

Lityum Tedavisine Bağlı Gelişen Kalıcı Serebellar Sendrom: Olgu Sunumu

Mine Şahingöz¹, Adnan Alper Dağistanlı¹

ÖZET:

Lityum tedavisine bağlı gelişen kalıcı serebellar sendrom: Olgu sunumu

Bu yazımızda iki uçlu bozukluğu olan 23 yaşındaki bir erkek hastada normal aralıktaki serum lityum düzeylerine rağmen kalıcı serebellar sendrom gelişen bir olguyu sunduk. Lityum tedavisi başlanmasından 1 yıl sonra hastada dizartri, ataksi, tremor gibi serebellar bulgular gelişti. 2 yıl sonra, hastanın serebellar bulgularının kalıcı olduğu gözlemlendi. Olgumuzda gelişen serebellar sendrom en büyük olasılıkla lityum tedavisiyle birlikte antipsikotik kullanılmasıyla ilişkilidir.

Anahtar sözcükler: lityum, serebellar sendrom, kalıcı nörotoksosite

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):131-4

ABSTRACT:

Persistent cerebellar syndrome due to lithium treatment: a case report

We report the case of a 23-year-old man with bipolar disorder who developed permanent cerebellar damage of lithium intake within therapeutic ranges. Cerebellar symptoms such as dysarthria, ataxia, and tremor developed 1 year after the beginning of lithium. Two years later, cerebellar signs and symptoms were found to be permanent in the patient. Cerebellar syndrome was most probably due to lithium neurotoxicity, which was associated with the administration of antipsychotic.

Key words: lithium, Cerebellar syndrome, permanent neurotoxicity

Journal of Mood Disorders 2013;3(3):131-4

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,
Konya-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Mine Şahingöz,
Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,
Konya-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
drpekalkan@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
1 Temmuz 2013 / July 1, 2013

Bağıntı beyanı:

G.H.S., C.S., E.Ö., G.E., O.T.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

G.H.S., C.S., E.Ö., G.E., O.T.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Lityum yaklaşık 60 yıldır iki uçlu bozukluk başta olmak üzere bazı psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Tedavi edici serum düzeyinin dar olması nedeniyle, klinik uygulamada toksik düzeyleri sıklıkla görülebilmektedir (2). Bununla birlikte, lityumun yan etkileri yalnızca toksik dozlarda değil, normal doz aralığında iken de ortaya çıkabilir (3). Lityum tedavisine bağlı tremor, ataksi, dizartri ve ensefalopati gibi nörolojik bulgular çok geniş bir yelpazede gözlenebilmektedir (4). Bu yan etkilerin çoğu lityum tedavisinin kesilmesiyle birlikte tam olarak düzelir. Ancak nadiren lityumla ilişkili nörolojik bulguların kalıcı olduğu bildirilmektedir (5). Bu yazımızda iki uçlu mizaç bozukluğu tanısı olan genç bir erkek hastada serum lityum düzeyi tedavi edici doz aralığında iken kalıcı serebellar sendrom gelişen bir olguyu sunduk. Bildirim için hastadan gerekli izin alınmıştır.

OLGU

MK, 23 yaşında erkek hasta, üniversite öğrencisi, bekar. Acil servise 3 gün önce başlayan ve giderek artan bulantı, kusma, çok su içme ve sık idrara çıkma, dengesizlik, konuşmada bozulma şikayetleri ile başvuran hasta, acil servis ünitesinin psikiyatri konsültasyonu istemi üzerine değerlendirildi. Hastanın öyküsünden; 2 yıl önce konuşmada artış, uyku ihtiyacında azalma, yerinde duramama, aşırı para harcama şikayetleri ile polikliniğimize başvurduğu öğrenildi. İki uçlu mizaç bozukluğu tanısı konularak lityum 1200 mg/gün ve olanzapin 20 mg /gün tedavisi başlanmış. Hastadaki mani belirtilerinin azalması ile 3 ay sonunda olanzapin 10 mg/gün dozuna azaltılmış. Hasta bu tedaviyi son 10 aydır kullanıyormuş ve bu sürede herhangi bir depresif ya da manik atak yaşamamış. Bir yıl boyunca aylık poliklinik kontrollerine gelen hastanın yapılan tetkiklerinde serum lityum düzeyleri normal aralıkta bulunmuş. Hastaya ilk lityum tedavisi başladıktan 1 ay sonra-

ki serum lityum düzeyi: 0.78 mEq/L; acil servise başvurmadan 1 ay önceki serum lityum düzeyi: 0.9 mEq/L olarak belirlenmiştir.

