

SZKIZOFRÉN BETEG PRIMER POLIDIPSZIÁJÁNAK ÉS EHHEZ TÁRSULÓ HIPONATRÉMIÁNAK CLOZAPIN KEZELÉSE. ESETTANULMÁNY

ELEMÉRY MÓNICA, DÖME PÉTER, FALUDI GÁBOR

Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Polidipsziáról napi 3-4 litert meghaladó folyadékbevitel esetén beszélünk. Primer (pszichogén) polidipszia (PP) esetén nem azonosítható a kiváltó kórállapot a túlzott mértékű folyadékbevitel hátterében. A tartósan hospitalizált pszichiátriai betegek körében a PP prevalenciája 6-20%. A PP-ben szenvedők között 25-86%-ban hiponatrémia alakul ki, amely súlyos szomatikus szövődményekhez vezethet. Tanulmányunkban egy szkizofrén beteg polidipsziával, poliuriával és hyponatrémiával járó esetét ismertetjük, mely állapot hátterében – lege artis elvégzett vizsgálatokkal – nem sikerült az esetleges kiváltó kórképe(ke)t igazolni. Betegünk esetében, az irodalmi adatokkal összhangban, a clozapin terápia javította a súlyos, életveszélyes hiponatrémiával járó primer polidipszia tüneteit.

KULCSSZAVAK: pszichogén polidipszia, primer polidipszia, szkizofrénia, clozapin, hiponatrémia

SUCCESSFUL CLOZAPINE TREATMENT OF PRIMARY POLYDIPSIA ASSOCIATED WITH HYPONATRAEMIA IN A SCHIZOPHRENIC PATIENT. A CASE STUDY

Polydipsia is the intake of more than 3-4 litres of fluids per day. Primary polydipsia (PP) occurs when excessive fluid intake cannot be explained by an identified medical condition. PP has a prevalence varying between 6% and 20% in the population of chronically hospitalized psychiatric patients. Hyponatraemia – sometimes with severe somatic consequences – developing in 25-86% of these patients. We discuss the case of a schizophrenic patient who had polydipsia, polyuria and hyponatremia without any known medical conditions in the etiological background of these symptoms. In accordance with data of literature, clozapine medication was effective in the treatment of this severe condition.

KEYWORDS: psychogenic polydipsia, primary polydipsia, schizophrenia, clozapine, hyponatraemia

BEVEZETÉS

Pszichogén vagy primer polidipsziáról (PP) napi 3-4 litert meghaladó – a homeosztatiszikus igényektől független és ismeretlen etiológiájú – folyadékbevitel esetén beszélünk (szemben a szekunder polydipsziával, aminek etiológiai háttere (pl. diabetes mellitus) ismert) (Dogangün 2006, Whitten 1997). A PP prevalenciája 6-20% (mások szerint 3-39%) a tartósan hospitalizált pszichiátriai betegek körében (De Leon és mtsai 1994, Barsini 2007). A PPs esetek többségét krónikus szkizofrén betegek között figyelték meg, de leírták egyéb pszichiátriai betegségekben (szorongásos kórképek, dependens személyiségzavar) is (Dundas és mtsai 2007, Mauri és mtsai 2002). A szkizofrén betegek kb. 7%-ban ún. PIP szindróma (polydip-

