

İntoksikasyon Dozunda Olmayan Lityum Kullanımına Bağlı Parkinsonizm Tablosu

Parkinsonism Related to Use of Non-Intoxication Dose of Lithium

Zahide Yılmaz¹, Pınar Bekdik Şirinocak¹, Şeyda Alkan²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kocaeli, Türkiye

ÖZ

Lityum bipolar bozuklukta kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. Bipolar hastalık tanısı ile 900 mg/gün lityum kullanan hastada son 6 aydır yürümede ve yutmada güçlük şikayeti mevcuttu. Nörolojik muayenesinde parkinsonizm tablosu tespit edildi. Serum lityum düzeyi terapötik düzeyi üst sınırlarda olan hastada lityum dozu önce azaltıldı ve sonrasında kesildi. Hastanın semptom ve nörolojik muayenesi 2 gün sonra belirgin olarak düzeldi. 15 gün sonra yürümesi normale yakın hale geldi. Biz kronik kullanımda lityum serum düzeyi terapötik düzeyin hafif üzerinde ancak toksik dozda olmayan yüksek doz lityum kullanımına bağlı subakut parkinsonizm tablosu gelişen bir hastayı sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Lityum, intoksikasyon, Parkinsonizm

ABSTRACT

Lithium is one of the most widely used drugs in the treatment of bipolar disorders. The patient who was on lithium 900 mg/d with the diagnosis of bipolar disorder was admitted with difficulty in walking and swallowing for the past six months. Neurological examination showed clinical manifestations of Parkinsonism. Serum lithium level increased to the upper limits of therapeutic range; therefore, the dose was down-titrated and discontinued. Symptoms and neurological findings significantly improved two days later and nearly completely resolved 15 days later. Herein, we report a case of subacute Parkinsonism related to chronic high-dose, but not toxic dose, lithium treatment.

Keywords: Lithium, intoxication, Parkinsonism

İletişim / Correspondence:

Dr. Zahide Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

E-mail: yilmazzahide@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 18.02.2017

Kabul Tarihi: 21.07.2017

GİRİŞ

Lityum bipolar bozukluğun akut atak tedavisinde ve uzun dönem profilaksisinde ilk seçenek ajanlardan biridir. Terapötik aralığının dar olması (0.6-1.2 mEq/L) nedeni ile özellikle idame tedavide düşük doz lityum kullanımı tercih edilmektedir (1). Eşlik eden ilaç kullanımı (nöroleptikler), enfeksiyon, renal yetmezlik ve dehidratasyon gibi metabolik nedenler toksisite gelişimini kolaylaştırmaktadır.

Lityum toksisitesi ile ilgili 3 klinik görünüm tanımlanmıştır(2,3):

1) kronik kullanım öyküsü olmayan olgularda kısa sürede yüksek doza maruziyet ile lityumun total vücut sıvı kompartmanlarına yaygın dağılımı sonucunda “akut intoksikasyon”

2) yüksek doz doku konsantrasyonlarına uzun süre maruz kalan olgularda renal yetmezlik, alta yatan hastalıklar veya ilaç etkileşimleri ile lityumun aşırı birikimine bağlı “kronik intoksikasyon”

3) kronik kullanımda olan hastada yüksek doz lityum alımına bağlı gelişen “kronik kullanımda akut toksisite”

Lityum akut toksisitesi çok çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkabilmesine karşın, nörolojik semptomlar ön plandadır. Lityum intoksikasyonunun erken dönemlerinde yüksek serum düzeyleri ile ilgili olarak ataksi, dizartri gibi serebellar fonksiyon bozukluğu; kaba tremor, diskinezi, hiperrefleksi, parkinsonizm tablosu, ansefalopati ve epileptik nöbetler görülebilir (4,1,3). Biz kronik kullanımda, yüksek doz alımına bağlı subakut seyirli parkinsonizm tablosu gelişen bir hastayı sunmak istedik.

OLGU

Kırk yedi yaşında erkek hasta, polikliniğimize yaklaşık altı ay önce başlayan, son bir aydır artan yürüme bozukluğu, yorgunluk, konuşma bozukluğu ve yutma güçlüğü şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon ve 24 yıldır bipolar hastalık tanısı olduğu öğrenildi. Antihipertansif tedavi (ramipril tablet (Tb.) 10 mg 1x1, karvedilol Tb. 1x1) ile beraber 14 yıldır lityum tedavisi aldığı, sekiz aydır da sabah:1 Tb. akşam :2 Tb. (900 mg/gün) şeklinde doz artırılarak kullandığı ve ek olarak fluoksetin 20 mg kapsül 1x1 kullandığı

