

Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastada Laktik Asidoza Bağlı Gelişen Bilateral Bazal Gangliyon Lezyonu

Bilateral Basal Ganglia Lesions Associated with Lactic Acidosis in an End-Stage Renal Failure Patient

Babürhan Güldiken¹, Sedat Üstündağ², Arif Yılmaz¹, Hasan Çakır²

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,

¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye

Turk Norol Derg 2009; 15: 44-49

ÖZET

Bilateral bazal gangliyon lezyonu, hipoksik ensefalopatilerde ve metanol zehirlenmelerinde sık görülmesine rağmen son dönem böbrek hastalığında nadir görülen bir bulgudur. Bilateral ve seçici tutulumun patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte ağır metabolik asidoz suçlanan süreçlerden bir tanesidir. Bu çalışmada son dönem böbrek hastalığı nedeniyle süregelen düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanmakta olan bir hasta, metformin kullanımı sonrası ortaya çıkan bilateral bazal gangliyon lezyonu ve eşlik eden bulguları ile sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bazal gangliyon, metformin, laktik, asidoz, böbrek yetmezliği, kronik, hemodiyaliz.

ABSTRACT

Bilateral Basal Ganglia Lesions Associated with Lactic Acidosis in an End-Stage Renal Failure Patient

Babürhan Güldiken¹, Sedat Üstündağ², Arif Yılmaz¹, Hasan Çakır²

Faculty of Medicine, University of Trakya,

¹Department of Neurology, ²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Edirne, Turkey

Although bilateral basal ganglia lesions are common in hypoxic encephalopathy and methanol intoxication, they are a rare finding in end-stage chronic renal failure. The pathophysiology of both bilateral and selective involvement of the basal ganglia is unclear, but severe metabolic acidosis is one of the affected processes. In this report bilateral basal ganglia lesions and accompanying signs, which ensued after the use of metformin in a patient with chronic renal failure, are discussed.

Key Words: Basal ganglia, metformin, lactic, acidosis, kidney failure, chronic, hemodialysis.

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığının bir komplikasyonu olan üremik ensefalopati, konfüzyondan derin komaya kadar giden bilinç bozuklukları, asteriksiz, miyoklonik sıçramalar ve epileptik nöbetler ile karakterizedir (1). Daha çok üremik toksin birikiminin ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmediği hastalarda ortaya çıkar. Son döneme girmiş kronik böbrek hastaları ensefalopati riski yanında, vasküler hastalıklar ve metabolizmayı etkileyen ilaç ve ekzojen toksinlerden etkilenme açısından da yüksek risk taşır. Üremik hastalarda hipertansif zeminde beyin damar hastalıkları kolay gelişebilir. Bu hastalarda, radyolojik beyin görüntülemelerinde kortikal ve subkortikal alanda iskemik veya hemorajik lezyonlar görülür. Ensefalopati bulguları ile başvuran üremik hastalarda, tiamin eksikliği veya metformin kullanımının yol açtığı metabolik asidoz tablosu ise nadir, ancak vasküler patolojilerden farklı serebral alanları tutmaları ile ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken komplikasyonlardır (2). Eş zamanlı, simetrik bazal gangliyon lezyonu hipoksik ensefalopati ve metanol intoksikasyonlarında sık bildirilmişken, diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek hastalığı gelişen hastalarda ise nadir olarak tanımlanmıştır (3-9). Biz bu makalede son dönem böbrek hastalığı nedeniyle süregelen düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan ve status epileptikus ile başvuran, metabolik tablosunda laktik asidoz, radyolojik görüntülemesinde simetrik, bilateral bazal gangliyon lezyonu görülen bir olguyu sunuyoruz.

