

Lityumla ortaya çıkan iki psöriyazis olgusu

Kürşat ALTINBAŞ,¹ Erhan KURT,² E. Timuçin ORAL³

ÖZET

Lityum iki uçlu duygudurum bozukluğu tedavisinde başlıca tedavi seçeneklerindendir ve lityum tedavisi sırasında dermatolojik yan etkiler oldukça sık görülmektedir. Bu yan etkilerden en sık görülenleri akneiform döküntüler, folikülit, makülopapüler döküntüler ve psöriyazistir. Psöriyazis kronik gidişli inflamatuvar bir deri hastalığı olup lityumun neden olduğu dermatolojik yan etkilerin başında gelir. Lityumla ortaya çıkan psöriyazis ve psöriyatik alevlenmeler oldukça sık görülen yan etkiler olmasına karşın, ortaya çıkış düzenekleri halen çok iyi anlaşılamamıştır. Ancak son dönemdeki çalışmalardan elde edilen kanıtlar lityumla ortaya çıkan psöriyazisin oluşumunun farklı olduğunu göstermektedir. Klasik psöriyazis oluşumunda proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi önemliyken, lityuma bağlı psöriyaziste bu düzenek daha az önemli görülmektedir. İn-vitro insan deri kültürlerinde, lityumun keratinosit proliferasyonu üzerine doğrudan uyarıcı etkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca, klasik psöriyazisli hastaların monositlerinde bazal proinflamatuvar sitokin (IL-1 β , TNF- α , IL-6) üretiminin arttığı görülmüşken, lityuma bağlı psöriyazisli ve sağlıklı kontrollerde anlamlı artış saptanmamıştır. Bununla birlikte, in-vitro koşullarda lipopolisakkarid ile uyarılmış monositlerin bulunduğu ortama lityum klorür eklendiğinde, sağlıklı kişilerde ve lityuma bağlı psöriyazisli hastalarda monositlerin IL-1 β ve TNF- α üretimi anlamlı olarak azalmışken, klasik psöriyazisli hastalarda anlamlı azalma olmamıştır. Bu bulgular ışığında, lityuma bağlı psöriyazis ve klasik psöriyazisin ortaya çıkış mekanizmalarının farklı olduğu söylenebilir. Ancak günümüzde bu farklılığı ortaya koyan yeterli veri bulunmamaktadır. Bu yazıda 41 yaşında, 12 yıllık hastalık öyküsü olup son 5 yıldır lityum tedavisi gören ve 35 yaşında, 13 yıllık hastalık öyküsü olup yaklaşık 11 yıldır lityum kullanan iki erkek hasta sunulmuştur. Bu olgu sunumu ile 'lityuma bağlı psöriyazis' fenomenine dikkat çekmek istemekteyiz. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006; 7:244-247)

Anahtar sözcükler: Lityum, dermatolojik yan etkiler, psöriyazis

Two cases with lithium induced psoriasis

ABSTRACT

Lithium is the cornerstone treatment choice for bipolar disorder and its dermatological side effects are seen very often during the lithium treatment. These are usually acneiform lesions, folliculites, maculopapular eruptions and psoriasis. A well known side effect of lithium treatment is psoriasis which is a skin disease liable to chronic inflammation. Although psoriasis and psoriatic inflammations associated with lithium are widely seen side effects, the pathogenesis of lithium induced psoriasis and psoriatic inflammations are known very little yet. However, the findings obtained from recent studies show that immunopathogenic mechanism of lithium-induced psoriasis differs from that of regular psoriasis. An excessive production of pro-inflammatory cytokines as described for regular psoriasis is less likely to be an important pathogenic factor in lithium-induced psoriasis. Interestingly, direct stimulating effects of lithium have been found on the proliferation of keratinocytes in invitro-cultured normal human skin explants. Also, blood monocytes of patients with regular psoriasis showed an enhanced production of the pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6) when compared with the values found in healthy controls (HC) and patients with lithium-induced psoriasis (Li-Psor). Nevertheless, when LiCl was added in vitro to lipopoly-

