DEPRESIVNA PSIHOZA INDUCIRANA CIKLOSPORINOM U BOLESNICE S TRANSPLANTIRANOM JETROM (PRIKAZ BOLESNIKA)

CYCLOSPORINE-INDUCED DEPRESSIVE PSYCHOSIS IN A LIVER TRANSPLANT PATIENT: A CASE REPORT

SINIŠA TELAROVIĆ, SRĐANA TELAROVIĆ, MATE MIHANOVIĆ*

Deskriptori: Ciklosporin – neželjeni učinci, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Imunosupresivna sredstva – neželjeni učinci, terapijska upotreba, primjena i doziranje; Depresivni poremećaj – kemijski izazvan; Psihoze, inducirane – etiologija, Transplantacija jetre – imunologija; Odbacivanje transplantata – prevencija

Sažetak. Udio iatrogeno izazvanih psihotičnih stanja u populaciji psihijatrijskih bolesnika nije zanemariv. Prikazana je 62-godišnja bolesnica s primarnom dijagnozom ciroze jetre izazvane autoimunim hepatitisom, kod koje se tri mjeseca nakon ortotopne transplantacije jetre (OLT) razvila epizoda depresivne psihoze. Pojava simptoma i znakova depresivne psihoze u izravnoj je svezi s primjenom maksimalne doze imunosupresiva ciklosporina, dane zbog laboratorijskih znakova odbacivanja transplantata (porast transaminaza). S obzirom na premorbidno uredan neurološki i psihijatrijski status, analizirani su i drugi mogući uzročni čimbenici neurotoksičnosti i indukcije psihoze (razina kolesterola, magnezija, konkomitantna terapija itd.). Depresivna psihoza izazvana ciklosporinom rjeđe je opisana u literaturi, nasuprot znatno češćem ciklosporinskom deliriju.

Descriptors: Cyclosporine – adverse effects, therapeutic use, administration and dosage; Immunosuppressive agents – adverse effects, therapeutic use, administration and dosage; Depressive disorders – chemically induced; Psychoses, substance-induced – etiology; Liver transplantation – immunology; Graft rejection – prevention and control

Summary. Psychotic conditions of iatrogenic nature form a non-negligible portion of psychiatric practice. In this paper we present a case of a 62-year-old patient with the primary diagnosis of autoimmune hepatitis-induced cirrhosis who following the orthotopic liver transplantation developed an episode of depressive psychosis. The appearance of symptoms and signs directly correlated with the administration of the maximal dose of cyclosporine. The dose was upwardly titrated because the laboratory results (an increase in transaminase level) had indicated the transplant rejection. Because psychiatric and neurological examinations prior to the episode showed no abnormalities, other plausible causative factors such as the level of cholesterol and magnesium and the concomitant therapy were also analysed. In contrast to the more frequent cyclosporine-induced delirium, cyclosporine-induced depressive psychosis has been rarely reported in the literature.

Liječ Vjesn 2007;129:74–76

Nuspojave lijekova znatno utječu na morbiditet te na neposredni i posredni mortalitet. Tako je na primjer 1,5 milijuna hospitalizacija svake godine u SAD-u izazvano nuspojavama lijekova.[1,2] Iatrogene psihoze najčešće su posljedica davanja lijekova kao što su kortikosteroidi, dopaminomimetici, psihoaktivne tvari itd.[3–5]

Transplantacija organa kao kompleksan medicinski zahvat zahtijeva kontinuiranu politerapiju. U literaturi je opisano mnogo neuropsihijatrijskih komplikacija nakon transplantacije brojnih organa, pa tako i jetre.[6–10] Od svih lijekova koji se primjenjuju nakon transplantacije jetre najčešće se opisuju neurotoksičnost izazvana ciklosporinom i delirij.[11–15] Ciklosporin je ciklički polipeptid sastavljen od 11 aminokiselina,[16] a kao snažan imunosupresiv utječe na odgovor celularnog imuniteta i na stvaranje antitijela ovisnih o T-limfocitima. Osim za sprečavanje odbacivanja transplantata nakon alogene transplantacije, njegova je primjena indicirana i u autoimunim bolestima (endogeni uveitis, nefrotski sindrom, reumatoidni artritis, psorijaza itd.). Doziranje je individualno, a za određivanje optimalnih doza potrebno je praćenje koncentracije ciklosporina u krvi te promatranje kliničkih simptoma i znakova toksičnosti.[17]

Od uvođenja ciklosporina u terapiju 1978. g.[18] bilježe se njegove nuspojave,[19,20] a ovdje je prikazana bolesnica kod koje se nakon transplantacije jetre razvila depresivna psihoza inducirana ciklosporinom.

