



CASE REPORT
OLGU SUNUMU

The Coexistence of Licorice Syndrome and Central Diabetes Insipidus: A Case Report

Licorice Sendromu ve Santral Diabetes İnsipidus Birlikteliğinin Bulunduğu Bir Olgu Sunumu

Okan Bakiner, Emre Bozkırlı

ABSTRACT
ÖZET

A fifty-three-year-old male patient was admitted to our out-patient clinic because of polyuria, polydipsia and weight loss symptoms in the last three months. Hypernatremia, hypokalemia, metabolic alkalosis and hipostenuria were found in his laboratory tests. After water restriction test, the case was diagnosed as central diabetes insipidus. His complaints, polyuria and hypernatremia improved with oral desmopressin treatment. Plasma aldosterone and plasma renin activity was found to be suppressed under oral potassium supplementation. During detailed questioning, we found that the patient consumed 2 litres/day of licorice root (*Glycyrrhiza glabra*) water. Licorice syndrome was diagnosed, and after cessation of licorice consumption laboratory findings normalised.

Key words: Diabetes insipidus, licorice syndrome, non-small cell adenocarcinoma

Elli üç yaşında erkek hasta üç aydır ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi ve kilo kaybı ile başvurdu. Tetkiklerinde hipernatremi, hipokalemi, hipostenüri ve metabolik alkaloz saptandı. Yapılan su kısıtlama testi ile olguya santral diabetes insipidus tanısı konuldu. Oral desmopressin tedavisi ile olgunun poliürisi ve hipernatremisi düzeldi. Hipokalemi ve metabolik alkalozu yönelik tetkiklerde oral potasyum replasmanı altında bakılan plazma aldosteron ve plazma renin aktivitesi baskılı olarak saptandı. Olguda hiperkortizolizm ekarte edildi. Derin sorgulamasında hastanın 5 aydır 2 lt/gün meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*) suyu tükettiği öğrenildi. Devam eden hipokalemi ve metabolik alkaloz sorunu Licorice Sendromu'na bağlandı. Meyan kökünün uzaklaştırılmasını takip eden 3. haftada potasyum ve PH düzeldi.

Anahtar kelimeler: Santral diabetes insipidus, licorice sendromu, küçük hücre dışı akciğer adenokarsinom

Giriş

Santral diabetes insipidus osmoregülasyon sağlayan vazopresin (antidiüretik hormon) salgısının hipotalamik ya da nörohipofizer sebeplerden dolayı tam veya parsiyel kaybı ile ortaya çıkar. Olguların çoğu edinseldir. Travma, intrakraniyal tümörler ya da meme ve akciğer başta olmak üzere hipotalamusa veya nörohipofize tümör metastazları edinsel sebeplerdendir (1). Klinikte poliüri, idrar osmolaritesinde azalma ve plazma osmolaritesinde artışa neden olan hipernatremi ile kendini gösterir. Vakaların çoğunda hastanın yeterli sıvı alımı nedeniyle hipernatremi hafiftir ya da gözlenmez (2).

Yine sıvı-elektrolit dengesi üzerine etkili bir başka durumda Licorice Sendromu olarak bilinen kronik licorice ya da benzeri maddelerin tüketilmesi ile oluşan, hipertansiyon-hipokalemi-metabolik alkaloz ve düşük plazma renin aktivitesi (PRA) ile primer hiperaldosteronizmi taklit eden bir tablodur (3). Farklı plazma aldosteron düzeyinin (PA) düşük ve PA/PRA oranının normal sınırlarda olmasıdır. Meyan kökünde bulunan glycyrrhetinic asid, 11- beta hidroksteroide dehidrojenaz enzimini inhibe ederek endojen kortizolün inaktif hale dönüşmesini önler ve mineralokortikoid benzeri etkilerini ön plana çıkarır (4).

Literatürde geriye yönelik taramada sıvı ve elektrolit dengesini ayrı ayrı etkileyen diabetes insipidus ve Licorice Sendromu'nun birlikteliğine rastlanmamıştır.

