

# Intracraniële hypertensie bij lithiumgebruik: gevalsbeschrijving en systematisch literatuuronderzoek

P. CALLENS, P. SIENAERT, K. DEMYTTENAERE, J. DE FRUYT

**ACHTERGROND** Wij beschrijven een patiënt met idiopathische intracraniële hypertensie (IIH) tijdens lithiumgebruik. Deze bijwerking van lithium werd in 1978 voor het eerst beschreven. Nieuwe casussen werden sindsdien sporadisch gepubliceerd.

**DOEL** Een overzicht krijgen van de samenhang van lithiumgebruik en IIH.

**METHODE** We voerden een systematisch literatuuronderzoek uit naar het gebruik van lithium en IIH.

**RESULTATEN** Zestien casussen werden gevonden. Het klinische beeld van de casussen was zoals klassiek beschreven bij IIH. Het ziekteverloop toonde grote variatie. In vele casussen was de aard van de samenhang (toevallig of causaal) onduidelijk. Sterke argumenten voor een causale samenhang werden slechts in twee casussen gevonden.

**CONCLUSIE** IIH bij lithiumgebruik is een zeer zeldzame aandoening. In de meeste casussen is het onduidelijk of er een toevallige of een causale samenhang is. Wanneer de diagnose IIH gesteld wordt bij een patiënt die met lithium behandeld is en er geen andere, meer plausibele oorzaken gevonden worden, is het aan te raden om de lithiumbehandeling te staken. Opnieuw opstarten van lithium – indien nodig – lijkt een optie: bijvoorbeeld bij patiënten met een duidelijk effect van lithium in eerdere onderhoudsbehandeling, een onduidelijke causale relatie tussen lithiumgebruik en IIH, en een duidelijke verslechtering van het ziekteverloop na stopzetting van lithium.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)5, 453-462]

**TREFWOORDEN** idiopathische intracraniële hypertensie, lithium, papiloedeem, pseudotumor cerebri

Idiopathische intracraniële hypertensie (IIH), ook pseudotumor cerebri genoemd, is een aandoening waarbij de intracraniële druk (ICD) verhoogd is zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak (Friedman & Jacobson 2002; 2004; Matthews e.a. 2003; Randhawa & Van Stavern 2008). IIH is een uitsluitingsdiagnose. Klinische tekenen en symptomen mogen alleen wijzen op verhoogde ICD of papiloedeem. Verhoogde ICD moet bevestigd worden door lumbale punctie in zijdelingse decubitus houding. De

samenstelling van het cerebrospinaal vocht (CSV) moet normaal zijn. Er mogen geen tekenen zijn van ventriculomegalie, massa, structureel of vasculair letsel op MRI of CT met contraststof.

IIH komt jaarlijks ongeveer bij 1 per 100.000 personen voor. Een typische patiënt is een zwaarlijvige, maar voor het overige gezonde vrouw in de vruchtbare leeftijd. De meest voorkomende klacht is hoofdpijn: fluctuerend of aanhoudend, gewoonlijk erger bij het ontwaken en gaan liggen, soms

vergezeld van foto- of fonofobie. Andere symptomen kunnen zijn: voorbijgaande monoculaire en binoculaire visuele obscuraties, horizontale binoculaire diplopie (verlamming van de zesde craniale zenuw) en pulserende tinnitus. Minder frequent zijn nek-, rug- en schouderpijn en radiculare pijn.

Een eerste onderzoek toont meestal een aantasting van de N. opticus: verminderde visuscherpte, verminderd kleurenzicht, defect van het gezichtsveld of gestoorde afferente pupilreflex. De symptomen en tekenen zijn meestal aanhoudend, maar met wisselende intensiteit. Onderzoek van de gedilateerde fundus toont zwelling van de oogzenuwkop door verhoogde ICD (papiloedeem), gewoonlijk bilateraal, zelden unilateraal. Papiloedeem kan tot visusverlies leiden wanneer dit onbehandeld blijft.

