

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Nadir Bir Nedeni: Kronik Lityum Kullanımı

Chronic Lithium Use As a Rare Cause of Chronic Renal Failure

ÖZ

Lityum, bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılan en etkin ilaçtır. Uzun süreli kullanımda önemli yan etkileri vardır ve nefrotoksisite bunlardan birisidir. Otuz yedi yaşındaki bayan hasta, proteinüri ve böbrek yetmezliği nedeniyle tetkik edildi ve böbrek biyopsisinde kronik tübülointerstisyel nefrit ve sekonder fokal segmental glomerülokleroz saptandı. Bulgular lityum kullanımına bağlandı. Biz bu olguyu literatürde nadir olması nedeniyle sunuyoruz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Lityum, Fokal segmental glomerüloskleroz, Kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

Lithium is the treatment of choice in bipolar disorders. Long-term use has important side effects such as nephrotoxicity. A 37-year-old female patient on lithium with proteinuria and renal failure was diagnosed as having chronic tubulointerstitial nephritis and secondary focal segmental glomerulosclerosis at renal biopsy. These findings were linked to lithium use. We present this case as it is a rare event.

KEY WORDS: Lithium, Focal segmental glomerulosclerosis, Chronic renal failure

Özkan GÜNGÖR¹

Sait ŞEN²

Abdülkerim Furkan TAMER¹

Erhan TATAR¹

Gülay AŞÇI¹

Fehmi AKÇİÇEK¹

- 1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) genel olarak; glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dk'nın altına inmesi ile başlayan bir süreçtir. Kronik glomerülofrit (fokal segmental glomerüloskleroz, İgA nefropatisi, vb.) ve diyabet en sık bilinen etiyolojik faktörler olup, olguların yine büyük bir kısmında sorumlu herhangi bir neden bulunamayabilir. Fokal segmental glomerülofritler (FSGS) kronik glomerülofritlerin sık görülen bir tipi olup primer ve sekonder (enfeksiyon, ilaçlar, hipertansiyon, vezikoüretal reflü, vb.) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1).

Lityum, günümüzde bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılan en etkin ilaçtır. Bu ilacın psikiyatrik hastalıkların tedavisinde önemli bir yeri olmasına rağmen özellikle uzun süreli kullanımlarında metabolik yan etkileri önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipotiroidi, hipertiroidi, guatr, hiperparatiroidi ve obesite bilinen önemli

yan etkileridir (2). Lityumun böbrek fonksiyonları üzerine de olumsuz etkileri vardır. Nefrojenik diyabetes insipidus, tübülointerstisyel nefrit ve nefrotik sendrom nadir görülen ancak önemli yan etkileri arasındadır (3).

Biz, bipolar bozukluk nedeniyle uzun süre lityum tedavisi alan hastada proteinüri ve böbrek yetmezliği gelişmesi üzerine böbrek biyopsisi yaptık; kronik tübülointerstisyel nefrit ve FSGS saptadık. Olguyu literatürde nadir olması nedeniyle sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşındaki bayan hasta bipolar bozukluk nedeniyle 19 yıldır lityum tedavisi almaktaydı ve Psikiyatri bölümünde takip edilmekteydi. Bilinen başka ek bir hastalığı yoktu. Hasta son bir aydır bacaklarında şişme yakınması üzerine kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde kan basıncı 130/70 mmHg ve pretibial bölgede minimal ödem mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde glukoz: 90 mg/dl (60-110), üre: 61 mg/dl

Geliş Tarihi : 10.02.2012

Kabul Tarihi : 27.04.2012

Yazışma Adresi:

Özkan GÜNGÖR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gsm : 0 506 664 80 54