Olgu Sunumu

Bilinen hastalığı olmayan 53 yaşında erkek hasta sağ yan ağrısı ile başvurduğu dış merkezde yapılan görüntüleme de tespit edilen sağ adrenal kitle nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Otuz yıldır günde bir paket sigara içen olgunun öyküsünde, patolojik olarak son üç aydır ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, kilo kaybı (3 ayda 11 kg kilo kaybı) ve sağ yan ağrısı olduğu öğrenildi. Fizik muayenesi ve vital bulgularında patoloji tespit edilmeyen olgunun laboratuvar tetkiklerinde hipernatremi, hipokalemi, hipostenüri ve metabolik alkaloz saptandı (Tablo 1). Olgunun günlük çıkardığı idrar miktarı 11,2 lt/gün idi. Diğer biyokimyasal ve hematolojik parametreleri normaldi. Olgu yatırılarak hipernatremiye yönelik uygun hipotonik sıvı tedavisi uygulanmasına rağmen hipernatremisi düzeltilemeyince ve üç günlük oral potasyum replasmanı ile hipokalemisi düzeltilmesine rağmen semptom ve laboratuvar bulguları düzeltilmeyince yakın gözlem altında yapılan su kısıtlama testi sonrası olguya santral diabetes insipidus tanısı konuldu.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Available Online Date/
Çevrimiçi Yayın Tarihi
27.05.2013

Submitted/Geliş Tarihi
12.04.2013

Accepted/Kabul Tarihi
02.05.2013

Correspondence/Yazışma
Dr. Okan Bakiner,
Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 01250 Adana, Türkiye
Phone: +90 322 327 27 27
e.mail:
okanbakiner@mynet.com

©Copyright 2013
by Erciyes University School of Medicine - Available on-line at
www.erciyesmedicaljournal.com
©Telif Hakkı 2013
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Test verileri Tablo 2’de gösterilmiştir. Oral desmopressin tedavisi ile olgunun yakınmaları, poliüri ve hipernatremisi düzeldi. Olgunun hipokalemisi oral potasyum replasmanı ile normal sınırlara çekilmişti ancak metabolik alkalozu sürmekteydi.

Eş zamanlı olarak, merkezimizde yapılan adrenal manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde sağ adrenalde 6x3 cm, düzensiz sınırlı, heterojen yapıda, T1 sekans incelemede karaciğere göre hipointens, T2 sekans incelemede ise karaciğere göre hiperintens görünümde adenom dışı lezyon ve karaciğerde şüpheli metastatik görünümlü kitle saptandı. Adrenal kitlenin fonksiyonel taramasında idrar katekolaminleri ve deksametazon baskılama testi cevabı normal sınırlardaydı. Plazma aldosteron (PA) düzeyi düşük (10 pg/mL; n:30-160) ve plazma renin aktivitesi (PRA) baskılı (0,23 ng/mL/s; n:0,2-1,6) olan hastanın yapılan derin sorgulamasında son beş aydır günde yaklaşık 2 litre kadar meyan kökü (Glycyrrhiza glabra) suyu tükettiği öğrenildi. Devam eden hipokalemi ve metabolik alkaloz sorunu Licorice Sendromu’na bağlandı ve bu durumun başlangıçtaki ağır hipernatremiye katkıda bulunduğu düşünüldü. Oral

Tablo 1. Olgunun başvuru anındaki laboratuvar değerleri

| Laboratuvar parametreleri | Olgunun değerleri | Referans aralıklar |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
| Açlık Plazma Glukozu (mg/dL) | 72 | 70-110 |
| Kan Üre Nitrojeni (mg/dL) | 7 | 7-25 |
| Serum Kreatinin (mg/dL) | 0,76 | 0,3-1,4 |
| Serum Ürik Asit (mg/dL) | 2,97 | 3,5-7,2 |
| Serum Sodyum (mEq/L) | 162 | 130-150 |
| Serum Potasyum (mEq/L) | 2,59 | 3,5-5,3 |
| Serum Kalsiyum (mg/dL) | 8,84 | 8,4-10,2 |
| Serum Albumin (g/dL) | 4,24 | 3,5-5 |
| İdrar Hacmi (cc/gün) | 11200 | 400-2000 |
| İdrar Dansitesi | 1001 | 1015-1025 |
| İdrar Sodyumu (mEq/gün) | 37 | 40-220 |
| Arteriyel pH | 7,49 | 7,35-7,45 |
| Arteriyel Bikarbonat (mEq/L) | 33 | 22-26 |
| Arteriyel PCO ₂ (mmHg) | 48 | 35-45 |
| Arteriyel PO ₂ (mm/Hg) | 80 | 80-100 |