Hastanın özgeçmişinde herhangi bir nörolojik ya da ek tıbbi bir hastalık yoktu. Soygeçmişinde, herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü yoktu. Hastanın ağabeyinde obsesif kompulsif bozukluk tanısı olduğu ve tedavi gördüğü öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesi ve vital bulguları normaldi. EKG'si sinus ritminde ve normal sınırlar içindeydi. Nörolojik muayenede; bilinç açık, yönelim tamdı, ellerde kaba tremor, bilateral dismetri, disdiadokinezi, ataksi belirlendi. Hasta desteksiz yürüyemiyor ve ayakta durmakta güçlük çekiyordu. Psikiyatrik muayenede; duygulanımı anksiyöz, konuşması dizartrik idi; psikotik bulgu ve kognitif bozukluk belirtisi yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde; lityum serum düzeyi 1.1 mEq/L, hafif lökositoz (lökosit $10.8 / \text{mm}^3$), alt sınırdaki sodyum düzeyi (Na 135 mmol/L), normal üre ve idrar dansitesi değerleri (üre 38 mg/dL; idrar dansitesi 1015) saptandı. Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemesinde (MRG) serebellar kortekste atrofi saptandı, diğer beyin bölgeleri tabii olarak gözlemlendi (Resim 1). İnfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından yapılan değerlendirilmede, herhangi bir enfeksiyon odağı tespit edilmedi. Nöroloji kliniğine serebellar sendrom tanısıyla yatışı yapıldı. Burada serebellar sendroma yol açabilecek organik tıbbi durumların araştırması amacıyla B12 vitamini, folat düzeyleri istenmiş ve normal aralıkta bulunmuştur. Ayrıca lomber ponksiyon yapılmış ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi normal olarak saptanmıştır. Paraneoplastik sendrom olabileceği düşünülerek istenen anti-Yo (anti purkinje hücre antikor) ve anti-Hu (anti nöronal nükleer antikor tip-1) negatif bulunmuştur. Hastada vaskülit araştırılmış, ANA (anti nükleer antikor) ve ANCA (anti nötrofil sitoplazmik antikor) negatif bulunmuştur. Hastanın nörolojik muayenesinin serebellar testler dışında normal olması ve beyin MRG'sinde kortikal serebellar atrofi haricinde herhangi bir patoloji saptanmaması, BOS incelemesinin normal olması ve klinik bulgularının ilerleyici olmaması nörodejeneratif hastalıklar açısından dışlayıcı olmuştur. Nöroloji kliniğinde 15 gün yatan hastanın psikotrop ilaçları kesilerek destekleyici tedavi uygulanmıştır. On beş gün sonunda hastanın desteksiz birkaç adım atabildiği ve ellerindeki tremorun azaldığı gözlemlenmiştir. Hasta nöroloji kliniği tarafından lityumla ilişkili serebellar sendrom düşünülerek taburcu edilmiştir.

Taburcu olduktan 1 ay sonra polikliniğimize uyku ihtiyacında azalma, çabuk sinirlenme, konuşmada artış, gereksiz

alışveriş yapma şeklinde şikayetler ile başvurdu. Yapılan psikiyatrik muayenesinde, duygulanımı öforik, iritabl, konuşmada, logore, klang çağrışımlar ve ayrıntıcılık vardı. Psikomotor aktivitesi artmış, uyku azalmıştı. Nörolojik muayenesinde, dizartrik konuşma ve ataksik yürüme devam etmekle birlikte desteksiz yürüyebiliyor ve ayakta durabiliyordu. Hastaya iki uçlu mizaç bozukluğu manik atak tanısıyla valproik asit 1000 mg/gün tedavisi başlandı. Beş gün sonraki kontrol muayenesinde hastanın şikayetlerinin arttığı gözlemlendi, valproik asit tedavisine olanzapin 10 mg/gün ilave edildi. 1 hafta sonraki poliklinik kontrolünde hastadaki mani belirtilerinin azaldığı gözlemlendi. Hastanın 3 aylık takibinde mani belirtilerinin düzelmesi ile olanzapin tedavisi kesildi. Son 2 yıldır Valproik asit 1000 mg/gün tedavi ile düzelen hastanın serebellar bulguları ilk başvuruya göre azalmakla birlikte ellerde ince tremor, dizartrik konuşma, ataksik yürüme halen devam etmekte idi.