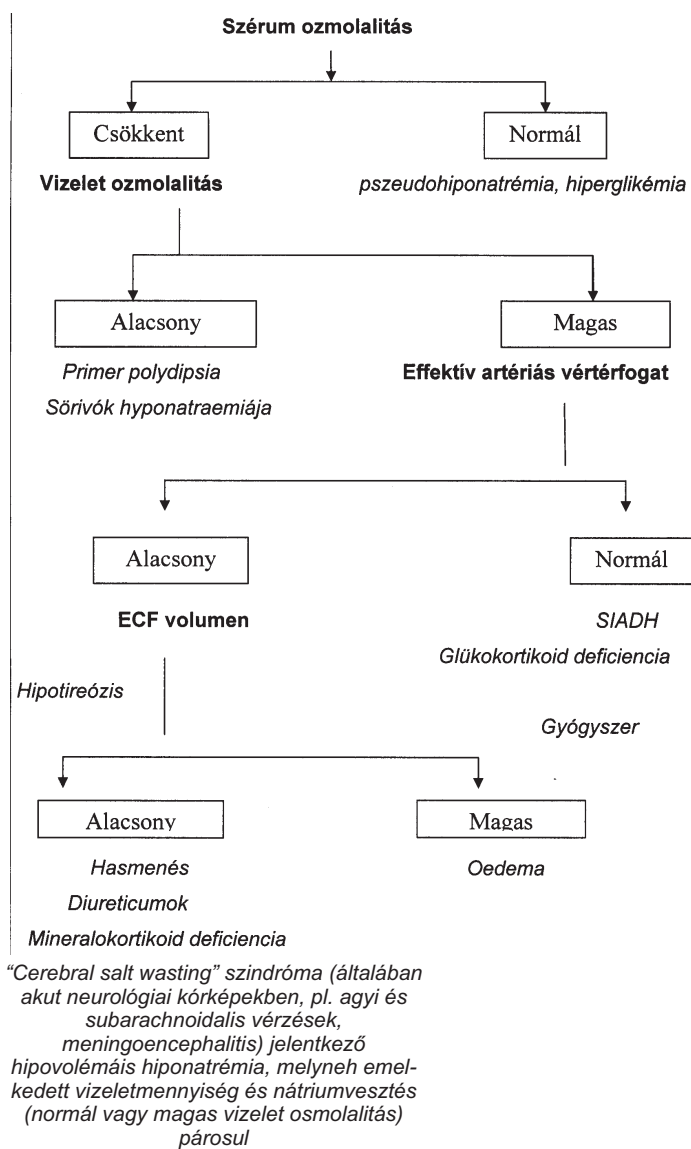
sia, intermittáló hyponatraemia, pszichózis) alakul ki. A definíció szerint a PIP szindróma diagnózis felállítható, amennyiben a betegnek két polidipsziához társuló akut hyponatraemias epizódja zajlott egy éven belül, az elmúlt hat hónapban a testsúlynövekedés meghaladta az 5%-ot és a vizelet sűrűsége kisebb, mint 1.008 (Akkaya 2006). Mivel a vese hígító kapacitása 10 l/nap folyadékbevitel felett kimerül, ezért tünetmegjelenéssel csak ennél nagyobb bevitel esetén számolhatunk (Dundas 2007). A PP-ben szenvedők között 25-86%-os gyakorisággal fordul elő hyponatraemia, melynek következtében fejfájás, hányinger, hyporeflexia, nyugtalanság jelenik meg, majd a nátrium szint további csökkenésével görcsrohamok, rhabdomyolysis, kóma, végső esetben halál is bekövetkezhet (Akkaya 2006, Dundas 2007, de Leon

1995). Az excesszív folyadékbevitel mellett a hyponatraemia kialakulásának valószínűségét tovább emeli a pangásos szívelégtelenség, az intrinsic vesebetegségek, számos gyógyszer (pl. carbamazepine, SSRI típusú antidepresszívumok, a thiazid családba tartozó diuretikumok), illetve az emelkedett antidiuretikus hormon (ADH) szinttel járó állapotok (stressz, hányinger, vagy nem-megfelelő ADH-termelő szindróma (SIADH), dohányzás) (Dundas 2007, de Leon 2002). Tartós polidipszia fennállásakor malnutritio, secunder osteopenia, húgyúti illetve gyomor-bélrendszeri tágulat, magas vérnyomás, szívelégtelenség is megjelenhet (de Leon 1995, Leucht 2007). A szomjúság és folyadékfelvétel regulációja megle-