Tablo 2. Olgunun sıvı kısıtlama testi verileri

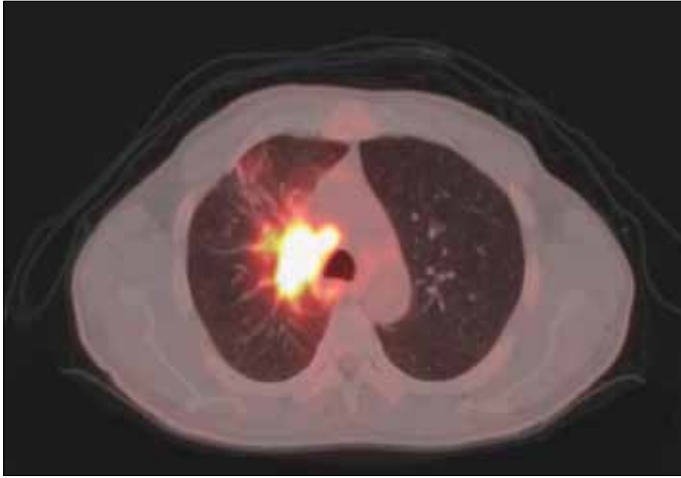
| Zaman | Vücut Ağırlığı (kg) | Arteriyel Kan Basıncı (mm/Hg) | Serum Sodyumu (mEq/L) | İdrar Dansitesi | İdrar Miktarı (cc/saat) |
|--|---------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|
| Test Öncesi | 74 | 130/70 | 162 | 1001 | 400 |
| 1. saat | 73,8 | 130/80 | 165 | 1001 | 450 |
| 2. saat | 72,2 | 110/60 | 167 | 1001 | 430 |
| Desmopresin Asetat 4 mcg (minirin® amp 1 mL) intravenöz uygulama yapıldı. | | | | | |
| 1. saat | 73,3 | 120/70 | 161 | 1018 | 100 |
| 2. saat | 73,3 | 130/70 | 158 | 1022 | 50 |
| Laboratuvarımızda idrar osmolarite hesaplaması yapılmadığından test ölçütlerinde idrar dansitesi değerleri kullanılmıştır. | | | | | |

potasyum replasmanı kesildi. Meyan kökünün uzaklaştırılmasını takip eden 3. haftada serum potasyum düzeyi ve arteriyel kan gazı PH’sı normale geldi (Tablo 3).

Beysin ve hipofize yönelik görüntülemelerinde nörohipofizde yüksek intensite kaybı dışında santral diabetes insipidusu açıklayacak lezyon saptanmadı ve ön hipofiz hormon düzeyleri normaldi. Metastazi düşündürülen lezyonları nedeniyle yapılan fluoro-deoksi-glukoz kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) görüntülemesinde sağ akciğer hiler bölgede 3,5 cm çapında hipermetabolik kitlesel lezyon ve çok sayıda patolojik lenf nodları ile torakal vertebra ve sağ adrenalde tutulum gözlemlendi (Resim 1, 2). Bronkoskopik lavajda yapılan polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile tüberküloz olasılığı ekarte edildi. Bronkoskopik biyopsi sonucu akciğer küçük hücreli dışı adenokarsinomu olarak raporlandı. Hasta medikal onkoloji kliniğine mevcut malign durumunun tedavisi için yönlendirildi.

Tartışma

Olgumuzda saptamış olduğumuz sıvı-elektrolit dengesini bozan santral diabetes insipidus ve Licorice Sendromu’nun birlikteliğine literatürde rastlanmamıştır. Olgumuz başlangıçta polidipsi nedeniyle dehidratasyon bulguları olmadan poliüri, hipostenüri ve hipernatremi tablosu ile tipik bir diabetes insipidus kliniği sergilemiştir. Hipokaleminin, vasopresine nefrojenik cevabı azaltan bir faktör olarak oral potasyum replasmanı ile düzeltilmesine rağmen diabetes insipidus semptom ve bulgularında düzelme olmamıştır. Eş zamanlı uygun sıvı replasmanına rağmen hipernatreminin devam etmesi, hipernatreminin ağırlaşması riskine rağmen çok yakın gözlem altında sıvı kısıtlama testi ile tanıya gidilmesini zorunlu kılmıştır. Nitekim, laboratuvarımızda idrar osmolaritesi hesaplanmadığından idrar dansite değerlerine göre yapılan test sonrası hastaya santral diabetes insipidus tanısı konmuş, hipokaleminin olası etkisi bu şekilde kesin ekarte edilmiştir. Olgumuzda hipernatreminin ağırlığı ile eşlik eden hipokalemi ve metabolik alkaloz bulunması tabloyu karmaşık hale getiren faktörlerdir. Hastamızda adrenal kitlenin fonksiyonu araştırılırken hali hazırda bakılan plazma aldosteron düzeyinin ve plazma renin aktivitesinin baskılı olması bizi primer hiperaldosteronizmden uzaklaştırmıştır. Eş zamanlı yapılan gecelik 1 mg deksametazona suprese kortizol yanıtı hipokaleminin bir başka sebebi olabilecek endojen hiperkortizolizmi ekarte ettirmiştir. Hastada hayatının hiçbir döneminde hipertansiyon olmaması, aile bireylerinde benzer özellikler sergileyen bireylerin bulunmaması genetik analiz yapılmamasına rağmen nadir görülen ailesel otozomal dominant geçişli Liddle Sendromu’ndan da uzaklaştırmıştır.



