






PRAMIPEKSOL İLİŞKİLİ UYGUNSUZ ANTİDİÜRETİK HORMON SALINIMI SENDROMU

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Pramipexole

Fettah EREN¹ , Ayşegül DEMİR¹ , Güllü EREN² 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, TÜRKİYE.

² Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE.

Öz

Hiponatreminin en sık sebeplerinden birisi uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (UADHS) sendromudur. Serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, amantadin ve sitotoksik ilaçlar UADHS sonucunda hiponatremiye sebep olabilir. Pramipeksol, non-ergot dopamin agonistidir. Parkinson hastalığı ve huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Parkinson hastalığında pramipeksol ilişkili UADHS sendromu nadirdir. Bununla birlikte patogenetik mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Olgumuzda Parkinson hastalığında, pramipeksol ile ilişkili UADHS sendromu takdim edilmiştir. Klinik semptomlar ve hiponatremi ilaç doz artışından 12 gün sonra ortaya çıkmıştır. İlaç dozu azaltılması ile serum sodyum seviyesi ve klinik yakınmalar normale dönmüştür. UADHS sendromuna bağlı hiponatremi özellikle pramipeksol tedavisinden sonra ilk 2-3 hafta içerisinde gelişir. Bundan dolayı pramipeksol ile tedavi edilen hastalar ilk haftalarda ve doz artışında hiponatremi açısından daha sık izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, pramipeksol, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, hiponatremi.

Abstract

One of the most common causes of hyponatremia is inappropriate antidiuretic hormone release syndrome (SIADH). Serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, carbamazepine, amantadine and cytotoxic drugs can cause of hyponatremia as a result of SIADH. Pramipexole is a non-ergot dopamine agonist. It is frequently used for treatment of Parkinson disease and restless legs syndrome. Pramipexole-associated SIADH are rare in Parkinson disease. Also, pathogenetic mechanisms are uncertain. In our case, SIADH associated with pramipexole was presented in Parkinson disease. Clinical symptoms and hyponatremia occurred 12 days after the drug dose increase. Serum sodium level and clinical complaints returned to normal with drug dose reduction. SIADH-related hyponatremia occurs especially within the first 2-3 weeks after pramipexole treatment. Therefore, patients treated with pramipexole should be monitored more frequently for hyponatremia in the first weeks and dose increase.

Keywords: Parkinson disease, pramipexole, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, hyponatremia.

GİRİŞ

Hiponatremi özellikle baş ağrısı, bulantı, kusma, konfüzyon, istemsiz kas kontraksiyonları ve kas güçsüzlüğü gibi klinik semptomlar ile ortaya çıkmaktadır.¹ Hiponatreminin en sık ve önemli sebeplerinden birisi uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (UADHS) sendromudur.² Hastalığın tanısında kullanılan kriterleri; normal böbrek, adrenal ve tiroid fonksiyonları varlığında övolemik hipotonik hiponatremi, plazma ozmolaritesi azalırken düşük plazma osmolaritesi ile uyumsuz olarak yüksek idrar osmolaritesi, artmış idrar konsantrasyonu ve yüksek idrar sodyumudur.¹

Pek çok akut ve kronik hastalık UADHS sendromuna sebep olabilmektedir. Bunlar özellikle malign hastalıklar, bazı akciğer hastalıkları, santral sinir sistemini etkileyen akut ve kronik hastalıklardır.³ Yine iyatrojenik olarak sıklıkla serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, amantadin ve sitotoksik ilaçlarla da UADHS sendromu gelişebilmektedir.^{1,3,4} Parkinson hastalığında pramipeksol ilişkili az sayıda olgu bildirimi vardır.^{5,6}

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Fettah EREN
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya/ TÜRKİYE
E-posta: dreren42@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 10.06.2020
Date Accepted / Kabul Tarihi: 20.09.2020

Parkinson hastalığının klinik semptomları hiponatremi gelişmesi ile birlikte kötüleşirebilir. Çünkü her iki durum da motor ve otonom sistemleri etkilemektedir. Parkinson hastalarında hiponatremiye bağlı semptomlar öncelikle hastalıkla ilişkili klinik bozulma gibi değerlendirilmekte ve tanı gecikebilmektedir.¹ Bu yazıda pramipeksol başlanan bir Parkinson olgusunda doz artışı sonrası gelişen UADHS sendromu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