öğrenildi. Soygeçmişinde amcasının oğlunda kas hastalığı olduğu öğrenildi. Fizik muayenede hipotansiyon dışında özellik izlenmedi. Nörolojik muayenede şuur açık, koopere idi ve kranial alanda bradimimi dışında özellik yoktu. Kas gücü muayenesinde belirgin kas gücü defisiti saptanmadı. Derin tendon refleksleri üstlerde azalmış, altlarda normoaktifdi. Taban derisi refleks muayenesinde bilateral fleksör yanıt alınmadı. Hoffman, klonus gibi patolojik refleks tespit edilmedi. Duyu muayenesinde objektif duyu kusuru tespit edilmedi. Hasta tekerlekli sandalyede idi. Ekstrapiramidal sistem muayenesinde tremor, rijidite yoktu. Her iki dirsekte dişli çark tespit edildi. Bradikinezi olan hasta, tek taraflı yardımla ayağa kaldırıldığında öne eğik postürle küçük adımla yürüyordu. Kısaca hastada parkinsonizm tablosu mevcuttu. Elektrokardiyogramda (EKG) bir özellik yoktu. Çekilen kranial ve servikal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) açıklayacak patoloji tespit edilmedi. Elektromiyografisinde (EMG), sinir ileti ve iğne EMG çalışmalarında bir özellik izlenmedi. Hemogram, C-reaktif protein (CRP), karaciğer ve renal fonksiyon testleri, kreatinin kinaz (CK) normaldi. Hastada parkinsonizm tablosu yaratacak kimyasal maruziyet tespit edilmedi. Hastanın antihipertansif tedavisi stoplandı. Takiplerinde normotansif seyretti. Lityum kullanımı olan hastada kan lityum düzeyi 1.339 mmol/L (normal sınır:1.0-1.2 mmol/L) olarak hafif yüksek geldi. Psikiyatri ile konsulte edilen hastada lityum dozu sabah:1 Tb., akşam:1 Tb. olarak azaltıldı. Anamnezde enfeksiyon, dehidratasyon öyküsü veya antipsikotik kullanım öyküsü alınmadı. 3 gün sonra bakılan lityum düzeyi: 0.173 mmol/L tespit edildi. Uykusuzluk şikayeti olan hasta tekrar psikiyatri ile konsulte edilerek lityum stoplandı. Tedaviye ketiapin 25 mg Tb. 1x1 eklendi. Hastanın nörolojik kliniği giderek belirgin olarak düzeldi. Yardımsız yürür düzeye geldi. 2 hafta sonra yapılan nörolojik muayenede bradimimi, bradikinezi yoktu. Ve yürümesi normale dönmüştü.

TARTIŞMA

Sekonder parkinsonizm nedenleri arasında ilaçlar (nöroleptikler, kalsiyum kanal blokerleri, antiemetikler, sodyum valproat ve lityum), zehirlenmeler (karbon monosit, manganiz

intoksikasyonu), vasküler nedenler (küçük damar hastalığı), yaygın hipoksi, ağır kafa travması, **Yılmaz Z. ve ark.** kranial basıncı nörolojik ve beyin tümörleri ver alır (5). Hastamızda kranial görüntülemesinde parankime ait patoloji izlenmedi. Lityum ve antihipertansif (angiotensin converting enzim -ACE- inhibitörü ve beta bloker) ilaç kullanımı dışında başka ilaç kullanımı yoktu. Madende çalışmamıştı. Lityum kullanımı olan hastada lityum seviyesi terapötik düzeyin hafif üzerindeydi. Ama intoksikasyon seviyesinde değildi.

Lityum intoksikasyonunun erken dönemlerinde yüksek serum düzeyleri ile ilgili olarak ataksi, dizartri gibi serebellar fonksiyon bozukluğu; kaba tremor, diskinezi, hiperrefleksi, rijidite, ansefalopati ve epileptik nöbetler görülebilir. Ateş yine sık görülen bir komponentidir. Myasteni benzeri sendrom, rabdomyolizis, proksimal kas güçsüzlüğü, fasikülasyon, fibrilasyon, miyokloni ve polinöropati nadir görülen periferik nörolojik komplikasyonlardır (1,3,5). Çoğu olguda nörotoksisite geri dönüşümlüdür. Lityum toksisitesine bağlı nörolojik semptomlar ilacın kesilmesine rağmen kalıcı olabilir. Zehirlenme nedeniyle ölüm çoğunlukla kronik zeminde akut zehirlenmelerde ya da kronik zehirlenmelerde uzun süreli doz aşımı nedeniyle ilerleyici böbrek yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Yapılan değerlendirmelerde ölüm ve sekel oranları %1.5-15 arasında ve % 10 dolayında bulunmuştur (6, 7).