Prikaz bolesnika

Bolesnica u dobi od 62 godine hitno je hospitalizirana u psihijatrijsku ustanovu zbog depresivne psihotične dekompenzacije praćene jakim suicidalnim pulzijama, strahom za obitelj, sumanutim nihilističkim idejama, psihomotornom agitacijom te odbijanjem hrane i lijekova.

Iz heteroanamnestičkih podataka i medicinske dokumentacije saznaje se da 18 godina boluje od autoimunog hepatitisa, zbog čega joj je tri mjeseca prije prijma na psihijatrijski odjel učinjen OLT. Od početka bolesti bolesnica je dobivala glukokortikoidnu terapiju koja je rezultirala brojnim nuspojavama, među ostalim peptičkim ulkusom i osteoporozom. Premorbidno je bila psihički zdrava i nije ekscesivno konzumirala alkohol, a u obitelji nije bilo neuropsihijatrijskog hereditета.

Nakon OLT-a trajna imunosupresivna terapija započeta je po shemi i uključivala je glukokortikoid u dozi od 10 mg/kg nulti postoperativni dan uz postupno sniženje doze na

* **Psihijatrijska bolnica »Sveti Ivan«, Zagreb** (Siniša Telarović, dr. med.; doc. dr. sc. Mate Mihanović, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (mr. sc. Srđana Telarović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Telarović, Psihijatrijska bolnica »Sveti Ivan«, Jankomir 11, 10 000 Zagreb

Primljeno 10. ožujka 2006., prihvaćeno 28. rujna 2006.

20 mg prednizolona per os. Kalcineurinski inhibitor ciklosporin koji suprimira rast T-limfocita prema shemi i prema tjelesnoj težini bolesnice (12–15 mg/kg) držan je u početku terapije na visokoj terapijskoj razini koja je određivana laboratorijski. Kod otpusta je koncentracija ciklosporina bila 338 ng/mL (terapijska koncentracija 150– 400 ng/mL), a doza lijeka nakon otpusta 500 mg. Imunosupresiv azatioprin primjenjivan je u dozi od 50 mg.

Mjesec dana nakon OLT-a bilježe se laboratorijski znakovi odbacivanja jetre (porast transaminaza i bilirubina). Stoga se uz ostalu terapiju, a u skladu sa serumskom koncentracijom lijeka, povisuje doza imunosupresiva ciklosporina na 700 mg podijeljena u dvije dnevne doze. Konkomitantna medikacija uključuje metilprednisolon u dozi 3×1 g u bolusu uz postupno sniženje doze tijekom pet dana i nastavak terapije prednizolonom od 20 mg, azatioprin, diuretik uz supstituciju kalija i protektor žučne sluznice.

Usporedo s povišenjem doze ciklosporina, a nakon sniženja doze glukokortikoida, u bolesnice se razvija slika psihotične depresije koja kulminira psihopatološkim simptomima zabilježenim kod prijma u bolnicu. Po navodima iz prijamnog zapisnika bolesnica stalno govori o smrti, kako stanuje na 6. katu često joj dolaze suicidalne misli, osjeća stalni strah za sebe i obitelj te strah od zatvorenog prostora, posebice noću. Otprije dva dana odbija hranu i lijekove, dan prije prijma počela je bacati lijekove, ujutro na dan prijma ljutila se na svoju majku (koja je umrla prije 12 godina) što ne dolazi k njoj. Primjenom lijekova (prva dva dana parenteralno zbog odbijanja suradnje) sulpirida u dozi od 200 mg, diazepama u dozi od 10 mg, treći dan dolazi do slabljenja intenziteta psihopatoloških simptoma te je nastavljena peroralna terapija sulpiridom u dozi od 200 mg i diazepamom u dozi od 5mg.