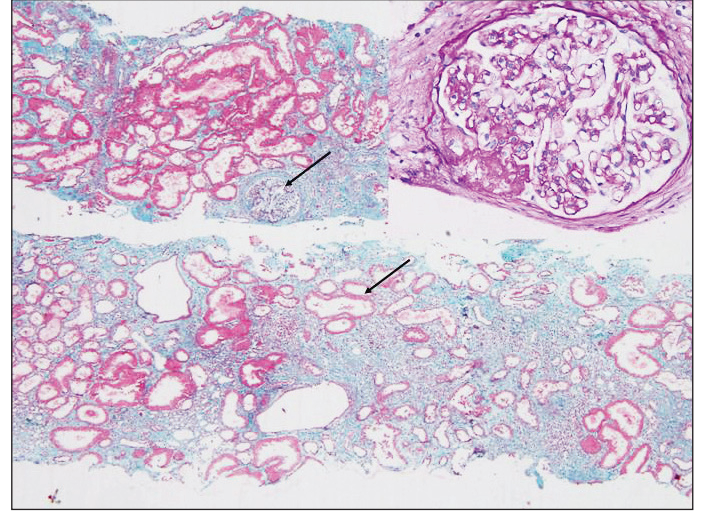
E-posta : ozkangungor@yahoo.com.tr

(0-50), kreatinin 2,1 mg/dl (0,6-1,1), ürik asit: 6,7 mg/dl (2,6-6,0), albümin: 4,2 gr/dl (3,5-5,2), Hb: 10,8 gr/dl (12-15,6), Hct: % 31,7 (35,9-44,6) idi. Serum lityum düzeyi 0,7 meq/l (normal sınırlarda) idi. İdrar analizinde hematürisi yoktu ve 24 saatlik idrar analizinde 3 gram/gün proteinürisi saptandı ve kreatinin klirensi 23 ml/dk olarak ölçüldü. Hastanın laboratuvar değerleri Tablo 1 de gösterilmiştir. Ultrasonografide böbrek boyutlarının normal olması üzerine lityum tedavisi kesilerek böbrek biyopsisi yapılması planlandı. Biyopside immünfloresan incelemede izlenen 4 glomerülde düzensiz IgM birikimi saptandı. Işık mikroskopik incelemede izlenen 25 glomerülün yaklaşık %75'i global sklerotikti, diğer glomerüllerde kompansatris hipertrofi bulguları ve bunların ikisinde periglomerüler fibrozis ve Bowman kapsülünde yapışıklıklar izlendi. Yine interstisyumda fibrozis, tübüler atrofi, eşlik eden yangısal hücre infiltrasyonu, yer yer tübüllerde mikrokistik genişlemeler görüldü (Şekil 1). Hasta mevcut bulgularla kronik tübülointerstisyel nefrit ve sekonder FSGS olarak kabul edildi ve bulgular lityum kullanımına bağlandı.

Hastanın başvurusunda lityum tedavisi kesilmişti, Psikiyatri tarafından tedavisi düzenlendi ve tarafımızca da anijotensin reseptör blokleri eklendi ve izleme alındı. İzlemdeki 4. ayın sonunda serum kreatinin değeri 2,3 mg/dl ve 2,9 gram/gün proteinürisi saptandı. Hasta halen polikliniğimizde izlenmektedir.

Tablo 1: Hastanın tanı anındaki laboratuvar değerleri.

	Sonuç	Normal Aralık
Üre (mg/dl)	61	0-50
Kreatinin (mg/dl)	2,1	0,6-1,1
Sodyum (meq/l)	144	135-145
Potasyum (meq/l)	5,1	3,5-5,5
Ürik asit (mg/dl)	6,7	2,6-6,0
Glükoz(mg/dl)	90	60-110
Total protein (gr/dl)	6,9	6,4-8,3
Albümin (g/dl)	4,2	3,5-5,2
Kalsiyum (mg/dl)	9,5	8,6-10,2
Fosfor (mg/dl)	5,3	2,3-4,5
Total kolesterol (mg/dl)	269	<200
Trigliserid (mg/dl)	289	<150
HDL-kolesterol (mg/dl)	65	>65
LDL-kolesterol (mg/dl)	146	<130
Hemoglobün (g/dl)	10,8	12-15,6
Hematokrit (%)	31,7	35,9-44,6
Proteinürisi (gr/gün)	3	0-0,2



Şekil 1: Biopsinin kesitlerinde interstisyumda fibrozis, tübüler atrofi, eşlik eden yangısal hücre infiltrasyonu yanısıra mikrokistik genişlemeler gösteren tübüller ile segmental skleroz ve Bowman kapsülünde kalınlaşma ile çok sayıda global sklerotik glomerül izlendi. (Masson trikrom X10 ve iç resim 40 büyütme).

TARTIŞMA

Biz 37 yaşındaki bayan hastada proteinüri ve böbrek yetmezliği saptanması üzerine böbrek biyopsisi yaptık ve kronik tübülointerstisyel nefrit ve FSGS saptadık. Mevcut bulguların lityum kullanımıyla ilişkili olabileceğini düşündük ve hastayı lityuma bağlı kronik böbrek yetmezliği olarak kabul ettik.

Lityum 1949 yılından beri bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır. Lityum ağız yolu ile alındığında tamamı gastrointestinal sistemden geri emilir, glomerülden serbestçe filter olur ve filtrattaki lityumun yaklaşık %80'i tekrar geri emilir. Etkili bir ilaç olmasına rağmen yan etkileri de oldukça fazladır. En belirgin yan etkileri gastrik rahatsızlık, kilo alımı, tremor, yorgunluk ve bilişsel işlevlerde hafif bozulmadır (4). Diğer önemli bir yan etki tirodi bezi üzerine olanıdır. Lityum tiroid bezinde yoğunlaşarak tiroid hormonlarının üretim aşamasında tiroid bezine iyot alımını, iotironinlerin T3 ve T4'e dönüşümünü ve tiroid hormonlarının tiroid bezinden salınımı gibi birden fazla üretim basamağını olumsuz etkiler (5). Lityum kullananlarda hipotiroidi gelişimi çok değişen sıklıklarda bildirilmektedir ve % 47'ye varan oranlardan söz edilmektedir. Bununla birlikte nadir de olsa lityuma bağlı hipertiroidizm gelişebilmektedir. Uzun süreli lityum kullanımı paratiroid bezlerini de etkiler, lityum kullanan hastalarda hiperparatiroidizm ile ilişkili hiperkalsemi görülme sıklığı %6,3 ile %50 arasında değişmektedir (6).

