

Een geval van therapieresistente manie

Lithium en hyperparathyreoïdie

E.C.A. COLLUMBIEN

SAMENVATTING In dit artikel wordt de behandeling van een patiënte met een ernstige therapieresistente manische psychose besproken. Er werd gedacht aan hyperparathyreoïdie als een mogelijke oorzaak van de therapieresistentie. Bij raadpleging van Medline bleek er een aanzienlijk literatuurbestand beschikbaar over het voorkomen van hyperparathyreoïdie bij chronisch gebruik van lithium. Deze onderzoeksgegevens alsmede de diagnostiek en therapeutische maatregelen van deze met lithium geassocieerde hyperparathyreoïdie worden in dit artikel besproken.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 11, 851-855]

TREFWOORDEN hyperparathyreoïdie, lithium, therapieresistentie

De invloed van lithium op een aantal organen zoals de nier, de schildklier, het hart en de spieren is bekend. Ook neurotoxische effecten zijn vaak beschreven. Minder bekend is het effect van lithium op de bijnierschors. Dit hebben wij ervaren bij de behandeling van een patiënte met een zeer ernstige therapieresistente manische psychose. Bij raadpleging van Medline bleek er een aanzienlijk literatuurbestand beschikbaar over het ontstaan van hyperparathyreoïdie (HPT) ten gevolge van chronisch lithiumgebruik. We geven hiervan een overzicht en bespreken vervolgens de diagnostiek en de therapeutische maatregelen.

GEVALSBESPREKING

Een veertigjarige vrouw werd overgenomen door de psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ), nadat ze op de intensive-care-afdeling terecht was gekomen met een subcoma-teus beeld, koorts, hypnatriëmie en een epileptisch insult. Daarvoor was ze reeds een maand (in een separeerkamer) opgenomen in het psychiatrisch ziekenhuis met een ernstige manische psy-

chose, die niet reageerde op het farmacotherapeutisch beleid. Dit bestond uit valproïnezuur (1500 mg per dag), na enkele weken vervangen door lithium (1200 mg per dag); antipsychotica (zuclopenthixol(acetaat) 100 mg, haloperidol (decanoaat) 150 mg elke 2 weken, risperidon 4 mg per dag, levomepromazine 100 mg per dag), benzodiazepinen (oxazepam 200 mg per dag, clorazepinezuur (di-K-zout) 100 mg per dag en flurazepam 30 mg per dag). Dit beleid werd bemoeilijkt doordat patiënte vaak medicatie weigerde en veelvuldig noodmedicatie kreeg toegediend. Ze at nauwelijks en in de week voor overname dronk ze nog zeer weinig, wat, gezien de eerder aanwezige polyurie en polydipsie ten gevolge van het lithiumgebruik, tot snelle dehydratie leidde. Het verzoek van de behandelend psychiater was de behandeling in het kader van een rechterlijke machtiging op de PAAZ voort te zetten en elektroconvulsie-therapie (ECT) te overwegen.

Psychiatrische voorgeschiedenis Patiënte decompenseerde voor de eerste maal in 1979 op twintigjarige leeftijd met een psychotisch beeld

en met suïcidaal en agressief gedrag. Ze werd minstens achtmaal opgenomen, hetzij met ernstig agressief en ontremd gedrag, hetzij omwille van ernstige suïcidepogingen. Eenmaal stak zij zichzelf in brand en eenmaal deed ze een strangulatiepoging. In 1985 werd voor het eerst aan een bipolaire stoornis gedacht naar aanleiding van de stemmingsschommelingen en sinds 1987 verblijft patiënte in de sector 'klinisch beschut wonen' van het psychiatrisch ziekenhuis, waar ze een vrij geïsoleerd bestaan leidt. Bij de voorlopig laatste opname in 1991 werd ze ingesteld op lithium, waarna ze stabiliseerde. In 1999 dringt ze aan op het staken van het lithium in verband met dermatologische bijwerkingen. Ze wil liever carbamazepine, omdat een kennis dit met goed resultaat gebruikt. Ze verdraagt de carbamazepine echter niet en kort daarna volgt een ernstige decompensatie met manisch psychotisch en agressief gedrag, dat tot opname leidt begin juli 1999.

