

# Lityum kullanımına bağlı gelişen akneiform ilaç erüpsiyonu

## *Lithium-induced acneiform eruptions*

Koray Soytürk, Çiçek Hocaoğlu

Gönderilme tarihi:20.08.2020

Kabul tarihi:04.12.2020

### Öz

Lityum, ilk kez 1949 yılında Avusturyalı psikiyatr John Cade tarafından manik hastalar üzerinde denenmiştir. Birçok klinik çalışmada da etkisi kabul gören lityum, 1970 yılında FDA onayını almıştır. Lityum duygudurum düzenlemek adına kullanılan ilaçların başında gelmesine karşın dar bir terapötik aralığa sahiptir. Lityumun dermatolojik problemleri de içine alan birçok advers etkiye neden olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda lityum kullanan hastalarda dermatolojik yan etkilerin başında akne vulgaris bulunmaktadır. Bu yan etki tedavi edilmediği takdirde emosyonel ve fiziksel bozukluklara neden olarak sosyal izolasyon, iş bulma güçlüğü, depresyon ve intihar girişimine yol açabilmektedir. Çalışmamızda lityum tedavi dozu artırıldıktan sonra ortaya çıkan akne vulgaris olgusunu, nadir görülmesi ve tedavi yönünden önemli olması nedeniyle sunmayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Lityum, akne, yan etki.

Soytürk K, Hocaoğlu Ç. Lityum kullanımına bağlı gelişen akneiform ilaç erüpsiyonu. Pam Tıp Derg 2021;14:500-504.

### Abstract

Lithium was first tested on manic patients by the Austrian psychiatrist John Cade in 1949. Lithium, the effect of which is accepted in many clinical studies, was approved by the FDA in 1970. Although lithium is most valuable drug used to regulate mood, it has a narrow therapeutic range. Lithium has been reported to cause many adverse effects, including dermatological problems. Acne vulgaris is one of the dermatological side effects in patients using lithium. If this side effect is not treated, it can cause emotional and physical disorders, leading to social isolation, difficulty in finding employment, depression and suicide attempt. In our study, we aimed to present the case of acne vulgaris, which occurs after increasing the lithium treatment dose, because it is rare and important in terms of treatment.

**Key words:** Lithium, acne, side effect.

Soyturk K, Hocaoglu C. Lithium-induced acneiform eruptions. Pam Med J 2021;14:500-504.

### Giriş

Lityum, tedavi edici dozlarda kullanıldığında fazla yan etkisi olmayan bir ilaçtır. En sık görülen ve hafif geçen yan etkileri arasında bulantı, fazla su içme ve idrara çıkma, iştah artması ve kilo alma sayılabilir. Lityumun böbrekler, tiroid fonksiyonları üzerine olan istenmeyen etkileri bilinmekle birlikte, dermatolojik yan etkileri çok fazla tanınmamakta veya göz ardı edilmektedir [1]. Akne, psöriasis benzeri lezyonlar, vajinal ve mukozal ülserasyon, hidradenitis suppurativa, likenoid stomatit, eritamatöz makulopapüler raş, saç dökülmesi, harita dil, siğillerde artış gibi lityum kullanımına bağlı ortaya çıkan dermatolojik yan etkiler mevcuttur. Lityuma bağlı dermatolojik yan etkilerin insidansı %3 ile

%45 olarak bildirilmektedir [1, 2]. En sık görülen dermatolojik yan etkilerin başında akne ve psöriasis gelmektedir [1].

Akne vulgaris papül, püstül, komedon ya da nodüller gibi farklı lezyonlarla seyreden skar bırakabilen, sık görülen bir sebace bez hastalığıdır. Sebace bez aktivasyon artışı ile birlikte ergenlik sonrası ve özellikle de erkeklerde daha sık görülür. Etyolojisi ise multifaktöriyeldir [3]. Kortikosteroidler, anabolik hormonlar, lityum, tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, antikonvülzanlar, antipsikotikler ve daha birçok ilaç akne oluşumuna neden olabilir [4].