Laboratorijski nalazi, uključujući i serumsku koncentraciju ciklosporina, normaliziraju se uz postupno sniženje doze ciklosporina do 400 mg na dan, a nakon tri tjedna do 200 mg na dan. Kontinuirano praćena razina kolesterola bila je od OLT-a nadalje unutar referentnih vrijednosti (najniža vrijednost 3,96 mmol/l u neposrednom poslijeoperacijskom periodu). Vrijednosti magnezija u serumu nisu odstupale od fizioloških granica. Neurološki status cijelo je vrijeme bio uredan, a 30. dan hospitalizacije bolesnica je otpuštena u remitiranom stanju.

Rasprava

Prepoznavanje nuspojava lijekova ima veliku važnost za liječenje i njegov povoljan ishod. Anamneza, klinički tijek i laboratorijski nalazi u opisane bolesnice upućuju na razvoj depresivne psihoze izazvane ciklosporinom. U literaturi je opisano više bolesnika s nuspojavom ciklosporinske neurotoksičnosti.[11–13] Precipitirajući čimbenici neurotoksičnosti nakon OLT-a uz primjenu ciklosporina i ostalih imunosupresiva među ostalim su: dugotrajna hepatalna bolest uz razvoj encefalopatije, poremećaj krvno-moždane barijere, abuzus alkohola, koagulopatije, terapija glukokortikoidima, hipertenzija, hipomagnezemija, hipokolesterolemija, povišena razina aluminija, anomalije mikrosomskih enzima itd.[7]

Opisana bolesnica osim dugotrajne jetrene bolesti, ali bez jasnih simptoma i znakova encefalopatije i dugotrajne kortikoidne terapije, nije imala drugih čimbenika rizika neurotoksičnosti što upućuje na dominantan utjecaj ciklosporina na nastanak depresivne psihoze. Posebice navodimo konstantno mjerenu razinu kolesterola, koja se uvijek kretala unutar referentnih granica s najnižom vrijednošću u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju. Naime, više od 60% ciklosporina kao visokolipofilnog lijeka vezano je u krvi za lipoproteine.[16,21,22] Više je vjerojatnih mehanizama povezanosti niske razine kolesterola i ciklosporinske toksičnosti. Prvo ciklosporin može interferirati s transportom kolesterola i drugih lipida u mozak. Drugo, niska razina serumskog kolesterola može dovesti do povišenja koncentracije ciklosporina u lipoproteinskim česticama,[22] zbog čega se povećava preuzimanje ciklosporina u mozak. Treće, ako je ukupna serumska koncentracija kolesterola niska, više ciklosporina nego što je uobičajeno ostaje nevezano i može prijeći krvno-moždanu barijeru.[23–25] Potencirajući je čimbenik neurotoksičnosti i niska razina magnezija u serumu,[26] no vrijednosti Mg u promatrane bolesnice bile su uredne.

Pretpostavljeni mehanizam ciklosporinske neurotoksičnosti uključuje membransku disfunkciju, inhibiciju sinteze DNA i RNA u središnjem živčanom sustavu, toksične ciklosporinske metabolite te izravnu endotelnu staničnu toksičnost.[26]

Iako se često opisuju neurološke komplikacije ciklosporinske terapije posebice manifestirane tremorom, glavoboljom,[27] a katkad i smetnjama vida sve do kortikalne sljepoće,[28] promatrana je bolesnica imala uredan neurološki status.

Potencijalni patofiziološki mehanizam nastanka psihoze inducirane ciklosporinom moglo bi biti njegovo djelovanje na dopaminergičke receptore, odnosno njihova stimulacija nasuprot blokadi koju izazivaju neuroleptici,[29] to više što je senzitivnost tih receptora izmijenjena u bolesnika s oštećenjem jetre. Također se spominje uloga gamaaminomaslačne kiseline (GABA) i njezinih agonista (npr. benzodiazepina) koji mogu potencirati encefalopatiju, dok njihov brzodjelujući antagonist flumazenil ima suprotan učinak i rabi se, među ostalim, i u diferencijalnoj dijagnostici hepatalne kome.[29–32]

Navedene činjenice su valjan i relevantan dokaz da je imunosupresiv ciklosporin bio induktor depresivne psihoze u promatrane bolesnice.

