

Dopamin agonistlerinin önemli bir yan etkisi: Akciğer fibrozu

Gülçin BENBİR¹, Sevtap Sipahi DEMİRKÖK², Sibel ERTAN¹

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Akciğer Birimi, İstanbul

ÖZET

Özellikle ergot türevleri olmak üzere dopamin agonistlerinin akciğer veya retroperitoneal fibroz ya da kardiyak kapak hastalığı yan etkileri bildirilmektedir. Patofizyolojik mekanizmayı açıklamaya yönelik toksik fibrogenез, vasküler teori ve immünolojik teori olmak üzere birçok hipotez öne sürülmektedir. Fibrotik hastalık ilacın erken kesilmesi ile genellikle gerilemektedir. Bu nedenle, ergot türevi dopamin agonistleri kullanan hastalarda semptomların yakın takibi ve düzenli tarama testleri oldukça faydalıdır.

Anahtar kelimeler: dopamin agonistleri, kardiyak kapak hastalığı, pulmoner fibroz, retroperitoneal fibroz

SUMMARY

An important side effect of dopamine agonists: Lung fibrosis

Dopamine agonists, particularly ergot preparations, are related to pulmonary or retroperitoneal fibrosis, or cardiac valvular diseases. Several hypotheses have been suggested to explain the pathophysiological mechanism, including toxic fibrogenesis, vascular theory, and immunological theory. The fibrotic disease is said to be often reversible if the drug is stopped quickly. Follow-up in patients treated with ergot- dopamine agonists is therefore important by monitoring the related symptoms, and regular screening tests.

Key words: cardiac valvular diseases, dopamine agonists, pulmonary fibrosis, retroperitoneal fibrosis

Dopamin Agonistleri

Dopaminin öncül maddesi olan levodopa (LD) Parkinson hastalığında (PH) altın standart tedaviyi oluşturmaktadır. Buna karşın, Parkinson hastalarında özellikle uzun süreli LD kullanımı sonrası LD'ya bağlı motor dalgalanma, diskinezi gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır⁽¹⁾.

Dopamin agonistleri (DA) ilk kez 1970'lerde kullanılmaya başlanmıştır⁽²⁾. Günümüzde, 65 yaşından daha genç ve kognitif etkilenmesi olmayan PH hastalarında, LD'ya bağlı ileri dönemde ortaya

çıkabilecek motor komplikasyonları geciktirmek veya azaltmak amacı ile tedaviye ilk olarak DA'leri ile başlanması görüşü kabul görmektedir^(3,4). Dopamin agonistleri hafif ve orta derecede ilerlemiş PH hastalarında LD kadar etkin olmakta ve LD'ya bağlı komplikasyonları 5 yıla kadar erteleyebilmektedir^(3,4).

Dopamin agonistleri arasında ergo türevi olan bromokriptin, lisurid, pergolid, kabergolin, ve ergo türevi olmayan piribedil, ropinirol ve pramipeksol gibi ajanlar yer almaktadır. Bromokriptin endokrin hastalıkların tedavisinde

Yazışma adresi (Address for correspondence)

Asistan Gülçin Benbir, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Tel.: (0212) 414 30 00 / 22415

e-posta: drgulcinbenbir@yahoo.com

Alındığı tarih: 31.08.2007, kabul tarihi: 01.12.2008

1965'li yıllardan beri, Parkinson hastalığının tedavisinde ise 1972 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır⁽⁶⁾. Pergolid kısa etkili bir ergo alkaloididir, ve ilk kez 1991'de D1 ve D2 agonisti olarak PH tedavisindeki yerini almıştır^(7,8). Pramipeksol ergo-türevi değildir ve D2 dopamin reseptör ailesinden D3 alt tipine karşı oldukça yüksek bir afiniteye sahiptir⁽⁹⁾.

Ergo-türevi olan dopamin agonistleri sadece Parkinson hastalığı tedavisinde değil, aynı zamanda migren baş ağrıları veya endokrin hastalıklar gibi başka alanlarda da kullanılırlar (Tablo I)^(5,6,10). Ergo türevi olmayan DA'leri günümüzde PH'nda ve giderek artan oranda huzursuz bacak sendromunda kullanılmaktadır⁽⁵⁾.

Tablo I: Ergot deriveleri ve kullanım endikasyonları.