Resim 1. Akciğerdeki primer tümöre ait FDG-PET görüntüsü

Tablo 3. Olgunun licorice benzeri maddenin (*Glycyrrhiza glabra*) kesilmesinden sonraki laboratuvar parametrelerindeki değişim

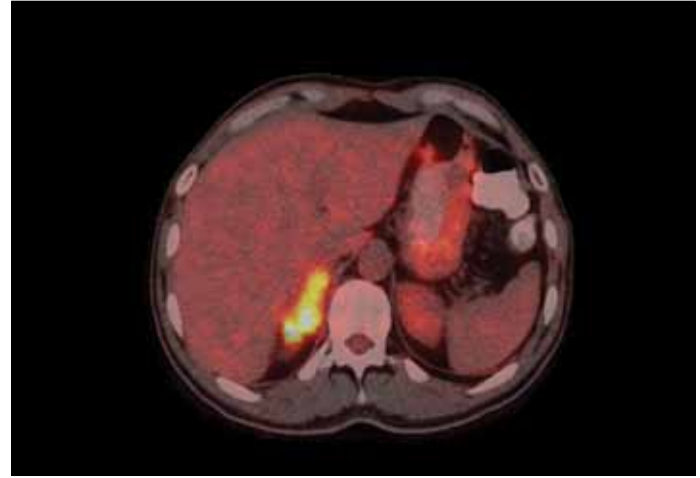
| Zaman | Serum Potasyum (mEq/L) | Arteriyel pH | Arteriyel Bikarbonat (mEq/L) |
|--|------------------------|--------------|------------------------------|
| Başvuruda | 2,59 | 7,49 | 33 |
| Meyan Kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) suyu tüketimi kesildi. | | | |
| 1. hafta | 3,01 | 7,46 | 29 |
| 2. hafta | 3,29 | 7,42 | 25 |
| 3. hafta | 4,51 | 7,43 | 24 |

(5). Sonunda hastanın anamnezinin derinleştirilmesiyle öğrenilen kronik meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*) suyu içme alışkanlığı bizi olası tanıya götürmüştü, meyan kökü suyu alımının kesilmesi ile metabolik alkalozun ve hipokaleminin oral potasyum replasmanı yapılmaksızın düzelmesi tanımızı doğrulamıştır.

Epstein ve arkadaşları 1-4 hafta süre ile günlük 100-200 mg licorice (0,7-1,4 gr glycyrrhizic acid eşdeğeri) kullanımının olgularda plazma aldosteron düzeylerini ve plazma renin aktivitesini baskılayarak hipokalemi, metabolik alkaloz gibi metabolik etkilere sebep olduğunu, licorice alımının kesilmesinden 1 hafta sonra bulguların düzeldiğini göstermişlerdir (6).

Bir başka çalışmada glycyrrhizic acide karşı duyarlılık açısından büyük bireysel varyasyonlar olduğu ancak en duyarlı bireylerde bile günlük 100 mg üzerinde tüketimlerin sakıncalı olabileceği belirtilmiş güvenli dozun 10 mg/gün altında olduğu bildirilmiştir (7). Meyan kökünün (*Glycyrrhiza glabra*) %4 oranında glycyrrhizic acid içerdiği belirtilmektedir (8).

