

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 herediteta.

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 želučane 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, diazepamom 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 5 mg.

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 remitanom 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, abusus alkohola, koagulopatije, terapija glukokortikoidima, hipertenzija, hipomagnezija, 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 sljepoče,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 gamaaminoslaćne 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 illness. U: Michels R, Cavenar JO, Brodie KHK, 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 transplant recipients. *Psychosomatics* 1991;32:94–102.
12. Wijedicks 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. Zawadeh 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 Transplant* 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.