Deriveler	Endikasyonlar
Bromocriptine	Hiperprolaktinemi, Parkinson hastalığı, akromegali
Dihydroergotamine	Migren baş ağrıları, derin ven trombozu ve pulmoner emboli profilaksisi
Ergoloid mesylates	Mental fonksiyonlarda yaşla ilgili azalma
Ergotamine	Migren baş ağrıları
Ergonovine	Postpartum kanamalar
Methyletergonovine	Postpartum kanamalar
Methysergide	Migren baş ağrıları, karsinoid sendrom diyaresi, narkolepsi
Pergolide	Parkinson hastalığı, huzursuz bacak sendromu

Dopamin agonistlerinin yan etkileri arasında bulantı, kusma, anoreksi, dispepsi, insomnia, somnolans, postürel hipotansiyon, hallüsinasyonlar, psikoz ve özellikle ergo türevleri ile olmak üzere pulmoner veya retroperitoneal fibroz, periferik ödem ve Raynaud fenomeni yer almaktadır^(2,4,11-13).

Dopamin Agonistleri ve Fibroz

Plöro-pulmoner ve retroperitoneal fibroz birçok ajanın kullanılması esnasında rapor edilmiştir^(14,15).

Ergo türevi DA olan bromokriptin, pergolid, dehidroergokriptin gibi ajanların PH'da kullanımı ile, özellikle uzun süreli kullanımda, plöral, perikardiyal, retroperitoneal ve kalp kapaklarında fibrotik değişikliklere neden olduğu giderek artan sıklıkta bildirilmektedir⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. (Tablo II).

Retroperitoneal ve pulmoner fibroz ve artan kalp kapak hastalığı riski, pergolidin 5-HT2A ve 5-HT2B reseptörlerine olan yüksek afinitesinden kaynaklanabilir^(20,21). Kapak rejürgitasyon oranları pergolid ile %31, kabergolin ile %47 olarak bildirilmiştir⁽²²⁾. Pergolidin kalp kapak hastalığı riski doz ile ilişkili gözükmemektedir⁽²³⁾. Junghanns ve arkadaşlarının ergo DA'leri ve valvüler kapak hastalığı ilişkisini araştıran çalışmalarında⁽²³⁾ ergo derivesi pergolid ve kabergolin ile non-ergo ropinirol ve pramipeksolün Parkinson hastalarında kalp kapağı morfoloji ve işlevleri üzerine olan etkileri transtorasik ekokardiyografi ile ve kontrollerle kıyaslamalı olarak incelenmiştir. Ergo derivesi DA kullanan hastalarda %22 oranında orta dercede kalp kapak hastalığı saptanırken bu oran non-ergo DA kullanan hastalarda %3, kontrollerde ise %0'dır.

Plöropulmoner fibroz bromokriptin ve metiserjid gibi ergo türevlerinin iyi bilinen bir yan etkisidir⁽⁷⁾. Ergo türevlerine bağlı gelişen ilk plöropulmoner hastalık vaka serisi 1966'da metiserjid kullanan 27 hastada bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Bu seride 2 hastada plevral ve pulmoner inflamasyon ve fibroz gelişmiştir. Bir diğer hastada ise akciğer biyopsisi yapılmış, terminal bronşlarda ve damar çevresinde fibroz rapor edilmiştir. Klinik olarak üç hastada da plevral inflamasyon, sürtünme sesi, ateş ve plevral efüzyon varlığı bildirilmiş, metiserjidin kesilmesi ile her üç hastada da şikayetler tamamen gerilemiştir. 1981'de Rinne bromokriptin kullanan 5 hastada plöropulmoner fibroz geliştiğini bildirmiştir⁽²⁵⁾. Benzer sendromlar, daha sonraları bromokriptin, diğer dopamin

Tablo II: Dopaminergik ilaçların yan etki profili (World Health Organization, 2002).