LITERATURA

1. *Fleming PS, Flood TR.* Steroid-induced psychosis complicating orthognatic surgery: a case report. Br Dent J 2005;199:647–8.
2. *Hall RCW, Beresford TP.* Psychiatric manifestation of physical illnes. U: Michels R, Cavenar JO, Brodie HKH, ur. Psychiatry. Philadelphia: J B. Lippencott Co;1989, str. 9.
3. *Patten SB, Neutel CI.* Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. Drug Saf 2000;22(2): 111–22.
4. *Wada K, Yamada N, Sato T i sur.* Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. Psychosomatics 2001;42 (6):461–6.
5. *Duval F, Mokrani MC, Crocq MA i sur.* Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2000;24 (2):207–25.
6. *Trzepacz PT, Levenson JL, Triangali RA.* Psychopharmacology and neuropsychiatric syndromes in organ transplantation. Gen Hosp Psychiatry 1991;13:233–45.
7. *de Groen P, Craven J.* Organic brain syndromes in transplant patients. U: Craven J, Rodin GR, ur. Psychiatric aspects of organ transplantation. Oxford: Oxford University Press; 1992, str. 67–88.
8. *Tarter RE, Van Thiel DH, Hegedus AM.* Neuropsychiatric status after liver transplantation. J Lab Clin Med 1984;103:776–82.
9. *Beresford TP.* Neuropsychiatric complications of liver and other solid organ transplantation. Liver Transpl 2001;11:S36–45.
10. *Shibolet O, Galun E, Bishara A, Eid A, Birmanns B, Ilan Y.* Major neurological complications following liver transplantation. Transplant Proc 2001;33:2959.
11. *Craven JL.* Cyclosporine-associated organic mental disorders in liver transplantant recipients. Psychosomatics 1991;32:94–102.
12. *Wijdicks EF, Wiesner RH, Krom RA.* Neurotoxicity in liver transplant recipients with cyclosporine immunosuppression. Neurology 1995;45: 1962–4.
13. *Rifai K, Kirschner GI, Bahr MJ i sur.* A new side effect of immunosuppression: High incidence of hearing impairment after liver transplantation. Liver Transpl 2006;2.

14. *Lopez OL, Martinez AJ, Torre-Cisneros J.* Neuropathologic findings in liver transplantation: A comparative study of cyclosporine and FK 506. Transplant Proc 1991;23:3181–3182.
15. *Yamauchi A, Shuto H, Dohgu S i sur.* Cyclosporin A aggravates electroshock-induced convulsions in mice with a transient middle cerebral artery occlusion. Cell Mol Neurobiol 2005;25:923–8.
16. *Beveridge T.* Pharmacokinetics and metabolism of cyclosporin A. Proceedings of an International conference on cyclosporin A. Cambridge, 1981.
17. *Ishizawa T, Sugawara Y, Ikeda M, Hasegawa K, Makuuchi M.* Optimal initial dose of orally administered cyclosporine following intravenous cyclosporine therapy. Transplant Proc 2005;37:4370–2.
18. *Calne RY, Rolles K, White DJG.* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 1979;2:1033–6.
19. *Fukudo M, Yano I, Masuda S i sur.* Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living –donor liver transplant patients: twice daily vs. once daily dosing. Liver Transpl 2006;12:292–300.
20. *Berden JHM, Hoitsma AJ, Merx JL, Keyser A.* Severe central-nervous-system toxicity associated with cyclosporin. Lancet 1985;1:219–20.
21. *Federico S, Carrano R, Capone D, Gentile A, Palmiero G, Basile V.* Pharmacokinetic interaction between levofloxacin and cyclosporine or tacrolimus in kidney transplant recipients: cyclosporine, tacrolimus and levofloxacin in renal transplantation. Clin Pharmacokinet 2006; 45:169–75.
22. *Gurecki J, Warty V, Sanghvi A.* The transport of cyclosporine in association with plasma lipoproteins in heart and liver transplant patients. Transplant Proc 1985;17:1997–2002.
23. *Piet C, de Groen P, Allen JA, Jorge R, Glenn SF, Ruud AF.* Central nervous system toxicity after liver transplantation – The role of cyclosporine and cholesterol. N Engl J Med 1987;14:861–6.
24. *Zawaideh MA, Ghishan FK, Molmenti EP.* Regulation of cholesterol homeostasis in solid organ transplantation. Transplantation 2006;81: 316–7.
25. *Nemunaitis J, Deeg HJ, Yee GC.* High cyclosporin levels after bone marrow transplantation associated with hypertriglyceridemia. Lancet 1986;2:744–5.
26. *Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED.* Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. Lancet 1984; 2:1116–20.
27. *Neuhaus P, Mc Master P, Calne R i sur.* Neurological complications in the European multicentre study of FK 506 and cyclosporin in primary liver transplantation. Transplant Int 1994;7(Suppl 1):S27–31.
28. *Uoshima N, Karasuno T, Yagi T i sur.* Late onset cyclosporine-induced cerebral blindness with abnormal SPECT imagings in a patient undergoing unrelated bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantant 2000;26:105–8.
29. *Kast R.* Blocking of cyclosporine immune suppression by neuroleptics (letter). Transplantation 1989;47:1095–6.
30. *Grimm G, Ferenci P, Katzenschlager R.* Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazenil. Lancet 1988;2:1392–4.
31. *Als-Nielsen B, Kjaergard LL, Gluud C.* Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD002798.
32. *Basile A, Jones E.* Hepatic encephalopathy and the GABA/benzodiazepine receptor chloride ionophore complex: an update. J Gastroenterol Hepatol 1988;3:387–98.

