

Mangan Kötüye Kullanımına Bağlı Parkinsonizm ve Distoni: Olgu Sunumu

Beyza Çitçi*, Figen Varlıbaş*, Kemal Tutkavul*, Recai Türkoğlu*, Hülya Tireli*

Amaç: Kronik mangan intoksikasyonuna bağlı ekstremitte tremoru, kas güçsüzlüğü, postür bozuklukları, konuşma bozukluğu ve salivasyon artışı şeklinde nörolojik semptomlar literatürde tanımlanmıştır.

Yöntem: Olgunun klinik bulguları, laboratuvar sonuçları, radyolojik incelemeleri ile bir arada değerlendirilmiş ve hasta 5 ay takip edilmiştir.

Bulgular: Parkinsonizm ve distoni tablosu, tedavi ile düzelmemiş, zaman içinde progresyon göstermiştir. Serum mangan düzeyi hafif yüksek bulunmuştur. Madde kullanımını bıraktıktan 2 yıl sonra yapılan kraniyal MRG ile FDG-PET normal bulunmuştur.

Tartışma: Distoni ve yürüme bozukluğunun kliniğe hakim olduğu bu vakada nörolojik bulguların madde kullanımının bırakılmasından sonra progresyon göstermesi, manganın geriye dönüşümsüz nörotoksik etkisi, mitokondriyal hasar ve enzimatik protein kodlanmasında genetik olarak değişiklik yapması ile açıklanabilir.

Sonuç: Parenteral, uyarıcı amaçlı "MnCl₂" uygulaması ile ilişkili parkinsonizm ve distoni tablosu literatürde nadir bildirilmiştir. Klinik, radyolojik ve tedaviye yanıtı ile atipik seyirli parkinsonizmde madde kullanım öyküsünün sorgulanması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: mangan, kötüye kullanım, parkinsonizm, distoni

Mangan Abuse Related Parkinsonism and Dystonia: Case report

Objective: Chronic mangan intoxication related tremor of extremities, weakness, postural abnormalities, articulation difficulties and hypersalivation etc. symptoms were reported in the literature.

Methods: Clinical picture of the presented case were appreciated in conjunction with laboratory results and imaging studies. The patient could be followed up for five months.

Results: Clinical picture of parkinsonism and dystonia, did not get better after therapy, on the contrary progressed during follow up. Serum level of mangan found to be slightly elevated. Cranial MRI and FDG-PET studies were normal two years after cessation of parenteral mangan use.

Discussion: Progressive course of the neurologic symptoms after cessation of parenteral mangan use could be explained with mangans irreversible neurotoxic effect, mitochondrial damage and its genetic changing effect of enzyme mediated protein coding.

Conclusions: Parenteral chronic use of "MnCl₂" related parkinsonism and dystonia is rare in the literature. It is concluded that in clinically, radiologically and in the meaning of response to the therapy atypical cases with parkinsonism, drug abuse must be kept in mind.

Key words: mangan, abuse, parkinsonizm, dystonia

* Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Nöroloji Kliniği, İstanbul.

Giriş

Mangan, süperoksit dismutaz ve glutamin sentetazın kofaktörü olarak serebral gelişimde önemli rolü olan bir elementtir.¹ Kronik mangan intoksikasyonuna bağlı parkinson benzeri klinik tablo, yaklaşık yüzelli yıldır bilinmektedir. 1937'de Couper tarafından beş maden işçisinde ekstremite tremoru, kas güçsüzlüğü, postür bozuklukları, konuşma bozukluğu ve salivasyon artışı şeklinde nörolojik semptomlar tanımlanmıştır.

Mangan intoksikasyonu, litaretürde maden işçilerinde (inhalasyon yolu ile), uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanan hastalarda ve kronik karaciğer hastalarında bildirilmektedir.^{1,2}

Klinik tablo, erken dönemde subjektif semptomlar (halsizlik, başağrısı, iştah kaybı, konsantrasyon bozukluğu...), davranışsal değişiklikler, daha sonra tabloya eklenen Parkinsonizm benzeri bulgular, distoni ve şiddetli yürüyüş bozuklukları ile karakterizedir.¹ Tipik yürüyüş bozukluğu "cock walk" olarak tanımlanan, gövdede ekstansiyon, kollarda fleksiyon postürü ve ayak parmakları üzerinde yürüme şeklinde tanımlanmıştır.¹

İdiopatik Parkinson hastalığından farklı olarak distoni daha ön planda ve tremor daha az sıklıktadır. L-Dopa tedavisine yanıt ve görüntüleme sonuçları idiyopatik parkinsondan farklılıklar göstermektedir.^{1,3} Kronik mangan intoksikasyonuna bağlı nöropatolojik değişiklikler ön planda Globus pallidus medial segmentinde olmak üzere, putamen, kaudat nükleus, ayrıca pons, korteks, talamus, hipotalamus, nükleus ruber ve serebellumda gözlenmiştir. İdiopatik Parkinson hastalığından farklı olarak substansiya nigra da belirgin morfolojik değişimler olmadığı bildirilmektedir.⁴

