

Fenitoin İntoksikasyonuna Bağlı Kısa Süreli Psikotik Bozukluk: Olgu Sunumu

Short-Term Psychotic Disorder associated with Phenytoin Treatment: A Case Report

Beyza ÇİTÇİ, Cihat ÖRKEN, Kemal TUTKAVUL, Füsün ARSLAN, Hülya TİRELİ

Epilepsi 2004;10(2):109-111

Fenitoin intoksikasyonunda nistagmus, dizartri, ataksi, koreatetoz, orofasiyal diskinezi, epileptik nöbetlerin sıklaşması ile letarji, deliryum, stupor-koma ve nadiren hezeyanların eşlik ettiği psikotik atak tabloları görülebilir. Üç ay önce geçirdiği karotis anevrizma ameliyatı sonrasında 300 mg/gün fenitoin kullanan 36 yaşındaki erkek hasta, yürüme bozukluğu, görsel halüsinasyonlar, düşmanca düşünceler, saldırgan davranışlar, eşi ile ilgili izleme ve kıskançlık hezeyanları, öldürme düşünceleri, dizartri, nistagmus, hipotonisite ve koordinasyon bozukluğu tablosu ile başvurdu. Yapılan incelemelerde fenitoin kan düzeyi 68 µg/ml bulundu. Klinik izlem sırasında kullanmakta olduğu fenitoin kesilerek, üç gün süreyle antipsikotik tedavi uygulandı; klinik tablo iki hafta içinde düzeldi. Kısa süreli psikotik bozukluk etyolojisinde riskli hastalarda fenitoin intoksikasyonu da akla gelmelidir.

Anahtar Sözcükler: Anormallik, ilaca bağlı/etyoloji; beyin/ilâç etkileri; ilâç toleransı; mental bozukluk/kimyasal yolla oluşan; fenitoin/kan/yan etki.

Phenytoin treatment may be associated with adverse effects including nystagmus, dysarthria, ataxia, choreoathetosis, orofacial dyskinesia, seizure induction, lethargy, stupor-coma, and rarely acute psychotic attacks with delusion. A 36-year-old male patient who had undergone surgery for a carotid aneurysm three months before and had been on phenytoin treatment (300 mg/day) presented with visual hallucinations, hostile thoughts, aggressive behaviors, delusions of persecution and jealousy, homicidal thoughts, dysarthria, nystagmus, hypotonia, and incoordination. The blood level of phenytoin was measured as 68 µg/ml. Phenytoin was ceased during clinical follow-up and antipsychotic therapy was given for three days. All clinical manifestations subsided and finally improved within two weeks. Phenytoin intoxication should be considered in the etiology of short-term psychiatric disorders especially in patients at risk.

Key Words: Abnormalities, drug-induced/etiology; brain/drug effects; drug tolerance; mental disorders/chemically induced; phenytoin/blood/adverse effects.

Fenitoin nispeten güvenli bir antiepileptik ilâç olmasına rağmen, uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldığında yan etkiler görülebilmektedir. Doza bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler, nistagmus, dizartri, ataksi gibi serebel-

lar belirtiler; koreatetoz ve orofasiyal diskinezi gibi ekstrapiramidal belirtiler; epileptik nöbetlerin sıklaşması, letarji, deliryum, stupordan komaya kadar gidebilen ensefalopati belirtileridir.^[1,2]

Dergiye geliş tarihi: 21.11.2003 Düzeltme isteği: 09.04.2004 Yayın için kabul tarihi: 30.04.2004

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği.

İletişim adresi: Dr. Beyza Çitçi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği, 34668 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 3445 46 80 / 1425 Faks: 0216 - 346 05 82 e-posta: mbeyza@myynet.com

Bu belirtiler genellikle plazma fenitoin konsantrasyonu 30 µg/ml'nin üzerine çıktığında görülür. Fenitoin nadir de olsa kısa süreli hezeyanlarla seyreden akut psikotik atak tablosuna yol açabilir.^[3] Bu konuyla ilgili, genellikle olgu sunumu şeklinde olmak üzere oldukça az sayıda yayın vardır. Bu yazıda, fenitoin intoksikasyonuna bağlı, hezeyanların ön planda olduğu, kısa süreli psikotik bozukluk gelişen bir hasta tedavisiyle birlikte sunuldu.

OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşında sağ elini kullanan erkek hasta yürüyememe, hayal görme ve yakınlarına saldırgan davranışları nedeniyle acil servise getirildi. Başvurusundan üç ay önce sağ karotis interna supraklinoid segmentte anevrizma nedeniyle ameliyat olduğu, o zamandan beri fenitoin 300 mg/gün kullandığı, ameliyattan yaklaşık bir buçuk ay sonra yürümesinin bozulduğu, zamanla görsel halüsinasyonların geliştiği, başvurusundan yaklaşık üç gün önce yakınlarına karşı düşmanca düşüncelerinin ortaya çıktığı ve hezeyanları doğrultusunda saldırgan davranışlara başladığı öğrenildi. Başvurusundan kısa bir süre önce şikayetleri nedeniyle trifluoperazin ve fluoksetin verildiği bildirilen hastanın öz- ve soygeçmişinde herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu.

Nörolojik muayenesinde, bilinci açık, koopere, yer, zaman ve kişi oryantasyonu tam bulundu. Konuşması dizartrik, anlaması tam olan hastanın zaman zaman ajite olduğu, saldırganlık hezeyanlarının bulunduğu ve eşine karşı kıskançlık hezeyanları ile öldürme düşüncelerinin olduğu gözlemlendi. Spontan pozisyonda ve her yöne bakışta nistagmusu saptandı. Serebellar sistem muayenesinde hipotoni ve koordinasyon bozukluğu nedeniyle oturma dengesi bozuktu ve desteksiz yürüyemiyordu. Kas gücü tamdı.

Serum AST, ALT, GGT düzeyleri belirgin derecede yüksek bulundu. Diğer rutin biyokimyasal incelemeleri normaldi.

Bu bulgularla subakut ensefalopati, ensefalit, nonkonvulzif status, akut psikotik atak, deliryum olasılıkları değerlendirildi. Kranyal görüntüleme pons sağ yarısında ve sağ brakium pontiste ensefalomalazik alan ve metal klips dışında bir özellik izlenmedi. EEG incelemesi ve lomber ponksiyon ile elde edilen BOS analizi normaldi. Bu bulgularla ensefalit, non-

konvulzif status, metabolik ve organik lezyona bağlı ensefalopati tanısından uzaklaştırıldı.

Hezeyan ve halüsinasyonların olduğu dönemlerde, gündüz ve gece, aralıklarla yapılan yönelim muayenesinde hastanın yer, zaman ve kişi oryantasyonunun tam olması nedeniyle deliryum tanısı da elendi. Üç aydır 300 mg/gün fenitoin kullanmakta olduğu bildirilen hastanın tedavi süresince fenitoin kan düzeyi ölçülmemişti. Fenitoin intoksikasyonu düşünülerek fenitoin kesildi ve serum fenitoin düzeyi 68 µg/ml ölçüldü. Psikiyatri konsültasyonu ile akut psikotik atak tanısı konan hastaya haloperidol 20 mg/gün dozunda üç gün süreyle verildi. Yatışının sekizinci gününde hastanın ajitasyon ve hezeyanları azaldı. On ikinci günde nistagmusu yoktu, oturma dengesi düzeldi. Yirminci günde halüsinasyonları ve hezeyanları tamamen kayboldu. Serum AST, ALT düzeyleri düştü. Birinci ayda serum fenitoin düzeyi 9.7 µg/ml; AST ve ALT değerleri normal bulundu. Nörolojik muayenesinde yürüyüşte saptanan hafif ataksi ve sol kolda dismetrinin pons lezyonundan veya fenitoin intoksikasyonundan sekel kaldığı düşünüldü. Düşünce içeriği normaldi. Bir yıllık izleminde hiçbir tedavi uygulanmayan hastanın klinik tablosu tekrarlamadı.

