

# Lityum Kesilmesi Sonrası Devam Eden Nefrojenik Diabetes İnsipidus: Olgu Sunumu

Aysun KALENDEROĞLU \*, M. Eren ÖZEN \*\*, Salih SELEK \*, Esen SAVAŞ \*\*\*,  
Haluk A. SAVAŞ \*\*\*\*

## ÖZET

Bu yazıda bir iki uçlu bozukluk tanısı alan hastanın, lityum tedavisi ile başlayan ve kesilmesine rağmen devam eden diabetes insipidus tablosu bildirilmiştir. Hastanın son 5 aydır olan susuzluk hissi, fazla miktarda idrar çıkarma ve çok su içme şikâyetleri bulunmaktaydı. Tabloya psikotik özellik eşlik ettiği için son 3 yıldır 1.200 mg/gün lityumun yanında ayda iki kez zuklopentiksol depo tedavisi alıyordu. Endokrinoloji birimi tarafından yapılan değerlendirme sonucu nefrojenik diabetes insipidus tanısı konuldu. 2 haftadır lityum tedavisi almamasına rağmen, hastanın belirtileri devam etmekteydi. Sıvı elektrolit desteği ve amilorid tedavisi başlanan hastanın, şikâyetlerinde ve laboratuvar bulgularında düzelme saptandı. Üç haftalık diüretik kullanımının sonlandırılmasının ardından idrar miktarının yeniden arttığı görüldü.

Bu olgu sunumu lityum tedavisinin kesilmesine rağmen, nefrojenik diabetes insipidusun devam edebileceği tedavi ardından yeniden nüks veya sebat edebileceğini göstermesi açısından dikkat çekicidir.

**Anahtar kelimeler:** Lityum, iki uçlu bozukluk, nefrojenik diabetes insipidus

Düşünen Adam; 2006, 19(1):50-54

## ABSTRACT

### **Persistent Nephrogenic Diabetes Insipidus After Discontinuation of Lithium: A Case Report**

In this article, a case with diabetes insipidus starting with lithium treatment and persisting after discontinuation is presented. The patient complained about being thirsty, polydipsia, and polyuria for 5 months. Since psychotic symptoms accompanied the situation, the patient was having zuclopentixole depot in addition to 1200 mg per day lithium treatment for three years. Endocrinology department evaluated the patient and diagnosed him as nephrogenic diabetes insipidus. Despite lithium discontinuation, the patient's symptoms persisted. After fluid-electrolyte and amiloride treatment was started, the patient's symptoms resolved and lab findings became within normal limits. Urine output increased again after 3 weeks of diuretic treatment cessation.

Persistence of nephrogenic diabetes insipidus after lithium discontinual made this case interesting.

**Key words:** Lithium, bipolar disorder, nephrogenic diabetes insipidus

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Arş. Gör. Dr.

\*\* Nobel Tıp Merkezi, Hastaneler Kavşağı, Uzm. Dr.

\*\*\* Yirmi beş Aralık Av. Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uzm. Dr.

\*\*\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Doç. Dr.

## GİRİŞ

Özellikle iki uçlu bozukluk tanısı almış psikiyatrik hastalarda, kullanılan lityum karbonatın böbrek fonksiyonlarında bazı değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. İlaça bağlı Diabetes İnsipidus (Dİ) örnekleri hemen daima nefrojenik tipte bozukluklar olup, renal tübül yapının Antidiüretik Hormon'a (ADH) (Arjinin Vazopressin; AVP) cevap vermemesi şeklinde kendini gösterir. Renal tübül yapının ADH'ye yanıtızsızlığı ile karakterize olan Nefrojenik Diabetes İnsipidus (NDİ), poliüri, polidipsi, hipernatremi belirtileriyle kliniğe yansır. NDİ'de plazma osmolalitesi artmış, idrar osmolalitesi ve idrar dansitesi azalmıştır. Plazma ADH seviyeleri normal olabileceği gibi artmış da olabilir. Sıvı kısıtlaması ve vazopressin uygulamalarıyla idrar osmolalitesi değişmez (1). Sıklıkla sonradan kazanılmış nedenlere bağlı olan NDİ'nin kalıtsal olarak en sık geçiş şekli X'e bağlıdır. NDİ'yi ortaya çıkaran etmenlerin başında ilaçlar (lityum, foskarnet sodyum, klozapin, demeklosiklin, kolşisin, amfoterisin B) gelmektedir. Bunun dışında elektrolit bozuklukları (hiperkalsemi, hipokalemi), üri-ner tıkanıklık, Sjögren Sendromu, orak hücre anemisi de nedenler arasında sayılmaktadır (1,2).

