

Lityum Kesilmesinden Sonra 72 Ay Devam Eden Nefrojenik Diabetes İnsipidus: Olgu Sunumu

Gülçin Elboğa¹, Feridun Bülbül²,
Ahmet Ünal², Gökay Alpak²,
Umut Elboğa³, Mesut Özkaya⁴,
Haluk Savaş⁵

¹Araşt. Gör., ²Yard. Doç. Dr., ³Prof. Dr.,
Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep - Türkiye
³Nükleer Tıp Uzmanı, Gaziantep Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep - Türkiye
⁴Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji Bilim Dalı, Gaziantep - Türkiye

ÖZET

Lityum kesilmesinden sonra 72 ay devam eden nefrojenik diabetes insipidus: Olgu sunumu
Lityum, duygudurum bozukluklarında sık kullanılan bir ilaçtır. Bu sık kullanım, lityumun yan etkilerinin daha iyi tanınmasını sağlamıştır. Lityumun böbrek üzerindeki yan etkileri en sık karşılaştığımız yan etkilerdendir. Bu yan etkilerden biri de nefrojenik diabetes insipidustur (NDİ). Poliüri ve polidipsi ile karakterize olan NDİ, lityumun toplayıcı tübüller seviyesinde su ve sodyum emilimini etkilemesine bağlı olarak, böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması sonucu gelişmektedir. NDİ gözlenen çoğu olgu, lityum tedavisinin kesilmesinin ardından kendiliğinden düzelir. Uzun süre lityum kullanımına bağlı NDİ vakalarının düzelmesi daha uzun süre alabilir. Biz de bu olgu sunumunda, kısa süreli lityum kullanımına bağlı gelişen ve 72 ay boyunca devam eden bir NDİ hastasını, bu hastanın tanı ve tedavi sürecini sunmayı planladık.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, lityum, nefrojenik diabetes insipidus



ABSTRACT

Seventy-two months ongoing nephrogenic diabetes insipidus after discontinuation of lithium: a case report

Lithium is a drug commonly used in mood disorders. This common usage has brought with it a better recognition of its common side effects. Side effects of lithium on kidney is one of the most frequent and one of them is nephrogenic diabetes insipidus (NDI). NDI is characterized by polyuria and polydipsia; it develops due to the effect of lithium on sodium and water absorption at the level of the collecting tubules causing deterioration in the urinary concentrating ability. Most of NDI cases due to lithium treatment resolve spontaneously after discontinuation of lithium. Recovery of NDI cases due to long-term usage of lithium may take longer. We present a case of nephrogenic diabetes insipidus lasting 72 months after the discontinuation of short term lithium usage and the diagnosis and treatment process of this patient.

Key words: Bipolar disorder, lithium, nephrogenic diabetes insipidus

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Yard. Doç. Dr. Feridun Bülbül
Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şehitkamil,
Gaziantep - Türkiye

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76362

Elektronik posta adresi / E-mail address:
frdnblbl@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
25 Temmuz 2012 / July 25, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:
13 Eylül, 2012 / September 13, 2012

GİRİŞ

On dokuzuncu yüzyıldan bu yana lityumun bipolar bozukluk, tekrarlayan ünipolar depresyon ve dirençli depresyon tedavisinde kullanılması, yan etkilerinin de iyi tanınmasını beraberinde getirmiştir. Böbrek işlev bozukluğunun olması, lityum kullanımı sırasında en çok sorun olan yan etkilerden birisidir (1). Poliüri ve polidipsi ile karakterize olan nefrojenik diabetes insipidus (NDİ), lityumun toplayıcı tübüller seviyesinde su ve