Lityum kullanımı ile ilişkili akne oluşumunun etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte,

Koray Soytürk, Arş. Gör. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, e-posta: koraysoyturk16@gmail.com (0000-0001-7008-6928) (Sorumlu Yazar)

Çiçek Hocaoğlu, Prof. Dr. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye, e-posta: cicekh@gmail.com (0000-0001-6613-4317)

lityumun dolaşımdaki nötrofil kemotaksisini arttırdığı, lizozomal enzim salınımını uyardığı ve foliküler hiperkeratoza neden olduğu ileri sürülmüştür [1, 2]. Lambert ve ark. [5] ise yaptıkları çalışmada kesin patofizyolojik mekanizmanın anlaşılmadığını ancak hücre içi ve dışı katyonların yer değişiklikleri ve siklik adenozin monofosfat aracılı mekanizmalardaki eksikliğin buna neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca güncel çalışmalar akne vulgaris etiopatogenezinde toll benzeri reseptörler ve antimikrobiyal peptidlerin de rol oynadığını göstermektedir [6]. Lityuma bağlı aknenin - tipik klinik görünümü komedon veya kistlerin varlığı olmadan, gövde, yüz ve ekstremitelerde monomorfik, papülopüstüler erüpsiyonlar şeklindedir. Lityuma bağlı ortaya çıkan akne geleneksel tedavi uygulamalarına dirençli olabilir. Ancak, ilaç kesilmesi ya da doz azaltılması ile gerileyebilir [7, 8]. Akne hastanın işlevselliğini etkileyen bir hastalıktır. Aknenin şiddeti ile anksiyete ve depresyon şiddeti arasında korelasyon bulunmaktadır. Akne aynı zamanda kötü benlik imajı ile de ilişkilidir [8]. Tedavi edilmediği zaman özellikle genç bireylerde emosyonel ve fiziksel bozukluklara neden olarak sosyal izolasyon, iş bulma güçlüğü, depresyon ve intihar girişimine yol açabilmektedir [6]. Bu çalışmada yaklaşık 10 yıldır bipolar bozukluk tanısı ile takipli, son altı yıldır düzenli lityum tedavisi alan ve lityum kullanımına bağlı akne gelişen kadın hasta literatür bulguları eşliğinde sunulmuştur.

### Olgu sunumu

Bayan H., 27 yaşında, lise mezunu, bekar, ailesiyle birlikte yaşıyor. Çok konuşma, aşırı hareketlilik, uykusuzluk, sinirlilik yakınmaları ile yakını tarafından ayaktan tedavi birimimize getirilen hasta aynı gün içinde servisimize kabul edildi. İlk yakınmaları 17 yaşında konuşma miktarında artma, aşırı neşelilik hali, yerinde duramama, uzun süre dikkatini bir konuya odaklayamama, derslerini takip edememe şeklinde başlayan hastanın özellikle ilkbahar ve yaz aylarında hastalık dönemlerinin (manik dönem) olduğu ve 2011-2020 yılları arasında bipolar bozukluk tanısı ile altı kez yatarak tedavi gördüğü öğrenildi. Uzun süredir tarafımızca takipli olan hastanın yaklaşık altı yıldır lityum 600-1200 mg/gün ve ketiapin 400-800 mg/gün tedavisini kullandığı saptanmıştır.

Bir ağabeyinde şizofreni, ablası ve iki kuzeninde de bipolar bozukluk öyküsü olduğu bilinen hastanın bilinen ek hastalığı yoktur.

Vital Bulgular: Normal, Beden Kitle İndeksi:31,8, Nörolojik muayene ve diğer sistem muayeneleri doğal muayene sınırları içerisinde, elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme olağan sınırlarda, hormon tahlilleri hemogram ve biyokimyasal değerler normal olarak değerlendirildi.