Lityum tedavisi boyunca hastaların % 30-90'ında görülen en sık ortak yan etki böbreğin yoğunlaştırma yeteneğinin bozulmasıdır. Hastaların % 2-35'inde poliüri (3 lt /24 sa'nın üzeri), % 4,5-20'inde ise NDİ gelişmektedir, yani distal tübül-lerin ADH'ye cevabı bozulmaktadır. Ayrıca, NDİ gelişen hastalarda serum lityum konsantrasyonlarının normal sınırdan olması da dikkat çekicidir. Lityum alanların yaklaşık % 20-40'ında ilacı almaktayken NDİ gelişebilir. Ancak, NDİ'ye neden olan ilacın azaltılması veya kullanımının kesilmesi ile belirtiler iyileşebilir. Özellikle herhangi bir nedene bağlı gelişen sıvı alı-

mındaki yetersizlik NDİ'li hastaları ciddi hipernatremi riski ile karşı karşıya getirir (3).

Vazopressin renal tübüllerde V2 reseptörlerini uyarmasıyla zincirleme reaksiyonu başlatmış olur. Uyarılmayı protein G'nin aracılık ettiği adenilat siklaz aktivasyonu takip eder. Siklik AMP'deki artış ve cAMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu ile aquaporin-2(AQ-P2) luminal membrana taşınır. AQ-P2 kanalları su kanalları için yüksek seçicilik göstererek fonksiyon görür. Böylece ADH bu reaksiyon kaskatıyla su tutulumunu sağlamış olur.

Lityum ise, renal tübüllerde birikerek, protein G aktivasyonunu engeller ve bu kaskatı bozmuş olur. Sonuçta lityuma bağlı su atılımı ve plazma osmolalitesi artar (3,4).

Lityum, renal tübüllerin ADH'ye duyarlılığını, V2 reseptör konsantrasyonunu, aquaporin-2 ekspresyonunu, siklik AMP yapımını azaltarak ve fosfodiesteraz aktivitesini artırarak da NDİ'ye yol açabilir (3,4). NDİ, alınan lityum dozu ve süresiyle ilişkili değildir. Terapötik doz aralığında bile NDİ ortaya çıkabilir. Lityuma bağlı NDİ, başlangıçta geri dönüşümlü olabilirken, bazı hastalarda lityum tedavisi kesildikten aylar hatta yıllar sonra bile kalıcı NDİ görülebilir (2).

Bu olgu sunumunda 3 yıldır düzenli lityum tedavisi alan ve son 5 aydır diabetes insipidus belirtileri olan, ancak hastanın lityumu bırakması na rağmen belirtileri devam eden NDİ bildirildi.

## OLGU SUNUMU

Kırk altı yaşında, erkek evli, 3 çocuk sahibi, kliniğimize konuşmada artış, motor eylemlilikte artış, uykusuzluk şikâyetleri ile başvuran erkek

hastada bu şikâyetlerine ek olarak son 5 aydır susuzluk hissi, çok su içme, fazla miktarda idrara çıkma, idrar kaçırma gibi belirtilerinin de olduğu ifade edildi. Ruhsal durum muayenesinde büyüklük hezeyanları saptandı. Hastanın ilk olarak 1987 yılında manik hecme geçirdiği, hastalığının ilk on yılında düzenli ilaç tedavisi almadığı, yılda ortalama iki manik hecme geçirdiği ve bu süreçte altı kez yatarak tedavi gördüğü saptanmıştır. Hastaya DSM IV(5) tanı ölçütlerine göre iki uçlu bozukluk (psikotik özellikli manik hecme) tanısı konuldu. Ayrıca, ilaca bağlı yan etki geliştiği düşünüldü. Üç yıl önce lityum tedavisine başladığı ve günde 1,200 mg almakta olduğu, ancak hastanın 15 gündür lityum tedavisini almadığı öğrenildi. Hasta, son 5 aydır günde 7-8 lt idrar çıkarma, çok su içme, bazen de kollarda, bacaklarda uyuşma ve yanma hissi olduğunu söyledi.