hetősen összetett, multifaktoriális folyamat (részt leheteket l. McKinley 2004). A PP patomechanizmus bizonytalan, felmerül az orexinerg rendszer genetikai sérülékenységé, az antikolinerg hatású gyógyszerek mellékhatásainak (szájszárazság) kompenzálása, a dohányzás (a nikotin fokozza az ADH szekréciót, nagyszámú nikotinos acetilkolin receptor található a folyadékfelvétel szabályozásában fontos szerepet játszó subfornicalis szervben) valamint a renin-angiotenzin rendszer szerepe (a lamina terminalisban található angiotenzin receptorok stimulálása fokozza a folyadékfelvételt) (Fukunaka 2007, Dundas 2007, Kruse 2001, de Leon 2002, Bersani 2007). A típusos antipszichotikumok hosszútávú alkalmazása a dopamin receptorok hyperszenzitivizálása révén PP-hez vezethet, mivel a dopamin a szomjúság érzést és a folyadékfelvételt fokozza (Dundas 2007, Dogangün 2006). A hyponatraemiás beteg kivizsgálásának folyamatát az 1. ábra mutatja (Palmer 2003, Lenhard 2007).

ESETTANULMÁNY

A 31 éves, 15 éve kezelt és hat éve folyamatos hospitalizációra szoruló, a DSM-IV szerint dezorganizált szkizofréniának (hebefréria) diagnosztizált és nikotin dependenciában szenvedő férfibeteget első alkalommal vettük fel osztályunkra. Szomatikus anamnézisében érdemi megbetegedés nem szerepelt. A beteg a felvételét megelőző két évben per os risperidon (9 mg/die), carbamazepin (600 mg/die) és clonazepam (1 mg/die) pszichotrop medikációban részesült. A felvétel napján a laborvizsgálat során súlyos fokú hiponatrémiát (117 mmol/l) észleltünk, egyéb releváns eltérés a rutin laborleletben nem mutatkozott. Tekintettel a kifejezett hyponatrémiára elindítottuk a beteg folyadékháztartásának monitorozását. Ennek során jelentős fokú polydipsiát (32 liter/nap), polyuriát (29 liter/nap katéteren át ürített vizelet), alacsony vizelet (38-103 mmol/kg) és szérumszint (244-251 mmol/kg) osmolalitást észleltünk, mely PP-ra utalt (l. 1. ábra). Sem az áthelyező intézménytől, sem a betegtől nem sikerült pontos in-



1. ábra. A hyponatrémiás beteg kivizsgálási algoritmus (Palmer 2003, Lenhard 2007)

formációt szerezni a polidipszia kezdetének időpontjáról. Kizárandó a polidipszia illetve a hyponatrémia differenciáldiagnosztikájában szereplő endokrin kórképeket (ld. 1. ábra), az 1. táblázatban részletezett labor, hormonszint, képalkotó vizsgálatokat és a desmopresszin tesztet végeztük el. A PP diagnózisát alátámasztotta, hogy ezek eredményei nem utaltak primer endokrin megbetegedésre.

A hyponatrémia oki hátterében – kevésbé a polidipszia esetében – felmerül a karbamazepin kezelés etiológiai szerepe (Kuz 1995, Schmitz 1995). A risperidonnal kapcsolatban mindössze egy esettanulmány számol be polidipszia nélkül észlelt hyponatrémiáról (Whitten 1997). A clonazepam kezelés irodalmi adatok szerint nem okoz sem hyponatrémiát, sem polidipsziát.

Páciensünknel a carbamazepin kezelést 10 napra felfüggesztettük és párhuzamosan csökkentettük a risperidon dózisát (4 mg/die). Ez egyértelmű tünetrosszabbodáshoz (további szérumszint csökkenés) vezetett, így a PP és a hyponatrémia farmakogén hátterének szerepét elvetettük (megjegyzés: alkalmi, valószínűleg extrém alacsony se-Na [103 mmol/l] szint miatt kialakult konvulzió után, 10 napos kihagyást követően a carbamazepint visszaadtuk 400 mg/die dózisban). Masszív (5-8 g/die nátriumchlorid iv.), hosszú ideig (28 nap) tartó parenterális nátriumpótlás mellett sem sikerült a PP okozta hyponatrémiát korrigálni. A beteget 28 nap után további endokrinológiai kivizsgálásra belgyógyászati osztályra helyeztük, ahol risperidon (9 mg/die), valproátsav (600 mg/die) és clonazepam (6 mg/die) terápia, illetve szintén nagy dózisú nátrium pótlás mellett a beteg se-Na szintje közel normalizálódott (129 mmol/l).