**Ruhsal durum muayenesi:** Yaşında görünümde, giyimi renkli ve gün içi sık kıyafet değiştiriyordu. Özbakımı yerindeydi. Göz teması kuruyor ve görüşmeye istekliydi. Konuşma hızı ve miktarı artmıştı. Sorulan sorulara doğal cevaplar verebilse de devamında artmış çağrışımları nedeniyle konuşmasını sonlandıramıyordu. Affekt öforik, duygudurumu yükselmişti. Gerçeği değerlendirme yetisi ve soyut düşünce yetisi bozulmuştu. Algılamada herhangi illüzyon ve halüsinasyon izlenmedi. Çağrışımları hızlanmış, fikir uçuşmaları mevcuttu. Düşünce miktarı artmış, düşünce süreci ve çağrışımları düzensizdi. Düşünce içeriğinde lise öğrenimini tamamlamak, ilgilendiği spor türü olan tekvandoda ileri seviyelere geçebilmekle ilgili düşünceler mevcuttu. Dışa vuran davranışları artmış olarak gözlemlendi.

Hastanın Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS):19, Young Mani Derecelendirme Ölçeği:26, Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği:26, Negatif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği:5 puan olarak değerlendirildi.

Psikiyatrik değerlendirme sonrası Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5)'e göre bipolar bozukluk manik dönem tanısıyla hastaya lityum 900 mg/gün, ketiapin 900 mg/gün, haloperidol 10 mg/gün, biperiden 2 mg/gün tedavisi düzenlendi. Lityum serum düzeyi 0,48 mEq/l olarak ölçülen hastanın lityum tedavisi 1200 mg/gün olarak yeniden düzenlendi. Lityum dozu artırıldıktan beş gün sonra yüzünde -özellikle parotis ile uyumlu alanda olmak üzere- bacaklarda ve sırtta akneiform ve püstüler lezyonlar izlenen hasta dermatolojiye konsülte edildi ve lityuma bağlı akne olarak değerlendirildi (Resim 1). Topikal izotretinoin tedavisi düzenlenen ve öncesinde herhangi bir akne ya da dermatolojik hastalık öyküsü bulunmayan hastanın yaklaşık bir hafta

içinde lezyonlarında gerileme izlendi (Resim 2). Hastadan ve yakınından izin alınıp tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında karşılaştırma amaçlı plak bölgeleri fotoğraflanarak kayıt altına alındı. Çalışma yazımı öncesi de hastadan ve yakınından gerekli onam alındı.



**Resim 1.** Lityuma bağlı gelişen acne vulgaris görünümü, tedavi öncesi



**Resim 2.** Lityuma bağlı gelişen acne vulgaris görünümü, tedavi sonrası

## Tartışma

Olgu sunumumuzda lityuma bağlı akne lezyonlarının lityum kullanımının altıncı yılında ve lityum dozunun hızlı artırılması sonrası ortaya çıkması olguyu ilginç kılan özelliklerdir. Çalışmamızda lityuma bağlı dermatolojik yan etkilerin hekimlerin gözünden kaçabildiği, uzun süreli kullanım sırasında da ortaya çıkabileceği ve hastaların tedavi uyumlarını bozabileceği konusunda klinisyenlerin dikkatinin çekilmesi amaçlanmıştır.

İlk olarak Kusumi 1971'de iki hastada lityum sonrası gelişen akneiform döküntüleri bildirmiştir. Her iki vakada da lityum kesildiğinde aknelerin kaybolduğunu kaydetmiştir. Kusumi'nin raporu diğer araştırmacılar tarafından sürdürülmüş ve 17 akne veya akneiform lezyon raporlanmıştır. Beş vakada lityum sonrası lezyonların ilk kez geliştiği, iki vakada daha önce olan lezyonların şiddetini artırdığı izlenmiştir. Kalan 10 vakada ise yazar bu ayrımı yapamamıştır [9].

Yeung ve Chan'in [10] yaptığı çalışmada lityum kullanan hastalar ve diğer psikotrop ilaçları kullanan hastalardaki dermatolojik yan etkiler kıyaslanmış ve başta akne ve psöryazis olmak üzere deri reaksiyonlarının lityum kullanan grupta %45 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Chan ve ark. [2], 51 lityum ve 57 başka psikotrop kullanan hasta üzerinde lityum ve diğer psikotrop ilaçların dermatolojik yan etkilerini kıyaslamış ve lityum ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla ikincil deri reaksiyonu geliştiği ve erkek hastalarda kadınlara göre daha fazla izlendiği gösterilmiştir. Kanzaki'nin [11] yayınladığı olguda ise 26 yaş kadın hastaya psikoz tanısı ile başlanan lityum tedavisi sonrası yüzünde, göğsünde ve sırtında akneiform lezyonlar bildirmiştir. Olgumuzda da benzer şekilde yüz, sırt ve bacaklarda ortaya çıkan akneler dikkat çekmekteydi.