Psikiyatrik bulgular, hipokampus, sentromedial amigdala, substansiya innominata etkilenmesi ile açıklanmaktadır.⁶

"Rus kokteyli" olarak bilinen, potasyumpermanganat içeren karışımın parenteral olarak, uyarıcı amaçlı kullanımına bağlı ortaya çıkan mangan intoksikasyonu tablosu literatürde nadirdir. Madde kullanımına bağlı mangan intoksikasyonu vakası, klinik ve radyolojik bulguları ile sunulmaktadır.

Olgu

23 yaşında erkek hasta, konuşma bozukluğu, ses sıklığı, yazı yazmada beceriksizlik, yürürken dengesizlik yakınmaları ile başvurdu. Öyküde kuaförlük yapmakta iken dört yıldır ellerinde beceriksizlik nedeniyle

mesleğini yapamaz hale geldiği ve iki yıldır yürürken geriye doğru itilme şeklinde denge bozukluğu geliştiği ve altı aydır konuşmasının giderek anlaşılabilir hale geldiği ifade edildi. Sekiz yıldır efedrin tb, permasol tb (250 mg potasyumpermanganat), aspirin karışımını intravenöz olarak uyarıcı amaçlı kullandığı, iki yıldır kullanmayı bıraktığı ve son dört aydır yakınmalarının daha da belirginleştiği öğrenildi.

Hasta kullanmış olduğu bu karışımı "Rus kokteyli" olarak tanımlıyordu.

Nörolojik muayenesinde konuşmasında ileri derecede dizartri, dilde tremor, fasiyal diskinezi, hipofoni, aksiyal distoni, üst ekstremitelerde postural düşük amplitüdümlü tremor mevcuttu. Aksiyal kas distonisi nedeniyle yürürken geriye doğru eğik postür oluşturuyor, kısa bir süre yürüdüktan sonra distoni ve dengesizlik belirginleşiyordu. Emosyonel labilite gözlenen hastanın ara ara spazmodik gülmeleri oluyordu. Yazı yazamayan hasta bilgisayar klavyesi kullanabiliyordu.

Kronik mangan kullanım öyküsü olan hastanın yapılan kraniyal MRG ve fluorodeoksiglukoz (FDG)-PET incelemeleri normal bulundu. Serum mangan düzeyi hafif yüksek saptandı (2.4 mg/Lt, >1) .

L-Dopa tedavisi başlanan hastanın tedavinin ilk iki haftasında konuşma ve yazı yazmasında minimal gelişme gözlenirken, sonraki dönemde tüm nörolojik bulgulara progresyon devam etti. Beş ay boyunca izlenen hastadan daha sonra bilgi alınmadı.

Tartışma

Inhalasyon yolu ile mangan intoksikasyonuna bağlı klinik, radyolojik ve patolojik bulgular tanımlanmakla birlikte insanlarda intravenöz kullanım sonrası intoksikasyon nadir bildirilmiştir. İntravenöz MnCl₂ ile yapılan hayvan deneylerindeki hayvanların, kronik TPN uygulanan hastaların, kronik karaciğer hastalarının ve metal işçilerindeki mangan intoksikasyonuna bağlı Parkinsonizm benzeri klinik tablonun, klinik ve radyolojik bulguları benzerlik göstermektedir.^{2,5,6}

Litaretürde uzun süreli TPN uygulanan hastalarda ve maden işçilerindeki mangan intoksikasyonunda, manganın toksik düzeye ulaşması ve nörolojik semptomların başlangıcı arasındaki süre belirsizken, intravenöz MnCl₂ ile yapılan hayvan deneylerinde haftalar içinde ekstrapiramidal bulgular ve postür bozukluklarının ortaya çıktığı bildirilmektedir.^{1,2,5}

Vakamızda, ‘‘Rus kokteyli’’ kullanımının ilk altı yılında herhangi bir yakınma belirtilmemekteydi. Bu durum, klinik bulguların yaş, cinsiyet, genetik, eşlik eden hastalık, intoksikasyon süresi, Fe, Ca eksikliği gibi bir çok faktörden etkilenmesi ile açıklanabilir.¹

Distoni ve yürüme bozukluğunun kliniğe hakim olduğu bu vakada nörolojik bulguların madde kullanımının bırakılmasından sonra progresyon göstermesi, manganın geriye dönüşsüz nörotoksik etkisi, mitokondrial hasar ve enzimatik protein kodlanmasında genetik olarak değişiklik yapması ile açıklanabilir.³ Sunduğumuz olguda distoni ön planda idi. Literatürde de kronik mangan intoksikasyonunun distonik ve parkinsonyan formlarından bahsedilmektedir.⁷