sodyumun emilimini etkileyerek, böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması sonucu gelişmektedir. Lityum kullanımı ile ilişkili olan NDİ, lityumun terapötik doz aralığında bile ortaya çıkabilmektedir (1). Bu nedenle lityum ile ilişkili olan NDİ, alınan lityumun dozu ya da süresi ile direkt ilişkili değildir. On beş yıl ve üzerinde lityum tedavisi gören hastaların %10-15'inde NDİ gelişebilmektedir (1). Bunun yanı sıra, tedaviye başlandıktan sekiz hafta sonrasında da ortaya çıkabilmektedir (2). Uzun dönem lityum kullanımı üriner

konsantrasyon kapasitesinde geri dönüşsüz bir azalmaya sebep olurken, glomerüler filtrasyon hızında kısmen geri dönüşlü bir azalmayı tetikler (3,4). Bu komplikasyonlar bazen poliüri, polidipsi ve noktüri gibi semptomlarla, bazen de serum kreatinin ve üriner dansitesinde anormal laboratuvar değerleri ile kliniğe yansır.

Lityum; antidiüretik hormona renal tübül duyarlılığını, akuaporin-2 ekspresyonunu, siklik AMP yapımını, V2 reseptör yoğunluğunu azaltarak ve fosfodiesteraz aktivitesini artırarak NDİ'ye yol açar (5). NDİ gelişiminde bir diğer mekanizma ise toplayıcı kanal epitelyal sodyum kanallarının (ENaC) işlevindeki bozulmadır. EnaC, lityum ve sodyum geri emiliminde görev alır (6). NDİ gelişen hastalarda saptanan biyokimyasal, fizyolojik ve histolojik değişiklikler hastaların %12-30'unda geri dönüşlüdür. Ancak birçok hastada bulgular, lityum kesildikten aylar, hatta yıllar sonra bile kalıcı olabilir (7,8).

Bu olgu sunumunda, üç ay süre ile lityum tedavisi uygulanan, poliüri ve polidipsi gelişmesi nedeniyle lityum kullanımı kesilen ve buna rağmen 72 aydır NDİ ile ilişkili belirtileri devam eden bir hasta sunulmuştur.

OLGU

Otuz iki yaşında, ilkokul mezunu, çalışmayan, boşanmış, bir çocuk babası, erkek hasta polikliniğimize, iç sıkıntısı, huzursuzluk ve şüphelik şikayetleri ile başvurdu. Ruhsal durum muayenesinde; duygudurumu depresif, duygulanımı kısıtlıydı. Görsel varsanılar ve kötülük görme hezeyanları saptandı. Düşünce içeriği fakirleşmiş ve yargılaması bozuk olan hastanın servise yatırıldı.

Hastanın dosya kayıtlarından ve yakınlarından alınan bilgiye göre, 2004 yılından bu yana devam eden kötülük görme hezeyanlarının, işitsel varsanılarının ve dönem dönem ortaya çıkan duygudurum hecmelerinin olduğu tespit edildi. Tedavi uyumsuzluğu olan hastanın hemen her yıl olan, ortalama 1-2 ay süren bir manik ve 5-6 ay süren bir depresif hecme geçirdiği ve bu süreçte 4 defa hastanede yatarak tedavi gördüğü saptandı. Hastaya DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre "şizoaffektif bozukluk bipolar tip depresif dönem" tanısı konuldu (9). Ayrıca hastada çok su içme ve çok sık idrara çıkma

şikayetlerinin de olduğu saptandı. Mevcut tıbbi dosya kayıtlarından, hastaya 6.5 yıl önce lityum tedavisine başlandığı ve üç ay süre ile günde 600 mg lityum kullanıldığı, çok su içme ve sık idrara çıkma şikayetinin bu dönemde ortaya çıktığı, bu sebeple de ilacın kesildiği tespit edildi. Lityum tedavisine başladıktan sonra ortaya çıkan çok su içme ve günde 8-9 litre idrara çıkma şikayetlerinin lityumun kesilmesinden sonra da devam ettiği öğrenildi.