Fizik muayenede; hastanın genel durumu iyi, şuuru açık, yönelimi normaldi. Kan basıncı 130/80, nabız 90/dk, ateş: 38°C'ydi. Hafif-orta düzeyde sıvı kaybı bulguları mevcuttu. Diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Hastanın plazma sodyum değeri 145 (normal değeri 135-145 mmol/L), plazma kalsiyumu 8.2 (normal değeri 8.5-11.0 mg/dL), plazma potasyumu 5.1 (normal değeri 3,5-5,5 mmol/L), plazma osmolalitesi 330 (normal değeri 280-295 mosm/kg), idrar osmolalitesi 55, idrar dansitesi 1.003 olarak bulundu. Hastanın tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hipofizin manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Hastanın belirtileri ve laboratuvar ölçümleri doğrultusunda endokrinoloji konsültasyonu istendi. Hastada lityum kullanımına bağlı olarak gelişmiş olması olası NDİ düşünülerek, ilgili birim tarafından sıvı kısıtlama testi yapıldı ve idrarı konsantre edemediği saptandı. Desmopressin uygulaması sonrasında da hastanın idrarı konsantre edemediği görüldü

ve NDİ tanısı doğrulandı. Hastanın son 6 ay içinde yaptırmış olduğu kan lityum değerleri 0.87 ve 0.76 mmol/L (normal terapötik doz aralığı 0.6-1.2 mmol/L) olduğu öğrenildi. Hastanın (2 hafta ilaçsız döneminden sonra) kliniğimizde yaptığımız ölçümünde kan lityum düzeyi 0.25 mmol/L olarak tespit edildi. Hastanın renal bozukluk ve sıvı kaybına yönelik olarak yatışının ilk haftasında % 5 dekstroz çözeltisi intavenöz olarak 3 lt/gün verildi. Katı (solid) yükü azaltmak amacıyla tedaviye sodyum-protein kısıtlı diyet tedaviye eklendi. Hastanın ilerleyen günlerindeki takibinde sıvı kaybı düzeldi. Amilorid tedavisi sırasında ortalama günlük idrar miktarı 3.000-3.500 mL'ye geriledi. 3 hafta diüretik tedavisi sonrası, amiloridi kesilen hastanın idrar çıkışının tekrar artması sonucu bir süre daha diüretik tedavisine devam edilme kararı verildi.

Tedavi aldığı dönemdeki kan değerleri; plazma sodyum 140 mmol/lt, plazma osmolalitesi 285 mosm/kg; idrar osmolalitesi 275 mosm/kg; idrar dansitesi 1012 olarak bulundu. Psikiyatrik sağıltım açısından, özellikle ajitasyonları olan hastaya risperidon 4 mg/gün başlandı. Daha sonraki dönemlerde risperidon depo 50 mg ayda iki kez şeklinde planlandı. Hastanın belirtilerinin azalması ve duygudurumun ötimik olması neticesinde ayaktan takibine karar verildi.

## TARTIŞMA

Bu olgu Çukurova Psikiyatri Dizini'nde yaptığımız taramaya dayalı bilgilerimize göre lityum kesilmesinden sonra da devam ve nükseden Türkiye'den bildirilmiş ilk lityuma bağlı nefrojenik diabetes insipidus olgusudur .

NDİ, böbrek tübül sisteminde ADH'nin diüretik etkisine fizyolojik cevap olmaması nedeni-

le ortaya çıkan ve poliüri, polidipsi, hipernatremi ile seyreden bir tablodur. NDİ şüphesi olan hastalarda tanı, su kısıtlaması ve vazopressin verilmesi ile idrar osmolalitesinin değişmemesi temeline dayanır (1). Hastamız da poliüri, polidipsi şikâyetleri ile başvurmuş ve yapılan laboratuvar değerlendirmelerde plazma sodyum düzeyi ve plazma osmolalitesi yüksek, idrar dansitesi ve idrar osmolalitesi düşük olarak bulunmuştu. Hastaya yapılan su kısıtlamasında ve desmopressin uygulaması sonrasında da idrar konsantrasyonunun artmadığı gösterildi ve NDİ tanısı konuldu.