	Bromocriptine	Cabergoline	DHEC	Lisuride	Ropinirole	Pergolide	Pramipexole
İlk kullanıma sürülme tarihleri	1979	1997	1989	1968	1996	1988	1997
Plevra	215	12	1	6	4	104	0
Perikard	12	1	0	0	3	8	0
Periton	29	0	1	1	0	19	0
Toplam	244	13	2	7	7	131	0

agonistleri ve ergotaminler ile de bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Plöropulmoner tutulumun olduğu ve bromokriptin kullanan 8 hastanın analizinde, interstisyel pnömonit ile plöropulmoner fibroza kadar oldukça değişken tablolar saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Hastaların ortalama yaşı 70, tedavi süresi ise 8 ay ile 15 yıl arasındadır. Klinik ve radyolojik değişiklikler tüm vakalarda benzerdir. Bir diğer çalışmada başlangıç şikayetlerinin tedaviye başlanmasından 12-48 ay içerisinde ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽²⁶⁾. PH tedavisinde DA başlanması sonrasında plöropulmoner fibroz gelişimi, şu ana kadar olan vaka bildirileri göz önünde bulundurulduğunda tedavi başladıktan yaklaşık 15 gün ile 3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır^(6,14,26). Tanı başlangıç şikayetlerinin özgül olmaması nedeniyle sıklıkla gecikir.

DA'nin neden olduğu fibrotik reaksiyonların gerçek sıklığı bilinmemektedir ve muhtemelen sanıldığından daha sık olarak görülmektedir. Vakaların yaklaşık %15'inde vücudun başka bir bölgesinde de eşlik eden fibrotik hastalık saptanır⁽²⁷⁾. Plöropulmoner fibrozun klasik klinik tablosunda hızlı gelişen dispne, zorlu solunum ve genel durumda kötüleşme yer almaktadır^(6,28). Bu semptomlar, akciğer ve plevranın enflamasyonu ve bunu takiben gelişen ve farklı derecelerde restriktif akciğer yetmezliğine neden olan fibroza bağlı oluşmaktadır⁽⁶⁾. Tutulumun derecesi interstisyel pnömonit ile plöropulmoner fibroz arasında değişebilmektedir⁽⁵⁾. Kilo kaybı, plöropulmoner fibroz ve plöral efüzyona bağlı semptomlar bazı vakalarda oldukça sinsi seyredebilir⁽⁵⁾. Retroperitoneal fibroz vakalarının 2/3'ü idiyopatiktir, geriye kalan 1/3'ü ise ergo türevlerinin kullanılmasının yanı sıra, retroperitoneal kanama, idrar ekstravazasyonu veya tümörlerden kaynaklanmaktadır⁽²⁷⁾. Sıklıkla alt lomber omurlarda izole plak olarak belirir ve bir ya da her iki üretraya bası yapar⁽²⁷⁾. Kalp kapaklarında ve parikardiyal hastalıkta ergo türevlerine bağlı gelişen fibrotik reaksiyon vakaları ve bu konuya dair bilgiler daha kısıtlıdır. Özellikle ergotamin olmak üzere ergo türevlerinin kronik yüksek doz kullanımı kalp kapak hastalığı ile ilişkilendirilmektedir^(29,30). Göğüs ağrısı, üfürüm duyulması ya da kapak yetmezliği gibi klinik bulgular ile ortaya çıkabilir^(16,29).

Özellikle ergo türevleri olmak üzere DA'nin

plöropulmoner veya retroperitoneal fibroza neden olmalarının altında yatan patogentik mekanizmaları açıklamak için birçok farklı teoriler öne sürülmüştür^(5,6). Bu teoriler arasında toksik fibrogenez, vasküler teori ve immünolojik teori yer almaktadır⁽⁶⁾. Fibrotik değişikliklerin bu ilaçların serotonerjik etkilerine bağlı fibroblast aktivitesindeki artışa bağlı olduğu öne sürülmüştür^(5,7,26). Bu serotonerjik etki karsinoid sendrom ve fenteramin-fenfluramin kullanımında görülen kapakçık hastalıklarında da bildirilmiştir⁽⁵⁾. Kardiyak fibrotik bozuklukların DA kullanımı ile ilişkilendirilmesi nispeten yenidir ve DA'nin neden olduğu fibrotik reaksiyonlar için öne sürülen mekanizmaların yanı sıra, kapakçıklar üzerinde bulunan 5-hidroksitriptamin (2B) reseptörlerinin aktivasyonunun da kapak fibroplazisinde rol oynadığı düşünülmektedir⁽²⁹⁾.