TARTIŞMA

İlk kez 1980 yılında tanımlanan ve dirençli serebellar bulguları içeren SILENT (The syndrome of irreversible effectuated neurotoxicity/Geri dönüşümsüz nörotoksisite sendromu) terimi, lityum kaynaklı geri dönüşümsüz nörolojik hasarları tanımlamak için kullanılmaktadır (6). Kalıcı nörolojik hasar, akut lityum zehirlenmelerinden sonra ortaya çıkabileceği gibi, zehirlenme olmaksızın uzun süreli lityum kullanımı sonrasında da görülebilir (7). Literatür gözden geçirildiğinde, lityum tedavisinin kesilmesinin ardından çoğu hastada nörolojik bulguların tam olarak düzeldiği bildirilmektedir. Ancak, lityum tedavisinin sonlandırılmasına rağmen özellikle ataksi, dizartri, dismetri ve tremor gibi serebellar sendrom bulgularının devam ettiğini bildiren olgular da bulunmaktadır (5,7). Merkezi sinir sisteminin bazı alanlarında özellikle serebellumda oluşan demiyelinizasyon, purkinje hücrelerinin kaybı, serebellar kortekste gliozis ve serebellar atrofi, serebellar tablonun kalıcı olmasına sebep olabilir (8,9). Lityumun purkinje hücrelerindeki kalsiyum metabolizmasını bozduğu ve sonuçta kalsiyumla ilişkili nörotoksisite geliştiği düşünülmektedir (10).

Lityum tedavisine bağlı nörotoksisitenin nasıl geliştiği ile ilgili olarak bir de dopaminerjik duyarlılıktan söz edilmiştir (11). Ancak neostriatumdaki dopaminerjik duyarlılığın arttığı ya da azaldığı konusu tartışmalıdır. İkinci olarak fosfoinozitol döngüsünün engellenmesinin rolü üzerinde durulmuştur (12). Son yıllarda ise lityumun glikojen sentetaz kinaz-3 beta üzerine inhibe edici ve beyin kaynaklı nörotrofik faktor

ve nörotrofin-3 üzerine aktive edici etkisinin, zehirlenme ile tersine döndüğü, N-asetil aspartat ve myoinozitol düzeylerinin azaldığı ve sitokin aktivitesinin arttığı iddia edilmektedir (13).

Lityumun hücre içi ve dışı kompartmanlar arası yavaş difüzyonu sonucu geç dengelenmesi nedeniyle, akut doz aşımalarında serum düzeyleri çok yüksek iken hücre içi konsantrasyonu normal düzeyde olabilir. Bunun tersine bazı intoksikasyon olgularında serum lityum düzeyleri normal olsa da hedef dokuların etkilenmesi sonucunda ciddi sekeller gelişebilir (14). Lityumun beyin bölgelerindeki dağılımı eşit değildir. Heurteaux ve ark. (1991) farelerde yaptıkları çalışmalarında, lityum düzeylerinin serum düzeyine göre talamus, neokorteks ve hipokampüste 6 kat, serebellum ve striatumda 3 kat daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (15). Bu nedenle serum lityum düzeyi dokulardaki düzeyi yansıtmayabilir ve toksisite ile lityum düzeyi arasında her zaman doğrusal bir ilişki olmayabilir (16). Kan düzeyinin 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 edici aralıkta iken lityum zehirlenmesine ilişkin olgu bildirimleri de bulunmaktadır (17). Bizim olgumuzda serum lityum düzeyi tedavi edici doz aralığında iken ortaya çıkan serebellar sendrom bulgularının 2 yıllık takip sonrasında kalıcı olduğu görülmüştür. Literatürde; nörotoksikite sonrası hastalardaki iki uçlu bozukluğun tedavisi için genellikle valproik asit kullanılmıştır (18). Yalnızca bir vakada lityum tedavisi tekrar başlanmış, tedavi edici serum lityum düzeyine rağmen hastanın serebellar bulgularının arttığı bildirilmiştir (5). Biz olgumuzda serebellar toksisite sonrası iki uçlu bozukluğun tedavisinde valproik asit kullandık. Bu tedavi ile hasta yaklaşık 2 yıldır düzelmiş olup, bu sürede serebellar

bulgularında artış gözlenmedi.

İkiuçlu bozukluğu olan hastaların tedavisinde lityum ve antipsikotik ilaçların birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Lityumla birlikte antipsikotik ilaçların kullanımı ile ensefalopati ve serebellar sendrom gelişebileceği bildirilmektedir (19). Antipsikotiklerin eritrositlere lityum girişini arttırabileceği ve merkezi sinir sisteminde dolaşan yüksek konsantrasyonda lityum içeren eritrositlerin nörotoksisiteye yol açabileceği iddia edilmektedir (19). Nörotoksisite açısından diğer risk etkenleri arasında; nörolojik hastalık, dehidratasyon, sistemik enfeksiyon, yüksek ateş, hiponatremi ve böbrek yetmezliği gibi tıbbi durumların varlığı sayılmaktadır (20). Serum lityum düzeyleri normal doz aralığında olmasına rağmen nörotoksisite bildiren pnömoninin eşlik ettiği bazı vaka bildirimleri bulunmaktadır (3). Bunların aksine, bizim olgumuzda herhangi bir enfeksiyon bulunmadığı halde tedavi edici serum lityum düzeyinde nörotoksisite gelişmesi hastanın lityum ile birlikte antipsikotik kullanması ile açıklanabilir.