SPONTANA AORTOKAVALNA FISTULA

SPONTANEOUS AORTOCAVAL FISTULA

VIŠNJA NESEK-ADAM, ELVIRA GRIZELJ-STOJČIĆ, TOMISLAV TRAJBAR, PREDRAG PAVIĆ, ANTE IVKOŠIĆ*

Deskriptori: Arterijskovenska fistula – etiologija, kirurgija; Aneurizma trbušne aorte – komplikacije, kirurgija; Ruptura aneurizme – komplikacije, kirurgija; Donja šuplja vena – kirurgija

Sažetak. Spontana aortokavalna fistula rijetka je komplikacija puknuća abdominalne aortalne aneurizme. Postavljanje prijeoperacijske dijagnoze katkad je teško budući da je klinička simptomatologija nespecifična i vrlo raznolika te se dijagnoza najčešće postavlja intraoperacijski. Klasični simptomi kao što su bol u donjem dijelu leđa, palpatorna pulzirajuća masa u trbuhu, prisutnost abdominalnog šuma i strujanja, dispneja te zatajenje srca s visokim minutnim volumenom, prisutni su naime u manje od 50% slučajeva. U ovom članku dajemo prikaz 68-godišnjeg bolesnika s aortokavalnom fistulom koji je primljen u bolnicu zbog boli u trbuhu i hematurije.

Descriptors: Arteriovenous fistula – etiology, surgery; Aortic aneurysm, abdominal – komplikacije, kirurgija; Aneurysm, ruptured – komplikacije, kirurgija; Vena cava inferior – surgery

Summary. Spontaneous aortocaval fistula is a rare complication of abdominal aortic aneurysm rupture. A definitive preoperative diagnosis sometimes is difficult, because of nonspecific and highly variable clinical symptoms. Classic signs such as low back pain, palpable pulsatile abdominal mass, abdominal bruit and thrill, dyspnea and high-output cardiac failure are present in less than 50% of cases. In this article we report the case of a 68-year-old patient with an aortocaval fistula who was admitted in hospital because of abdominal pain and hematuria.

Liječ Vjesn 2007;129:76–79

Aortokavalna fistula (ACF) rijetka je, ali potencijalno smrtonosna komplikacija spontane rupture abdominalne aortalne aneurizme (AAA). Učestalost prema podacima iz literature je varijabilna i kreće se od niskih 0,22%[1] do visokih 10%.[2] Prvi slučaj aortokavalne fistule opisao je James Syme 1831. god.,[3] a prva uspješna operacija izvedena je tek 1954. god.[4] Uzrok stvaranja aortokavalne fistule je spontana rup-

* **Zavod za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (mr. sc. Višnja Nesek-Adam, dr. med.; Elvira Grizelj-Stojčić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta, OB »Sveti Duh«, Zagreb** (Tomislav Trajbar, dr. med.; Predrag Pavić, dr. med.; mr. sc. Ante Ivkošić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. V. Nesek-Adam, Žerjavićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: tihomir.adam@zg.htnet.hr

Primljeno 5. travnja 2006., prihvaćeno 24. studenoga 2006.