Plöral efüzyon ve pulmoner fibroz bromokriptinin iyi bilinen bir yan etkisidir^(25,29). Parkinson hastalığında 30'dan fazla vaka bildiri bulunmaktadır. Bunu takiben pergolid kullanımı ile ilişkili plöropulmoner hastalık vaka bildirileri yapılmıştır^(5,7,18,31). Bazı vakalarda, ilacın kesilmesini takiben birkaç ay içinde klinik ve radyolojik bulgular gerileyebilir, ancak tedavinin kesilmesine karşın düzelme gözlenmeyen vaka bildirileri de vardır^(7,31,32). İlk zamanlarda ergo türevlerine atfedilen bu yan etkilerin artık ergo olmayan DA kullanımı sonrasında da ortaya çıkabileceği gözlenmiştir. Ergo türevi olmayan bir DA ropinirol ile plöropulmoner fibroz ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽³³⁾. Kabergolin kullanan 234 PH hastasında tedavi süresince 17 hastada nefes darlığı şikayeti geliştiği bildirilmiştir⁽³³⁾. Kabergolinin kesilmesini takiben sadece 3 hastada düzelme gözlenmiştir⁽³⁴⁾.

Retroperitoneal fibroz özellikle bromokriptin ve metiserjid olmak üzere ergo türevlerinin bir diğer iyi bilinen yan etkisidir^(26,35). Bazen üretral stent yerleştirilmesini gerektirecek kadar ileri düzeyde olabilmektedir⁽¹⁶⁾. Pergolidin de retroperitoneal fibroza neden olduğunu gösteren vaka sunumları bulunmaktadır^(17,18). Ergo türevi olmayan bir DA olan ropinirol ile ilgili peritoneal fibroz vaka bildirileri de bulunmaktadır⁽³³⁾. Ropinirolün dışında diğer ergo türevi olmayan DA ile ilgili bildirilmiş retroperitoneal fibroz vakası bulunmamaktadır⁽³⁶⁾.

Oldukça yakın zamanda bromokriptin kullanımının neden olduğu kardiyak fibrotik kapak hastalığı bildirilmiştir^(29,37). Kardiyak kapak hastalığı pergolid kullanan hastaların oldukça yüksek bir kısmında (%33) rapor edilmiştir⁽²³⁾. Bazı diğer çalışmalar bu derece yüksek bir rakamı desteklememekle birlikte^(21,38), pergolidin diğer ergo türevlerinden çok daha fazla oranda kalp kapak hastalığına neden olduğu açıktır⁽²⁷⁾. Ergo yapısının yanı sıra kapakçıklarda bulunan 5-hidroksitriptamin (2B) reseptörlerini uyarması da rol oynamaktadır^(29,37). Diğer yandan, bromokriptinin neden olduğu kalp kapak hastalığı vaka bildiri çok az olmakla birlikte, bromokriptinin 5-hidroksitriptamin (2B) reseptörlerini inhibe ettiği de öne sürülmektedir^(29,38). 5-HT2B antagonist etkisi ile düşük dozlarda migren profilaksisinde kullanılmış olan ve 1979'dan beri yüksek dozlarda antiparkinsoniyen etkisi nedeniyle PH tedavisinde kullanılan DA'i lisurid ile bildirilmiş kalp kapak fibrosis vakası literatürde yoktur. Bu durum 5-HT2B reseptör agonisinin kalp kapak fibrosisinde önemli rol oynadığını desteklemektedir⁽³⁹⁾. Yakın zamanda kabergolin kullanımına bağlı gelişen fibrotik kalp kapak hastalığı da bildirilmiştir^(40,41). Konstriktif perikardit de kabergolin kullanımı ile bildirilmiştir⁽⁴²⁾.

Ergo türevleri ile fibrotik sendromları arasındaki neden-sonuç ilişkisi giderek daha iyi anlaşılmaktadır. İlacın erken kesilmesi ile fibrozun genellikle geri dönüşümlü olduğu bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. Sebep olan ajanın kesilmesini takiben semptomların gerilediği ve benzer ilacın tekrar verilmesi ile semptomların tekrarlandığı bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Bazı yazarların etkinin doza bağlı olduğunu öne sürmesine karşın diğer yazarlar doza ya da kullanım süresine bağlı olduğunu öne sürecek delillerin yetersiz olduğunu düşünmektedirler^(5,7,43).