BELOOP OP DE PAAZ

Nadat op de intensive-care-afdeling de somatische ontregeling is bestreden door correctie van de vochtbalans en door het tijdelijk stoppen van de medicatie, wordt patiënte opnieuw ingesteld op lithium (1200 mg per dag, vanaf begin september 1400 mg per dag), valproïnezuur (1000 mg per dag), haloperidol (40 mg per dag) en clorazepinezuur (di- κ -zout) (40 mg per dag). Ondanks adequate bloedconcentraties (lithium tussen 0,7 en 1,0 mmol/l; valproïnezuur tussen 50 en 75 mg/l) en een prikkelarm separeerprogramma, treedt er geen enkele verbetering op. Het beeld is erg wisselend in intensiteit, met een stemming gaande van euforie tot dysforie, vijandigheid en agressief verzet, tot provocerend gedrag en fysieke agressie in de contacten met de omgeving. Er bestaat een uitgesproken seksuele preoccupatie met seksuele ontremming en een zwangerschapswaan. Verder is het denken sterk verhoogd associatief en is er sprake van woordenvloed en periodes van luidruchtig zingen of schelden. Patiënte is ook wisselend erg angstig en achterdochtig.

Na een maand wordt ECT overwogen, maar de uitvoering ervan stuit op problemen, omdat patiënte buiten de separeerkamer hoegenaamd niet te hanteren is. Tijdens het intercollegiaal overleg merkt een collega op dat ze wel eens van een resistent manisch beeld had gehoord dat het gevolg was van hyperparathyreoïdie en dat met het corrigeren daarvan snel verbeterde. We zetten verder onderzoek in en er wordt een verhoogde serumcalciumconcentratie gevonden van 2,82 mmol/l (normaal tussen 2,25 en 2,75) en de parathormoonconcentratie (PTH) is verhoogd tot 11,2 pmol/l (normaal tussen 1,0 en 6,5). Het fosfaatgehalte en de schildklierwaarden zijn ongestoord. De geconsulteerde internist vindt eerdere calciumbepalingen van mei en juli terug van respectievelijk 2,81 en 2,96 mmol/l.

Een echogram van de hals toont een fors multinodulair struma met uitbreiding naar retrosternaal, waardoor de bijschildklieren niet goed te onderzoeken zijn. Op basis van deze gegevens wordt de diagnose hyperparathyreoïdie gesteld.

KLINISCHE VERSCHIJNSELEN VAN HYPERPARATHYREOÏDIE

Meer dan de helft van de patiënten met HPT blijft asymptomatisch. Hypercalciëmie kan klachten zoals moeheid, toegenomen dorst, polyurie, diffuse hoofdpijn, eetlustverlies, braken en obstipatie veroorzaken. Calciumwaarden boven de 3,2 mmol/l kunnen leiden tot nierstenen, nierkolieken, nierinsufficiëntie, en ostitis fibrosa cystica, met botpijn, fracturen of vervorming van de botten. Neuromusculaire aantasting kan leiden tot een myopathisch syndroom met zwakte in de proximale spieren, hypotonie en bewegingsbeperking.

De ziekte wordt veroorzaakt door een of meerdere benigne adenomen in de bijschildklieren of door een diffuse hyperplasie. De diagnose wordt gesteld door het vinden van een verhoogde serumcalciumconcentratie. Een verhoging van het parathormoon en een verlaging van het serumfosfaat zijn niet obligaat.