Zehirlenmedeki kan düzeyi için önerilen 2 mEq/L sınırı net değildir. Kan düzeyinin 2, hatta 3 mEq/L düzeyinde olduğu ancak zehirlenme bulguları göstermeyen olgular olduğu kadar; 0.75 mEq/L gibi düzeylerde çoğu idiyosenkratik mekanizmalarla açıklanabilecek, özellikle nörolojik belirti ve bulgularla giden, ciddi ve kalıcı sekel bırakabilen tedavi aralığında lityum zehirlenmesine ilişkin olgu bildirimleri vardır. Bizim hastamızın bu grup içerisinde yer aldığını düşünmekteyiz. Genel olarak kabul edilen geri dönüşümsüz hasarın zehirlenmede kalınan süre ile ilgili olduğu şeklindeki saptama, araştırma sonuçlarıyla da desteklenmektedir (1,8). Hastamızda kronik kullanım sırasında doz artımına bağlı subakut bir nörolojik toksisite tablosu izlendi. Kan lityum düzeyi terapötik düzeyin hafif üzerinde tespit

edilmiş olup toksisite değerinin altındaydı. Hastamızda lityumun azaltılarak kesilmesi ile beraber parkinsonizm tablosu düzeldi ve 2 haftalık süreçte nörolojik muayenesi normale geldi. Patofizyolojisinin idiyosenkratik mekanizmalar ile ilişkili olabileceğini düşündük. Çünkü hastada enfeksiyon tablosu, renal yetmezlik, dehidratasyon tablosu ve ek nöroleptik kullanımı yoktu.

Lityum zehirlenmesinin tedavisi, zehirlenmenin nedenine, şiddetine ve lityumun böbreklerden atılım hızına bağlı olarak seçilir. Her durumda lityum alımının kesilmesinin ardından sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesi ve destekleyici tedavi atılması gereken ilk zorunlu adımdır (9,10). Bunun için öncelikle yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Bu noktadan sonra amaç lityum emilimini azaltmak, atılımını arttırmaktır. Klinik belirti ve bulguları şiddetli, zehirlenme süresi uzamış, serum lityum düzeyi yüksek ve böbrek işlevleri bozuk olan olgular hemodiyaliz ile tedavi edilmelidir (11,12). Hemodiyaliz serum lityum düzeyi 1 mEq/L'nin altına düşünceye kadar ya da klinik belirti ve bulgular gerileyinceye kadar sürdürülmelidir (13). Hastamızda lityumun stoplanması ve hidrasyon ile yaklaşık 15 günde belirgin düzelme sağlandı.

Lityum toksisitesi, ön planda nörolojik komplikasyonları ile dikkat çeken, tedaviye rağmen yüksek mortalite ve morbiditeye sahip acil bir tablodur. Lityum kullanım öyküsü olan olgularda gelişebilecek nörolojik komplikasyonlar psikiyatristler ve nörologlar tarafından iyi bilinmelidir. Ayrıca terapötik aralıkta da nörolojik komplikasyonların ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle parkinsonizm tablosu ile nöroloji polikliniğine başvuran hastada ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve dozları iyi sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Grandjean EM, Aubry J.M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach part III: clinical safety. CNS Drugs 2009; 23(5): 397-418.

2. El Balkhı S, Megarbane B, Poupon J, et al. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? Clin Toxicol 2009; 47(1):8-13.

3. Wilting I, Egberts A.G.C, Heerdink E.R, et al. Evaluation of available treatment guidelines for the management of lithium intoxication. *Ther Drug Monit* 2009; 31(2):247-60.

Kocaeli Medical J. 2017; 6;2: 64-67

4. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:38-49.

5. Öge E. Nöroloji. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler. 2004. 426-7.

6. Schou M. The recognition and management of lithium intoxication. In *Handbook of Lithium Therapy* (Ed M Schou):394-402. Lancaster, England, MTP Press, 1980.

7. Meltzer HL. Mode of action of lithium in affective disorders. An influence on intracellular calcium functions. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66:84-99.

8. Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Lityum zehirlenmesi. *Turk Psikiyatri Derg* 2001;12:315-9.

9. Schou M, Amedisim A, Trap-Jensen J. Lithium poisoning. *Am J Psychiatry* 1968;125:520-7.

10. Derinoz O, Unlusoy A, Kanburoğlu K. Etkili sıvı tedavisine yanıt veren lityum zehirlenmesi. *Turkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2009; 3(4):53-6.

11. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant* 2009;18:951-75.

12. Hauger RL, O'Connor KA, Yudofsky S. Lithium Toxicity: When is hemodialysis necessary? *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81:515-7.

13. Grueneberger EC, Maria Rountree E, Baron Short E, Kahn DA. Neurotoxicity with therapeutic lithium levels: a case report. *J Psychiatr Pract* 2009; 15:60-3.