



Lityuma Bağlı Reversibl Nefrojenik Diabet İnsipidus: Olgu Sunumu

İbrahim Şahin*, Soner Şenel**, Ramazan Ulu**, Elmas Uzer**, Ruhcan Polat****, Ramazan Sarı*

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD, Malatya

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Malatya

*** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Malatya

**** İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Malatya

42 yaşında erkek hasta, polikliniğimize, 6 aydır olan poliüri (yaklaşık 9-10 litre) ve polidipsi şikayeti ile başvurdu. Hikayesinde bipolar bozukluğu vardı ve bu nedenle lityum karbonat 1500 mg/gün kullanıyordu. Hastanın plazma osmolalitesi (298 mOsm/kg) ve plazma sodyum düzeyi (148 mmol/L) yüksek, idrar osmolalitesi (160 mOsm/kg) ve idrar dansitesi (1005) düşük bulundu. Plazma lityum seviyesi terapötik doz aralığında idi [0.76 (0.6-1.2 mmol/L)]. Tüm klinik, laboratuvar bulgular ve su kısıtlama test sonuçları nefrojenik diabetes insipidus ile uyumluydu. Lityum tedavisi kesilerek valproik asit ve amilorid tedavisi başlanan hastanın idrar miktarı azaldı, laboratuvar bulguları ve kliniği düzeldi.

Bu olgu sunumunda, lityum tedavisinin sık karşılaşılan fakat önemli bir komplikasyonunu bildirilmiştir. Lityum tedavisi alan hastalar poliüri ile başvurduklarında nefrojenik diabetes insipidus düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Lityum, Nefrojenik Diabetes İnsipidus.

Lithium-Induced Reversible Diabetes Insipidus: A Case Report Abstract

42-year-old man was admitted to our outpatient clinic with polyuria (9-10 liters/day) and polydipsia for 6 months. On further questioning he had a history of bipolar affective disorder and he was taking lithium carbonate 1500 mg daily. His plasma osmolality (298 mOsm/kg) and plasma Na level (148 mmol/L) were high, urine osmolality (160 mOsm/kg) and urine density (1005) were low. Plasma lithium level was in therapeutic range [0.76 (0.6-1.2 mmol/L)]. All these clinical and laboratory parameters, and water deprivation test results were relevant to nephrogenic diabetes insipidus. Lithium therapy was discontinued, valproic acid and amiloride therapy were initiated. Clinical and laboratory features improved and urine volume decreased after the new therapeutic regime.

We reported a usual but a very important complication of lithium therapy. In patients taking lithium therapy and presenting with polyuria, the diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus must be considered.

Key Words: Lithium, Nephrogenic Diabetes Insipidus.

Nefrojenik diabetes insipidus (NDİ), antidiüretik hormon'un (ADH) fizyolojik etkilerine böbrek tübül düzeyindeki yanıtınlıkla karakterize; poliüri, polidipsi, hipernatremi ile seyreden bir klinik tablodur. NDİ tanısı alan hastaların plazma osmolalitesi artmış, idrar osmolalitesi, idrar dansitesi azalmıştır. ADH düzeyi normal yada yüksek olabilir. Su kısıtlaması ve vazopressin verilmesi ile idrar osmolalitesi değişmez.¹

Renal medulla ve toplayıcı sistemleri tutan kronik böbrek patolojileri, hipokalemi ve hiperkalsemi gibi elektrolit bozuklukları, orak hücreli anemi, sjögren sendromu NDİ'ya neden olabilir. Bunların yanında lityum tuzları, metoksiflurane anestezisi, demoksiklin, kolşisin gibi ilaçların kullanımı ile ilişkili olarak da NDİ gelişebilir.^{1,2} Lityum ADH'na renal tübül duyarlılığını, V₂ reseptör yoğunluğunu, aquaporin-2 ekspresyonunu, sıklık AMP yapımını azaltarak ve fosfodiesteraz aktivitesini artırarak NDİ'ya yol açar.¹

Lityum bipolar bozukluklarda sık kullanılan ilaçlardır. Lityum ile ilişkili NDİ alınan lityum dozu ve süresi ile direkt ilişkili değildir. Lityum kullanımı ile ilişkili NDİ lityumun terapötik doz aralığında bile ortaya çıkabilir. Lityum kullananlarda NDİ geliştiğinde saptanan biyokimyasal, fizyolojik ve histolojik değişiklikler başlangıçta geri dönüşümlü olabilirken birçok hastada lityum tedavisi kesildikten aylar hatta yıllar sonra bile kalıcı NDİ görülebilir.^{1,3}

Burada 18 aydır lityum tedavisi alan, altı aydır diabetes insipidus ile ilişkili semptom ve bulguları olan; lityum tedavisi kesildikten sonra semptom ve klinik bulguları düzelen NDİ'lu bir hasta sunuldu.