Wanneer klinische tekenen en symptomen van verhoogde ICD aanwezig zijn, is de eerste stap in de diagnostiek het uitsluiten van neurologische oorzaken door MRI van de hersenen. Wanneer deze MRI normaal blijkt, is de tweede stap een lumbale punctie om de diagnose van verhoogde ICP te bevestigen en CSV te verkrijgen voor verder onderzoek (infectie, inflammatie, tumorcellen). CSV-druk  $\geq 250$  mmH<sub>2</sub>O bevestigt de diagnose,  $\leq 200$  mmH<sub>2</sub>O is normaal, 201-249 mmH<sub>2</sub>O is niet-diagnostisch. Verschillende aandoeningen kunnen ICD verhogen en zo IIH nabootsen: medische aandoeningen (bijv. ziekte van Addison, hypoparathyreoïdie, chronisch obstructief longlijden, rechterhartfalen met pulmonaire hypertensie, ziekte van Lyme), medicatie (bijv. tetracycline, vitamine A, lithium), blokkade van de veneuze afvloeï (bijv. cerebrale sinus- en V.-jugularistrombose). Deze aandoeningen moeten uitgesloten worden. Indien aanwezig, kan een diagnose van secundaire intracranieële hypertensie (SIH) gesteld worden.

Behandeling van IIH bestaat meestal uit aangepast dieet, medicatie (bijvoorbeeld acetazolamide, andere diuretica), hoofdpijnbeleid met conventionele hoofdpijnprofylaxis en chirurgie. Behandeling van secundaire intracranieële hypertensie gebeurt door de aanpak van de onderliggende oorzaken.

In de literatuur worden de termen 'pseudotumor cerebri' (PTC), 'idiopathische' en 'secundaire intracranieële hypertensie' vaak door elkaar gebruikt en ze kunnen naargelang de auteur een andere lading dekken. De term PTC legt de nadruk op de afwezigheid van een hersentumor, IIH op de afwezigheid van hydrocefalie en op de normale samenstelling van het CSV en de term SIH op de aanwezigheid van mogelijke verklaringen. Bij SIH is de causale samenhang vaak zo onduidelijk, dat men deze toch als IIH zal benoemen: idiopathisch betekent dan zowel de afwezigheid of onduidelijkheid van mogelijke verklaringen. Om spraakverwarring te vermijden, gebruiken wij in dit artikel de term 'idiopathische intracranieële hypertensie' (IIH).

In dit overzichtsartikel beschrijven we de ziektegeschiedenis van een patiënt met IIH tijdens lithiumgebruik. Deze gevalsbeschrijving vullen we aan met een systematisch literatuuroverzicht. Een eerste casus werd gepubliceerd door Lobo e.a. in 1978. Sindsdien werden sporadisch nieuwe casussen gerapporteerd. De klinische relevantie van deze samenhang (causaal of toevallig) en mogelijke behandelopties worden besproken.

#### GEVALSBESCHRIJVING

Bij patiënte A, een 45-jarige vrouw, werd op 39-jarige leeftijd (2006) de diagnose bipolaire II-stoornis gesteld. Het ziekteverloop werd vooral gekenmerkt door hoogfrequente depressieve episodes. Initiële behandeling met o.a. antidepressiva en lamotrigine was onvoldoende doeltreffend. Lithiumcarbonaat werd toegevoegd aan de behandeling met lamotrigine (200 mg) en venlafaxine (150 mg). De maximumdosis lithium was 600 mg/dag; de bloedspiegels schommelden rond 0,6 mEq/l. Gedurende een jaar deden zich geen nieuwe affectieve episodes voor: een duidelijk contrast met het voorafgaande ziekteverloop. De behandeling met venlafaxine werd succesvol afgebouwd.

Ongeveer een jaar na het opstarten van de behandeling met lithium consulteerde patiënte

een oftalmoloog wegens verminderde visus en een pericentraal gezichtsvelddefect van het rechter oog; deze bestonden sinds vier dagen. De belangrijkste bevindingen waren een duidelijk defect in het superotemporale kwadrant rechts bij gezichtsveldonderzoek en papiloedeem rechts bij fundoscopisch onderzoek (bevestigd bij fluoroangiografie). Een nieuwe evaluatie na een week was ongewijzigd. Patiënte rapporteerde tevens lichte hoofd- en nekpijn. In overleg met de neuroloog werden verdere onderzoeken verricht: MRI van de hersenen, routinebloedonderzoek, lumbale punctie en analyse van de cerebrospinale vloeistof (CSF). Bijkomende onderzoeken werden verricht om auto-immune en infectieziekten uit te sluiten. Geen bijzonderheden werden hierbij aangetoond. De lumbale punctie was licht traumatisch en toonde een normale openingsdruk (180 mmHg). Patiënte woog 69 kg en mat 168 cm (BMI = 24,47).

