

Akut Böbrek Yetmezliği ile Prezente Olan Lityuma Bağlı Nefrojenik Diabetes İnsipidus Olgusu

A Case of Nephrogenic Diabetes Insipidus Induced by Lithium Presented with Acute Renal Failure

¹Türker Taşlyurt, ¹Şafak Şahin, ²Ertuğrul Erken, ¹Süheyla Uzun Kaya, ¹Mustafa Barut, ¹Umut Bingöl, ³Hakan Şıvgın, ⁴Faruk Kutlutürk

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Tokat

²Gaziosmanpaşa
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Tokat

³Tokat Devlet Hastanesi, İç
Hastalıkları Kliniği, Tokat

⁴Gaziosmanpaşa
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji Bilim Dalı,
Tokat

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Türker
Taşlyurt

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Tokat

Tel: 05053728333

E-mail:
turtaslyurt@hotmail.com

Özet

Lityum özellikle bipolar affektif bozukluk başta olmak üzere psikiyatrik rahatsızlıklarda sık kullanılan terapötik indeksi dar bir ilaçtır. Lityum kullanımı sırasında böbrekle ilgili farklı yan etkiler görülebilmektedir. Nefrojenik diabetes insipidus en sık görülen yan etki olup, tubulointerstisyel nefropati ve glomeruler hasar daha az görülmektedir. Lityum tedavisi sırasında poliüri ve polidipsi gibi şikayetler görülebilmekle birlikte, ciddi klinik durumlar nadirdir. Burada ciddi bir böbrek yetmezliği tablosu ile acil servise başvuran, sonrasında lityum kullanımına bağlı gelişmiş nefrojenik diabetes insipidus tanısı konan bir olgu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Lityum, nefrojenik diabetes insipidus, böbrek yetmezliği

Summary

Lithium is a drug with narrow therapeutic index which is frequently used in psychiatric disorders such as bipolar affective disorder as the leading, in particular. During lithium medication, different side-effects related to the kidney. Nephrogenic diabetes insipidus is the most frequently encountered side-effect, and tubulointerstitial nephropathy and glomerular damage are encountered rarely. During the lithium treatment, complaints such as polyuria and polydipsia can be seen, and moreover, serious clinical conditions are rare. Here, we presented a case that applied to the emergency service with a renal failure and then diagnosed with nephrogenic diabetes insipidus induced by lithium use.

KeyWords: Lithium, nephrogenic diabetes insipidus, renal failure

Giriş

Lityum terapötik indeksi dar bir ilaç olmasına ve çeşitli yan etkiler görülebilmesine rağmen özellikle bipolar bozukluk başta olmak üzere duyu durum bozukluklarında sık kullanılmaktadır. Uzun süreli lityum kullanan hastaların çoğunda hayatının bir bölümünde lityum kullanımına bağlı bir yan etki görülebilmektedir (1). Lityum kullanımı sırasında tiroid, paratiroid ve böbrek ile ilgili yan etkiler görülebilir. Böbrekle ilgili en sık görülen yan etki nefrojenik diabetes insipidus olup, tubulointerstisyel nefropati ve glomeruler hasar ise daha az görülmektedir (2-4). Lityum tedavisi sırasında poliüri ve polidipsi gibi şikayetler görülebilmekle birlikte, ciddi klinik durumlar nadirdir. Burada, akut böbrek yetmezliği tablosu ile acil servise başvuran, sonrasında lityum intoksikasyonuna bağlı gelişmiş nefrojenik diabetes insipidus tanısı konan bir olguyu literatür eşliğinde tartışarak sunduk.