OLGU SUNUMU

42 yaşında erkek hasta çok su içme ve idrar miktarında artma şikayeti ile Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvurdu. Altı aydır günde yaklaşık 10 litre kadar su içip 10 litre kadar idrar çıkardığını belirten hastanın bu şikayeti gece de olmaktadır. Özgeçmişinde, dokuz yıldır psikiyatri kliniği tarafından bipolar bozukluk nedeniyle takip edildiği ve 18 aydır lityum (Lithuril 5x1) kullandığı öğrenildi. Soygeçmişinde annesinde tip 2 Diabetes Mellitus olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede hastanın genel durumu iyi, şuur açık, oryantasyon ve kooperasyonu normaldi. Arter kan basıncı 120/80 mm/Hg , kalp tepe atımı 80/dk, vücut ısısı 36.7 °C idi. Hastada dehidratasyonu gösteren herhangi bir bulgu saptanmadı. Baş-boyun, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve lökomotor sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Plazma sodyum 148 (normal değerleri: 135 - 145 mmol/L), kalsiyum 9.1 (normal değerleri: 8.5 - 11.0 mg/dL) ve potasyum düzeyi 4.2 (normal değerleri: 3.5 - 5.5 mmol/L); plazma osmolalitesi 298 (normal değerleri: 280 - 295 mOsm/kg), idrar osmolalitesi 160 mOsm/kg, idrar dansitesi: 1005 olarak bulundu. Hastanın plazma lityum düzeyi 0.76 mmol/L (normal terapötik doz aralığı: 0.6-1.2 mmol/L) olarak ölçüldü. Serbest T3: 4.1 (1.57 - 4.71 pg/mL), serbest T4: 1.52 (0.85 - 1.78 ng/dL), TSH: 2.94 (0.4 - 4.0 mIU/mL), plazma kortizol: 9.87 (5 - 25 ug/dL) olarak bulundu. Hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi

normaldi. Hastada lityum kullanımına bağlı olarak gelişmiş olması muhtemel NDİ düşünülerek lityum tedavisi Valproik asit ile değiştirildi. Hastaya sıvı kısıtlama testi yapıldı ve idrarı konsantrasyon edemediği saptandı (Tablo 1). Testin 10. saatinde vücut ağırlığının %3'üne yakını kaybetmesi üzerine Desmopressin (10 ug nazal sprey) verildi. Desmopressin uygulaması sonrasında da hastanın idrarı konsantrasyon edemediği görüldü ve NDİ tanısı doğrulandı (Tablo 1). Hastaya tuzsuz diyet ve amilorid tedavisi verildi. Amilorid tedavisi sırasında ortalama günlük idrar miktarı 2500 - 3500 mL arasında değişti. İki hafta sonra diüretik kesildi. Diüretik kesildikten sonra hastanın günlük idrar miktarı 2500 - 3300 mL arasında idi. Hasta ilaçsız takip edilirken plazma sodyum düzeyi 139 mmol/mL, plazma osmolalitesi 286 mOsm/kg, idrar osmolalitesi 275 mOsm/kg, idrar dansitesi 1015 olarak bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

NDİ, böbrek tübül sisteminde ADH'un diüretik etkisine fizyolojik cevap olmaması nedeniyle ortaya çıkan ve poliüri, polidipsi, hipernatremi ile seyreden bir tablodur. NDİ'ta plazma osmolalitesi artmış, idrar osmolalitesi, idrar dansitesi azalmıştır. NDİ şüphesi olan hastalarda tanı, su kısıtlaması ve Vazopressin verilmesi ile idrar osmolalitesinin değişmemesi temeline dayanır.¹ Bizim hastamızda da poliüri, noktüri, polidipsi şikayetleri ile başvurmuş ve yapılan laboratuvar değerlendirmelerde plazma sodyum düzeyi ve plazma osmolalitesi yüksek, idrar dansitesi ve idrar osmolalitesi düşüktü. Hastaya yapılan su kısıtlamasında ve desmopressin uygulaması sonrasında da idrar konsantrasyonun artmadığı gösterildi ve NDİ tanısı doğrulandı.

Tablo 1. Su kısıtlama testi bulguları

	Plazma osmolalitesi (mOsm/kg)	idrar osmolalitesi (mOsm/kg)	idrar dansitesi	vücut ağırlığı (kg)	idrar miktarı (mL)
Bazal	298	160	1005	82,4	
2. saat	296	138	1010	82,4	190
4. saat	309	177	1010	81,7	200
6. saat	308	189	1005	81,5	210
8. saat	299	207	1010	81,0	200
10. saat	300	205	1005	80,3	300
12. saat	304	233	1010	81,5	180
14. saat	292	191	1005	81,6	200

