i 2003. MSIS-rapport 2004; 13.
9. Nilsen Ø, Aavitsland P, Blystad H. Seksuelt overførbare sykdommer I 1999. MSIS-rapport 2000; 6.
10. Rundell JR, Wise MG. Neurosyfilis: a psychiatric perspective. Psychosomatics 1985; 26: 287–90.
11. Akiskal HS. Mood disorders: clinical features. I: Sadock BJ, Sadock VA, red. Comprehensive textbook of psychiatry. 7. utg. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1338–77.
12. Tramont EC. Treponema pallidum (syphilis). I: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Principles and practice of infectious diseases. 4. utg. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2117–33.