De diagnose lithiumgeïnduceerde intracraniale hypertensie werd gesteld op basis van symptomen en tekenen (visusstoornissen, lichte hoofdpijn en nekpijn), unilateraal papiloedeem en uitsluiting van andere oorzaken. De bevindingen werden met patiënte besproken en de behandeling met lithium werd stopgezet. Oftalmologisch onderzoek na 2 weken toonde enige verbetering van het gezichtsveld. Nog 7 weken later was het papiloedeem bijna volledig verdwenen. Vijf maanden na stopzetten van lithium werd geen papiloedeem meer aangetoond, maar het gezichtsvelddefect bleef onveranderd.

Een maand na stopzetten van lithium deed zich een hypomane episode voor. Depressieve symptomen werden frequenter en ernstiger; een nieuwe depressieve episode werd gediagnosticeerd 4 maanden na stopzetting. Behandeling met lithium werd opnieuw gestart. Ondanks het opstarten van lithium, werd patiënte kortdurend opgenomen wegens een ernstig depressieve episode met psychotische kenmerken. Risperidon werd aan de behandeling met lamotrigine (200 mg) en lithiumcarbonaat (800 mg) toegevoegd; depressieve symptomen verbeterden binnen de eerste week. Nadien was er opnieuw een gunstig

ziekteverloop. Patiënte kreeg geen nieuwe visuele stoornissen. Een oftalmologisch controleonderzoek toonde geen afwijkingen. Gedurende het verdere beloop, een jaar sinds het opnieuw opstarten van lithium, deden zich geen nieuwe problemen voor, noch ernstige psychiatrische noch oftalmologische.

## SYSTEMATISCH LITERATUUROVERZICHT

### Gevonden artikelen

Hoewel tekstboeken IHH kort beschrijven als een neurologische bijwerking van lithium (Pogarell e.a. 2006), bestaat er geen recent literatuuroverzicht over dit onderwerp.

Wij verrichtten daarom een Medline-onderzoek, gebruik makend van Mesh-terminen: (lithium OR lithium carbonate) AND (intracranial hypertension OR papilledema). Deze zoekopdracht werd beperkt tot 'Major topic headings only'. Literatuurlijsten van de gevonden artikelen werden verder handmatig onderzocht. De initiële Medline-zoekactie leverde 15 artikelen op, in 14 hiervan bespraken lithium en IHH (Alvarez-Cermeno e.a. 1989; Ames e.a. 1994; D'Anglejan e.a. 1989; Dommissie 1991; Fujii e.a. 2007; Hexom & Barthel 2004; Jicha & Suarez 2003; Kelly e.a. 2009; Levine & Puchalski 1990; Lobo e.a. 1978; Moral e.a. 1989; Pesando e.a. 1980; Saul e.a. 1985; Shader 1992). Vier andere artikelen werden gevonden na handmatig doorzoeken van de referenties (Bailey e.a. 1984; Fraunfelder e.a. 1992; Jonnalagadda e.a. 2005; Mackirdy & Abass 2002).

De volledige tekst van al deze artikelen werd gelezen; 14 artikelen betroffen originele gevalbeschrijvingen (Alvarez-Cermeno e.a. 1989; Ames e.a. 1994; D'Anglejan e.a. 1989; Fujii e.a. 2007; Hexom & Barthel 2004; Jicha & Suarez 2003; Jonnalagadda e.a. 2005; Kelly e.a. 2009; Levine & Puchalski 1990; Lobo e.a. 1978; Mackirdy & Abass 2002; Moral e.a. 1989; Pesando e.a. 1980; Saul e.a. 1985). Een casus werd tweemaal gerapporteerd, zowel in een Engelstalig als in een Spaanstalig tijdschrift (Alvarez-Cermeno e.a. 1989; Moral e.a. 1989); we hebben alleen de

Engelstalige beschrijving gebruikt voor verdere bespreking.

### Kenmerken

In tabel 1 geven we een samenvatting van de gevalsbeschrijvingen, met klinische kenmerken en technische onderzoeken. In de meeste casussen betrof de diagnose een bipolaire stoornis. In alle casussen werden verdere onderzoeken uitgevoerd om ventriculomegalie en intracranieële structurele of vasculaire letsels uit te sluiten. De beeldvorming varieerde in de verschillende casussen, zoals angiografie, hersenscintigrafie, pneumo-encefalografie, CT en MRI; geen afwijkingen werden gevonden. In op twee na alle casussen (B & P) werd de CSV onderzocht en normaal bevonden. Informatie over standaardbloedonderzoeken was beperkt: indien deze vermeld werden, gaven ze geen afwijkingen aan. Informatie over medicatiegebruik (andere dan lithium) was beperkt. In enkele artikelen werd ter uitsluiting vermeld dat er geen geschiedenis was van gebruik van vitamine A, corticosteroiden, orale contraceptiva en antibiotica (C, D, E, F, G, H & J).

