
Olgu Sunumu

Parkinson Hastalığı Tedavisinde Kabergolin Kullanımı Sonucu Gelişen Plevropulmoner Fibrozis Olgusu

A Case of Pleuro-Pulmonary Fibrosis Related to the Use of Cabergoline for Parkinson's Disease

Belgin MUTLUAY, Ayhan KÖKSAL, Musa ÖZTÜRK, Hüseyin COŞKUN¹, Sevim BAYBAŞ

Parkinson Hast. Hareket Boz. Der., 2005;9(1): 44-48

ÖZET

Ergo türevi gibi dopamin agonisti ilaçların progresif fibrozise neden olduğu bilinmektedir. Kabergolin (KBG) gibi uzun etkili, yüksek selektif dopamin agonisti olan ergo alkaloidlerinin kullanımına bağlı gelişen plevro-pulmoner fibrozis (PPF) olguları da bildirilmektedir.

Parkinson hastalığı nedeniyle 6 yıldır tedavi gören 73 yaşındaki erkek hastada, öksürük ve nefes darlığı şikayetleri sonucunda plörezi düşünüldü. Enfeksiyon ve immünolojik nedenlere yönelik yapılan incelemelerinin negatif sonuçlanması üzerine KBG'ye bağlı inflamatuvar fibrotik reaksiyon tanısı konuldu. Kabergolin tedavisi kesildikten sonra klinik ve laboratuvar düzelme saptandı. Ergo türevi dopamin agonistlerine bağlı PPF nadir de olsa görülebilmektedir. Bu nedenle KBG kullanımına bağlı gelişen PPF olgusunu bildirmeyi uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, kabergolin, fibrotik reaksiyonlar, plevro-pulmoner fibrozis

SUMMARY

Certain dopamine agonists are ergot derivatives and recognized as a cause of progressive fibrosis. Pleuropulmonary fibrosis developed as a result of the use of an ergot alkaloid, a highly selective long lasting dopamine agonist, cabergoline have been reported.

A 73 year old man with a 6 year-history of Parkinson's disease was admitted to our hospital with cough and shortness of breath. He was evaluated with the provisional diagnosis of pleuritis. Etiological investigations in relation to infection and immunological causes remained negative, however. Therefore, inflammatory fibrotic reaction linked to cabergoline was diagnosed. After withdrawal of the drug his clinical as well as laboratory findings recovered. Pleuropulmonary fibrosis due to the use of ergot derivatives type dopamine agonists can be seen rarely. Hence, we report this case of pleuropulmonary fibrosis as a side effect of cabergoline treatment.

Key Words: Parkinson's disease, cabergoline, fibrotic reactions, pleuro-pulmonary fibrosis

Belgin MUTLUAY, Ayhan KÖKSAL, Musa ÖZTÜRK, Sevim BAYBAŞ. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. **Hüseyin COŞKUN¹,** Özel Kolan Hastanesi¹.

Yazışma Adresi (Correspondence Address): Dr. Belgin Mutluay, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yıldırım Aktuna Kliniği 2. Nöroloji Servisi Tel: 0 212 543 65 65, Faks: 0212 660 54 41, E-posta: bmutluay@yahoo.com.

GİRİŞ

Parkinson, migren, prolaktinoma ve Cushing hastalığı ve Nelson sendromu gibi hastalıkların tedavilerinde kullanılan ergo türevi ilaçların progresif fibrozise neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda nörofarmakolojideki gelişmeler ile birlikte sentetik dopaminerjik agonistlerin sayısı artmıştır. Bununla birlikte, ergo türevi bu ilaçların kullanımı sonucunda gelişen plevro pulmoner fibrozis plevro pulmoner fibrozis (PPF) olguları literatürde bildirilmektedir.

OLGU

73 yaşındaki erkek hasta, kuru öksürük ve nefes darlığı yakınmaları nedeniyle dahiliye polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde 6 yıl önce idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı aldığı ve düzenli olarak L-dopa/benserazid 187.5mg/gün ve selegilin 5 mg/gün kullandığı öğrenildi. Semptomlarının yeterli kontrol altına alınamaması nedeniyle 6 ay önce tedavisine kabergolin (KBG) 1mg/gün eklenmişti.

10 yıldır bilinen kronik obstruktif akciğer hastalığı vardı ve bu nedenle birkaç kez akut alevlenmeler sonucunda hastanede yatarak tedavi görmüştü. 50 yıldır günde 1,5 paket sigara içiyordu.

Hastanın akciğer grafisinde (Şekil-1) sol alt ve üst lobu kapsayan iki yanlı plevral effüzyon saptandı. Toraks tomografisinde (Şekil-2) solda plevral efüzyon, plevral fibrozis ve sol alt lobda küçük atelektaziler saptandı.