OLGU

Elli altı yaşındaki erkek hasta, bulantı ve karın ağrısından yakındığı günün akşamı uykuya daldıktan 15 dakika sonra başlayan, jeneralize tonik klonik kasılma ve bilinç kaybı ile acil servise başvurdu. Epileptik nöbetlerinin 6-7 kez uzun sürelerle tekrarladığı, aralarda bilincinin açılmadığı ve 4 saattir devam ettiği ifade edildi. Hastaya, son dönem böbrek hastalığı nedeniyle 3 yıldır haftada 3 kez bikarbonat tamponlu hemodiyaliz tedavisi uygulandığı, 15

gün önce diabetes mellitus tanısı ile metformin 2 x 1000 mg başlandığı öğrenildi. Hasta yakınlarından etil-alkol veya metil-alkol alımına, hipokside kalmaya veya herhangi bir intoksikasyona yönelik bir bilgi alınamadı. Acil servise geldiğinde halen konvülsiyonu devam eden hastanın bilinci kapalı idi ve Kussmal solunumu olduğu gözlemlendi. Kan basıncı 160/80 mmHg olarak ölçüldü, kalp ritmik ve siyanoz görülmedi. Laboratuvar tetkiklerinde kan şekeri 164 mg/dL, üre 92 mg/dL, kreatinin 7.4 mg/dL, Na 137 mmol/dL, K 5.6 mmol/dL bulundu; arteryel kan gazlarında metabolik asidoz bulguları saptandı (Tablo 1,2). Serum laktat düzeyi 66 mg/dL (normal: 4.5-20 mg/dL) bulundu. İlk 24 saat içinde çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BT)'de, her iki putamen ve pallidumu içine alan simetrik hipodens lezyon gözlemlendi (Resim 1). Aynı lezyonlar kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemesinde T1 sekanslarda hipointens, T2 sekanslarda hiperintens olarak izlendi (Resim 2-4).

Epileptik nöbetleri intravenöz (IV) fenitoin infüzyonu (18 mg/kg) ile durdurulan hasta laktik asidoz (pH 7.06) nedeniyle acil olarak hemodiyalize alındı. Hemodiyaliz çıkışında kan pH= 7.38 olan hastanın üre değeri 61 mg/dL, kreatinin değeri 4.8 mg/dL'ye, laktat 33 mg/dL'ye düşmüştü. Hemodiyalizden 2 saat sonra sözlü uyanarlara yanıt vermeye başlayan hasta, yatışının 2. gününde koopere ve oryante olmaya başladı. Metformin tedavisi sonlandırıldı. Sonraki 15 gün içinde haftada 3 kez hemodiyalize alınan hastanın epileptik nöbetleri karbamazepin ve fenitoin ile kontrol altına alındı. Elektroensefalografi (EEG)'de sol frontotemporal bölgede hafif derecede aktif paroksizmal anomali gözlemlendi. On beşinci günde yapılan nörolojik değerlendirmesinde, hastanın bilinci açık, kooperasyonu ve oryantasyonu tamdı. Motor sistem muayenesinde bradikinetik olan hastada tremor, rijidite, kore gibi diğer ekstrapiramidal sistem bulgularına rastlanmadı. Duyu ve serebellar sistem muayenesi normaldi. On yedinci günde çekilen kontrol amaçlı beyin BT'de bazal gangliyonlarda görülmüş olan hipo-

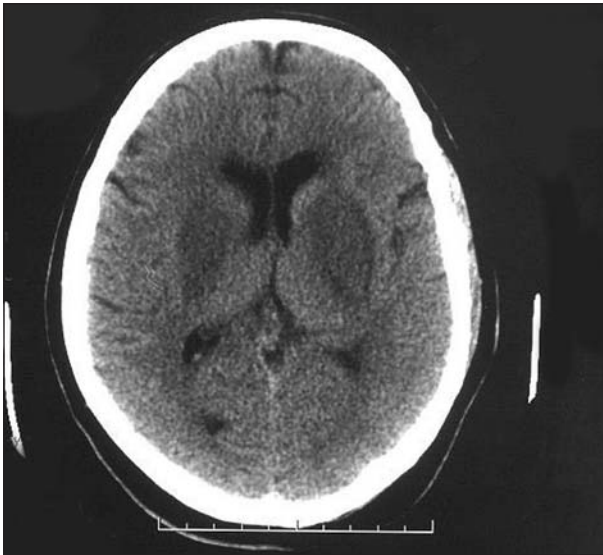
Tablo 1. Hastanın ilk başvuru anındaki arteryel kan gazı değerleri

		Normal değerler
pH	7.06	7.4
PaO ₂ (mmHg)	61.8	> 80
PaCO ₂ (mmHg)	40.9	40
SaO ₂ (%)	81	> 95
HCO ₃ (mEq/L)	9.7	24