Fiziki muayenede hastanın genel durumu iyi, şuuru açık, yönelimi normaldi. Kan basıncı 130/80 mmHg, nabız 92 vuru/dk, ateş 37.2°C olarak ölçüldü. Hastada hafif-orta düzeyde sıvı kaybı bulguları mevcuttu. Diğer fiziki muayene bulguları doğaldı. Hastanın plazma sodyum değeri 144 (normal değeri 135-145 mmol/L), plazma potasyumu 4.05 (3.5-5.5 mmol/L), plazma kalsiyumu 8.9 (8.5-11.0 mg/dL), plazma osmolaritesi 302 (280-315 mosm/kg), idrar dansitesi 1.001 (normal değeri 1015-1025) olarak bulundu. Bu hastada Tc-99m DTPA (dietilen triamin penta asetik asit) ile yapılan dinamik böbrek sintigrafisinde hesaplanan GFR değerinde hafif düşüş saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Hastanın tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hastanın klinik ve laboratuvar değerleri temelinde, endokrinoloji konsültasyonu istendi. Hastada lityum kullanımına bağlı biçimde gelişmiş olması muhtemel NDİ düşünülerek, ilgili birim tarafından sıvı kısıtlama testi yapıldı ve böbreğin idrarı konsantrasyon edemediği saptandı. Desmopressin uygulaması sonrasında da böbreğin idrarı konsantrasyon edemediği saptanınca NDİ tanısı konuldu.

Sıvı kısıtlaması sonrası kan değerleri; plazma sodyum 134 mmol/l, plazma osmolaritesi 282, idrar dansitesi 1001 olarak bulundu. Uygulanan amilorid tedavisiyle ortalama günlük idrar miktarı 4000-4500 mL'ye geriledi. Endokrinoloji tarafından, idrar miktarının %50 oranında azalması tedaviye yanıt olarak değerlendirildi.

Psikiyatrik sağaltım açısından, özellikle zarar görme hezeyanları ve depresif duygudurumu olan hastaya amisülpirid 200 mg/gün başlandı ve doz kademeli olarak 1200 mg/gün'e kadar arttırıldı. Amisülpirid tedavisinden fayda görmeyen ve dosya kayıtlarından farklı antipsikotiklere cevap vermediği saptanan hastaya, kademeli olarak klozapin başlandı. Klozapin 300 mg/gün olacak şekilde düzenlendi. Amisülpirid kademeli olarak azaltılıp kesildi.

Hastanede 36 gün yatarak tedavi gören hastanın psikotik belirtilerinin gerilemesi ve duygudurumun ötimik olması üzerine, ayakta takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Uzun süreli lityum kullanımına bağlı kalıcı NDI olguları birçok kez bildirilmiştir (10,11). Ancak, kısa süreli (üç ay) lityum tedavisi gören ve lityumun kesilmesinin ardından 72 aydır devam eden bir NDI olgusu, bildiğimiz kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Hastamızda poliüri, polidipsi şikayetleri vardı ve yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde, plazma sodyum düzeyi ve plazma osmolalitesi normal değerlerin üst sınırına yakın, idrar dansitesi ise düşük olarak bulundu. Hastaya uygulanan su kısıtlamasında ve desmopressin uygulaması sonrasında da idrar konsantrasyonunun artmadığı saptandı. Endokrinoloji tarafından hastaya NDI tanısı konuldu. Lityuma bağlı NDI, genellikle tedavinin sonlanmasıyla düzelir, fakat bazı hastalar semptomatik kalabilir. Thompson ve arkadaşlarının takip ettikleri, NDI geliştiği için lityumu kesilen bir hastada, tedaviden 10 yıl sonra NDI bulguları kalmasa da (geridönümlü NDI), poliüri ve polidipsi şikayetinin devam ettiği bildirilmiştir (12). Bizim olgumuzda NDI belirtileri 72 ay boyunca devam etmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü 359 hastada ilaçla ilişkili diabetes insipidus bildirmiştir. Bu olguların %44'ü (159 hasta) lityum tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (1). Lityum, renal tübüllerde birikerek protein G aktivasyonunu engeller ve bu kaskadı bozmuş olur. Sonuçta, lityuma bağlı su atılımı ve plazma osmolalitesi artar (1,13).

