

# Kronik Lityum Kullanımına Bağlı Yorgunluk ve Bilateral Ptoz Olgusu / Fatigue and Bilateral Ptosis Case Due To Chronic Lithium Use

Fazilet Hız, Turgut Karagöl, Tuğba Eyiipgil, Meral Çınar, Ülgen Kökeş, Bahar Hascan  
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

## ABSTRACT

### **Fatigue and Bilateral Ptosis Case Due To Chronic Lithium Use**

**Scientific background:** It has been known that a lot of drugs negatively influence the neuromuscular junction. These drugs cause either manifesting the underlying neuromuscular transport disorder or taking form a myasthenic syndrome due to the drug itself. Among them, lithium is a drug that has been used in the treatment of bipolar affective disorder and may cause temporary fatigue.

**Case:** Fatigue and bilateral ptosis complaints that developed in our 41 years old, female case attributed to lithium use. Her symptoms, recovering after discontinuing the drug, been found related to lithium chronic use.

**Conclusion:** Lithium's chronic use may cause serious neurologic and systemic complications and it is important to follow up the patient regarding developing complications.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** Sinir-kas kavşağını olumsuz etkileyen pek çok ilaç bilinmektedir. Bu ilaçlar ya alta yatan nöromusküler geçiş bozukluğunun açığa çıkmasına ya da ilacın kendisine bağlı myastenik sendrom oluşmasına yol açar. Bunlardan lityum, bipolar affektif bozukluğun tedavisinde kullanılan ve geçici kas güçsüzlüğü yapabilen bir ilaçtır.

**Olgu:** 41 yaşındaki kadın olgumuzda gelişen yorgunluk ve bilateral ptoz yakınması lityum kullanımına bağlandı. İlacın kesilmesi ile düzelen bu semptomlar, lityumun kronik kullanımıyla ilgili bulundu.

**Yorum:** Lityumun kronik kullanımı, ciddi nörolojik ve sistemik komplikasyonlara neden olabilir ve komplikasyon gelişimi açısından hastanın takibi önemlidir.

**Keywords:** lithium, fatigue, ptosis

### **Yazışma Adresi/Address for Correspondence:**

Fazilet Hız  
Mesa Kemerburgaz Evleri Lavanta 1 D:8  
Göktürk-Eyüp/İSTANBUL 34075  
Tel: 0212 252 43 00/1605 fazilethiz@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 22.11.2007  
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for Revision: 27.11.2007  
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2008

**Anahtar kelimeler:** lityum, yorgunluk, ptoz

43. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

İlaça bağlı sinir-kas kavşak hastalıklarını tanımak hem hastanın tedavisinin uygun düzenlenmesi, hem de daha önce tanımlanmamış yeni ilaç yan etkilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Egzersizle artış gösteren ptoz, diplopi, çiğneme-yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu ve çabuk yorulma gibi myastenik semptomlar ilaç kullanımını takip eden günler, haftalar veya aylar içerisinde ortaya çıkabilir.<sup>1</sup>

## OLGU

41 yaşında kadın hasta solda belirgin bilateral göz kapağında düşüklük, çabuk yorulma, halsizlik ve yutma güçlüğü şikâyeti ile kliniğimizde incelendi. 12 yıldır bipolar affektif bozukluk nedeni ile lityum kullanmakta olan hastanın bir yıl önce başlayan, günlük aktiviteleri esnasında zaman zaman kendini gösteren yaygın kas güçsüzlüğü yakınması mevcuttu. Bu yakınması nedeni ile sosyal aktivitelerini azalttığı, zamanının çoğunu evde geçirdiği öğrenildi. Çift görme yakınması tariflemeyen ptozlu hastanın çabuk yorulma yakınması omuz ve kalça gibi kavşak bölgelerde belirgin olup, yakınmaları gün içinde dalgalanma göstermiyordu. Yemek ortalarında ara ara yutma güçlüğü tarifliyordu. Muayene esnasında fiziksel aktivite yaptırıldığında yorulduğunu ifade eden ve hareketlerinde zorlanma gözlenen hastanın yorma testi ile kollarda ve bacaklarda kuvvetsizliğin belirginleştiği, ptozunda ise değişme olmadığı izlendi.