### Beloop

De genomen maatregelen en het daaropvolgend ziekteverloop waren zeer uiteenlopend. In negen casussen werd het lithiumgebruik meteen en definitief gestopt na de diagnose van IHH (C, D, H, L, M, N, O, P & Q). In twee casussen werd de behandeling met lithium aanvankelijk voortgezet en pas gestopt nadat andere interventies faalden (B, J). In twee casussen werd lithium eerst afgebouwd en dan gestopt (G, K). In twee casussen werd het gebruik van lithium onderbroken en dan opnieuw opgestart (E, eigen casus). In twee casussen werd lithium gestopt, opnieuw opgestart en uiteindelijk stopgezet (A & F). Andere behandelopties waren het toedienen van acetazolamide (D, K, L, M, N, O & Q), retrobulbaire dexamethasoninjectionen (B), behandeling met furosemide (M), glycerol (A), adrenocorticotroop hormoon (B), orale steroï-

den (A & B), stopzetten van minocycline (O), cardiothoracale chirurgie (M), lumbale puncties of het plaatsen van een drain (J, K, N, O & Q) of een shunt (H & J) of maatregelen gericht op gewichtsverlies (J & K). Al deze ingrepen werden in verschillende combinaties en volgordes uitgevoerd.

Patronen van herstel waren moeilijk samen te vatten wegens onduidelijke en/of heterogene beschrijvingen/definities. In de meeste casussen verdween of verminderde IHH binnen de eerste maanden na het stopzetten van lithium en gerelateerde interventies; uitersten waren: 3 dagen tot 5 maanden. In één casus trad geen verbetering op over een periode van 2 jaar, tot een shunt werd geplaatst (H). In een andere casus ontwikkelde zich een herstel-terugvalpatroon tot een gewichtsreducerend programma succesvol werd opgestart (J). In een derde casus (M) werd een beperkt herstel vastgesteld over een periode van 8 maanden tot een cardiothoracale chirurgische ingreep werd uitgevoerd. In een vierde casus (E) werd lithium (na een korte onderbreking) voortgezet en persisteerde IHH over een periode van een jaar.

Het verdere verloop van de psychiatrische stoornis na stopzetting van de behandeling met lithium werd beschreven in negen (A, B, E, F, G, H, J, K & eigen casus) casussen. De kwaliteit van deze beschrijvingen was echter beperkt: moeilijk te interpreteren wegens gelimiteerde informatie over het voorgaande ziekteverloop.

### DISCUSSIE

De samenhang van lithium en IHH werd beschreven in 15 artikelen: 17 gevalsbeschrijvingen, inclusief onze casus. In een eerdere review rapporteerden Fraunfelder e.a. (1992) over 29 casussen. Hiervan werden 21 casussen echter zeer beperkt beschreven (en bleven ongepubliceerd), waardoor er onduidelijkheid is over de al dan niet causale relatie tussen IHH en lithiumgebruik. Daarom werden deze niet in ons systematisch literatuuronderzoek opgenomen. Een gepubliceerde gevalsbeschrijving (Bailey e.a. 1984), opgenomen door Fraunfelder e.a. (1992), werd uitgesloten in