Şekil 1 : PA akciğer grafisinde sol alt ve üst lobu kapsayan iki yanlı plevral efüzyon

Laboratuvar tetkiklerinde; sedimentasyon: 84mm/saat, lökosit: 11000/mm³, hematokrit: % 32, C-reaktif protein: 25mg/dl bulundu. Antistreptolizin normal, romatoid faktör negatifti. Plevral efüzyona yönelik torasentez ile hemorajik karakterde seröz sıvı boşaltıldı. Enfeksiyon yönünden klamidiya, lejyonella ve viral etkenlere yönelik serolojik incelemeler, tüberküloz için polimeraz zincir reaksiyonu negatif sonuçlandı. Serum anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeyinin normal olması nedeniyle sarkoidoz dışlandı.



Şekil 2 : Toraks tomografisinde solda plevral efüzyon ve fibrozis, sol alt lobda küçük atelektaziler



Şekil 3 : 6. ayda çekilen PA Akciğer grafisinde plevral effüzyon azalmıştır.

Nörolojik muayenesinde, bradimimi, bradikinezi, sağ elde belirgin bilateral istirahat tremoru, sağ elde dişli çark bulgusu ve ardışık hareketlerin amplitüdünde düşme mevcuttu. Hoehn-Yahr evre-2 Parkinson hastalığı olarak değerlendirilen olgunun öksürük ve nefes darlığı şikayetlerinin KBG tedavisine başlandıktan 4 ay sonra geliştiği tespit edildi. Enfeksiyon ve immünolojik nedenlere yönelik yapılan etiyolojik

incelemelerin negatif sonuçlanması nedeniyle bu durumun KBG'ye bağlı inflamatuvar fibrotik reaksiyon olduğu düşünüldü. Herhangi bir antibiyotik tedavisi verilmeyen ve diğer antiparkinsoniyen ilaçları devam eden hasta KBG tedavisi kesilerek aylık akciğer grafileri ile birlikte klinik takibe alındı. Klinik yakınmaları 4. haftada azalarak 6 aylık izlem sonucunda kayboldu. Sedimentasyon 40 mm/saate indi, CRP 5mg/dl altına düştü ve hematokrit % 37'ye yükseldi. Akciğer grafilerinde pleural effüzyonda azalma gözlemlendi (Şekil-3).

TARTIŞMA

Parkinson hastalığının (PH) tedavisinde L-dopa kullanımına bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesi amacıyla son yıllarda giderek artan sıklıkta dopamin agonistleri (DA) kullanılmaktadır. DA'ları ropinirol, pramipeksol gibi non-ergo türevleriyle, bromokriptin, pergolid, lisürid ve kabergolin gibi ergo türevlerinden oluşmaktadır.

Metiserjid, ergotamin, pergolid, lisürid ve bromokriptin gibi sentetik dopamin agonistleri migren, Parkinson hastalığı, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi veya akromegali gibi durumlarda kullanılmaktadır (1). Ergo türevlerinin nadiren seröz hücre hasarı yaparak pleuro-pulmoner hastalıklara yol açabildiği bilinmektedirler. Bu ilaçların yan etki olarak mediastinal ve retroperitoneal fibroze sebep olabileceği bilinmektedir.

Bu yan etkilerin patofizyolojisinde çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunların daha önceden doza bağımlı olduğu bildirilmekle birlikte, düşük doz bromokriptin kullanımıyla ilgili bildiriler de mevcuttur. Gelişen bu yan etkilerin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel bir mekanizma, bu ilaçların çoğunun serotonin reseptör afinitesinin de olması nedeniyle değişmiş serotonerjik reseptör fonksiyonuyla ilişkili olabileceğidir. Bu ilaçların fibrotik

potansiyellerinin ana hedefinin mezotelyal hücreler olduğu görülmektedir (2).

Kabergolin, uzun etkili ve yüksek selektif dopamin agonist aktivitesine sahip bir ergo alkaloididir. Bromokriptinden yedi kat daha fazla D2 reseptör subtıp aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir(3). Avrupa'da 1985'ten beri kullanımda olup, ülkemizde 2003 yılından beri reçete edilebilmektedir.

Bu ilacın kullanımı sonucunda gelişen fibrotik reaksiyon olgularının sayısı son yıllarda artış göstermektedir (4). Kabergolin'in inflamatuvar reaksiyonları stimüle ettiği ve fibrozisin uzun süreli ilaç kullanımına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Fibrotik reaksiyonun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ergo türevlerinin, non-ergo agonistlere ve klinik kullanımı çok daha sık olmasına rağmen levodopaya göre daha fazla yan etkilere yol açmasının bu ilaçların tetrasiklik kimyasal yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir (5).