Dünya sağlık örgütü 359 hastada ilaçla ilişkili diabetes insipidus bildirilmiş olup, bunların % 44'ü (159 hasta) lityumla ilişkilendirilmiştir (4). Lityum, renal tübüllerde birikerek protein G aktivasyonunu engeller ve bu kaskatı bozmuş olur. Sonuçta, lityuma bağlı su atılımı ve plazma osmolalitesi artar (3,4). 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 ya da polidipsi ile gelen hastalarda diabetes mellitus ve diabetes insipidus gibi endokrinolojik bozuklukları ayırıcı tanıda düşünmek gerekir. Fazla sıvı kaybı; hipotansiyon, hipovolemik şok ve ölüme kadar ilerleyebilecek ciddi klinik sorunlar oluşturabilir. Tedavide sıvı elektrolit dengesi hızla düzeltilmeli, ek olarak tiazid diüretikler, nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar ve desmopressin verilebilir (1).

Lityum kullananlarda NDİ geliştiğinde saptanan biyokimyasal, fizyolojik ve histolojik değişiklikler hastaların % 12-30 başlangıçta geri dönüşümlüken birçok hastada lityum kesildikten

aylar hatta yıllar sonra bile kalıcı olabilir (1,2). Uzun süreli lityum kullanılmasına bağlı kalıcı NDİ vakaları da birçok kez bildirilmiştir (6-8). Ayrıca, lityumun renal tübüllerde kalıcı hasara yol açarak protein ve aminoasit kaybını artırdığı, hiperparatiroidi ve hipotiroidi gibi ciddi endokrinolojik hasara yol açtığı da tespit edilmiştir (9,10).

Olgumuzda 3 yıldır lityum alan hastamızın son 5 aydır diabetes insipidus belirtilerinin gelişmiş olması, lityum kesilmiş olmasına rağmen belirtilerin sebat etmesi, sıvı ve diüretik tedaviye cevap vermesi, ancak diüretik kesildiğinde sıvı kaybının tekrar baş göstermesi, belki de lityumun teröpatik doz aralığında kullanılmasına rağmen, renal tübüllerde kalıcı bir hasara yol açabileceği yönünden dikkat çekicidir. Erken tanı almış hastalarda lityuma bağlı NDİ geri dönüşümlü olabilir. Poliüri, polidipsi şikâyeti olan hastalarda NDİ yönünden hızlı değerlendirilmesi önemlidir.

## 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, 155, 2001.
2. Şahin İ, Şenel S, Ulu R ve ark: Lityuma bağlı nefrojenik diabet insipidus: olgu sunumu. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 10:203-205, 2003.
3. Eustatia-Rutten CFA, Tamsma JT, Meinders AE: Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. Netherlands Journal of Medicine, 58:137-142, 2001.
4. Bendz H, Aurell M: Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. Drug Saf 21:4494-4456, 1999.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, APA, 1994.
6. Guirguis AF, Taylor HC: Nephrogenic diabetes insipidus persisting 57 months after cessation of lithium therapy: report of a case and review of the literature. Endocrinol Pract, 6: 324-328, 2000.
7. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH: Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy.

- Scott Med J 42:16-17, 1997.
8. Price TR, Beisswenger PJ: Persistent lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. Am J Psychiatry 135:1247-1248, 1978.
  9. Neithercut WD, Spooner RJ, Hendry A, Dagg JH: Persistent nephrogenic diabetes insipidus, tubular proteinuria, aminoaciduria, and parathyroid hormone resistance following long term lithium administration. Postgrad Med J 66:479-482, 1990.
  10. Cairns SR, Wolman R, Lewis JG, Thakker R: Persistent nephrogenic diabetes insipidus, hyperparathyroidism, and hypothyroidism after lithium treatment: Case report. BMJ 16:516-517, 1985.

becya