TABEL 1 Casuïstiek van pseudotumor cerebri bij lithiumgebruik: klinische kenmerken					
Casus; 1ste auteur	Geslacht, leeftijd; in j	Gewicht	Behandeling (dosis/concentratie, duur*)	Tekenen/symptomen	Technische onderzoeken
Casus A; Lobo (1978)	V, 29	NA	Lithiumcarbonaat 0,7-1,2 mEq/l 7-9 maanden	Troebel zicht, specifieke visuele klachten Normale gezichtsscherpte	Fundoscopie: bilateraal papiloedeem
Casus B; Pesando (1980)	V, 31	NA	Lithiumcarbonaat 0,3-1,15 mEq/l 3,5 jaar	Troebel zicht, transiënte scotomen, fotofobie, occipitale hoofdpijn Visus: 0,6 (rechts), 0,9 (links)	Fundoscopie: bilateraal papiloedeem Gezichtsveld: vergrote blinde vlekken
Casus C; Saul (1985)	V, 29	84 kg	Lithiumcarbonaat ≤ 0,8 mEq/l 2,5 jaar	Hoofdpijn, visuele obscuraties Normale gezichtsscherpte	Fundoscopie: bilateraal papiloedeem Gezichtsveld: vergrote blinde vlekken Lumbaalpunctie: 230 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus D; Saul (1985)	V, 31	'overgewicht'	Lithiumcarbonaat 1 jaar	Transiënte scotomen, hoofdpijn, somnolentie, moeite bij lezen Normale gezichtsscherpte	Fundoscopie: bilateraal papiloedeem Gezichtsveld: vergrote blinde vlekken Lumbaalpunctie: 310 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus E Saul e,a, (1985)	V, 52	88 kg BMI = 33,1 14 kg gewichtstoename/ laatste jaar	Lithiumcarbonaat 0,5 mEq/l 18-30 maanden + benzotropinemesylaat, chloorpromazine, loxapinesuccinaat, multivitamine	Troebel zicht Normale gezichtsscherpte	Fundoscopie: bilateraal papiloedeem Gezichtsveld: vergrote blinde vlekken Lumbaalpunctie: 280 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus F; Alvarez-Cermeno (1989)	V, 23	55 kg	Lithiumcarbonaat 0,7-1,2 mEq/l 7 maanden	Occipitale hoofdpijn, braken, troebel zicht met transiënte amaurosis Gezichtsscherpte: 0,2 (bilateraal)	Fundoscopie: bilateraal papiloedeem Gezichtsveld: vergrote blinde vlekken Lumbaalpunctie: 410 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus G; D'Anglejan (1989)	V, 34	75 kg BMI = 26,6	Lithiumcarbonaat 0,6 mEq/l 12 maanden + ethinylestradiol, norethisteron, thioridazine, meprobamaat, aceprometazine	Hoofdpijn, nausea, braken, tinnitus, scotomen	Fundoscopie: bilateraal papiloedeem (links > rechts) Gezichtsveld: vergrote blinde vlekken Lumbaalpunctie: 330 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus H; Levine (1990)	M, 38	NA	Lithiumcarbonaat 1,0 mEq/l 8 jaar	Blindheid linker oog, hoofdpijn links Bilaterale verticale nystagmus	Fundoscopie: linker papiloedeem Lumbaalpunctie: 240 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk

TABEL 1 Casuïstiek van pseudotumor cerebri bij lithiumgebruik: klinische kenmerken

Casus; 1ste auteur	Geslacht, leeftijd; in j	Gewicht toename/ laatste 6 maanden	Behandeling (dosis/concentratie, duur*)	Tekenen/symptomen	Technische onderzoeken
Casus J; Levine (1990)	V, 40	23 kg	Lithiumcarbonaat 0,9 mEq/l 6 maanden + desipramine, flufenazine	Temporale hoofdpijn rechts, nausea, braken, tinnitus rechts, troebel zicht, nekstijfheid, scotoom rechter oog Gezichtsscherpte: 20/40 (bilateraal) Bilaterale verticale nystagmus	Fundoscopie: rechter papiloedeem Lumbaalpunctie: 280 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus K; Ames (1994)	V, 39	'obees'	Lithiumcarbonaat 0,7-1,2 mEq/l 6 jaar + benzotropinemesylaar	Troebel zicht	Bilateraal papiloedeem** Lumbaalpunctie: 380 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus L; Mackirdy 2002	V, 17	NA	Lithiumcarbonaat 'Therapeutisch dosisbereik' 4 weken + clozapine, paroxetine	Hoofdpijn (occipitaal, cervicaal), dyspraxie, verminderde visus	Bilateraal papiloedeem Bilateraal vermindering perifeer gezichtsveld Lumbaalpunctie: 470 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus M; Jicha (2003)	V, 32	BMI = 28,9		Hoofdpijn, troebel zicht Gezichtsscherpte: 20/50 (bilateraal)	Bilateraal papiloedeem** Lumbaalpunctie: > 400 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus N; Hexom (2004)	V, 13	11,4 kg	Lithiumcarbonaat 0,5 mEq/l Recente dosisverhoging + quetiapine, venlafaxine, minocycline	Bitemporale hoofdpijn, nausea, braken, paresthesieën in armen/ handen, troebel zicht	Bilateraal papiloedeem Lumbaalpunctie: > 550 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus O; Jonnalagadda (2005)	V, 15	'obees'	Lithiumcarbonaat 0,5 mEq/l 9 maand + quetiapine, minocycline 150 mg (4 maanden)	Temporale hoofdpijn, pijn aan beide ogen, nekstijfheid, troebel zicht, paresthesieën in linker arm	Bilateraal papiloedeem Lumbaalpunctie: > 550 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk
Casus P; Fujii (2007)	M, 55	'mager'	Lithiumcarbonaat 8 jaar + valproïnezuur, nitrazepam, haloperidol, levopromazine, piperidine	Troebel zicht linker oog, hoofdpijn Ernstig gedaalde gezichtsscherpte, trage pupilreflexen	Bilateraal papiloedeem
Casus Q; Kelly (2009)	M, 11	'niet obees'	Lithiumcarbonaat 600 mg/dag 6 maanden	Frontale hoofdpijn, verminderde gezichtsscherpte, esotropie, nausea, braken, tinnitus Ernstig gedaalde gezichtsscherpte, linker pupildefect, bilaterale abductie defecten	Bilateraal papiloedeem Lumbaalpunctie: > 550 mmH <sub>2</sub> O openingsdruk