LITERATUUR

Hoogduin & Mulder (1982) beschreven een casus van manische psychose als enige klinische manifestatie van hyperparathyreoïdie. Lishman (1998) beschrijft HPT als een belangrijke oorzaak van psychiatrische morbiditeit. Hij vond vooral depressieve beelden met een uitgesproken anergie. Daarnaast worden delirante beelden genoemd, één geval van paranoïde psychose en één geval van manie. De psychiatrische symptomen verdwijnen met het behandelen van de HPT of reageren weer beter op de ingestelde behandeling. Hij vermeldt geen met lithium geassocieerde HPT.

Raadpleging van Medline op de zoekwoorden *bipolar disorder* en *hyperparathyroidism* leverde 27 referenties op, waaruit vrij duidelijk de associatie tussen 'lithium' en 'hyperparathyroidism' naar voren kwam. Op deze zoekwoorden volgden 71 referenties. Garfinkel, Ezrin en Stancer publiceerden reeds in 1973 over de associatie tussen hypothyreoïdie, hyperparathyreoïdie en lithium. Tot 1998 werden in de literatuur bijna 40 gevallen beschreven van hyperparathyreoïdie tijdens lithiumgebruik.

Lithium leidt op lange termijn bij 20% van de patiënten tot verhoging van de calciumconcentratie (Linder e.a. 1993). Christensson (1976) rapporteerde over het manifest worden van een latente primaire HPT door lithium. Bij patiënten met een vroeg beginnende HPT kan lithium eerder een luxerende dan een causale rol spelen, bij een laat beginnende HPT lijkt het effect van lithium op de bij schildklier vooral te resulteren in hyperplasie. Voor het ontstaan van adenomen (70% van de gerapporteerde gevallen) bestaat nog geen goede verklaring.

Verder valt nog op dat bij ongeveer de helft van de patiënten ook sprake is van een multinoedulair struma met of zonder hypothyreoïdie.

Bendz e.a. (1996) onderzochten in een epidemiologisch cross-sectioneel onderzoek de incidentie en prevalentie van hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie in een groep van 215 patiën-

ten met chronisch lithiumgebruik. Inclusie criterium was lithiumgebruik gedurende minimaal vijftien jaar. Honderdtweënvijftig patiënten (66%) voltooiden het onderzoek. De puntprevalentie van persisterende hypercalciëmie bedroeg 3,6% en bij 2,7% werd de hyperparathyreoïdie bevestigd na chirurgisch ingrijpen. Bij negentien jaar lithiumgebruik bedroeg de incidentie van hypercalciëmie 6,3% en was deze significant verhoogd bij vrouwen. In een volgend deel van dit onderzoek werden uit de eerste groep dertien patiënten geselecteerd met een relatief laag terugvalrisico, bij wie vervolgens het lithium werd afgebouwd. Bij deze groep bleek niet alleen een hogere calciumconcentratie voor te komen dan bij de gerandomiseerde controlegroep, maar ook veranderden deze waarden niet in de lithiumvrije periode van achtereenhalf week.

Deze bevindingen spreken het gestelde door Fauci e.a. (1998) tegen dat de hypercalciëmie verdwijnt na het stoppen van lithium. Deze auteurs stellen dat hypercalciëmie bij 10% van de lithiumgebruikers voorkomt, maar ze maken geen onderscheid op basis van de duur van het gebruik.

Brochier e.a. (1994) bespreken in een overzichtsartikel een aantal biochemische en pathogenetische aspecten. Vaak bestaat er een hypothyreoïdie, soms een lage serumfosfaatconcentratie en een verhoogde chlorideconcentratie. Hyperparathyreoïdie geassocieerd met lithium kan ongewone metabole verschijnselen opleveren: lage calciumexcretie in de urine, afwezigheid van nierstenen, normale excretie van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) in de urine. Dit kan verklaard worden door een remming van de gevoeligheid van adenylcyclase voor parathormoon in de nier ten gevolge van lithium. In-vitro-onderzoeken wijzen uit dat lithium een krachtige remmer is van verschillende hormoongevoelige adenylcyclasesystemen. In-vitro-onderzoeken tonen ook aan dat lithium de drempelwaarde voor de remming van parathormoon door calcium kan wijzigen en de secretie van

parathormoon rechtstreeks stimuleert. De gegevens in vivo van Shen & Sherrard (1982) en van Seely e.a. (1989) lijken compatibel met deze twee mechanismen, en deze veranderingen kunnen leiden tot hyperplasie van de bijschildklieren.