Tablo 2. Hastanın bazal, diüretik alırken ve diüretik tedavisi kesildikten sonraki bulguları

	plazma sodyum (mmol/L)	plazma osmolalitesi (mOsm/kg)	idrar osmolalitesi (mOsm/kg)	idrar dansitesi	idrar miktarı (mL/gün)
Bazal	148	298	160	1005	9400
Diüretik alırken	140	290	260	1015	2400
Diüretik kesildikten sonra	139	286	275	1015	2800

Lityuma Bağlı Reversibl Nefrojenik Diabet İnsipidus: Olgu Sunumu

Kullanıldıklarında NDİ gelişmesine yol açabilecek ilaçlar arasında Lityum tuzları, metoksisflurane, demoksisiklin, kolşisin gibi ilaçlar sayılabilir. Dünya sağlık örgütünün yan etkilerle ilgili kayıtlarında 359 hastada ilaç ilişkili diabetes insipidus bildirilmiştir. Bu hastaların 159'u (%44) lityum kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.^{1,2}

Lityum psikiyatrisler tarafından manik-depressif psikozlarda ve diğer duygulanım bozukluklarında sıklıkla önerilmektedir. Uzun süreli lityum tedavisi ADH'nun distal renal tübüllerdeki etkilerine rezistans oluşturarak NDİ'ya yol açabilir. Lityum tuzlarını tedavide kullanan klinisyenlerin, uzun süreli lityum tedavisi alan hastalarda NDİ gelişebileceğini düşünerek, yıllık plazma elektrolit, idrar miktarı, plazma ve idrar osmolalitesini takip etmeleri gereklidir.

Poliüri yada polidipsi ile gelen hastalarda diabetes mellitus ve diabetes insipidus gibi endokrinolojik bozuklukları ekarte etmek gerekir. Fazla sıvı kaybından dolayı dehidrate olan bu hastalarda deri turgoru azalmış, mukoz membranlar kurumuştur. Bu hastalar yeterli ve uygun tedavi edilmezse taşikardi, hipotansiyon, hipovolemik şok ve ölüme kadar ilerleyebilecek ciddi klinik sorunlar oluşturabilir. Tedavi ile rehidratasyon sağlanmalı, hastanın aldığı ve çıkardığı monitorize edilmelidir. Tedavi olarak tiazid diüretikleri, nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar ve yüksek doz desmopressin kullanılabilir.^{1,4} Bu hastalarda amilorid kullanımı ile de semptom ve bulgularda iyileşme sağlanabilmektedir.⁴ Bizim hastamızda da lityum kesildi ve geçici bir süre amilorid tedavisi verildi.

Lityum ile ilişkili NDİ kullanılan Lityum dozu ve süresi ile doğrudan ilişkili değildir. Lityuma bağlı NDİ lityumun teröpatik doz aralığında bile ortaya çıkabilir.

Lityuma bağlı olaylarda distal tübüllerdeki desmopressine direnç tam olmayabilir. Lityum kullananlarda NDİ geliştiğinde saptanan biokimyasal, fizyolojik ve histolojik değişiklikler hastaların %12-30 başlangıçta reversibl iken birçok hastada lityum kesildikten aylar hatta yıllar sonra bile kalıcı olabilir.^{1,5} Bizim vakamızda da hastanın 18 aydır lityum kullanmasına rağmen altı aydır diabetes insipidus semptom ve bulguları olması nedeniyle geri dönüşümlü olabileceği düşünüldü. Lityum tedavisinin kesilmesi ve kısa süreli diüretik tedavisinin arkasından hastanın polidipsi, nokturi ve poliüri şikayeti düzeldi. Tanıdan iki hafta sonra diüretik tedavisi de kesildi ve hasta ilaçsız olarak takibe alındı.

Özet olarak, lityum özellikle psikiyatri kliniklerinde sıklıkla kullanılan bir ilaç olup ilaçlara bağlı olarak gelişen NDİ'un en sık nedenidir. Erken tanı alan hastalarda lityuma bağlı NDİ reversibl olabilir. Psikiyatrist ve Endokrinologlar lityum tedavisi alan, poliüri ve polidipsi semptomları olan hastaları bu açıdan değerlendirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and Pituitary. In: Basic and Clinical Endocrinology. Greenspan FS and Gardner DG (eds). 6th edition, McGraw-Hill Company, New York, 2001, pp:155.
2. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. Drug Saf 1999;21:4494-56.
3. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. Scottish Med J 1997;42:16-17.
4. Kosten TR, Forrest JN. Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. Am J Psychiatry. 1986 Dec;143(12):1563-8.
5. Umsan A. Nörohipofiz. Fizyolojisi ve Hastalıkları. In: Temel ve Klinik Endokrinoloji. Kologlu S. 1. baskı, Medikal Network ve Nobel, Ankara, 1996, sayfa:63-69.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. İbrahim Şahin
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD.
44069, Malatya.
Tel : 422 341 0660-4305
Fax : 422 341 0728
E-Posta: isahin@inonu.edu.tr