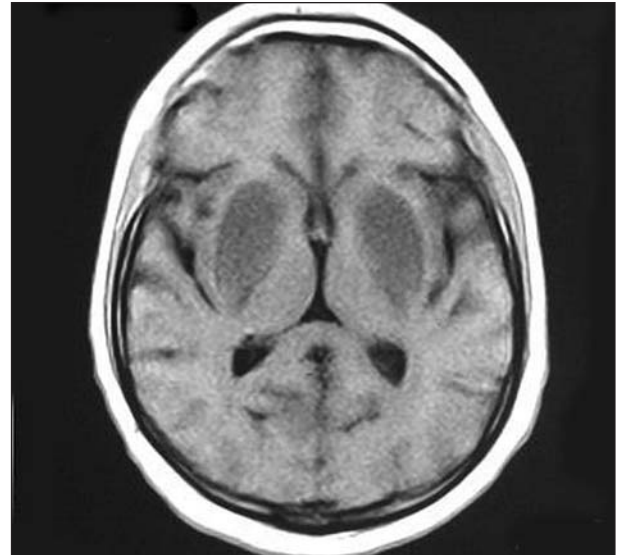
Tablo 2. Hastanın ilk başvuru anındaki biyokimyasal ve hematolojik kan değerleri

		Normal değerler
Kan şekeri (mg/dL)	164	70-105
Üre (mg/dL)	92	10-50
Kreatinin (mg/dL)	7.4	0.6-1.4
Ürik asit (mg/dL)	8.9	3.4-7
Total protein (mg/dL)	7.6	6.4-8.3
Albumin (mg/dL)	4.2	3.5-5.2
Na (mEq/L)	137	135-146
K (mEq/L)	5.6	3.5-5.5
Cl (mEq/L)	101	96-110
Ca (mg/dL)	8.8	8.6-10.3
P (mg/dL)	5.1	2.7-4.5
AST (U/L)	15	0-40
ALT (U/L)	26	0-40
Parathormon (ng/dL)	213.6	12-65
Karboksihemoglobin (%)	0.8	0.5-1.5
Hemoglobin (g/dL)	11.4	11-15
Lökosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	14.1	4-10

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.



Resim 1. İlk 24 saat içinde çekilen bilgisayarlı tomografi görüntülemesi.

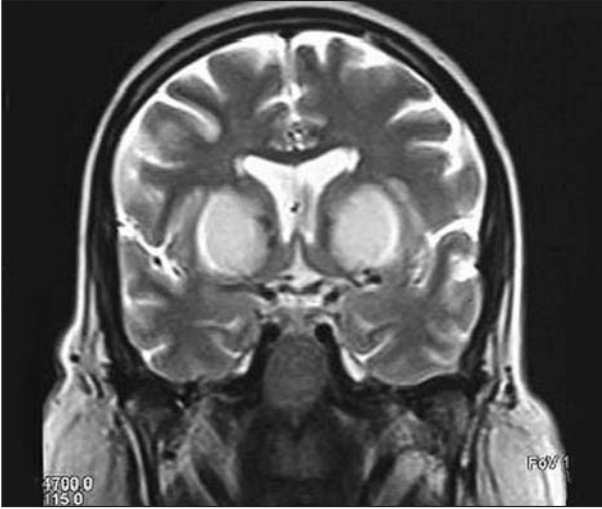


Resim 2. Aksiyal kesit T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesi.

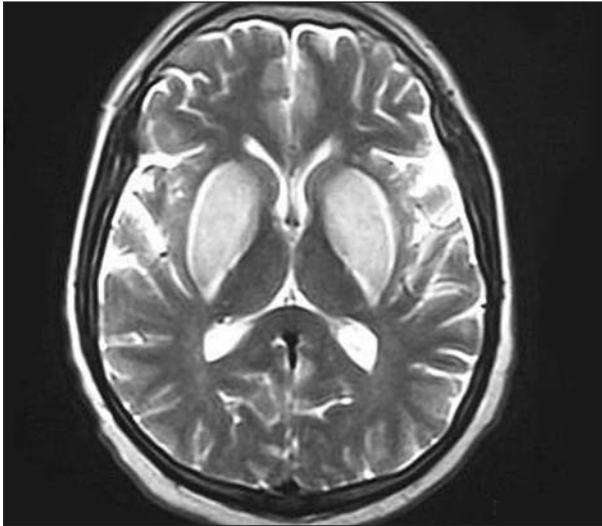
dens alanın oldukça küçüldüğü gözlemlendi (Resim 5). Yirminci günde taburcu edilen hastanın serum laktat düzeyi 18.9 mg/dL, arteriyel kan pH'sı 7.42, HCO_3 değeri 22 mEq/L idi.