Olgumuzda günlük alınan miktar kesin olarak hesaplanamasa da uzun süreli kullanım olması ve alımın kesilmesinden sonra metabolik bozuklukların düzelmesi mineralokortikoid etki için yeterli miktarda aldığını düşündürmektedir. Licorice sendromu'na bağlı psödohiperaldosteronizm tablosu ile santral diabetes insipidus tablosunun birleşmesi olgumuzda başlangıçta görülen ağır hipernatremiden sorumlu olabilir. Yine Licorice Sendromu'na bağlı hipokalemi, muhtemelen santral diabetes insipidus nedeniyle oluşan vazopresin eksikliğine, nefrojenik vazopresin yanıtının azalmasını



Resim 2. Sağ adrenal metastaza ait FDG-PET görüntüsü

da ekleyerek tabloyu daha da ağırlaştırmış olabilir. Hem aşırı mineralokortikoid etki hem de santral diabetes insipidus nedenli renal su tutulumunun gerçekleşmemesi olguyu karşımıza ağır ve tedaviye dirençli hipernatremi tablosu ile çıkarmıştır.

Olgumuzda görüntüleme teknikleri ile nörohipofizde yüksek intensite kaybı dışında patoloji izlenmemesi santral diabetes insipidus etiolojisinde muhtemelen anılan bölgeye primer akciğer tümörünün mikrometastazlarının etkili olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde nörohipofize mikrometastazlarla seyreden, santral diabetes insipidus tablosu oluşturan ancak görüntülemeye metastatik lezyonun saptanamadığı olgular bildirilmiştir. Anılan bildirimlerde mikrometastazların nörohipofizin manyetik rezonans görüntülemesinde parlak nokta olarak ta adlandırılan yüksek intensitesinde kayıp yapabileceği bildirilmiştir (9, 10). Bu veriler olgumuzun manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile uyumludur.

Sonuç

Sıvı-elektrolit dengesini bozan farklı durumların birlikteliği nadir de olsa aynı hastada ortaya çıkabilir ve klinik tanıyı güçleştirebilir. Olgumuzda da benzer şekilde sodyum-potasyum ve su homeostazını ayrı ayrı bozan klinik durumlar bir arada saptanmıştır. Olgumuzda muhtemelen önce akciğer kaynaklı primer tümörün nörohipofize yaptığı mikrometastazlar sonucu santral diabetes insipidus gelişmiş, hasta aşırı sıvı kaybını kompanse edebilmek amacıyla (serinletici olduğunu düşündüğü) meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*) suyu alımına başlamıştır. Takiben hastamızda Licorice Sendromu da gelişmiştir. Hastamızın licorice alımının engellenmesi ve desmopressin replasmanı ile sıvı- elektrolit dengesi düzelmiş ve sonrasında medikal onkoloji kliniğine mevcut malign durumun tedavisi için yönlendirilmiştir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Authors' contributions: Conceived and designed the experiments or case: OB, EB. Performed the experiments or case: OB, EB. Analysed the data: OB, EB. Wrote the paper: OB, EB. All authors have read and approved the final manuscript.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Bağımsız hakemlerce değerlendirilmiştir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar katkıları: Çalışma fikrinin tasarlanması: OB, EB. Deneylerin uygulanması: OB, EB. Verilerin analizi: OB, EB. Yazının hazırlanması: OB. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 5987-92. [\[CrossRef\]](#)
2. Ball SG, Barber T, Baylis PH. Tests of posterior pituitary function. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(7 Suppl): 15-24
3. Farese RV Jr, Biglieri EG, Shackleton CH, Irony I, Gomez-Fontes R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* 1991; 325(17): 1223-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Whorwood CB, Sheppard MC, Stewart PM. Licorice inhibits 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid levels and potentiates glucocorticoid hormone action. *Endocrinology* 1993; 132(6): 2287-92. [\[CrossRef\]](#)
5. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Am Assoc Physiol* 1963; 76: 199-213.
6. Epstein MT, Espiner EA, Donald RA, Hughes H. Effect of eating liquorice on the renin-angiotensin aldosterone axis in normal subjects. *Br Med J* 1977; 1(6059): 488-90. [\[CrossRef\]](#)
7. Størmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice--evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol* 1993; 31(4): 303-12. [\[CrossRef\]](#)
8. European Medicines Agency. Assessment report on Glycyrrhiza glabra L.and/or Glycyrrhiza inflata Bat. and/or Glycyrrhiza uralensis Fisch. 12 March 2013 EMA/HMPC/571122/2010 Corr.1 Committee on Herbal Medicinal Products
9. Granata A, Figura M, Gulisano S, Romeo G, Sicurezza E, Failla A, et al. Central diabetes insipidus as a first manifestation of lung adenocarcinoma. *Clin Ter* 2007; 158(6): 519-22.
10. Koshimoto Y, Maeda M, Naiki H, Nakakuki K, Ishii Y. MR of pituitary metastasis in a patient with diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(4 Suppl): 971-4.