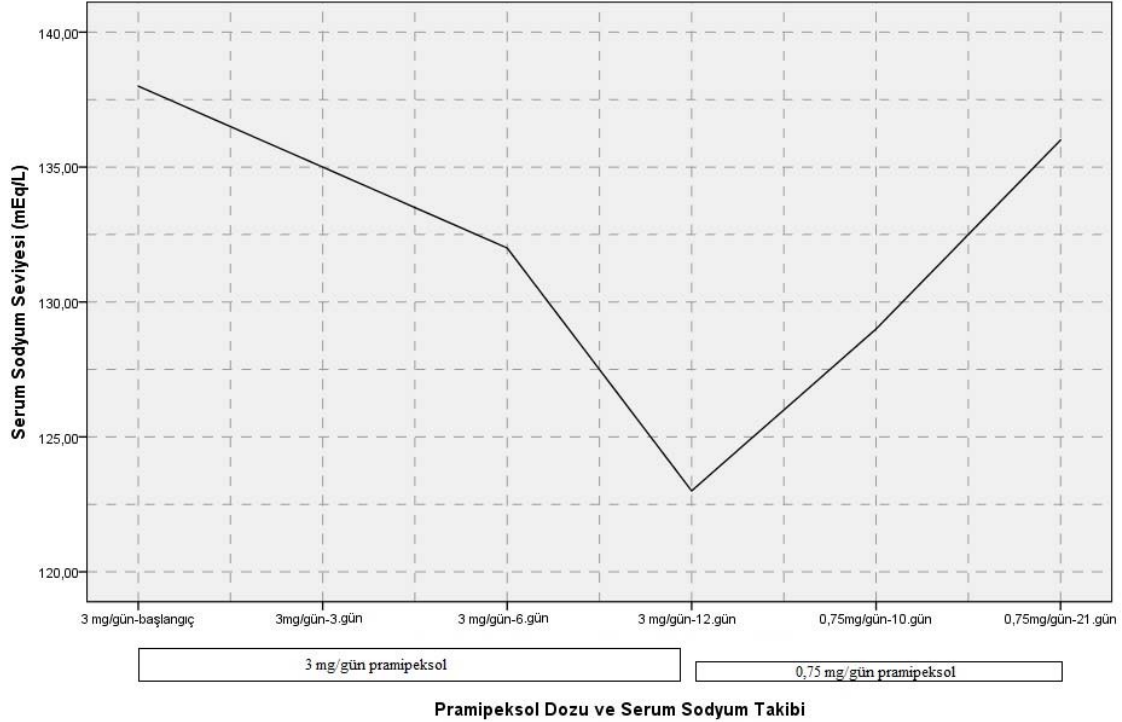
Altmış bir yaşında erkek hasta, 10 gündür yürüme güçlüğünde artış ve oturduğu yerden kalkmakta zorlanma nedeni ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde 2 yıldır hipertansiyonu ve 3 yıldır Parkinson hastalığı vardı. Hastanın 20 yıl boyunca alüminyum fabrikasında kaynakçı olarak çalıştığı öğrenildi. Tedavide levodopa-karbidopa-entakapon kombine formu (150/37,5/200 mg günde 3 kez), rasajilin (1 mg/gün), pramipeksol (3 mg/gün) ve ramipril (5 mg/gün) kullanılmaktaydı. Hastaya 3 yıl önce rasajilin başlandığı ancak semptomlarında artma olması üzerine 2 yıl önce levodopa-karbidopa-entakapon kombine formu eklendiği ve kademeli olarak doz artırıldığı anlaşıldı. Nörolojik muayenesinde sağ kolda belirgin istirahat tremoru, eklemelerde rijidite ve bradikinezi belirlendi. Maske yüz görünümü ve yürüme güçlüğü vardı. Derin tendon refleksi bilateral normoaktif ve Babinski belirtisi negatifti. Duyu muayenesi normaldi. Parkinson Hoehn-Yahr skalası Evre 3 olarak değerlendirildi.

Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG'de) yaş ile uyumlu serebral sulkusların derinlikleri belirginleşmişti. Serebral parankimal yapılar normaldi. Patolojik kontrast madde tutulumu yoktu. Elektronöromiyografi (ENMG) incelemesinde motor ve duysal sinirlerin ileti hızları, latansları ve amplitüdüleri, F dalga latansları ve persistansları normaldi. Biyokimyasal incelemede serum sodyum (Na) seviyesi 121 mEq/L (normal: 136-146), potasyum (K) 4,01 mEq/L (3,5-5,1), klor (Cl) 100 mEq/L (101-109), üre 28,0 mg/dL (17-43) ve kreatinin 0,9 mg/dL (0,88-1,44) idi. Diğer biyokimyasal parametreler normal saptandı. Klinik olarak övolemik olan hastada serum ozmolalitesi düşük (243 mOsm/kg); idrar ozmolalitesi yüksek (405 mOsm/kg), üriner sodyum konsantrasyonu yüksek (90 mEq/L), plazma ADH seviyesi 9,6 pg/mL olup yüksek saptandı (referans aralık: 0,3-3,5). Serum TSH düzeyi ve bazal serum kortizol düzeyi normal sınırlarda olan; ACTH uyarı testine yanıtı normal olan hastada mevcut bulgularla UADHS sendromu düşünüldü.

UADHS sendromu yapabilecek olası sebepler gözden geçirildi. Hızlı kilo kaybı, B semptomları gibi malignite lehine bulguları olmayan hastanın akciğer grafisinde, batin ultrasonografisinde, batin-toraks bilgisayarlı tomografisinde ve beyin MRG incelemelerinde düşündürülen lezyon saptanmadı. Tüm vücut kemik sintigrafide C6-C7 ve L4 vertebra korpusunda dejeneratif değişiklikler izlendi. Sağ aksillada ağrı nedeniyle yapılan yüzeysel doku ultrasonografisinde patolojik görünümde lenf nodu saptanmadı. Kanser antijen 125 (CA-125), alfa-fetoprotein (AFP), prostat spesifik antijen (PSA) ve kanser antijen 19-9 (CA 19-9) seviyeleri normaldi.

Hastanın ilaç kullanım şeması gözden geçirildiğinde ramiprili 5 yıldır, rasajilini 3 yıldır, levodopa-karbidopa-entakapon kombine formu tedavisini 1 yıldır kullandığı, pramipeksol tedavisine 3 ay önce başladığı ve 12 gün önce 3 mg/gün dozuna çıkıldığı öğrenildi. Pramipeksol tedavisi 0,75 mg/gün dozuna düşüldü. 10 gün sonra serum sodyum seviyesi 129 mEq/L, 21 gün sonra 136 mEq/L olarak

saptandı (Şekil 1). Mevcut verilerle hastada UADHS sendromu düşünüldü. Olası diğer UADHS sebeplerinin dışlandığı hastada ilaç dozunun ayarlanması ile serum sodyum değerlerinin normalize olması ve klinik bulguların tedrici olarak düzelmesi nedeniyle tablonun pramipeksol tedavisi ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hastada pramipeksol tedavisi sonlandırılarak amantadin (200 mg/gün) tedavisi başlandı.



Şekil 1. Pramipeksol dozunun 3 mg/gün'e çıkılmasından ve 0,75 mg/gün'e düşülmesinden sonra serum sodyum değeri-zaman grafiği

TARTIŞMA

Parkinson hastalığında tedavi ilişkili UADHS sendromu ve hiponatremi oldukça nadirdir.⁵⁻⁷ Literatür taramasında kombine triheksifenidil ve amantadin kullanan bir olguda gelişen UADHS sendromu amantadine bağlanmıştır.¹ Levodopa-benserazid ve pridedil kullanan başka bir hastada UADHS sendromu bildirilmiştir. Levodopa-karbidopa kombinasyonu ve amantadin kullanan diğer bir olguda pramipeksol doz artışı sonucu hiponatremi gelişmiş ve antidiüretik hormon seviyesinin 11 katına çıktığı rapor edilmiştir. Pramipeksolün kesilmesi ile birlikte hiponatreminin düzeldiği bildirilmiştir.^{5,6} Parkinson hastalarında SSRI kullanımı da UADHS sendromundan sorumlu tutulmaktadır.³ Kombine pramipeksol ve sertralin kullanan bir hastada gelişen UADHS sendromunun pramipeksolün kesilmesi ile birlikte düzeldiği bildirilmiştir. SSRI tedavisi sürdürülmesine rağmen hiponatremisinin düzelmesi nedeniyle klinik tablo pramipeksol tedavisine bağlanmıştır.⁷