Fibrotik reaksiyonların enfeksiyöz etiolojiden ziyade immünolojik olduğunu gösteren bulgular şunlardır:

- 1- Yavaş non-spesifik klinik başlangıç
- 2- Lezyonların bilateral geniş yayılımı
- 3- Makrolidler de dahil antibiyotik tedavisine yanıtın olmaması
- 4- İlimli sedimantasyon yüksekliği
- 5- Nötrofillerden ziyade lenfositlerden zengin alveolit tipinde akciğer lezyonları
- 6- Enfeksiyona yönelik hiçbir serolojik kanıtın bulunamaması
- 7- Aktif intrinsek sistemik immünolojik hastalık veya "air-borne" alveolit gibi ekstrinsek hastalığa ait kanıtın olmaması

Ergo türevlerine bağlı gelişen semptomatik pleuro-pulmoner reaksiyonların insidansı %2-5 olarak bildirilmekteyken, KBG için bu oran %0,9'dur (6,7). Pleural hasar içinde effüzyon ve viseral ve parietal

plevral kalınlaşmalar bulunmaktadır. Literatür incelendiğinde ergolara bağlı plöral etkilenmenin pnömonitisten çok daha yaygın olduğu görülmektedir (8). Ülkemizde KBG kullanımının başlaması ile birlikte bu ilaçlara bağlı fibrotik reaksiyonlar açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz. İyatrojenik plevro-pulmoner hastalıkların ilaç kesiminden sonra düzeldiği bildirilmektedir (9). İlacın kesilmesinden sonra klinik seyir genellikle en azından lezyonların kısmen geriye dönüşü şeklinde olmaktadır. Bir miktar fibrozis kalıcı olabilmektedir. Ancak literatürde bir olguda progresyonun ilaç kesilmesine rağmen devam ettiği görülmüş ve dopamin agonistinin uzun etkili olması ile açıklanmıştır (10).

Kabergoline bağlı olarak gelişen fibrotik reaksiyonların prognozunu etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemekle birlikte tedavide yüksek doz kortikosteroidler kullanılmaktadır (11).

Son yıllarda PH'nin tedavisinde L-dopa kullanımına bağlı motor komplikasyonlardan kaçınmak için DA'ların kullanımı artmaktadır. Özellikle kabergolin gibi ergo türevi dopamin agonistlerinin hastaların L-dopaya olan gereksinimini geciktirerek faydaları olmakla birlikte çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ergo türevi DA kullanan Parkinson hastalarında nefes darlığı, öksürük, halsizlik gibi şikayetler olduğunda ilacın bu tablodan sorumlu olabileceğinin akılda tutulması gerekmektedir.

Bir ergo türevi ile tedaviye başlamadan önce, sedimantasyon, üre, elektrolitler, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri gibi temel incelemelerin yapılması önerilmektedir (11). Fibrotik bozukluklar sinsi başlayabileceği için düzenli takip yapılmalıdır. Ergo türevi alan hastalarda özellikle dikkatli davranılmalı ve inflamatuvar belirleyicilerde artış durumunda fibrotik reaksiyon gelişmiş olabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Daha dikkatli takiple fibrotik reaksiyon gelişen hastaların

büyük çoğunluğunun tespit edilebileceğine inanmaktayız

Sonuç olarak, antibiyotik tedavisi verilmeden sadece KBG tedavisinin kesilmesi ile plörezisi düzelen bu olgu nedeniyle, ergo türevi dopamin agonistleriyle tedavileri planlanan hastaların fibrotik reaksiyonlar açısından yakın takibinin gerekliliğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Townsend M, Maclver DH. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary fibrosis secondary to cabergoline treatment for Parkinson's disease. *Heart*, 2004; 90:47.
2. Le Witt PA, Calne DB. Pleuropulmonary changes during longterm bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet*, 1981;1:44-45.
3. Colao A, Lombardi G, Annunziato I. Cabergoline. *Expert Opin Pharmacother*, 2000; 1:555-5574.
4. Gupta SH, Promnitz AD. Pleural effusion and thickening due to cabergoline use in a patient with Parkinson's disease. *Eur J Intern Med*, 2005;16(2):129-131
5. Bhatt MH, Keenan SP, Fleetham JA, Calne DB. Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy. *Ann Neurol*, 1991; 30: 613-616.
6. Brunt ERP, Boeree MJ. Low dose bromocriptine induced pleural effusion and pleuropulmonary fibrosis. *New Trends in Clin Neuropharmacol*, 1993;7:121.
7. McElvany NG, Wilcox PG, Churg A, Fleetham JA. Pleuropulmonary disease during bromocriptine treatment of Parkinson's disease. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 2231-2236.
8. Foucher P, Biour M, Blayac JP, et al. Drugs that may injury the respiratory system. *Eur Resp J*, 1997; 10: 265-279
9. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J*, 1996; 9:1013-1019.

10. Frans E, Dom R, Demedts M. Pulmonary changes during treatment of Parkinson's disease with a long acting ergot derivative, cabergoline. *Eur Respir J*, 1992;5:263-265.
11. Frank W, Moritz R, Becke B, Pauli R. Low dose cabergoline induced interstitial pneumonitis. *Eur Resp J*, 1999; 14: 968-970.