Olgu Sunumu

39 yaşında kadın hasta acil servise genel durum bozukluğu ve böbrek yetmezliği tanılarıyla sevk edilmiş. Konuşmada zorlanan ve bilinç bulanıklığı olan hastanın yakınlarından hastanın bipolar bozukluğu olduğu ve 16 yıldır lityum kullandığı öğrenildi. Hastanın şikayetleri olması üzerine 2 hafta önce lityum dozu 900 mg/gün den 1200 mg/güne çıkılmış. Son birkaç gündür genel durumunda giderek artan bir bozulma olmuş. Bulantı, kusma ve diyaresi olan hastanın beslenmesi bozulmuş. Hastanın bilinen başka bir hastalığı yokmuş ancak son dönemde çok su içme ve idrara gitme şikayetleri oluyormuş. Fizik muayenede hastanın oryantasyon ve kooperasyonu bozuk, dezorganize davranış mevcut. TA: 100/70

mmHg, nabız: 104/dk, solunum sayısı 16/dk, ateş: 36.5°C idi. Dil kuru, turgor tonusu azalmış idi. Sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerinde BUN: 65 mg/dl, kreatinin 5.26 mg/dl, Na: 162 mmol/L, Ca: 8.16 mg/dl, K: 4.17 mmol/L, albumin: 3.38 gr/dl, TSH: 0.614 Uıu/ml (0.27-5.6), idrar dansitesi: 1006 mg/L olarak bulundu. Elektrokardiyogram (EKG) normaldi. Hastanın 2 hafta önce yapılan tetkiklerinde böbrek fonksiyon testlerinin normal olduğu görüldü. Yoğun bakım servisine alınan hastaya sıvı replasmanına başlandı. Hastanın plazma lityum düzeyi 2.12 mmol/L (0.6-1.2 mmol/L) olarak ölçüldü. Lityum düzeyinin hemodiyaliz için önerilen 2.5mmol/L değerinin altında olması ve sıvı replasmanı ile böbrek fonksiyon testleri ve hastanın genel durumunda düzelmeye sağlanması nedeniyle hasta hemodiyalize alınmadı. Birinci günün sonunda hastada BUN: 18.6 mg/dl, kreatinin: 2.03 mg/dl, Na: 161mmol/L, idrar dansitesi: 1004 mg/L, lityum düzeyi: 0.49 mmol/L idi. Hastanın yapılan abdominal ultrasonografide böbreklerin boyut ve parankimleri normal olarak değerlendirildi. Sıvı replasmanı ile böbrek fonksiyonlarında düzelmeye sağlanan hastada hipernatreminin devam etmesi ve idrar çıkışlarının artması (10000-11000 ml/gün) nedeniyle diabetes insipidus tablosu düşünüldü. Hastanın genel durumunun bozuk olması nedeniyle susuzluk ve desmopressin testleri yapılamadı. Hastanın uzun süreli lityum kullanımı olduğu için lityuma bağlı gelişmiş nefrojenik diabetes insipidus olduğu düşünüldü. Hastaya amilorid-hidroklorotiyazid kombinasyon tedavisi başlandı. Bu tedavi sonrasında hastanın idrar çıkışları normal seviyelere gerilemeye başladı, sıvı replasmanı azaltıldı. Hastanın oral sıvı alımı arttı ve

dehidratasyonu tekrar etmedi. Tedavinin 5. Gününde plazma Na: 140 mmol/L, BUN: 17.4 mg/dl, kreatinin: 1.12 mg/dl, idrar dansitesi: 1020 mg/L idi. Hastanın takiplerinde kullanılan diüretik tedavisine bağlı potasyum dahil elektrolit bozukluğu olmadı. Genel durumu düzelen hasta psikiyatri servisi önerileri ile taburcu edildi.

Tartışma

Lityum, başta bipolar bozukluk olmak üzere psikiyatri alanında kullanılan bir ilaçtır. Son yıllarda alternatif tedavi seçenekleri çıkması ve çeşitli yan etki potansiyellerinin bilinmesine karşın lityum halen tedavide altın standart konumundadır (5). Uzun süreli lityum kullanan hastaların yaklaşık % 75-90'ında, hayatının bir bölümünde lityum kullanımına bağlı bir yan etki görülebilmektedir (1). Serum lityum düzeylerinin ölçümü yapılabilmesine karşın, ilacın terapötik indeksinin dar olması ve hasta kaynaklı nedenlerden dolayı yan etkiler görülebilmektedir.