\* Duur = start van behandeling met Lithium tot eerste tekenen van pseudotumor cerebri.

\*\* Enkel 'papiloedeem' wordt vermeld in de tekst, bilateraal papiloedeem lijkt hierbij verondersteld.

V = vrouw, M = man.

NA = niet aangegeven.

ons literatuuroverzicht. Deze betrof een 31-jarige vrouw die vier jaar na het stopzetten van lithium (wegens nefrotoxiciteit) maligne hypertensie kreeg met papiloedeem. De overige 7 casussen in de review van Fraunfelder e.a. (1992) werden wel opgenomen in ons systematisch literatuuronderzoek.

Een totaal van 17 gevalsbeschrijvingen is een laag aantal gezien de hoge frequentie van lithiumgebruik sinds de jaren zestig. IIH bij lithiumgebruik lijkt dus een vrij zeldzame aandoening. Enig voorbehoud hierbij is uiteraard de onbekende ratio tussen het aantal gepubliceerde casussen en de eigenlijke prevalentie van IIH bij lithiumgebruik.

Klinische tekenen, symptomen en gezichtsveldstoornissen in de besproken casussen waren deze zoals klassiek beschreven werden bij IIH. Papiloedeem was meestal bilateraal (82% van de gevallen). Openingsdruk bij lumbale punctie werd beschreven in 14 gevallen:  $\leq 200$  mmH<sub>2</sub>O in onze casus (licht traumatische punctie), 201 tot 249 mmH<sub>2</sub>O (2 casussen) en  $\geq 250$  mmH<sub>2</sub>O (11 casussen).

De gemiddelde leeftijd was 32 jaar (uitersten: 11-55). Veertien van de patiënten (82%) waren vrouwen. In zeven gevallen (41%) werd overgewicht/obesitas als mogelijk bijdragende factor gesuggereerd. In drie casussen was er geen sprake van overgewicht/obesitas. In zeven casussen was er geen informatie over gewicht aanwezig.

De duur van de blootstelling aan lithium verschilde aanzienlijk. De gemiddelde duur (15 casussen) bedroeg 28,9 maanden (mediaan: 12 maanden; uitersten: 1-96). In twee gevallen werd de duur niet vermeld.

In drie casussen waren andere mogelijke oorzaken aanwezig: gebruik van minocycline, cardiaal septumdefect.

De genomen maatregelen en het daaropvolgend ziekteverloop waren zeer uiteenlopend. In de meeste casussen blijft de vraag, of de beschreven samenhang van lithiumgebruik en IIH causaal of toevallig was, onbeantwoord. Sterke argumenten voor een toevallige relatie (bijv. lithiumgebruik

toevallig samenvallend met idiopathische of secundaire intracranieële hypertensie) worden gevonden in enkele casussen, bijv. aanwezigheid van een andere aannemelijkere verklaring zoals cardiaal defect (M) of overgewicht (J), geen definitieve verbetering na het stopzetten van lithium (H), geen terugkeer van papiloedeem na opnieuw opstarten van lithium (eigen casus). Sterke argumenten voor een causale relatie worden gevonden in twee casussen (B & F). In casus B persisteerde IIH ondanks langdurige behandeling met orale corticoiden en tijdelijke retrobulbaire injecties met dexamethason. Na het stopzetten van de steroïdentherapie, opnieuw zonder effect, werd ook de lithiumtherapie onderbroken. Vier maanden later was er remissie van IIH. Casus F betrof een quasi-experimentele aanpak van lithiumstopzetting, heropstarten en stopzetting: met respectievelijk remissie, terugval en remissie van IIH.