TARTIŞMA

Uzun süreli fenitoin kullanımının gerek sağlıklı gerekse nörolojik rahatsızlığı olan kişilerde kognitif fonksiyonları etkileyebildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^[4,5] Plazma fenitoin düzeyi toksik değerlere ulaştığında ise, mental yavaşlama, konfüzyon, ajite deliryum veya stupor gibi daha ağır kognitif bozukluklar görülmektedir.^[1-3,6] Fenitoinin bu özellikleri, az rastlanan yan etkiler olarak klasik epilepsi kaynaklarında dahi yerini almışken, olgumuza benzer psikoz veya hezeyanlı bozukluk tablolarına literatürde sadece nadir olgu sunumlarında rastlanabilmektedir.^[7-9] Bu olgularda psikotik tablo genellikle hezeyanlı bozuklukla kendini göstermekte ve geliş geçici olarak ortaya çıkmaktadır.^[7,9] Olgumuzda da yüksek fenitoin plazma konsantrasyonu (68 µg/ml) ile birlikte fenitoin intoksikasyonunun nistagmus, ataksi ve transaminaz artışı gibi klasik belirtileri vardı. Zaman zaman ajite olmakla birlikte hastanın yönelimi bozulmadı. Halüsinasyonları ve eşine yönelik sistemli hezeyanları yaklaşık 20 gün sürdü ve azalarak kay-

boldu. Bu özellikleri ile olgumuzu ensefalopati veya deliryum değil, “akut kısa süreli psikotik bozukluk” olarak tanımladık.

Fenitoinine bağlı kognitif veya psikiyatrik semptomatolojinin ortaya çıkmasında, hastada daha önce beyin hasarının varlığı ile çoklu ilaç kullanımı da sorumlu tutulmaktadır.^[6,8] Nitekim olgumuz da yaklaşık üç ay önce karotis interna anevrizması ameliyatı geçirmişti. Çoklu ilaç kullanımı olmamasına rağmen ve normal dozda fenitoin kullandığı halde, üç ay gibi kısa sayılabilecek bir sürede intoksikasyon gelişmesini dikkat çekici bulduk. “Normal” dozda verilen fenitoinine bağlı intoksikasyon gelişen olgularda sitokrom-P450 (CYP) enzimlerinden fenitoin metabolizması ile ilgili olanlarında (CYP2C9 ve CYP2C19) genetik defekt bulunduğu saptanmıştır.^[10]

Fenitoin, düzelebilir hezeyanlı bozukluk tablosu yanı sıra paroksizmal diskinezilere de yol açabilmektedir. Her iki bozuklukta da dopaminin rolü olduğu bilinmektedir. Deneysel bir çalışmada fenitoinin farelerde dopaminomimetik etkisinin olduğu gösterilmiştir.^[9] Bu bulgu, diskinetik ve psikotik sendromların mekanizmalarının açıklanmasında oldukça yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Browne TR. Phenytoin and other hydantoin. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1557-79.
2. Shorvon S. The drug treatment of epilepsy. In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G, editors. *Epilepsy*. 2nd ed. London: Chapman&Hall; 1997. p. 171-242.
3. Glouster TA, Graves NM. Phenytoin and fosphenytoin. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy, principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 853-68.
4. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995;45:1494-9.
5. Smith KR Jr, Goulding PM, Wilderman D, Goldfader PR, Holterman-Hommes P, Wei F. Neurobehavioral effects of phenytoin and carbamazepine in patients recovering from brain trauma: a comparative study. *Arch Neurol* 1994;51:653-60.
6. Iivanainen M, Savolainen H. Side effects of phenobarbital and phenytoin during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1983; 97:49-67.
7. McDanal CE Jr, Bolman WM. Delayed idiosyncratic psychosis with diphenylhydantoin. *JAMA* 1975;231: 1063.
8. Kato H. Antiepileptic drugs and psychiatric disorders: mechanism involved in manifestation of psychic symptoms of high blood level of antiepileptics. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1983;37: 283-9.
9. Lepore V, Di Reda N, Defazio G, Pedone D, Giovine A, Lanzi C, et al. Dopaminomimetic action of diphenylhydantoin in rat striatum: effect on homovanillic acid and cyclic AMP levels. *Psychopharmacology* 1985;86:27-30.
10. Brandolese R, Scordo MG, Spina E, Gusella M, Padrini R. Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:391-4.