Tekintettel arra, hogy a valproátsav (VPA) folyadékfogyasztásra illetve nátriumháztartásra gyakorolt hatásaival foglalkozó esettanulmányok inkább annak hyponatremizáló hatását említik, ezért nem valószínű, hogy a VPA terápia vezetett volna a nátrium szint emelkedéséhez (Guaiana 2006, Branten 1998, Miyaoka 2001). A nátrium háztartás rendeződése valószínűleg annak volt köszönhető, hogy az erősen szedált beteg per os folyadékfelvétele – érthető módon – lecsökkent. 8 napos belgyógyászati kivizsgálást követően a beteget osztályunkra visszahelyezték. Feltételezve, hogy a páciens korábban észlelt alkalmi konvulzióját alacsony se-Na szint okozta, a belgyógyászati osztályon beállított VPA-t illetve a nagy dózisú clonazepamot elhagytuk.

Az irodalmi adatok szerint a clozapin hatékony a terápia rezisztens szkizofrénia – ezen belül a hebefrénia – és a PP kezelésében egyaránt, ennek megfelelően döntöttünk a clozapin terápia bevezetése mellett (de Leon 1995, Mauri 2002, Dundas 2007, Zink 2004). 225 mg/die clozapin és 2 mg/die risperidon kombináció hatására fokozatosan mérséklődött polydipsziája és polyuriája. A clozapin kezelés előtt észlelt 29 liter/nap vizeletmennyiséggel szemben clozapin kezelést követően 7 liter/nap vizeletürítést regisztráltunk és nátrium szintje normális szintre tért vissza.

MEGBESZÉLÉS

A primer (pszichogén) polidipszia gyakori kórkép a krónikus pszichiátriai betegségekben szenvedő populációban, leginkább a (dohányos) szkizofrén betegek között találkozhatunk vele (de Leon és mtsai 1994, Barsini 2007). A polidipszia könnyen vezethet hyponatrémiához, ami súlyos szomatikus

1. táblázat. Az elvégzett vizsgálatok eredményei

Képalkotó	mRTG negatív koponya CT negatív hasi+kismedencei UH: enyhe fokú pyelontágulat, nagy fokú meteorismus, kissé tágabb vékonybélkacsok
Labor	Se-Na: 117 mmol/l (min: 103 mmol/l, max: 132 mmol/l) Se-K: normális Se osmolalitás: 246-250 mosm/l U osmolalitás: 38-103 mosm/l
Hormonszintek	TSH / T3 / T4 normális Cortizol normális Renin normális Prolaktin normális
Gyűjtött vizelet	33,2 l/nap
Urológia	állandó katéter jav.
Szemészet	koponyaúri nyomásfokozódásra utaló jel nem látható

komplikációk forrása lehet (Akkaja 2006, Dundas 2007, de Leon 1995).

Az antipszichotikumok közül a clozapinról van a legtöbb adat a PP-ra gyakorolt kedvező, tünetjavító hatásáról, ugyanígy az olanzapin és a quetiapine szintén hatékonyak tűnik, bár róluk kevés beszámoló áll rendelkezésre. A risperidon hatékonyságáról vegyes adatok születtek, egyes tanulmányok szerint javította, míg mások szerint kiváltotta a polidipsziát. A ziprasidon kezelés során két esetben közöltek polidipsziához társuló hiponatrémiát (Bersani 2007, Zaidi 2005, Akkaya 2006). Számos egyéb, nem elsősorban pszichotrop farmakon bizonyult eredményesnek – legalábbis az esettanulmányok szintjén – a PP kezelésében (pl. pindolol, irbesartan, clonidin, naloxon, lítium+ phenytoin kombináció) (Greendyke 1998, Gibson 2006, Kruse 2001, Nishikawa 1994).