In de verschillende beschrijvingen werden er biologische hypothesen over een causale relatie aangevoerd. Deze zijn enkel speculatief: storing van de kalium-natriumpomp, verhoogd ADH in het CSF leidend tot natriumretentie, indirecte effecten via hypothyreoïdie en gewichtstoename, lithium-geïnduceerde glucoseopname leidend tot oedeem.

## CONCLUSIE


Wij beschreven een patiënt met IIH bij lithiumgebruik. Naast onze eigen casus werd deze samenhang beschreven in 14 eerder gepubliceerde rapporten (over 16 casussen). Dit betreft een laag aantal. In een groot aantal van deze casussen blijft de aard van de samenhang onduidelijk: causaal of louter toevallig. Sommige auteurs roepen op tot een routinematig en periodiek fundoscopisch onderzoek bij patiënten die lithium krijgen toegediend. Rekening houdend met de lage frequentie en de onduidelijke relatie van deze samenhang, kan hiervoor in de literatuur onvoldoende evidence worden gevonden.

IIH moet men als mogelijke diagnose overwegen bij patiënten die met lithium behandeld

worden en die zich melden met klachten zoals hoofdpijn, visuele obscuraties, horizontale binoculaire diplopie of pulserende tinnitus. Verdere diagnostiek houdt in: gezichtsveldonderzoek, fundoscopia, MRI, lumbale punctie (openingsdruk, onderzoek van het CSF) en exclusie van andere aandoeningen (medische aandoeningen, medicatie, verstopte veneuze drainage). Deze onderzoeken kan men het beste uitvoeren in nauwe samenwerking met een neuroloog en oftalmoloog.

Wanneer de diagnose van IIH bevestigd wordt en geen andere oorzaken gevonden worden, raden wij aan de lithiumbehandeling stop te zetten. Indien mogelijk dient dit geleidelijk aan te gebeuren. Plotse onderbreking van een stabiele onderhoudsbehandeling kan immers leiden tot een snelle terugval (Baldessarini e.a. 2006). Alternatieve behandelingen moeten in overweging worden genomen en opgestart. Opnieuw opstarten van lithium lijkt een optie, bijvoorbeeld bij patiënten bij wie lithium duidelijk doeltreffend was in voorgaande onderhoudsbehandeling, onduidelijke causale relatie tussen lithiumgebruik en IIH, en de beschreven duidelijke verslechtering van het ziekteverloop na stopzetting van lithium. Gezien de lage prevalentie van gerapporteerde casussen en de onduidelijke causale relatie in vele casussen, lijkt ook voortzetting van de lithiumbehandeling een optie: bijvoorbeeld bij patiënten die goed reageren op lithium (en niet op alternatieven) in voorgaande onderhoudsbehandeling en hoog risico op terugval.

Welke beslissing men ook neemt, de behandeling moet worden uitgevoerd in nauwe samenwerking met een neuroloog, oftalmoloog en psychiater, elk verantwoordelijk voor hun eigen vakgebied.

 M. D'Hooghe, Afdeling Neurologie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, en B. Lafaut, Afdeling Oogziekten, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, leverden de neurologische en oftalmologische klinische gegevens van de beschreven patiënt.

## LITERATUUR

- Alvarez-Cermeno JC, Fernandez JM, O'Neill A, Moral L, Saiz-Ruiz J. Lithium-induced headache. *Headache* 1989; 29: 246-7.
- Ames D, Wirshing WC, Cokely HT, Lo LL. The natural course of pseudotumor cerebri in lithium-treated patients. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 286-7.
- Bailey RR, Swainson CP, Lynn KL, Walker RJ. Malignant hypertension in a woman with previous chronic lithium nephrotoxicity. *Nephron* 1984; 38: 276.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Faedda GL e.a. Latency, discontinuation and re-use of lithium treatment. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B, editors. *Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide*. Abingdon: Informa UK; 2006. p. 465-81.
- D'Anglejan CJ, Schaison M, Berche M, Goujon C, Caroli F, Bousser MG. Deux complications neuro-ophthalmologiques rares d'un traitement au long cours par les sels de lithium. *Encephale* 1989; 15: 415-7.
- Dommissie J. Pseudotumor cerebri associated with lithium therapy in two patients. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 239.
- Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Jefferson JW. The effects of lithium on the human visual system. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol* 1992; 11: 97-169.
- Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; 59: 1492-5.
- Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2004; 24: 138-45.
- Fujii S, Oku H, Takahashi R, Kanbara Y, Sugawara J, Ikeda T. Optic nerve dysfunction secondary to long-term use of lithium carbonate. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51: 79-81.
- Hexom B, Barthel RP. Lithium and pseudotumor cerebri. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 247-8.
- Jicha GA, Suarez GA. Pseudotumor cerebri reversed by cardiac septal defect repair. *Neurology* 2003; 60: 2016-7.
- Jonnalagadda J, Saito E, Kafantaris V. Lithium, minocycline, and pseudotumor cerebri. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 209.
- Kelly SJ, O'Donnell T, Fleming JC, Einhaus S. Pseudotumor cerebri associated with lithium use in an 11-year-old boy. *J AAPOS* 2009; 13: 204-6.
- Levine SH, Puchalski C. Pseudotumor cerebri associated with lithium therapy in two patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 251-3.
- Lobo A, Pilek E, Stokes PE. Papilledema following therapeutic dosages of lithium carbonate. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 526-9.