Antidiüretik hormon, alfa 1 ve 5-HT_{2A/2C} reseptörleri aracılığı ile supraoptik nükleustan salgılanmaktadır. Bu salgılanma noradrenalin ve serotonin tarafından indüklenmektedir.^{6,8} Supraoptik nükleustan antidiüretik hormon salınımı Gama-aminobütirik asit (GABA) inhibisyonu ile baskılanmaktadır. D₄ reseptörleri supraoptik nükleus GABA terminallerinde bulunmaktadır. D₄ reseptör aracılı dopamin salınımı özellikle GABA üretiminde azalmaya yol açmaktadır. Bunun sonucu antidiüretik hormon salgılanmasındaki inhibisyon ortadan kalkmaktadır.⁸ Pramipeksol, D₂, D₃ ve D₄

reseptörlerine afinite göstermekle birlikte özellikle D4 reseptörünü indüklemektedir.^{6,9,10} UADHS sendromuna bağlı hiponatremi gelişmesinden bu reseptörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Pramipeksol dozu ile klinik tablonun ortaya çıkış zamanı arasındaki ilişki net değildir. Tedavi başlangıcında veya doz artışından 3-14 gün sonra hiponatremi gelişebildiği bildirilmektedir.^{6,7} Hastamızda pramipeksol dozu 3 mg/gün'e çıkıldıktan 12 gün sonra hiponatremi gelişmiş ve UADHS sendromu tanısı konulmuştur. UADHS sendromunun diğer olası sebeplerinin uygun şekilde dışlandığı hastada ilaç doz azaltılmasını takiben 3 hafta içinde serum sodyum seviyesi normale dönmüştür.

Sonuç olarak, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılmakta olan non-ergo grubu dopamin agonisti pramipeksol bağı olarak nadir de olsa, tedavi başlangıcını ya da doz artışını takiben 2-3 hafta içinde UADHS sendromuna bağlı hiponatremi gelişebilmektedir. Bu nedenle pramipeksol başlanan doz artışı yapılan ve özellikle kombine ilaç tedavisi kullanan hastalarda hiponatremi gelişebileceği bilinmeli ve serum sodyum düzeyi daha sık izlenmelidir.

Kaynaklar

1. van Laar T, Lammers GJ, Roos RA, Gerritsen JJ, Meinders AE. Antiparkinsonian drugs causing inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Mov Disord* 1998;13(1):176-8.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(2):1-47.
3. Martin J, Burnier M, Lu H. Approach to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *Rev Med Suisse* 2018;14(628):2116-20.
4. Navarro HA, Sáenz-Aiz A, Izquierdo L, Jiménez FJJ. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion possibly associated with amantadine therapy in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(3):167-8.
5. Tomita M, Otsuka Y, Iida R, Kobayashi S, Kuriyama S, Hosoya T. Syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) induced by pramipexole in a patient with Parkinson's disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2005;47(5):531-5.
6. Arai M, Iwabuchi M. Pramipexole as a possible cause of the syndrome of inappropriate antidiuresis. *BMJ Case Reports* 2009 (2009): bcr0120091484.
7. Choi Y, Park JJ, Ryoo NY, Kim SH, Song C, Han IT, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with pramipexole in a patient with Parkinson's disease. *J Mov Disord* 2011;4(1):46.
8. Azdad K, Piet R, Poulain DA, Olié SH. Dopamine D4 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in the rat supraoptic nucleus. *J Neurophysiol* 2003;90(2):559-65.
9. Mierau J, Schneider FJ, Ensinger HA, Chio CL, Lajiness ME, Huff RM. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3 and D4 receptors. *Eur J Pharmacol* 1995;290(1):29-36.
10. Kvernmo T, Härtter S, Burger E. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clin Ther* 2006;28(8):1065-78.