

Ailesel Hipokalemik Alkaloz: Gitelman Sendromu

Familial Hypokalemic Alkalosis: Gitelman's Syndrome

Mesut AKÇAKAYA¹, Oktay OYMAK², Aydın ÜNAL²,
Feridun KAVUNCUOĞLU², Bülent TOKGÖZ², Cengiz UTAŞ²

¹ Adıyaman Devlet Hastanesi, Nefroloji BD, Adıyaman, Türkiye
² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi: Mesut AKÇAKAYA
Adıyaman Devlet Hastanesi, Nefroloji BD,
Adıyaman, Türkiye
Tel : (0416) 214 10 15/1032
E-posta : akcakayamesut@hotmail.com

Geliş Tarihi: 02.03.2009, Kabul Tarihi: 18.03.2009

ÖZ

Gitelman sendromu, hipokalsüri, hipomagnezemi, idrarda sodyum ve klor kaybı ve bunun sonucu olarak hiperreninemi ve hiperaldosteronizmle giden ailesel hipokalemik alkaloz sendromlarının bir tanesidir. Tabloya hipertansiyon eşlik etmez. Genellikle iyi seyirlidir ve erişkin yaşta teşhis edilir. Kalıtsal olarak otozomal resesif geçiş ve genetik olarak homojenite gösterir. Bu yazıda dirençli hipokalemi, metabolik alkalozu olan ve hipertansiyonu olmayan 25 yaşında bir bayan hastayı sunduk.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hipokalemi, Metabolik alkaloz, Hipokalsüri, Gitelman sendromu

ABSTRACT

Gitelman's syndrome is one of the major variant of familial hypokalemic alkalosis syndromes, presenting with hypocalciuria, hypomagnesemia, and sodium and chloride wasting, which results in hyperreninemia and hyperaldosteronism. It is not associated with hypertension. It is usually benign and diagnosed in adults. It is inherited as an autosomal recessive trait, and is genetically homogeneous. We report a patient who is 25 years old female with metabolic alkalosis, resistant hypokalemia, and normal blood pressure.

KEY WORDS: Hypokalemia, Metabolic alkalosis, Hypocalciuria, Gitelman's Syndrome

GİRİŞ

Gitelman sendromu; hipokalemi ve metabolik alkalozun eşlik ettiği, hipokalsüri, hipomagnezemi ile giden, otozomal resesif geçiş gösteren ailesel bir sendromdur (1,2). Genellikle erişkin yaşta teşhis edilir. Böbreklerde distal kıvrımlı tübülde bulunan tiyazid duyarlı Na/Cl kotransporterini kodlayan SCL12A3 genindeki mutasyon sonucu oluşur. Mutasyon sonucu Na/Cl kotransporter sistemi inaktive olur (3). Bu durum sodyum ve klor kaybına yol açar. Sonuçta hastada hipovolemi ve metabolik alkaloz gelişir. Hipovolemi sonucu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olarak kortikal toplayıcı kanallarda sodyum yükünü artırır. Aynı zamanda potasyum ve hidrojen atılımını artırarak hipokalemi ve metabolik alkalozu neden olur.

OLGU

25 yaşında kadın hasta düşme sonrası sol kalçasında ağrısının geçmemesi üzerine ortopedi servisine başvurmuş. Yapılan radyolojik ve sintigrafik incelemede sol femur boynu psödoartrozu saptanan hastaya

operasyon planlanmış. Serum biyokimyasında izole hipokaleminin saptanması üzerine hasta tetkik edildi. Fizik muayenesinde; kan basıncı 90/60 mmHg, nabız 72/dk, solunum sayısı 20/dk, sol kalça eklemi hareketle ve palpasyonla ağrılı idi. Diğer sistem bulguları normal saptandı. İdrar tetkikinde; pH 8,0, dansite 1005, protein ve glikoz negatif idi. Günlük proteinüri miktarı 246 mg olup, idrar sedimentinde önemli bir bulgu gözlenmedi. Kan biyokimyasında; kan üre azotu (BUN) 14 mg/dL, kreatinin 0,7 mg/dL, sodyum 136 mmol/L, potasyum 1,7 mmol/L, klor 102 mmol/L, kalsiyum 9,7 mg/dL, magnezyum 0,6 mg/dL (normal aralık: 0,7-1,1 mg/dL) idi. Batın ultrasonografide; sağ böbrek 116x53 mm, sol böbrek 119x51 mm boyutlarında olup, taş ve ektazi saptanmadı. Laboratuvar değerlendirmede; tiroidi uyarıcı hormon (TSH) 1,75 IU/mL (normal aralıkta), serbest T4 13,18 pg/mL (normal aralıkta), serum bazal kortizol 16,29 µg/dL (normal aralıkta), yatarak plazma renin aktivitesi 145,48 ng/mL/saat (yatarak 0,5-1,9 ng/mL/saat, ayakta 1,9-6 ng/mL/saat), yatarak aldosteron düzeyi 369,69 pg/mL (yatarak 10 -160 pg/mL, ayakta 55-300 pg/mL), adreno kortiko tropik hormon (ACTH) 24 pg/