Özgeçmişinde tiroidektomi, tonsillektomi ve lomber disk herni operasyonu, hipertansiyon, bipolar affektif bozukluk tedavisi gördüğü öğrenildi.

Soygeçmişinde özellik yoktu. Metoprolol, lityum, ketiapin, levothyroxine sodium kullanımı mevcuttu. Nörolojik muayenesinde şuur açık, konuşma ve anlama tamdı. Kraniyal sistem muayenesi, sol gözde belirgin bilateral ptoz (Şekil 1) dışında intakttı. Motor sistem muayenesinde yorma testi ile ekstremitte proksimallerinde kuvvet 4/5 idi. Patolojik refleks yoktu. Duyu, serebellar, ekstrapiramidal sistem muayeneleri normaldi. Kliniğimize müracaat etmeden önce iki kez yapılan iğne EMG incelemesinde m.frontalis ve m.orbicularis oculide kısa süreli motor ünitler gözleendiği, repetitif stimülasyonda ise fasilitasyon ve dekrement bulgularına rastlanmadığı bildirilmekteydi. Laboratuvar tetkiklerinden rutin biyokimya ve mikrobiyoloji test sonuçları, tiroid testleri, kreatin kinaz, AST, LDH test sonuçları normaldi. Lityum kan seviyesi 0.7 mmol/L olup normaldi (N:0.5-1.0 mmol/L). Yüz ve ekstremitte kaslarına uygulanan tek lif EMG incelemesi normal olan hastanın asetilkolin reseptör antikoru ve anti-musk negatifti. Toraks BT'sinde timusa ait bir patoloji gözlenmedi. Semptomların seyri, elektrofizyolojik inceleme, radyolojik görüntüleme ve serolojik test sonuçları myastenia gravis hastalığı ile uyumlu değildi. 12 yıldır lityum kullanımı olan hastanın son 6 yılında 900 mg/günde lityum kullanımı mevcuttu. Semptomların kronik lityum kullanımına bağlı olabileceği düşünülerek psikiyatri konsültasyonu sonucu lityum tedavisi kesilerek sodyum valproat (1000 mg/günde) başlandı. Tedavi değişikliğinden bir hafta sonra bilateral ptozu, yutma zorluğu, yorgunluk yakınması dramatik şekilde düzeldi (Şekil 2).



Şekil 1. Lityum tedavisi sırasında



Şekil 2. Lityum tedavisi kesildikten sonra

## TARTIŞMA

Lityum karbonat, 1880 yılından itibaren bipolar affektif bozukluk tedavisinde kullanılmaktadır. Lityum tedavisi gören olgu sayısının artması ve lityumun terapötik aralığının dar olması toksisitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle lityum kullanımı, dikkat ve takip gerektiren bir ilaçtır.<sup>1</sup>

Lityum kullanımına bağlı entoksikasyonlarda nörolojik tablo; tremor, ataksi, dismetri, konuşma zorluğu, diskinezi, motor hipereksitabilite, diabetes insipidus ve komaya kadar çeşitlilik gösterebilir. Lityum kullanımı nadiren periferik nöropatiye, vertikal nistagmus ve nöbet eşliğinde düşmeye neden olur.<sup>2</sup> Lityumun terapötik serum düzeylerinde bile subklinik nöropati olgusu bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Lityum tedavisinin başlangıcında jeneralize kas güçsüzlüğü ortaya çıkabilir. Bu semptom birkaç hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Bazı olgularda myastenia gravis benzeri bulgular gözlenebilir.

Olgumuz ise 12 yıldır bipolar affektif bozukluk nedeni ile lityum kullanmaktaydı. Bipolar affektif bozukluk tedavisinde kullanılan lityum, geçici kas güçsüzlüğü yapabilir. Bu yan etki literatürde, kronik lityum kullanan, böbrek yetmezliği olan vakalarda bildirilmiştir.