Az általunk tárgyalt esetben egy fiatal, másfél évtizede dezorganizált típusú szkizofrénia (hebefrénia) miatt kezelt, sokat dohányzó betegnél észleltünk súlyos hiponatrémiát, poliuriát, polidipsziát, alacsony vizelet és szérum ozmolalitást illetve kezelése során egy alkalommal valószínűleg hiponatrémia miatt kialakult convulziós roszullétet. A beteg által a felvételekor szedett – risperidon, carbamazepin, clonazepam – gyógyszerek dózisának csökkentése illetve elhagyása a só-víz háztartás anomáliáit nem javította, így az észlelt tünetek hátterében esetlegesen álló farmakogén etiológiát elvetettük. A beteg tüneteit magyarázó szomatikus alapbetegséget a részletes belgyógyászati-endokrinológiai kivizsgálás (l. 1. táblázat) során nem találtunk, így primer (pszichogén) poli-

dipsziát diagnosztizáltunk. Az extrém mértékű polidipszia kiváltotta hiponatrémiát nagy dózisban adott parenterális nátrium pótlással sem sikerült korrigálni. Polidipsziája és nátrium szintje bár majdnem normalizálódott az endokrin profilú belgyógyászati osztályon adott nagy dózisú clonazepam illetve VPA kezelésre, azonban a kezelés mellékhatásaként fellépő, állandósult nagyfokú szomnolencia miatt ez a kezelési út nem jelentett megoldást. Az ezt követően bevezetett clozapin kezelésre a páciens só-vízháztartása normalizálódott, pszichés állapota fokozatosan javult, lehetővé vált a clonazepam és a VPA teljes elhagyása.

A clozapin terápia nemcsak az alapbetegség, hanem a beteg életét veszélyeztető súlyos polidipszia-hiponatrémia hatásos ellenszerének bizonyult. Ez a klinikai tapasztalatunk az irodalmi adatokkal jó összhangban van (de Leon 1995, Mauri 2002, Dundas 2007, Zink 2004). Betegünket a sikeres kezelést követő 2 hét múlva szomatikusan és pszichésen stabil állapotban pszichiátriai rehabilitációs osztályra helyeztük át és információink szerint azóta is – fél évvel a leírt eset után – pszichésen és szomatikusan egyaránt tünetmentes állapotban van.

Levelezési cím:

Eleméry Mónika

Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb,

Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály

Budapest 1125, Kútvölgyi út 4.

E-mail: monika_elemery@yahoo.com

IRODALOM

- Akkaya C, Sarandol A, Sivrioglu EY, Kotan Z, Kirli S. A patient using ziprasidone with polydipsia, seizure, hyponatremia and rhabdomyolysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30: 1535-8.
- Bersani G, Pesaresi L, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P. Atypical antipsychotics and polydipsia: a cause or a treatment? *Hum Psychopharmacol*. 2007; 22: 103-7.
- Branten AJ, Wetzels JF, Weber AM, Koene RA. Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol*. 1998; 43: 265-7.
- Dogangün B, Hergüner S, Atar M, Kara B, Aksoy MU, Kayaalp L, Tüzün U. The treatment of psychogenic polydipsia with risperidone in two children diagnosed with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16: 492-5.
- Dundas B, Harris M, Narasimhan M. Psychogenic polydipsia review: etiology, differential, and treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2007; 9: 236-41.
- Fukunaka Y, Shinkai T, Hwang R, Hori H, Utsunomiya K, Sakata S, Naoe Y, Shimizu K, Matsumoto C, Ohmori O, Nakamura J. The Orexin 1 Receptor (HCRTR1) Gene as a Susceptibility Gene Contributing to Polydipsia-Hyponatremia in Schizophrenia. *Neuromolecular Med*. 2007; 9: 292-7.
- Gibson CA, Stewart JT. Treatment of Psychogenic Polydipsia With Pindolol. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 99-100.
- Greendyke RM, Bernhardt AJ, Tasbas HE, Lewandowski KS. Polydipsia in chronic psychiatric patients: therapeutic trials of clonidine and enalapril. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 18: 272-81.
- Guaiana G, Eyrek C, Mariconda G. Polydipsia with normal natremia induced by Valproic Acid. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006; 40: 815-6.
- Kruse D, Pantelis C, Rudd R, Quek J, Herbert P, McKinley M. Treatment of psychogenic polydipsia: comparison of risperidone and olanzapine, and the effects of an adjunctive angiotensin-II receptor blocking drug (irbesartan). *Aust N Z J Psychiatry*. 2001; 35: 65-8.
- Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 1943-6.
- de Leon J, Verghese C, Stanilla JK, Lawrence T, Simpson GM. Treatment