¹ Asist.Dr., ² Uzm.Dr., ³ Doç.Dr., Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağ. ve Sinir Hast. Hastanesi, İSTANBUL
Yazışma adresi: Dr. Kürşat ALTINBAŞ, Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi K-4 blok Kat 2 34747 Bakırköy/İSTANBUL
E-posta: kursataltinbas@yahoo.com

ride-stimulated monocytes, the production of IL-1 β and TNF- α of HC and Li-Psor were significantly downregulated. This contrasted to monocytes of regular psoriasis patients, where Li₂CO₃ lacked a statistically significant dampening effect on the production of pro-inflammatory cytokines. These findings indicate that the pathogenesis of Li-Psor must be different from regular psoriasis. We have not enough data demonstrating the pathophysiological difference between Li-Psor and regular psoriasis yet. In this paper we report two cases that are being followed in our mood disorder outpatient unit, a 41 year-old man who has been treated with lithium 5 years in 12 years of bipolar disorder history and a 35 year-old man who was being followed up with 13 years of bipolar disorder history and on lithium prophylaxis about 11 years. Finally, in this case report we aim to attract attention to the phenomenon that lithium-induced psoriasis. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2006; 7:244-247)

Key words: lithium, dermatological side effects, psoriasis

GİRİŞ

Lityum, iki uçlu duygudurum bozukluğu tedavisinde başlıca seçeneklerden olup, immün sistem üzerine de etkileri bulunmaktadır.¹ Lityum tedavisi sırasında çeşitli sistemlere ait birçok yan etki görülmekteyse de, dermatolojik olanlar diğerleri arasında azımsanmayacak kadar sıktır. Bunlar sıklıkla, akneiform döküntü, folikülit, ekfoliyatif dermatit, pitiriyazis versikolor, makülopapüler eritematöz döküntü, dermatitis herpetiformis, Darier hastalığı ve psöriyazistir.²⁻⁴ Psöriyazisin, monosit ve T lenfosit birikiminin yanı sıra keratinositlerin artmış üretimiyle karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu düşünülecek olursa,⁵ lityum tedavisi sırasında ortaya çıkan veya alevlenen dermatolojik yan etkiler içinde çok sık karşılaşılan bu hastalığın da lityumun immün sistem etkileriyle ilişkili olması olasıdır.⁶⁻⁸ Bu yazıda, iki uçlu duygudurum bozukluğu tanısıyla takip ettiğimiz iki olguda, lityum tedavisi sırasında ortaya çıkan psöriyazis sunulmuş ve tartışılmıştır.

OLGU 1

A.E., 41 yaşında, erkek, evli, üç çocuklu, tezgahtarlık yapıyor, İstanbul'da yaşıyor. İki uçlu duygudurum bozukluğu tanısıyla izlediğimiz hasta, 12 yıllık hastalığı süresinde 9 manik, 3 hipomanik, 1 depresif nöbet geçirmişti. Üç kez hastanede yatırılarak tedavi gören hasta, 1997 yılında lityum kullanmaya başlamıştı. Lityum tedavisinin beşinci yılında, 1200 mg/gün dozunda, her iki diz ve ayak bileklerinin ekstensör yüzlerinde ekskoriye, sedef renginde, plak şeklinde lezyonların belirmesi üzerine dermatoloji uzmanıyla konsülte edildi. Konsültasyon sonrası, hastaların psikiyatrik tanılarının da bildirildiği bir dermatoloji uzmanı tarafından lityuma bağlı psöriyazis tanısı konulması üzerine lityum tedavisi kesildi ve karbamazepin başlandı. Lezyonları değerlendiren dermatoloji uzmanınca herhangi bir tedavi önerilmeyen hastanın geçirilmiş bir dermatolojik hastalık öyküsü bulunmayıp, bir ay sonra psöriyatik

plaklarda belirgin azalma gözlemlendi ve yaklaşık 5 ay sonra plakların tümü kayboldu. Düzenli takibimizde olan hastanın, daha sonraki izlemlerinde psöriyatik plakların yinelemediği görüldü.