Ergo türevlerinin gerek plöropulmoner gerekse retroperitoneal fibroza neden oluş mekanizması halen bilinmemektedir. İlaçların seratoninerjik etkisi yolu ile pro-fibrotik rol oynadığına dair bazı görüşler bulunmaktadır⁽²⁶⁾. Bu durum özellikle kalp kapak tutulumu için öne sürülmüş, plöropulmoner fibrozdaki rolü ise halen ispatlanmayı beklemektedir.

Tanı, başlangıçtaki özgün olmayan semptomlar nedeni ile genellikle gecikir. Artmış sedimantasyon,

C-reaktif proteini veya anemi destekleyici bulgular arasındadır⁽¹⁶⁾. İlaça bağlı fibrotik sendromların tanısı genellikle diğer neden olabilecek tıbbi nedenlerin dışlanmasını gerektirmektedir⁽⁵⁾. Şikayetleri olan tüm hastalarda akciğer filmi ya da bilgisayarlı tomografi, spirometri, böbrek fonksiyon testleri, böbrek ultrasonu, retroperitoneum tomografisi ve ekokardiyografi gibi diğer nedenlerin gösterilmesinde ihtiyaç duyulan detaylı testler yapılmalıdır^(5,16). Ancak bazı vakalarda invazif metotlar, hatta biyopsi gerekebilmektedir. Histolojik olarak, erken dönemde inflamatuvar hücreler ve kollajen dokuda ödem görülür. Matür plaklarda yoğun fibroz doku ile minimal hücre infiltrasyonu saptanır⁽²⁷⁾. Ayırıcı tanıda sinsi seyirli maliniteler, enfeksiyonlar (ör., tüberküloz), asbestoz ve ilaç reaksiyonları yer alır⁽⁵⁾. Kalp kapakları fibrozunda ayırıcı tanı çok daha geniştir, romatizmal hastalıklar, sağ ventriküler infarkt, endokardit ve bağ dokusu hastalıkları yer almaktadır⁽²⁹⁾.

Hastalığın seyri hemen hemen benzer seyretmektedir, ilaç kesimi ve kortikosteroid tedavisi ile kısmi gerileme görülmektedir⁽⁶⁾. Özellikle ergo türevi olmak üzere DA kullanan hastaların fibrotik şikayetleri açısından yakından takip edilmesi ve multidisipliner yaklaşım çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Tintner R, Jankovic J. Dopamine agonists in Parkinson's disease. 2003; 12: 1803- 20.
2. Özekmekçi S. Parkinson hastalığının erken evresinde tedaviye başlama. T Klin J Neurol 2003; 1: 188- 94.
3. Özekmekçi S. Parkinson hastalığının tedavisi. Hareket Boz Der 2001; 4: 125- 32.
4. Bhatia K, Brooks DJ, Burn DJ, et al. Guidelines for the management of Parkinson's disease. The Parkinson's Disease Consensus Working Group. Hosp Med 1998; 59: 469- 80.
5. Danoff SK, Grasso ME, Terry PB, Flynn JA. Pleuropulmonary disease due to pergolide use for restless legs syndrome. Chest 2001; 120: 313- 6.
6. Vergeret J, Barat M, Taytard A, et al. Pleuropulmonary fibrosis and bromocriptine. Sem Hop 1984; 8: 741- 4.
7. Bleumink GS, van der Molen-Eijgenraam M, Strijbos JH, Sanwkarja S. Pergolide-induced pleuropulmonary fibrosis. Clin Neuropharmacol 2002; 25: 290- 3.