- of polydipsia and hyponatremia in psychiatric patients. Can clozapine be a new option? *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 133-8.
- de Leon J, Tracy J, McCann E, McGrory A. Polydipsia and schizophrenia in a psychiatric hospital: a replication study. *Schizophr Res.* 2002; 57:293-301
- Lenhard T, Külkens S, Schwab S. Cerebral salt-wasting syndrome in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Arch Neurol.* 2007; 64: 122-5.
- Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N: Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007, 116: 317-33.
- Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A, Dieci M, Righini A, Vita A. Efficacy of clozapine in a non-schizophrenic patient with psychogenic polydipsia and central pontine myelinolysis. *Hum Psychopharmacol.* 2002; 17: 253-5.
- McKinley MJ, Cairns MJ, Denton DA, Egan G, Mathai ML, Uschakov A, Wade JD, Weisinger RS, Oldfield BJ. Physiological and pathophysiological influences on thirst. *Physiol Behav.* 2004; 81: 795-803.
- Miyaoka T, Seno H, Itoga M, Kishi T, Ishino H, Horiguchi J. Contribution of sodium valproate to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001; 16: 59-61.
- Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, Uchida Y. Decreased polydipsia in schizophrenic patients treated with naloxone. *Am J Psychiatry.* 1994; 151: 947.
- Nishikawa T, Tsuda A, Tanaka M, Nishikawa M, Koga I, Uchida Y. Involvement of the endogenous opioid system in the drinking behavior of schizophrenic patients displaying self-induced water intoxication: a double-blind controlled study with naloxone. *Clin Neuropharmacol.* 1996; 19: 252-8.
- Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 182-7.
- Schmitz B, Trimble MR. Carbamazepine and PIP-syndrome in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1995; 22: 215-20.
- Whitten JR, Ruehler VL. Risperidone and hyponatremia: a case report. *Ann Clin Psychiatry.* 1997; 9: 181-3.
- Zaidi AN. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia in psychogenic polydipsia possibly complicated by ziprasidone. *Ann Pharmacother.* 2005; 39: 1726-31.
- Zink M, Sartorius A, Lederbogen F. Remission of polydipsia as antipsychotic effect of clozapine. *Eur Psychiatry.* 2004; 19: 320-1.

KONGRESSZUSI NAPTÁR

2008.

- április 5–9. AEP Kongresszus, Nizza.
Érdeklődni lehet: aep@kenes.com
- július 13–17. XXVI. CINP Kongresszus, München
Érdeklődni lehet: www.cinp2008.com
- aug. 30–szept. 3. 21. ECNP Kongresszus, Barcelona (Spanyolország)
Érdeklődni lehet: www.ecnp.nl
- szept. 20–25. WPA Világkongresszus, Prága (Csehország)
Érdeklődni lehet: www.wpa-prague2008.cz
- október 2–4. XI. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus, Tihany
Érdeklődni lehet: e-mail: h12890gas@ella.hu

2009.

- jún. 28–júl. 2. 9. Biológiai Pszichiátriai Világkongresszus, Párizs, Franciaország
Érdeklődni lehet: global.headquarters@wfsbp.org
- október XII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus, Tihany
- szept. 12–16. 22. ECNP Kongresszus, Amszterdam, Hollandia
Érdeklődni lehet: www.ecnp.nl