SONUÇ

Literatür gözden geçirildiğinde elde edilen bulgular, tedavi edici serum düzeyinde olsa bile lityum tedavisi ile nörolojik sekeller ortaya çıkabileceğini desteklemektedir. En olası risk etkenleri arasında enfeksiyonlar, dehidratasyon, hiponatremi ve birlikte başka bir psikotrop ilacın kullanılması sayılmaktadır. Bizim hastamızda lityum tedavisi ile birlikte olanzapin kullanılması bu tabloya yol açmış olabilir. Tedavi edici serum düzeyinde olsa bile, lityum kullanan hastalarda yan etkiler değerlendirilirken nörolojik belirtiler ve risk etkenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ek olarak hasta ve yakınları lityum tedavisine bağlı ortaya çıkabilecek yan etkiler ve zehirlenmenin erken belirti ve bulguları konusunda eğitilmelidir.

Kaynaklar:

- Meltzer E, Steinlauf S. The clinical manifestations of lithium intoxication. *Isr Med Assoc J* 2002;4:265-7.
- Peces R, Fernández EJ, Regidor D, Peces C, Sánchez R, Montero A, Selgas R. Treatment of acute lithium intoxication with highflux haemodialysis membranes. *Nefrologia* 2006;26:372-8.
- Ozsoy S, Basturk M, Esel E. Cerebellar syndrome in a patient with pneumonia under lithium treatment: A case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1532-4.
- Jaeger A. Lithium. *Medicine* 2007;35:535-6.
- Niethammer M, Ford B. Permanent lithium-induced cerebellar toxicity: Three cases and review of literature. *Movement Disorders* 2007;22:570-3.
- Adityanjee M, Kaizad R, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:38-49.
- Porto FHG, Leite MAA, Fontenelle LF, Marrocos RP, Szczerback NF, de Freitas MRG. The Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): One-year follow-up of a single case. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;277:172-3.

8. Bejot Y, Depierre P, Osseby GV, Troisgros O, Moreau T, Giroud M. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: a complication of lithium toxicity in a pregnant woman. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:852-4.
9. Grignon S, Bruguerolle B. Cerebellar lithium toxicity: a review of recent literature and tentative pathophysiology. *Therapie*. 1996;51:101-6.
10. Dixon JF, Los GV, Hokin LE. Lithium stimulates glutamate release and inositol 1,4,5-triphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor accumulation in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:8358-62.
11. Apte SN, Langston JW. Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. *Ann Neurol* 1983;13:453-5.
12. Lenox RH, Manji HK. Lithium. In *Textbook of Psychopharmacology* (Eds AF Schatzberg, CB Nemeroff): 303-349. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995.
13. Andreatza AC, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Stertz L, Zanotto C, Ribeiro L et al. Effects of mood stabilizers on DNA damage in an animal model of mania. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:516-24.
14. Kesebir S, Üstündağ MF, Kavzoğlu SÖ. Lityum Zehirlenmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2011;3:426-45.
15. Heurteaux C, Ripoll C, Ouznadji S, Wissocq JC, Thellier M. *Brain Res* 1991;547:122-8.
16. Jefferson JW. Rediscovering the art of lithium therapy. *Curr Psychiatry* 2002;1(12).
17. Sadosty AT, Groleau GA, Atcherson MM. The use of lithium levels in the emergency department. *J Emerg Med* 1999;17:887-91.
18. Cerqueira AC, Reis MC, Novis FD, Bezerra JM, Magalhães GC, Rozenthal M, Nardi AE. Cerebellar degeneration secondary to acute lithium carbonate intoxication. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66:578-80.
19. Emilien G, Maloteaux JM. Lithium neurotoxicity at low therapeutic doses: hypotheses for causes and mechanism of action following a retrospective analysis of published case reports. *Acta Neurol Belg* 1996; 96:281-93.
20. Roy M, Stip E, Black D, Lew V, Langlois R. Cerebellar degeneration following acute lithium intoxication. *Rev Neurol* 1998; 154:546-8.