TARTIŞMA

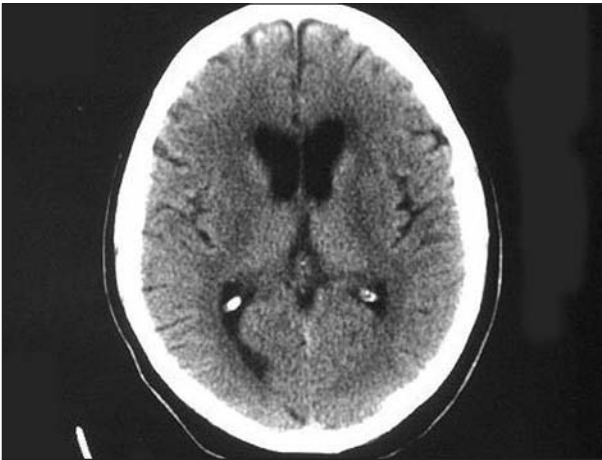
Kronik böbrek yetmezliğinde, metilguanidin, paratiroid hormon, alüminyum gibi toksinlerin birikimi veya metabolik asidoz gelişimi üremik ensefalopati ile sonuç-



Resim 3. Koronal kesit T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesi.



Resim 4. Aksiyal kesit T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesi.



Resim 5. Yatışının 17. gününde çekilen bilgisayarlı tomografi görüntülemesi.

lanabilir (10). Üremik ensefalopatide serebral hasarın daha çok korteks düzeyinde olduğu bildirilmiştir (11). Kortikal hasar bu hastalarda hafıza ve diğer bilişsel yetilerde kayıp, bilinç durumunun bozulması ve epileptik nöbetlere neden olabilir. Üremide bazal gangliyonların tutulumu ise nadir olup, diyabetik nefropatiye bağlı son dönem böbrek hastalığı olan sayılı olguda bildirilmiştir (8,9). Wang ve Cheng 12 hastadan oluşan bildirimlerinde, akut başlangıçlı parkinsonizm ve diskinezileri olan kronik renal yetmezlikli hastalarda, olgumuzdakine benzer bilateral simetrik bazal gangliyon lezyonları tanımlamışlardır. Beyin BT'de hipodens görünen bu lezyonların içinde birkaç olguda yer yer peteşiyal kanamalar da dikkati çekmiştir. Li ve arkadaşlarının sundukları tek olguda ise lezyon putamen ve palliduma ek olarak kaudat nükleusu da içine almıştır (8,9).

Simetrik bazal gangliyon tutulumu kronik renal yetmezliğe özgün olmayıp, karbonmonoksit zehirlenmeleri, hipoksi, metabolik hastalıklar, Wilson hastalığı ve metil alkol zehirlenmelerinde de bildirilmiştir (3-6,12). Tüm bu olgularda etyolojik neden farklı olsa da, ortak sonuç asidozun ortaya çıkışıdır. Ancak kronik renal yetmezlik dışındaki diğer olgularda klinik durumda ve radyolojik görüntülemelerde tedavi sonrası geri dönüşüm izlenmemiştir. Oysa, olgumuza benzer şekilde Wang ve Cheng'e ait renal yetmezlikli olgularda, 1. aydan sonra yapılan kontrol görüntülemelerde lezyonun gerilediği görülmüştür (8). Kim ve arkadaşları da akut parkinsonizm gelişen diyabetik böbrek yetmezlikli olgularında, difüzyon manyetik rezonansda saptadıkları bilateral bazal gangliyonlardaki sitotoksik ödem tedavisi sonrası gerilediğini, ancak yerini kistik dejenerasyona bıraktığını bildirmişlerdir (7).