OLGU 2

A.K., 35 yaşında, erkek, bekar, ilkokul mezunu, konfeksiyon fabrikasında çalışıyor. İki uçlu duygudurum bozukluğu tanısıyla 13 yıldır takip edilen hastanın 3 manik nöbeti olup hepsinde hastaneye yatırılarak tedavi görmüştü. İlk kez 1994 yılında lityum kullanmaya başlayan hasta 2004 yılı Eylül ayında lityum 900 mg/gün ile koruma altındayken ciltte kuruma yakınmasıyla dermatolojiye yönlendirildi. Egzema tanısıyla tedavi gören hastanın lityum tedavisi sürdürüldü. 2005 yılı Mayıs ayındaki manik nöbetinde hastaneye yatırıldığında lityumun korumadığı düşünüldü lityum tedavisi kesilip valproat başlandı. Ancak bir ay kadar valproat kullanan hastanın yoğun baş ağrısı yakınması nedeniyle yeniden lityum başlanarak valproat kesildi. Bu süreye kadar hastanın başka dermatolojik yakınması olmadı. Lityum 1200 mg/gün dozunda kullanırken tedaviden 10 gün sonra kollarda ve saçlı deride yaygın sedef rengi plaklar görülmesi üzerine dermatolojiye konsülte edildi. Hastanın psikiyatrik tanısının bildirildiği bir dermatoloji uzmanı tarafından, psöriyazis tanısı konulması üzerine lityum kesilerek yeniden valproat başlandı. Bir ay kadar sonraki kontrole psöriyatik plakların gerilediği görüldü ve lityum kesildikten yaklaşık 5 ay sonra lezyonlar tümüyle kayboldu. Halen polikliniğimizde takip edilen hastanın psöriyatik plakları yinelemedi.

TARTIŞMA

İlk kez Carter lityum ile psöriyazis ilişkisini sorgulamış ve lityuma bağlı psöriyazis olgularında lityum karbonatın bölgesel metotreksat tedavisinin etkinliğini azalttığını ileri sürmüştür.⁹ Daha sonra lityumla ortaya çıkan psöriyazis ve psöriyatik alevlenmeler tanımlanmıştır.^{10,11} Halen lityumun ne şekilde psöriyazise neden

olduğu ya da alevlendirdiği tam olarak bilinmemektedir. İn vitro koşullarda, lityumun adenilat siklaz enzimini inhibe ederek, siklik adenozin monofosfat (cAMP) aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. cAMP düzeyinin azalması nötrofilik kemotaksisin artmasına ve dolayısıyla nötrofilik infiltrasyona neden olmaktadır.³ Psöriyatik ciltte de azalmış cAMP düzeyleri olduğu saptanmış ve bunun epidermal proliferasyonun düzenlenmesinde önemli olabileceği belirtilmiştir.¹² Buradan yola çıkarak, lityumun cAMP düzeylerini azaltarak epidermal proliferasyonu bozduğu ve psöriyazise neden olduğu varsayımında bulunulabilir. Ancak psöriyazis oluşumunda proinflatuar sitokinlerin üretimindeki artmış önemliyen,¹³ lityuma bağlı psöriyaziste bu düzenek daha az önemli görülmektedir. İn vitro insan deri kültürlerinde, lityumun keratinosit proliferasyonu üzerine doğrudan uyarıcı etkisi olduğu bulunmuştur.¹⁴ Günümüzde klasik psöriyazis ve lityuma bağlı psöriyazisin farklı düzeneklerle ortaya çıktığı ve ilacın bu etkisinin non-immünolojik yollarla oluştuğu öne sürülmektedir. Klasik psöriyazisli hastaların monositlerinde bazal proinflatuar sitokin (IL-1beta, TNF-alfa, IL-6) üretiminin arttığı görülmüşken; lityuma bağlı psöriyazisli ve sağlıklı kontrollerde anlamlı artış saptanmamıştır. Bununla birlikte, invitro koşullarda lipopolisakkarid ile uyarılmış monositlerin bulunduğu ortama LiCl eklendiğinde, sağlıklı kontroller ve lityuma bağlı psöriyazisli hastalarda monositlerin IL-1beta ve TNF-alfa üretimi anlamlı olarak azalmışken, klasik psöriyazisli hastalarda anlamlı azalma olmamıştır.¹⁵ Literatürde lityuma bağlı cilt lezyonlarının erkeklerde