8. Goldstein M, Liebermann A, Lew JY, et al. Interaction of pergolide with central dopaminergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3725- 8.
9. Grandas F, Galiano ML. Pramipexol: a new dopaminergic agonist for the treatment of Parkinson disease. *Neurologia* 1999; 14: 224- 8.
10. No authors listed. Fibrosis due to ergot derivatives: exposure to risk should be weighed up. *Prescribe Int* 2002; 11: 186- 9.
11. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease-second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130- 43.
12. Adams RD, Victor M, Roper AH. Principles of Neurology. International Edition (6th eds.) 1997: 1046- 107.
13. Dukes MNG. Meyler's side effects of drugs, 13th Ed. Elsevier Science BV Amsterdam, 1996.
14. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996; 9: 1013- 9.
15. Robert M, Derbaudrenghien JP, Blampain JP, et al. Fibrotic processes associated with long-term ergotamine therapy [letter]. *N Engl J Med* 1984; 311: 601- 2.
16. Roth J, Ulmanova O, Ruzicka E. Organ changes induced by ergot derivative dopamine agonist drugs: time to change treatment guidelines in Parkinson's disease? *Cas Lek Cesk* 2005; 144: 123- 6.
17. Kunkler RB, Osborn DE, Abbott RJ. Retroperitoneal fibrosis caused by treatment with pergolide in a patient with Parkinson's disease. *Br J Urol* 1998; 82: 147.
18. Jimenez-Jimenez FJ, Lopez-Alvarez J, Sanchez-Chapado M, et al. Retroperitoneal fibrosis in a patient with Parkinson's disease treated with pergolide. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 277- 9.
19. Pierce Jr JR, Trostle DC, Warner JJ. Propranolol and retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 244.
20. Jahnichen S, Horowski R, Pertz HH. Agonism at 5-HT2B receptors is not a class effect of the ergolines. *Eur J Pharmacol*. 2005; 513: 225- 8.
21. Junghanns S, Fuhrmann JT, Simonis G, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: A reader blinded monocenter echocardiography study. *Mov Disord* 2007; 22: 234- 8.
22. Peralta C, Wolf E, Alber H, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: an echocardiographic study. *Mov Disord* 2006; 21:1109- 13.
23. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179- 83.
24. Graham JR, Suroy HI, LeCompte PR, et al. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 1966; 274: 359- 68.
25. Rinne UK. Pleuropulmonary changes during long term Bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1988; 1: 44.
26. Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. *Chest* 1999; 116: 212- 21.
27. Amis ES Jr. Retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 321- 9.
28. Robinson BWS, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981; 36: 896- 900.
29. Serratrice J, Disdier P, Habib G, et al. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiology in Review* 2002; 10: 334- 6.
30. Austin SM, El Hayek A, Comianos M, et al. Mitral valve disease associated with long-term ergotamine use. *South Med J* 1993; 86: 1179- 81.
31. Shaunak S, Wilkins A, Pilling JB, et al. Pericardial, retroperitoneal, and pleural fibrosis induced by pergolide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 79- 81.
32. Debove P, Simon F, Vaylet F, et al. Pleuropneumopathy caused by bromocriptine in a patient with Parkinson disease. Review of the literature apropos of a new case. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; 149: 167- 71.
33. Chaudhuri KR, Dhawan V, Basu S, et al. Valvular heart disease and fibrotic reactions may be related to ergot dopamine agonists but non-ergot agonists may also not be spared. *Mov Disord* 2004; 19: 1522- 3.
34. Dhawan V, Stegie F, Medcalf P, et al. What is the risk of cardio-pulmonary fibrosis with cabergoline use in Parkinson's disease: an observational study of 234 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; :-.
35. Correas Gomez M, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, et al. Retroperitoneal fibrosis in a patient treated with bromocriptine for a prolactinoma. *J Urol (Paris)* 1991; 97: 234- 6.
36. Dhawan V, Medcalf P, Stegie F, et al. Retrospective evaluation of cardio-pulmonary fibrotic side effects in symptomatic patients from a group of 234 Parkinson's disease patients treated with cabergoline. *J Neural Transm* 2005; 112: 661- 8.
37. Horowski R, Jahnichen S, Pertz HH. Fibrotic valvular heart disease is not related to chemical class but to biological function: 5-HT2B receptor activation plays crucial role. *Mov Disord* 2004; 19: 1523- 4.
38. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, et al. Differential actions of antiparkinsonian agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist

- properties at serotonin, 5-HT₁ and 5-HT₂, receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 815- 22.
39. Hofman C, Penner U, Dorow R, et al. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: Absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 80- 6.
40. Horvath J, Foss RD, Kleiner-Fishman G, et al. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derived dopamine agonists. *Mov Disord* 2004; 19: 656- 62.
41. Rascol O, Pathak A, Bagheri H, Montastruc JL. Dopamine agonists and fibrotic valvular heart disease: further considerations. *Mov Disord* 2004; 19: 1524- 5.
42. Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, et al. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 371- 5.
43. Varsano S, Gershman M, Hamaoui E. Pergolide-induced dyspnea, bilateral pleural effusion and peripheral edema. *Respiration* 2000; 67: 580- 2.