Fazla miktarda ilacın alınması veya idame tedavisi sırasında dehidratasyon ve böbrek yetmezliği gibi nedenlerle akut toksisite bulguları ortaya çıkar. Bunun yanında birlikte kullanılan non-steroidal antiinflatuar (NSAI) ve anjiotensinkonverting enzim inhibitörleri gibi bazı ilaçlar lityumun böbrek atılımını azaltmaları nedeni ile aynı tabloya neden olabilirler (6). Akut toksikasyon durumunda bulantı, kusma ve diyare gibi çeşitli gastrointestinal bulgular, nadir olmakla birlikte aritmi tarzında EKG değişiklikleri ve nörolojik bulgular ön plandadır (7). Hastalarda diyare ve kusma şiddetli ise dehidratasyon ve gelişebilecek böbrek yetmezliği tablosu nedeni ile lityum toksisitesi daha çok artar. Uzamış QT

intervalleri ve bradikardi gibi vakalar bildirilmiş olsa da ciddi aritmi vakaları sık değildir (8-10). Lityumun merkezi sinir sistemine geçişi yavaş olduğundan akut intoksikasyon durumlarında nörolojik bulgular daha geç görülür (7). Bizim hastamızın şikayetleri de önce gastrointestinal şikayetler tarzında başlamış, daha sonra nörolojik şikayetler tabloya eklenmişti. Hastamızın seri EKG takiplerinde ve ritim monitörizasyon takibinde ise önemli bir aritmiye rastlanmadı. Hastamızın son birkaç günde mevcut kusma, ishal ve beslenememe durumunun mevcut akut böbrek yetmezliği tablosuna neden olduğu, bunda mevcut lityum toksisitesini daha da ağırlaştırdığı düşünüldü.

Akut lityum toksisitesinde, sıvı replasmanına iyi yanıt veren akut böbrek yetmezliği tablosu görülebilir (11). Şiddetli lityum toksikasyonlarında ise hemodiyaliz tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Lityum, düşük moleküler ağırlığı ve düşük protein bağlanma özelliği nedeni ile diyaliz ile uzaklaştırma için uygundur. Ancak hangi hastaların hemodiyalize alınacağı konusu tartışmalıdır. Serum lityum konsantrasyonları ile toksisitenin şiddeti ve semptomlar her zaman korele değildir (7,12). Lityumun farmakokinetik özelliği nedeni ile toksisitenin klinik etkileri intoksikasyon tipine göre değişir. Akut zehirlenmede semptomlar hızlı düzeldiğinde, kronik intoksikasyonda lityumun daha büyük oranı hücre içinde olduğundan, semptomlar daha şiddetlidir ve toksisite daha yavaş düzeldi (12). Bunun dışında çok yüksek lityum düzeyleri ile semptom görülmeyen vakalar (13,14) olduğu gibi, normal serum lityum düzeylerinde yan etkiler görülen vakalarda bildirilmiştir (15,16). Genelde serum lityum düzeyi 4 mmol/L üzerinde olduğunda klinik duruma

bakılmaksızın, 2.5 - 4 mmol/L arasındaki düzeylerde ise belirgin semptomların olması, lityum atılımını bozacak böbrek yetmezliği veya fazla hidrasyona mani olacak kalp yetmezliği gibi durumların bulunması halinde hemodiyaliz önerilmektedir (7,17). Bizim vakamızın serum lityum düzeyi hastaneye ilk gelişinde 2.12 mmol/L olarak ölçüldü. Semptomatik olan hastanın aynı zamanda akut böbrek yetmezliği tablosuda bulunmaktaydı. Hastanın belirgin derecede dehidrate olduğu ve sıvı replasmanına iyi yanıt verdiği gözlemlendi. Bununla birlikte serum lityum düzeyi önerilen 2.5mmol/L düzeyinden daha düşük olduğu için hasta hemodiyalize alınmadı ve yakın gözlem yapıldı. Sıvı replasmanı sonrası idrar çıkımları artan hastada klinik tabloda düzelmeye başladı. Birinci günün sonunda serum lityum düzeyi 0.49 mmol/L düzeyine geriledi.