- Mackirdy C, Abass H. Lithium induced raised intracranial pressure. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 426.
- Mathews MK, Sergott RC, Savino PJ. Pseudotumor cerebri. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 364-70.
- Moral IL, O'Neill of Tyrone, varez Cermeno JC, Fernandez JM, Saiz RJ. [Benign cranial hypertension secondary to treatment with lithium]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1989; 17: 251-3.
- Pesando P, Nuzzi G, Maraini G. Bilateral papilloedema in long term therapy with lithium carbonate. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980; 13: 235-9.
- Pogarell O, Folkerts M, Hegerl U. Adverse neurological and neurotoxic effects of lithium therapy. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B, red. *Lithium in neuropsychiatry. The comprehensive guide*. Abingdon: Informa UK; 2006. p. 271-82.
- Randhawa S, Van Stavern GP. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 445-53.
- Saul RF, Hamburger HA, Selhorst JB. Pseudotumor cerebri secondary to lithium carbonate. *JAMA* 1985; 253: 2869-70.
- Shader RI. Does lithium both cause and treat pseudobulbar affect? *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 360.

## AUTEURS

PIETERJAN CALLENS, psychiater, Afdeling Psychiatrie, Algemeen Ziekenhuis O.L.V. van Lourdes, Waregem.

PASCAL SIENAERT, psychiater-psychotherapeut, Universitair Psychiatrisch Centrum – Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg.

KOEN DEMYTTENAERE, psychiater, gewoon hoogleraar en diensthoofd Psychiatrie, Universitair Psychiatrisch Centrum – Katholieke Universiteit Leuven, campus Leuven.

JÜRGEN DE FRUYT, psychiater-psychotherapeut, Universitair Psychiatrisch Centrum – Katholieke Universiteit Leuven, campus Leuven, en Afdeling Psychiatrie en Psychosomatiek, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Brugge.

Correspondentieadres: Jürgen De Fruyt, Afdeling Psychiatrie en Psychosomatiek, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, Ruddershove 10, 8000 Brugge, België.

E-mail: jurgendefruyt@skynet.be

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 31-8-2011.

## SUMMARY

Is there a causal link between idiopathic intracranial hypertension and the use of lithium? A case-study and a review of the literature – P. Callens, P. Sienaert, K. Demyttenaere, J. De Fruyt –

**BACKGROUND** The first case-study of idiopathic intracranial hypertension (IIH) linked to the use of lithium appeared in 1978. Since then several new case-studies have been published sporadically. A recurrent problem for therapists seems to be whether to continue or discontinue treatment with lithium.

**AIM** To review the literature on the alleged link between IIH and the use of lithium.

**METHOD** We performed a systematic review of published papers relating to the use of lithium in the treatment of IIH.

**RESULTS** We found 16 cases. The typical clinical picture of IIH was present in most of the cases. There was a large variation in the course of the illness. In many cases the nature of the link (coincidental or causal) remained unclear. Strong arguments in favour of a causal link were found in only two cases.

**CONCLUSIONS** IIH linked to the use of lithium is a very rare condition. In most cases it is not clear whether the link is coincidental or causal. If a patient being treated with lithium is definitely diagnosed with IIH and no other more plausible cause is found, then it is advisable to discontinue treatment with lithium. However, the therapist should feel free to re-start treatment with lithium in certain circumstances, for instance if patients have clearly benefited from lithium in previous maintenance treatment, if there is an unclear association between lithium and the onset and course of pseudotumour cerebri (PTC), or if the patient's condition has clearly deteriorated after lithium treatment has been discontinued.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)5, 453-462]

**KEY WORDS** benign intercranial hypertension, lithium, papilloedema, pseudotumour cerebri