Literatürde beş vakada lityum tedavisine bağlı ciddi nöromusküler bileşke bozukluğu rapor edilmiştir. Beş vakanın dördünde lityum kesimini takiben tam düzelme, diğerinde ise lityum kesilmesine rağmen, hastalığın seyrinde değişiklik olmadığı görülmüştür.<sup>4</sup> Diğer bir literatürde ise; lityumla tedavi edilen dört olguda nöromusküler bileşke bozukluğu saptanmış, bunların üçünün lityum tarafından indüklenen myasteni olduğu, diğer dördüncüsünde ise altta myastenia gravisin yattığı ve lityumla bu hastalığın açığa çıktığı gösterilmiştir.<sup>5</sup>

Lityumun oluşturduğu myastenik semptomların mekanizması kesin değildir. Çünkü bu semptomlar,

lityum toksisitesine veya altta yatan nöromusküler bozukluğun lityum kullanımı ile tetiklenmesine bağlı olabilir.

Neil ve arkadaşları, lityumun asetilkolin sentezini azalttığı yönünde bir görüş ileri sürmektedir. Bu görüşe göre; lityum presinaptik motor sinir terminallerinde kalsiyumla yarışmakta ve asetilkolin sentezini azaltmaktadır.<sup>6</sup>

Myastenia graviste nikotik reseptörlere karşı gelişen antikorların üretimi, nikotik asetilkolin reseptörlerine spesifik T helper hücreleri ile regüle edilmektedir. Her ne kadar T hücresi aktivasyonu spesifik olarak kontrol edilmemekteyse de, lityum T lenfosit aktivitesini artırabilmektedir. Bu da sonuç olarak myastenia gravisin etyopatogenezinde rol oynayan otoimmün sürecin kötüleşmesine yol açabilir.

Diğer bir çalışmada; denerve kas preparatlarında, asetilkolin reseptör sayısında azalma olması, lityumun, asetilkolin sentez hızını değiştirmeksizin, reseptörlerin yıkım hızını arttırabileceği ihtimalini akla getirmektedir. EMG çalışmalarına yönelik elde edilen kanıtlara göre uzun süre lityum kullanımının nöromusküler fonksiyonu etkileyebileceği ileri sürülmektedir.<sup>7</sup>

İlaçların indüklediği myastenik sendromların klinik paternleri günler içinde gelişir. Bunlarda myastenia gravis hastalığına özgü asetilkolin reseptörler antikorları saptanmaz. İlaç kesilmesini takiben myastenik semptomlar hızlıca kaybolur. Bu durumun muhtemelen daha önce var olan nöromusküler ileti bozukluğunun açığa çıkması ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>8</sup>

Myastenik sendromlara yol açabilen çok sayıda ilaç bildirilmektedir. Neomisin, streptomisin, gentamisin gibi antibiyotikler, prednizon, klorokin gibi antiromatizmal droglar, kürar ve kuranyum gibi nöromusküler blokerler ve kinidin, prokainamid, magnezyum, betablokerler bunlardan bir kısmını oluşturur.

Olgumuz kronik lityum kullanımına bağlı gelişen myastenik sendroma iyi bir örnek teşkil etmektedir. Myastenik sendromlar tipik myastenia gravis kliniği göstermez. Biz olgunun gerçekten bir myastenia gravis olup olmayacağı yönünden tanısız çalışmalar yaptık. Çabuk yorulmadan dolayı bazı günlük aktivitelerini azaltan olgumuzda, ekstremite proksimallerinde yorma testi pozitif. Bilateral ptozu ise yorma testi ile değişkenlik göstermiyor ve diplopi eşlik etmiyordu. Semptomlar myastenia graviste olduğu gibi gün içinde dalgalanma göstermiyordu. Ayrıca yutma güçlüğünün bazen yemek ortalarında kısa süreli olup devamlılık göstermemesi, tanı koymamızı zorlaştırdı.