Üremik olgularda bazal gangliyonların seçici tutulmasının sebebi tam olarak bilinmemekte, lezyonun patofizyolojisi de halen belirsizliğini korumaktadır. Bazal gangliyonların vasküler sahasının sınır (borderzon) alanda olması iskemik süreçleri düşündürse de, lezyonun geri dönüşüm göstermesi bu hipotezi desteklememektedir. Bizim olgumuzun epileptik status ile gelmesi, status boyunca hipokside kalmış olma ihtimalini de akla getirmektedir. Ancak yapılan tedavi sonrasında görülen belirgin radyolojik ve klinik düzelme iskemik patolojiden uzaklaştırmaktadır. Seçici tutulum için bir diğer açıklama putamenin yüksek metabolik gereksinimidir. Bu ihtiyacın karşılanamadığı durumlarda bazal gangliyonların metabolik değişikliklere daha duyarlı olduğu düşünülebilir. Nitekim son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda bildirilen bilateral bazal gangliyon tutulumlarında ortak nokta bu hastalarda üremi ve ağır metabolik asidoz varlığıdır. Wang ve Cheng'in serisinde kan pH'sı 7.06 ile 7.31 arasında değişmektedir

(8). Bizim olgumuzda da laktik asidoz ile uyumlu olarak kan pH'sı 7.06, anyon açığı 31.9 mEq/L bulunmuş, laktat düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Hastamızda, epilepsi atağının hemen sonrasında alınan ilk kan gazı incelemesinde PaCO₂ değerinin 40.9 mmHg bulunması ise, hastamızdaki ağır asidoz tablosunda solunumsal komponentin katkısını düşündürmüştür.

Laktik asidoz metabolik asidoz çeşitlerinden biri olup, farklı yollarla gelişebilir. Tip 1 formu hipoksi zemininde, tip 2 formu altta yatan metabolik hastalığa, ilaçlara, intoksikasyonlara veya kalıtsal metabolik bozukluklara bağlı olarak gelişebilir (2). Laktik asidozlu olgularda mortalite oldukça yüksektir. Stacpoole ve arkadaşları uzun süreli prospektif çalışmalarında yoğun bakım tedavisi sırasında laktik asidoz gelişen olgularda 30 günlük mortalitenin %83 olduğunu bildirmişlerdir (13). Laktik asidozun ilk belirtileri bulantı, kusma, karın ağrısı ve hiperventilyasyondur. Olgumuzda gelişen laktik asidoz tablosunda metformin kullanımının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Olgumuza benzer olgularda metformin kullanımı olmaksızın laktik asidoz tablosu da gelişebildiği gösterilmiştir (9). Ancak bizim olgumuzda oldukça ağır ve hızlı gelişen klinik tablo, metformin kullanımının süreci hızlandırdığını düşündürmektedir. Metformin, glukozun intestinal emilimini ve anaerop metabolizmasını artırarak laktat üretiminde artışa yol açan, bu nedenle de laktik asidoz gelişimi açısından risk taşıyan oral bir antidiyabetik ilaçtır. Normal koşullarda metformin kullanımı ile ortaya çıkan laktat miktarı önemsizdir. Bu nedenle diyabetik olgularda metformine bağlı laktik asidoz gelişimi genellikle altta yatan predispozan bir faktöre (kardiyak yetmezlik, renal yetmezlik, 80 yaş üstü gibi) bağlıdır (14). Laktat uzaklaştırmasının bozulduğu diyabetik ketoasidoz, karaciğer yetmezliği ve özellikle renal yetmezlik gibi durumlarda, metformin kullanımı sonucu ortaya çıkan laktat hayatı tehdit edici seviyelere yükselebilir (2).