Biz hastamızda serum mangan düzeyini 2.4 mg/Lt, minimal yüksek bulduk. Çalışmalarda serum mangan düzeyi ile klinik bulgular arasında lineer bir ilişki olabileceği gösterilmişse de, serum mangan düzeyi, homeostatik mekanizmalardan etkilenmekte ve tespitteki metodlar farklılıklar göstermektedir.¹

Bu vakada kraniyal MRG normal bulunmuştur. Literatürde MRG ile yapılan çalışmalarda striatum, globus pallidus da T₁ hiperintensitesi gösterilmiştir. Ancak MRG bulguları zamanla (8-22 hafta içinde) kaybolmaktadır.⁸ Yaklaşık iki yıldır madde kullanımını sonlandıran hastanın görüntüleme incelemelerinin normal olması bu şekilde açıklanmıştır. Literatürde mangana bağlı parkinsonizmde Substansiya nigra etkilenmediği için 6-fluoro-L-dopa(6-FD)-PET’de dopamin alımının normal olduğu bildirilmektedir.⁶

FDG-PET, serebral glukoz metabolizması hakkında bilgi vermektedir. İdiopatik parkinson hastalığı ile mangana bağlı parkinsonizmde bu incelemede kortikal metabolizma azalması bildirilmiştir.⁵ Bir çalışmada kognitif işlevleri normal olan 4 kronik mangan intoksikasyonu olgusunda, FDG-PET ile serebral glukoz metabolizması incelenmiş ve kortikal glukoz alımının azaldığı gösterilmiştir.⁹ Ancak minimal testi normal bulunan vakamızda FDG-PET normal bulunmuştur. Mangana bağlı parkinsonizm tablosunun idiyopatik parkinsondan ayırımında Substansiya nigra L-Dopa alımının korunduğu 6FD-PET ile gösterilebilirse de intoksikasyon öyküsü, klinik, tedaviye yanıt ve MRG ile ayırım kolayca yapılabilmektedir.

Erken dönemde şelasyon tedavisinin (EDTA), nörolojik bulgular ortaya çıkmadan önce etkili olabilece-

ği bildirilmektedir.¹ Olgumuz, nörolojik tutulumun ortaya çıktığı ileri evrede olduğu için şelasyon tedavisi verilmemiştir. L-dopa’nın kognitif bozukluğa, yüz ifadesi, bradikinezi, rijidite, konuşma bozukluğu, distoni, yürüme ve postural reflekslere kısmen faydası olabileceği söylenmekle birlikte uzun süreli takipte L-Dopanın başlangıçtaki etkisinin devam etmediği rapor edilmiştir.¹ Literatürde tedaviye kısa süreli yanıtın plasebo etkisi olabileceği tartışılmaktadır. Olgumuzda erken dönemde konuşma ve yazı yazmada kısmi yanıt gözlenmiş olmakla birlikte hastadan daha sonra bilgi alınmadığı için uzun dönemdeki tedavi etkisi gözlenmemiştir. Tedavide para amianosalisilik asit ve 5 hidroksi triptofan ile ilgili ümit verici bireysel sunumlar bulunmakta ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

‘‘Rus kokteyli’’ ile ilişkili parkinsonizm ve distoni tablosu literatürde nadir bildirilmiştir. Klinik, radyolojik ve tedaviye yanıtı ile atipik seyirli parkinsonizm ve distonide madde kullanım öyküsünün sorgulanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese Neurotoxicity: A Review of Clinical Features, Imaging and Pathology. *Neuro Toxicology* 1999; 20(2-3): 227-38.
2. Dickerson RN. Manganese Intoxication and Parenteral Nutrition. *Nutrition* 2001; 17(7-8): 689-93.
3. Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Research Reviews* 2003; 41: 79-87.
4. Roels HA, Ortega Eslava MI, Ceulmans E, Robert A, Lison D. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neuro Toxicology* 1999; 20(2-3): 255- 272.
5. Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA et al. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 1995; 45: 1199-204.
6. Huang C-C, Chu N-S, Lu C-S et al. Long-term progression in chronic manganese. *Neurology* 1998; 50: 698-700.
7. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor’s Principles of Neurology. 7th ed. New York: McGraw-Hill Company. 2001, 1280.
8. Kim Y, Kim J-W, Ito K et al. İdiopatik parkinsonizm with superimposed manganese exposure: Utility of positron emission tomography. *Neuro Toxicology* 1999; 20(2-3): 249-52.
9. Shinotoh H, Snow BJ, Chu N-S et al. Presynaptic and postsynaptic striatal dopaminergic function in patients with manganese intoxication: A positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1053-56.