Ayırıcı tanıda otoimmün hastalıklardan biri olan tiroid disfonksiyonu da genel güçsüzlük ve ptoz nedeni olabilir. Tiroidektomi geçiren olgumuzun hormon değerlerinin ve tiroid sintigrafisinin normal olması bizi bu hastalıktan uzaklaştırdı.

Miyastenia gravisten ayırt etmek için yapılan iğne EMG'sinde m.frontalis ve m.orbicularis oculide kısa süreli motor ünitler dışında başka bir patolojiye rastlanmadı. Ekstremit ve yüz kaslarının tek lif EMG incelemesi normal olan hastanın toraks BT'sinde timusa ait bir patoloji yoktu. Serumda asetilkolin reseptör antikoru ve anti musk sonuçlarının negatif oluşu ile myastenia gravis dışlandı.

Bipolar affektif bozukluk nedeniyle olgumuzda kronik lityum kullanımı mevcuttu. Lityum kullanımına bağlı bir yıl önce myastenik sendrom gelişen olgumuzda nadir de olsa lityum seviyeleri terapötik aralıktayken de nörolojik semptomların görülebileceği literatürlerde bildirilmiştir.<sup>3</sup> Lityum tedavisinin kesilmesini takiben mevcut semptomlarının kısa sürede kaybolması, kronik lityum kullanımına bağlı bir myastenik sendromla karşı karşıya olduğumuzu destekledi.

Olgumuzda bipolar affektif bozukluk tedavisi değiştirildi. Lityum yerine Na valproat başlandı. 1 hafta sonrasında bilateral ptozu, yutma zorluğu, yorgunluk yakınmaları dramatik şekilde düzeldi.

Lityum kan seviyeleri terapötik seviyelerde olmasına rağmen myastenik sendromun gelişmesi hayli ilginç gözükmektedir. Bütün bunlar bize lityum gibi yaygın kullanımına sahip ilaç karşısında daha dikkatli olmamız için yeterli kanıtlar sunmaktadır.

Sonuç olarak; affektif bozukluk tedavisinde, lityumun yaygın kullanımı sürdükçe nöromusküler bileşke disfonksiyonu ile ilişkili atipik semptomlar olacağını ve dikkatli olmamızın gerekliliğini düşündürdü.

#### KAYNAKLAR

1. Karasoy H. İlaçlara bağlı Miyopati ve Sinir Kavşak Hastalıkları. 42. Ulusal Nöroloji Kongresi 2006;419-424.
2. James W, Jefferson, MD John H. Greits, MD Kaplan & Sadock's: Comprehensive Textbook of Psychiatry. 2007; cilt:3, 2847.
3. Tunçbay T, Tunçbay E: Nöromusküler Hastalıklar. 2004;307.
4. Gündül S, Ünal A, Ayhan N, Atasoy T, Emre U. Lityum Entoksikasyonuna Bağlı Gelişen Nörolojik Komplikasyonlar. Türk Nöroloji Dergisi 2005; cilt:11 sayı:6 ek:2-203.
5. Ronziere T, Auzou P, Ozsancak C, et al. Syndrome myastenique induit par le lithium. Presse Med 2000;29:1043-1044.
6. Neil JF, Himmelhoch JM, Licata SM. Emergence of myasthenia gravis during treatment with lithium carbonate. Arch Gen Psychiatry 1976;33:1090-1092.
7. Alevizos B, Gatzonis S, Anagnostara Ch. Myasthenia gravis disclosed by lithium carbonate. Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006;18(3):427-9.
8. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nature Medicine 2001;7:365-368.
9. Scuderi F, Marino M, Colonna L, Mannella F, Evoli A, Provenzano C, Bartoccioni E. Anti-p110 autoantibodies identify a subtype of "seronegative" myasthenia gravis with prominent oculobulbar involvement. Lab Invest 2002;82:1139-1146.