Lityumun uzun süreli kullanımı sırasında tiroid, paratiroid ve böbrek gibi bazı organlarda yan etkiler gözlenebilir. Hipotiroidi, hipertiroidi ve hiperparatiroidi bu ilacın kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek tablolardır (18-20). Lityum kullanımı sırasında böbrekle ilgili farklı yan etkiler görülmekle birlikte, nefrojenik diabetes insipidus (NDİ) en sık görülen tablodur (2,3). NDİ, antidiüretik hormonun (ADH) böbrek tübül düzeyindeki etkilerine yanıtızsızlıkla karakterize; poliüri, polidipsi ve hipernatremi ile seyreden bir klinik tablodur. Kronik lityum kullanımı sırasında % 40'a varan oranlarda hastalarda poliüri ve polidipsi gibi şikayetler görülebilir (21). Genellikle şikayetler ilacın kesilmesiyle düzeldikçe, bazı vakalarda NDİ tablosu kalıcı olabilir (22). Lityum böbrek toplayıcı kanalları düzeyinde suyun emiliminde rol oynayan ve aquaporin adı verilen su kanallarının işlevinde

bozulmaya yol açar. Lityum ADH'un hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasını engelleyerek ve hücre içinde adenilat siklazı doğrudan baskılayarak aquaporinlerin hücre yüzeyine taşınmasını engeller (23). Bu, su geri emiliminin bozulması ve üriner konsantrasyon yeteneğinde azalma ile sonuçlanır. Diğer bir mekanizma da toplayıcı kanal epiteliyal sodyum kanallarının (ENaC) işlevindeki bozulmadır. Lityum kullanımı ile birlikte, sodyum geri emiliminde önemli bölgeler olan toplayıcı kanalların kortikal ve dış medullar kısımlarında ENaC'in iki alt biriminde down-regülasyon meydana geldiği gösterilmiştir (24). Lityum kullanımı sırasında kronik böbrek yetmezliği gelişimi nadir olup, yaşa bağlı değişiklikler göz önüne alındığında glomerüler işlevlerdeki bozulmanın klinik öneminin olmadığı düşünülmektedir (25). Kronik tubulointerstisyel nefropati en sık görülen tablo olmakla birlikte, minimal değişiklik hastalığı ve fokal segmental glomerüloskleroz nedenli nefrotik sendrom vakaları da bildirilmiştir (4,26,27).

Lityuma bağlı NDİ tedavisinde amilorid ve tiazid diüretikleri tedavi seçenekleri arasında yer alır (28,29). Tiazid kullanımı sırasında lityum atılımı etkilenebileceğinden dikkatli olunmalıdır. İndometazin gibi NSAİ ilaçlar bir başka seçenek olsa da yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır.

Bizim vakamız acil servise akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvurmuştu. Yapılan değerlendirmelerde hastada lityum toksisitesi düşünülmüş ve akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirilen tabloya bulantı, kusma ve sıvı alımının bozulmasının neden olabileceği düşünülmüştü. Sıvı replasmanı ile hastanın böbrek fonksiyonları ve serum lityum düzeyi normal sınırlara geriledi. Poliürisi

gelişen ve sıvı replasmanına karşın hipernatremisi düzelmeyen hastada lityuma bağlı NDİ düşünüldü ve amilorid-tiazid kombinasyonu başlandı. Bu tedavi ile hastanın hipernatremi ve poliürisi düzeldi.