Lityum böbrekte, toplayıcı kanallar düzeyinde suyun ve sodyumun emilimini etkileyerek üriner konsantrasyon kapasitesinde azalmaya yol açar ve hastaların %20'sinde nefrojenik diyabetes oluşur (7). Lityum toplayıcı kanallar

üzerindeki aquaporin isimli su kanallarının fonksiyonunu bozarak bunu gerçekleştirir. Tedavinin erken sonlandırıldığı vakalarda bu tablo geri dönüşümlü iken, geç vakalarda kalıcı hasar oluşmaktadır. Bizim vakamızda poliüri veya polidipsi yakınması yoktu, kan elektrolitleri ve idrar dansitesi normaldi, yani diyabetes insipidus saptanmadı.

Lityum tedavisinin tübülointerstisyel nefrite de yol açtığı bilinmektedir (8). Yine uzun süreli lityum kullanımı glomerüler hasarlanmaya da yol açmaktadır. Daha önce lityum kullanımına bağlı nefrotik sendrom vakaları bildirilmiştir (9,10). Bu olgularda patoloji bulguları genellikle minimal lezyon hastalığı ile uyumludur. Minimal lezyon olgularının avantajı, ilaç kesildikten sonra bulguların gerilemesidir. Daha önce lityuma bağlı FSGS ve buna bağlı nefrotik sendrom olguları da bildirilmiştir (11,12). Bizim hastamız non nefrotik proteinüri ve böbrek yetmezliği tablosuyla başvurdu ve biyopsi bulguları sekonder FSGS lehine idi. Hastamızda sekonder FSGS ye yol açabilecek başka bir ek hastalık (obesite, hipertansiyon), ilaç kullanımı veya enfeksiyon (HIV) bulgusuna rastlanmadığı için bulguların lityum kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bendz ve ark. 15 yılın üzerinde lityum kullanan hastaların % 21'nde glomerüler filtrasyon hızında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (12). Yine Lepkifker ve ark. özellikle tedavinin 15. yılından itibaren böbrek yetmezliği riskinin arttığını bildirmişlerdir (13). Presne ve ark. lityum kullanan hastaların kreatinin klirensi 40 ml/dk'nın altına düşükten sonra tedavi sonlandırılrsa bile bulguların geri dönüşsüz olabileceğini bildirmişlerdir (14).

Bizim hastamız, 19 yıldır bu tedaviyi almaktaydı ve patoloji bulguları olayın oldukça kronikleştiğini gösteriyordu. Hastamızın yaklaşık 3 yıl kadar önce yaptırdığı bir tetkikte kreatinin düzeyinin üst sınırdan olduğunu ancak daha sonra takipsiz olduğunu gördük. Belki de hasta daha yakın poliklinik izlemine alınmış olsaydı, lityum tedavisi erken sonlandırılarak kötü gidişat yavaşlatılabilirdi.

Sonuç olarak; hiçbir ek hastalığı olmayan bipolar bozukluğu olan kişilerde lityum kullanımı tek başına KBY nedeni olabilir. Uzun süre lityum kullanma zorunluluğu olan hastaların böbrek işlevlerinin daha yakın takip edilmesi ve herhangi bir sorunla karşılaşıldığında nefroloğa daha erken yönlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 2011; 365: 2398-2411
2. Hajek T, Alda M, Grof P: Discontinuation of lithium because of side effects. J Psychiatry Neurosci 2011; 36: 39-40
3. Grünfeld JP, Rossier BC: Lithium nephrotoxicity revisited. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 270-276
4. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR: Lithium toxicity profile: A systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379 (9817): 721-728
5. Lazarus JH: Lithium and thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 723-733
6. Järhult J, Ander S, Asking B, Jansson S, Meehan A, Kristofferson A, Nordenström J: Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism. Br J Surg 2010; 97: 1680-1685
7. Trepiccione F, Christensen BM: Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: New clinical and experimental findings. J Nephrol 2010; 16: 43-48
8. Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grünfeld JP: Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. Kidney Int 2003; 64: 585-592
9. Petersen CE, Amaral S, Frosch E: Lithium-induced nephrotic syndrome in a prepubertal boy. J Child Adolesc Psychopharmacol 2008; 18: 210-213
10. Tam VK, Green J, Schwieger J, Cohen AH: Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. Am J Kidney Dis 1996; 27: 715-720
11. Schreiner A, Waldherr R, Rohmeiss P, Hewer W: Focal segmental glomerulosclerosis and lithium treatment. Am J Psychiatry 2000; 157: 834
12. Santella RN, Rimmer JM, MacPherson BR: Focal segmental glomerulosclerosis in patients receiving lithium carbonate. Am J Med 1988; 84: 951-954
13. Bendz H, Schön S, Attman PO, Aurell M: Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney Int 2010; 77: 219-224
14. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M: Renal insufficiency in long-term lithium treatment. J Clin Psychiatry 2004; 65: 850-856
15. Presne C, Fakhouri F, Kenouch S, Stengel B, Kreis H, Grünfeld JP: Progressive renal failure caused by lithium nephropathy. Presse Med 2002; 31: 828-833