Vacaflor ve ark. [12] yayınladıkları makalede 53 yaşındaki hastada yaygın makülopapüller döküntü geliştiğini belirtmişlerdir. Birden fazla ilaç kullanımı sonucu geliştiği için kaynağını kesin olarak bulabilmek adına kullandığı lityum, klorpromazin, perfenazin ilaçlarının tümünü kesip lezyonların 48 saat sonucunda iyileştiğini gözlemlemişlerdir. Ancak lityum tedavisi yeniden başladıktan 60 dakika sonra lezyonlar yeniden ortaya çıkmıştır.

Lityum içeren ilaçların ağız yoluyla alınması deride yan etkilere neden olabilir ancak ciddi yan etkiler nadirdir. Akneiform dermatozlar en sık tarif edilmiştir. Lityum bağlı dermatolojik yan etkilerin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüze kadar olan çalışmalarda bu tür dermatolojik yan etkilerin lityumun iyon taşıma sistemi üzerindeki etkisi, prostaglandin sentezinin engellenmesi, dolaşımdaki nötrofil seviyelerini yükseltmesi ve lökositlerden lizozomal salınımı desteklemesi ile oluştuğu üzerinde durulmuştur [11-13]. Özellikle akneiform erüpsiyon, folikülit ve püstüler psoriasis gibi dermatolojik yan etkilerin epidermisteki nötrofilik infiltrasyonun patolojik bulguları ile ilişkilendirilmiştir [10]. Muhtemelen serum lityum seviyesi dermatoz geliştirmede belirleyici rol oynamaktadır. Ancak, bu konu çalışmalarda yeterince araştırılmamıştır. Lityum entoksikasyonu ile dermatolojik yan etkiler arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Dermatolojik yan etkiler doza bağlı gibi görünse de, erüpsiyonların çoğu serum lityum düzeylerinin tedavi edici aralığında (0,5-1,5 mEq/L) ortaya çıktığı için bunların varlığı sistemik toksisiteye işaret etmemektedir [10]. Bununla birlikte, lityum toksisitesini dışlamak için serum lityum seviyelerini kontrol etmek yine de faydalı olacaktır. Çalışmamızda sunulan olgunun serum lityum seviyesi akut mani dönemi için önerilen 0,8-1,2 mEq/L aralığındadır. Akne oluşumu genellikle lityum başladıktan birkaç hafta sonra başlar [1]. Çalışmamızda yer alan olgunun uzun süredir lityum kullanımının olmasına rağmen, akne gelişiminin tedavinin geç döneminde hızlı doz artışı sonrası ortaya çıkması dikkat çekicidir. Öncesinde hastanın kendisinde ya da ailesinde ciddi akne öyküsünün bulunması lityuma bağlı akne gelişimi ile risk faktörü olarak bildirilmiştir [11]. Bizim olgumuzda ise öncesinde kendisinde ya da ailesinde ciddi akne öyküsü mevcut değildi.

Lityuma bağlı aknenin tedavi ilkeleri; hafif durumlar için lokal ve sistemik tedavi ile lityum dozunun azaltılmasını, tedaviye dirençli ağır koşullar için ise; lityum tedavisinin kesilmesini içerir [10]. Lityumun, serum seviyesinin terapötik aralığın alt sınırında olacak şekilde daha düşük bir dozda yeniden denenmesi ya da lityum yerine farklı bir duygudurum dengeleyici ilaç ile tedaviye devam edilmesi de başka bir seçenek olabilir [13, 14]. Lityuma bağlı gelişen aknenin tedavisinde sürekli olarak etkili olduğu gösterilmemesine