BEHANDELING

Bij een persisterende hypercalciëmie en duidelijke HPT is parathyreoïdectomie vereist. Alleen als de hypercalciëmie mild is zonder complicaties en de psychiatrische klachten goed onder controle blijven, kan chirurgisch ingrijpen achterwege blijven. Brochier e.a. (1994) stellen dat een oorzakelijk verband tussen het lithiumgebruik en het ontstaan van HPT kan leiden tot een verminderde effectiviteit van de preventie met lithium.

In 1999 publiceerden Abdullah e.a. een retrospectief onderzoek van elf patiënten met een bipolaire stoornis die een parathyreoïdectomie ondergingen omwille van een met lithium geassocieerde HPT. Het ging om negen vrouwen en twee mannen met leeftijden tussen de 46 en 84 jaar; de duur van het lithiumgebruik varieerde van twee tot dertig jaar. Bij zes patiënten werd een adenoom gevonden en bij vijf een hyperplasie van verscheidene bijschildklieren. De aangedaste bijschildklieren werden verwijderd en macroscopisch en door middel van vriescoupe onderzocht. Histologisch werd de diagnose van adenoom of hyperplasie bevestigd. Het gemiddelde gewicht per bijschildklier bedroeg 0,74 g (meer dan 0,040 g wijst op hyperplasie). Alle patiënten gingen weer lithium gebruiken na de operatie. Een van hen had een recidief van HPT drie jaar later en een ander had een verhoogde PTH-concentratie naast een normale calciumconcentratie één jaar na de ingreep.

CASUS (VERVOLG)

Bij patiënte werd eind september een chirurgische halsexploratie verricht waarbij drie bijschildklieren werden verwijderd en de vierde

gedeeltelijk. De drie volledige klieren waren duidelijk hyperplastisch met een gewicht van respectievelijk 0,1519 g, 0,1500 g en 0,0903 g. Er werden geen adenomen gevonden.

Na de ingreep zakten de serumcalciumconcentraties geleidelijk tot onder de normaalwaarde tot 1,96 mmol/l. Deze hypocalciëmie werd gesubstitueerd met 0,25 microgram alfacalcidol (vitamine D₃) per dag, waarmee de waarden normaliseerden. Het PTH normaliseerde op 1,7 pmol/l.

De psychische toestand van patiënte verbeterde postoperatief, maar van het verdwijnen van de psychotische verschijnselen of van een echte stabilisering was nog geen sprake. Ze kon wel uit het separeerprogramma ontslagen worden. De haloperidol werd afgebouwd en vervangen door clozapine. Patiënte werd eind november teruggeplaatst naar het psychiatrisch ziekenhuis met als medicatie lithium (1400 mg per dag), valproïnezuur (1000 mg per dag), clozapine (500 mg per dag) en alfa-calcidol (0,25 µg per dag). Van ECT-behandeling werd afgezien, omdat hiervoor valproïnezuur en lithium afgebouwd moesten worden en in geval van een terugval ten gevolge daarvan kon patiënte opnieuw zo onhanteerbaar worden, dat de praktische uitvoering binnen het operatiecomplex onmogelijk zou blijken. We vernamen inmiddels dat patiënte verder hersteld is en terug kon naar haar eigen woonruimte.