Bu vaka lityum kullanımına bağlı NDİ zemininde oluşan ileri derecede bir akut böbrek yetmezliği tablosu olması nedeni ile sunuldu. Lityum kullanan hastalar gelişebilecek NDİ açısından yakın takip edilmeli, polidipsi ve poliüri gibi semptomlar sorgulanmalı, bu hastaların bizim vakamızda olduğu gibi akut böbrek yetmezliği tablosu ile karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Groleau G: Lithiumtoxicity. EmergMedClin North Am 1994; 12:511-531.
2. Trepiccione F, Christensen BM. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: new clinical and experimental findings. J Nephrol. 2010;23 Suppl 16:S43.
3. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithiumtoxicityprofile: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379(9817):721.
4. Boton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. Am J Kidney Dis. 1987;10(5):329.
5. Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: Increasing evidence base, declining use? Br J Psychiatry 2007; 191:474-476.
6. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclo oxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Psychiatry. 2003;64(11):1328.
7. Greller HA. Lithium: In Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin N, Nelson L (editors). Goldfrank's toxicologic emergencies. New York: Mc Graw-Hill, 2006; 1052-1058.
8. Offerman SR, Alsop JA, Lee J, Holmes JF. Hospitalized lithium over dose cases reported to the California Poison Control System. Clin Toxicol (Phila). 2010;48(5):443.
9. Farag S, Watson RD, Honeybourne D. Symptomatic junctional bradycardia due to lithium intoxication in patient with previously normal electrocardiogram. Lancet. 1994;343(8909):1371.
10. White B, Larry J, Kantharia BK. Prolonged presyncope and profound bradycardia due to lithium toxicity. Int J Cardiol. 2008;125(3):e48.
11. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. Am J Med 1994; 97:383-389.
12. Jaeger A, Sauder P, Kopferschmitt J, Tritsch L, Flesch F. When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1993; 31:429-447.
13. Havle N, Ilnem MC, Yener F, Dayan C. Serum lityum seviyesi çok yüksek olan hastaların prognozu kötü olmayabilir. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009; 19:206-207.
14. Nagappan R, Parkin WG, Holdsworth SR. Acute lithium intoxication. Anaesth Intensive Care 2002; 30:90-92.

15. Offerman SR, Alsop JA, Lee J, Holmes JF. Hospitalized lithium over dose cases reported to the California Poison Control System. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:443-448.
16. Kesebir S, Akdeniz F, Vahip S. Lityum zehirlenmesine bağlı koreatetoz: Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Psikiyatri Derg* 2001; 12:315-319.
17. Clendeninn NJ, Pond SM, Kaysen G, Barraza JJ, Farrell T, Becker CE. Potential pitfalls in the evaluation of the usefulness of hemodialysis for the removal of lithium. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1982;19(4):341.
18. Livingstone C, Rampes H. Lithium: A review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006; 20:347-355.
19. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: A report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol* 1994; 40:759-764.
20. Sloan JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(5):832.
21. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(5):270.
22. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scottish Med J* 1997;42:16-17.
23. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP et al. Lithium induced nephrogenic diabetes insipidus: Renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1324-1331.
24. Nielsen J, Kwon TH, Praetorius J, Kim YH, Frokiaer J, Knepper MA et al. Segment specific ENaC down regulation in kidney of rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:1198-1209.
25. Hetmar O, Povlsen UJ, Ladefoged J, Bolwig TG. Lithium: Long-term effects on the kidney. A prospective follow-up study ten years after kidney biopsy. *Br J Psychiatry* 1991; 158:53-58.
26. Wood IK, Parmelee DX, Foreman JW. Lithium-induced nephrotic syndrome. *Am J Psychiatry.* 1989;146(1):84.
27. Santella RN, Rimmer JM, Mac Pherson BR. Focal segmental glomerulosclerosis in patients receiving lithium carbonate. *Am J Med.* 1988;84(5):951.
28. Battle DC, vonRiotte AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med.* 1985;312(7):408.
29. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, Earm JH, Knepper MA, Han JS. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with up regulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(11):2836.