rağmen, akneden kaynaklanan kozmetik defekti ve hastanın sıkıntısını azaltmak için izotreonin tedavisi kullanılabilir [10]. Ancak izotreoninin kendisi kullanım esnasında depresif belirtilere hatta intihar düşüncelerine sebep olabileceğinden hastanın ilaç kullanımı döneminde dikkatli izlenmesi gerekmektedir. Çeşitli çalışmalarda izotretinoinin kullanımı esnasında depresif bozukluk oranı %1 ile %11 arasında gösterilmektedir [15]. Yine de aknenin kendisi depresif belirtilere, düşük özgüvene, intihar riskine, sebebiyet verebileceğinden aknenin tedavisi önemlidir. Olgumuzun akne tedavisi için bir hafta süre ile topikal izotretinoin kullanımı tercih edilmiştir. Lityum ile etkileşim, ardından nefrotoksisite ve lityum seviyelerinin toksik aralığa yükselmesi nedeniyle tetrasiklinden kaçınılmalıdır [10]. Döküntü spesifik dermatolojik tedavilere kalıcı olarak zayıf bir yanıt gösteriyorsa, lityumun dozunun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir. Olgumuzun kullanmakta olduğu lityum dozu azaltılmamıştır, akne topikal olarak tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak; kötü benlik imajı, emosyonel bozukluklar, iş bulma güçlüğü ve sosyal izolasyona neden olabilen aknenin, hali hazırda duygudurumu labil olan hastalarda ilacın bırakılması, depresyon ve hatta intihara neden olabileceği bilinmelidir. Bu nedenle tedavi ekibi lityum kullanan hastalarda olası her türlü yan etkiye karşı dikkatli olması gerektiği gibi, gelişebilecek akne ve diğer dermatolojik problemler ve neticeleri konusunda da duyarlı olmalıdırlar.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Scarfi F, Arunachalam M. Lithium acne. CMAJ 2013;185:1525. <https://doi.org/10.1503/cmaj.130009>
2. Chan HHL, Wing Y, Su R, Van Krevel CV, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. J Affect Disord 2000;57:107-113. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(99\)00064-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(99)00064-6).
3. Zaenglein AI, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. (7th ed). New York: McGraw Hill. 2008:690-703.

4. Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. *J Drugs Dermatol* 2010;9:627-636.
5. Lambert D, Beer F, Gisselman R, Bouilly D, Chapuis JL. Manifestations cutanées des thérapeutiques par le lithium [Cutaneous lesions due to lithium therapy (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol* 1982;109:19-24.
6. Özlü E, Baykan A, Ertaş R. Akne vulgaris etyopatogenezine genel bakış. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg* 2018;8:44-51.
7. Oztas P, Aksakal AB, Oztas MO, Onder M. Severe acne with lithium. *Ann Pharmacother* 2001;35:961-962. <https://doi.org/10.1345/aph.10323>
8. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-850. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1998.02511.x>
9. Sarantidis D, Waters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1983;143:42-50. <https://doi.org/10.1192/bjp.143.1.42>
10. Yeung CK, Chan HHL. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:3-8. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405010-00002>
11. Kanzaki T. Acneiform eruption induced by lithium carbonate. *J Dermatol* 1991;18:481-483. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1991.tb03119.x>
12. Vacaflor L, Lehmann HE, Ban TA. Side effects and teratogenicity of lithium carbonate treatment. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1970;10:387-389.
13. Albrecht G. Unerwünschte wirkungen von lithium an der haut [Undesirable skin reactions to lithium]. *Hautarzt* 1985;36:77-82.
14. Du Thanh A, Kluger N, Bensalleh H, Guillot B. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:233-245. <https://doi.org/10.2165/11588900-000000000-00000>
15. Borovaya A, Olisova O, Ruzicka T, Sárdy M. Does isotretinoin therapy of acne cure or cause depression? *Int J Dermatol* 2013;52:1040-1052. <https://doi.org/10.1111/ijd.12169>

tartışma bölümü K.S. tarafından yazılmış, Ç.H. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

**Hasta onamı:** Hastadan yazılı olarak hasta onamı alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

K.S. ve Ç.H. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. K.S. teoriyi geliştirmiş ve materyal metot bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirilmesini Ç.H. yapmıştır. Makalenin