CONCLUSIE

Het postoperatieve beloop heeft de vraag of de therapieresistentie in deze casus te wijten was aan de hyperparathyreoïdie, niet ondubbelzinnig kunnen bevestigen. Er trad wel klinische verbetering op, maar geen snel en volledig herstel, wat wel het geval was in de casus geciteerd door een collega. Toch kunnen we voorzichtig stellen dat langzaam herstel is ingezet na de operatieve ingreep en na het instellen op clozapine, en dat het toestandsbeeld niet langer therapieresistent is gebleven.

Ofschoon met lithium geassocieerde hyper-

parathyreoïdie zeldzamer is dan de door lithium geïnduceerde hypothyreoïdie, is het toch van belang om met deze aandoening rekening te houden. Het is wellicht aan te bevelen om de calcium- en de PTH-waarden te controleren voor het starten met lithium, om een reeds bestaande latente HPT aan het licht te brengen. Bij chronisch lithiumgebruik is het raadzaam om de calciumwaarden te volgen. Bij een afnemende respons op lithium en bij therapieresistente beelden moet een onderliggende HPT uitgesloten worden. De behandeling bestaat uit het chirurgisch verwijderen van de aangedane klieren en het bestrijden van een mogelijk optredende hypocalciëmie postoperatief. De lithiumtherapie kan meestal gecontinueerd worden, maar recidieven na verloop van tijd zijn niet uitgesloten.

LITERATUUR

- Abdullah, H., Bliss, R., Guinea, A.I., e.a. (1999). Pathology and outcome of surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *British Journal of Surgery*, 86, 91-93.
- Bendz, H., Sjödin, L., Toss, G., e.a. (1996). Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – A cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *Journal of Internal Medicine*, 240, 357-365.
- Brochier, T., Adnet-Kessous, J., Barillot, M., e.a. (1994). Hyperparathyroidism with lithium. *Encephale*, 20, 339-349.
- Christensson, T.A.T. (1976). Lithium, hypercalcaemia and hyperparathyroidism. *Lancet*, ii, 144.

SUMMARY

A clinical case of treatment-resistant manic psychosis. Lithium and hyperparathyroidism – E.C.A. Collumbien –

In this paper the management of a woman with a severe treatment-resistant manic psychosis is described. Hyperparathyroidism as a possible cause for the resistance to treatment was considered. A search in Medline yielded a substantial amount of references on the occurrence of hyperparathyroidism in chronic lithium users. These findings and the diagnosis and the treatment of this lithium-associated hyperparathyroidism are discussed.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 11, 851-855]

KEYWORDS hyperparathyroidism, lithium, treatment-resistance

- Fauci, A.S., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., e.a. (1998). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill.
- Garfinkel, P.E., Ezrin, C., & Stancer, H.C. (1973). Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet*, ii, 331-332.
- Hoogduin, C.A.L., & Mulder, A.H. (1982). Manische psychose als enige klinische manifestatie van hyperparathyreoïdie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 126, 2011-2014.
- Linder, J., Levin, K., Säaf, J., e.a. (1993). Influence of lithium treatment on calcium and magnesium in plasma and erythrocytes. *Lithium*, 4, 115-123.
- Lishman, W.A. (1998). *Organic Psychiatry*. Oxford: Blackwell Science.
- Seely, E.W., Moore, T.J., LeBoff, M.S., e.a. (1989). A single dose of lithium carbonate acutely elevates intact parathyroid hormone levels in humans. *Acta Endocrinol.* 121, 174-176.
- Shen, F., & Sherrard, D.J. (1982). Lithium-induced hyperparathyroidism: An alteration of the 'set-point'. *Annals of Internal Medicine*, 96, 63-65.

AUTEUR

E.C.A. COLLUMBIEN is psychiater en B-opleider in het TweeSteden ziekenhuis te Tilburg.

Correspondentieadres: mevrouw drs. E.C.A. Collumbien, TweeSteden ziekenhuis, Postbus 90107, 5000 LA Tilburg.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-4-2000.