Lityumu tedavide kullanan psikiyatristlerin, uzun süre lityum tedavisi alan hastalarda NDI gelişebileceğini düşünerek plazma elektrolit, idrar miktarı, plazma ve idrar osmolalitesini yılda bir takip etmeleri önerilmektedir (8). Bizim olgumuzda görüldüğü gibi, bazı hastalarda uzun süreli olmayan lityum kullanımlarında bile NDI gelişebilmektedir. Bu açıdan, lityum tedavisi kullanan tüm hastalarda dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Genel popülasyonun yaklaşık binde birinin lityum tedavisi aldığı düşünülecek olursa, lityumla ilişkili durumların da iyi bilinmesi gerekir. Lityum, poliüri ve buna sekonder polidipsi ile vücudun su dengesinde büyük değişikliklere sebep olabilir. Herhangi bir sıvı kısıtlaması, operasyona hazırlık süreci ya da kusma ve ishal gibi sıvı kaybettiren durumlar, akut hastalıklar da NDI'yi tetikleyebilir. Geçmişte ya da halen lityum kullanım öyküsü mevcut olan hastalara bu gözle bakmak gerekir. Öyle ki, fazla sıvı kaybı hipotansiyon, hipovolemik şok ve ölüme kadar ilerleyebilecek ciddi klinik sorunlar oluşturabilir (7).

Üç ay süre ile lityum tedavisi gören ve poliüri, polidipsi gelişmesi üzerine lityum kullanımı kesilen olgumuzda, buna rağmen 72 aydır devam eden polidipsi ve poliürisi mevcut olup, NDI tanısı klinik ve laboratuvar sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Bu olgunun bizim için öğretici olan tarafı, lityum kullanan hastalarda, özellikle böbrek fonksiyonları açısından takibin dikkatli yapılması gerektiğini, hastalarda lityumun kesilmesine rağmen belirtilerin uzun sürebileceğini ve kısa dönemli de olsa lityum kullanımının bazı hastalarda geriye dönüşü olmayan yan etkilere yol açabileceğini göstermesi olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21:449-456.
2. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, Walker RJ. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1324-1331.
3. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001; 16:199-206.
4. Mizuno H, Sugiyama Y, Ohro Y, Imamine H, Kobayashi M, Sasaki S, Uchida S, Togari H. Clinical characteristics of eight patients with nephrogenic diabetes insipidus. *Endocrine* 2004; 24:55-59.
5. Blount MA, Sim JH, Zhou R, Martin CF, Lu W, Sands JM, Klein JD. Expression of transporters involved in urine concentration recovers differently after cessation of lithium treatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298:601-608.

6. Nielsen J, Kwon TH, Praetorius J, Kim YH, Frokiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Segment-specific ENaC downregulation in kidney of rats with lithium induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:1198-1209.
7. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and Pituitary. In Greenspan FS, Gardner DG (editors). *Basic and Clinical Endocrinology*. Sixth Ed. New York: McGraw-Hill Company, 2001, 155.
8. Kalenderoğlu A, Özen ME, Selek S, Savaş E, Savaş HA. Lityum kesilmesi sonrası devam eden nefrojenik diabetes insipidus: Olgu sunumu. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi* 2006; 19:50-54.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Ed. Washington: APA, 1994.
10. Guirguis AF, Taylor HC. Nephrogenic diabetes insipidus persisting 57 months after cessation of lithium therapy: report of a case and review of the literature. *Endocr Pract* 2000; 6:324-328.
11. Stone KA. Lithium induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12:43-47.
12. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scott Med J* 1997; 42:16-17.
13. Eustatia-Rutten CF, Tamsma JT, Meinders AE. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Neth J Med* 2001; 58:137-142.