daha sık görüldüğü belirtilmiştir.³ Yukarıda anlatmış olduğumuz iki olgunun erkek olması da bu yan etkilerin ortaya çıkışında cinsiyetin önemini destekler niteliktedir. Ancak bu ilişkiyi destekleyen daha fazla araştırmaya gereksinme vardır. Lityum kullanan hastaların yalnız bir bölümünde dermatolojik yan etkilerin görülmesi; bazı otoimmün hastalıklarda olduğu gibi lityuma bağlı psöriyaziste de genetik özelliklerin önemli olduğunu akla getirmektedir.⁵ Lityum tedavisi sırasında ortaya çıkan psöriyazis ile alevlenme gösteren psöriyazisin fizyopatolojisinin birbirinden farklı olduğunu gösteren yeterli veri bulunmamaktadır. Psöriyazisin lityumun tetikleme-siyle mi, yoksa doğrudan etkisiyle mi ortaya çıktığı hakkındaki belirsizlik tedavi yaklaşımlarındaki farklılıkları da beraberinde getirmektedir.

Sonuç olarak, lityum tedavisi sırasında, var olan dermatolojik lezyonların alevlenmesinin yanı sıra, herhangi bir deri döküntüsü öyküsü bulunmayan hastalarda da, yeni lezyonların oluşması olasıdır. Lityumun immün sistem üzerindeki etkileri de dolaylı olarak psöriyatik lezyonların ortaya çıkışını kolaylaştırabilir. Literatürde, lityumla alevlenen psöriyazis olgularına sık rastlanırken, lityum başlandıktan sonra ortaya çıkan olgular az sayıdadır. Tartıştığımız bu olguyu özel kılan da lityumla birlikte psöriyatik döküntülerin ortaya çıkmasıdır. Ancak kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurabilmek için daha geniş olgu serileri gereklidir. Lityum başlanacak hastaların dermatolojik lezyonlar açısından iyi sorgulanması gereklidir ve lityum sonrası dönemde de psöriyatik plaklar oluşabilir.

KAYNAKLAR

1. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 159-164.
2. Sarantidis D, Waters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1983; 143:42-50.
3. Chan HH, Wing Y, Su R, Van Krevel C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000; 57:107-113.
4. Fearfield LA, Bunker CB. Pityriasis versicolor associated with oral lithium therapy. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22:57-59.
5. Prinz JC. Psoriasis vulgaris- a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:326-332.
6. Rudolph RI. Lithium-induced psoriasis of the fingernails. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:135-136.
7. Sasaki T, Saito S, Aihara M, Ohsawa J, Ikezawa Z. Exacerbation of psoriasis during lithium treatment. *J Dermatol* 1989; 16:59-63.
8. Hanada K, Sawamura D, Sone K, Hashimoto I. Can lithium in spring water provoke psoriasis? *Lancet* 1997; 350(9090):1522.
9. Carter TN. The relation of lithium carbonate to psoriasis. *Psychosomatics* 1972; 13:325-327.
10. Bakker JB, Pepplinkhuizen L. More about the relationship of lithium to psoriasis. *Psychosomatics* 1972; 13:325-327.
11. Skott A, Mobacken H, Starmark JE. Exacerbation of psoriasis during lithium treatment. *Br J Dermatol* 1977; 96:445-448.

12. Voorhees JJ, Marcelo CL, Duell EA. Cyclic AMP, cyclic GMP and glucocorticoids as potential metabolic regulators of epidermal proliferation and differentiation. *J Invest Dermatol* 1975; 65:179-190.
13. Debets R, Hegmans JP, Croughs P, Troots RJ, Prins JB, Benner R et al. The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis. *J Immunol* 1997; 158: 2955-2963.
14. Wolf R, D'Avino M, De Angelis F, Ruocco E, Lombardi ML. Effects of lithium carbonate (Li_2CO_3) on in-vitro-cultured normal human skin explants. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:97-99.
15. Knijff EM, Kupka RW, Ruwhof C, Breunis MN, Prens EP, Nolen WA et al. Evidence that the immunopathogenic mechanism of lithium-induced psoriasis differs from that of regular psoriasis. *Bipolar Disord* 2005; 7:388-389.