Metformin 165 Da büyüklüğünde ve proteinlere çok az oranda bağlanan moleküldür (15). Bu nedenle sağlıklı insanlarda glomerüler filtrasyon, ayrıca bir miktarda tübüler filtrasyonla kolayca uzaklaştırılmakta, ancak özellikle son dönem böbrek hastalığı olgularında organizmada birikerek laktik asidoza yol açabilmektedir (15,16). Metformin, molekülünün çok küçük olması ve proteinlere çok az oranda bağlanması nedeniyle hemodiyaliz uygulaması ile kolayca organizmadan uzaklaştırılır. Bunun yanı sıra hemodiyaliz tedavisi laktik asidi uzaklaştırma ve asidozu düzeltme yolu ile de klinik tablonun düzelmesini sağlar. Bu nedenle, hemodiyaliz uygulaması ağır metformin intoksikasyonu ile başvuran olgularda tedavi yaklaşımının en önemli parçasıdır (15). Olgumuzda da ilk iki hemodiyaliz

uygulaması sonrası klinik tablo belirgin derecede düzelmiş, laktat düzeyi normal değerlere gerilemiş ve 17. günde tekrarlanan beyin BT'de bazal gangliyonlardaki lezyonlarda belirgin düzelme gözlenmiştir.

Kronik böbrek hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ortalama yaşam süresinin uzaması, diabetes mellitus ve hipertansiyon olgularındaki artış nedeniyle kronik böbrek ve son dönem böbrek hastalığı yaygınlığı giderek artmaktadır (17). Bu nedenle, önümüzdeki yıllarda giderek artan sayıda hekim kronik böbrek yetmezlikli olgularla karşılaşacaktır. Bu hastalara yönelik tedavi düzenlemelerinde glomerüler fonksiyonun değerlendirilmesi hayati önemdedir. Ensefalopati bulguları ile başvuran kronik böbrek hastalarında bazal gangliyonların bilateral simetrik tutulumunda özellikle anyon açığı ileri derecede artmış asidozlu olgularda laktik asidoz da akla gelmeli, hastalar laktik asidoza yol açacak etkenler açısından sorgulanmalıdır. Bu olgularda, metabolik asidoza yönelik erken hemodiyaliz hayat kurtarıcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Raskin HN, Roberts JK. Böbrek hastalığı. In: Rowland LP (ed). *Çeviri Editörü: Baslo B, Gürses C. Merritt's Neurology*. 11. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2008:1079-82.
2. Luft FC. Lactic acidosis update for clinical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(Suppl 17):15-9.
3. Fujioka M, Okuchi K, Miyamoto S, Sakaki T, Hiramatsu K, Tomimaga M, et al. Changes in the basal ganglia and thalamus following reperfusion after complete cerebral ischaemia. *Neuroradiology* 1994;36:605-7.
4. Fujioka M, Okuchi K, Sakaki T, Hiramatsu K, Miyamoto S, Iwasaki S. Specific changes in human brain following reperfusion after cardiac arrest. *Stroke* 1994;25:2091-5.
5. Gaul HP, Wallace CJ, Auer RN, Fong TC. MR findings in methanol intoxication. *AJRN Am J Neuroradiol* 1995;16:1783-6.
6. Blanco M, Casado R, Vasquez F, Pumar JM. CT and MR imaging findings in methanol intoxication. *AJRN Am J Neuroradiol* 2006;27:452-4.
7. Kim TK, Seo SI, Kim JH, Lee NJ, Seol HY. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremia. *Mov Disord* 2006;21:1267-70.
8. Wang HC, Cheng SJ. The syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremic patients. *J Neurol* 2003;250:948-55.
9. Li JY, Yong TY, Sebben R, Khoo E, Disney AP. Bilateral basal ganglia lesions in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Nephrology* 2008;13:68-72.
10. Skorecki K, Gren J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: Mc Graw Hill, 2001:1551-62.

11. Raskin NH. Neurological complications of renal failure. In: Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine*. New York: Churchill Livingstone, 1995:303-19.
12. Kanaumi T, Takashima S, Hirose S, Kodama T, Iwasaki H. Neuropathology of methylmalonic acidemia in a child. *Pediatr Neurol* 2006;34:156-9.
13. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med* 1994;97:47-54.
14. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22:925-7.
15. Goodman JW, Goldfarb DS. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial* 2006;19:402-7.
16. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:359-71.
17. Weiner DE. Causes and consequences of chronic kidney disease: Implications for managed health care. *J Manag Care Pharm* 2007;13(Suppl 3):1-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Babürhan Güldiken

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

22100 Edirne/Türkiye

E-posta: baburhan@hotmail.com