mL (normal aralıkta), parathormon (PTH) 24,1 pg/mL (normal aralıkta), vitamin D3 38 mcg/L (normal aralıkta) olarak bulundu. Arter kan gazı incelemesinde; pH 7,54, parsiyel oksijen basıncı (pO₂): 83 mmHg, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂): 40 mmHg, bikarbonat (HCO₃): 34 mmol/L, oksijen saturasyonu 97,3 olarak bulundu. 24 saatlik idrarda sodyum 57,75 mmol/gün (normal aralıkta), potasyum 135,5 mmol/gün, (normal aralık: 25-125 mmol/gün), klor 80,3 mmol/gün (normal aralıkta), kalsiyum 38 mg/gün (normal aralık: 100-300 mg/gün) idi. Elektrokardiyogramda ise normal sinüs ritmi mevcuttu ve QT mesafesi normaldi. El, ayak bileği ve diz grafilinde anormal bir bulgu saptanmadı.

Öyküde diüretik ve laksatif gibi herhangi bir ilaç kullanım alışkanlığı yoktu. Bu bulgular üzerine hastaya Gitelman sendromu tanısı kondu. Hastaya spironolakton 100 mg tablet 4x1, magnezyum sitrat 1830 mg kaşe 2x1 ve potasyum klorür 3x3 gr tedavisi başlandı. Serum potasyum ve magnezyum düzeyleri sırasıyla 2,8 mmol/L ve 1,1 mg/dL'ye kadar yükseldi. Genel durumu düzelen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Kronik ve tedaviye dirençli hipokaleminin en sık sebepleri Gitelman sendromu, diüretik bağımlılığı ve Bulimia nervosa hastalarında olduğu gibi gizli kusmalardır (4). Gitelman sendromu, distal kıvrımlı tübülde tiyazide duyarlı Na/Cl kotransporterini kodlayan SCL12A3 genindeki mutasyonla bu sistemin inaktif olması sonucu oluşur (3). Hastalarda normal kan basıncı, hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve belirgin şekilde hipokalsüri vardır. Hipokalsüri olmasına rağmen serum kalsiyum, fosfor, PTH ve vitamin D3 düzeylerinde değişiklik saptanmaz (5). Ayrıca bazı Gitelman sendromlu vakalarda birlikte kondrokalsinozis görülebilir (6). Ayırıcı tanıda diğer bir ailesel hipokalemi alkaloz nedeni olan Bartter sendromu göz önünde bulundurulmalıdır. Bartter sendromu otozomal resesif geçiş gösterir. Temel bozukluk Henle kulbunun çıkan kalın segmentinde sodyum geri emilimindeki bozukluktur (7). Hastalığın bazı formlarında Na-K-2Cl kotransporterinde, bazı formlarında bazolateral klorür kanallarında ve rat dış medullar potasyum kanallarında (ROMK) mutasyon vardır (8). Bütün bu bozukluklar sonucu çıkan kalın kolda kalsiyum ve magnezyum emilimi engellenir. Magnezyumun bir kısmı distal kıvrımlı tübülde geri emildiği için magnezyum kaybı azalır. Genellikle yaşamın ilk yıllarında teşhis edilir. Poliüri-polidipsi, büyüme geriliği, dehidratasyon, kas kuvvetsizliği ve nefrokalsinozis saptanır (9). Gitelman sendromu hipokalsüri ve hipomagnezeminin olması, serum renin aktivitesinin artmasına rağmen idrarda

prostaglandin E2 atılımının normal olması ile Bartter sendromundan ayrılabilir (10). Bir diğer ayırıcı özellik ise, Gitelman sendromlu hastalarda QT mesafesinin sıklıkla uzamış olmasıdır (11).

Hipokalemi ve metabolik alkaloz diüretik bağımlılığı ile gizli kusmaları olan hastalarda ve laksatif bağımlılıklarında görülebilir. İyi bir anamnez ve fizik muayene ile depresyon veya laksatif bağımlılığı tespit edilebilir. Diüretik bağımlılığında idrarda sodyum, potasyum ve klor atılımı Gitelman sendromlu hastalardan daha yüksek bulunur. Laksatif bağımlısı olanlarda hipokalemi ile birlikte sıklıkla metabolik asidoz görülür.

Gitelman sendromunun tedavisinde potasyum replasmanı, hipomagnezeminin düzeltilmesinin yanısıra amilorid, triamteren ve spironolakton gibi potasyum tutucu diüretikler kullanılır. Ayrıca anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri de hipokalemi kontrolünde kullanılabilir (12). Non-steroid antiinflatuar ilaçlar, Bartter sendromunun aksine, Gitelman sendromunda prostaglandin düzeyleri normal olduğu için genellikle yararlı değildirler.

Sonuç olarak metabolik alkaloz, hipokalemi ve normal kan basıncı olan erişkin hastalarda diüretik ve laksatif bağımlılığı ve kronik kusmanın yanısıra ailesel hipokalemi alkaloz sendromu olan Gitelman sendromu da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, Pavanetto L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G: Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992; 120:38-43
2. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis: is caused by mutation in the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12:24-30
3. Lemmink HH, Knoers NV, Károlyi L, van Dijk H, Niaudet P, Antignac C, Guay-Woodford LM, Goodyer PR, Carel JC, Hermes A, Seyberth HW, Monnens LA, van den Heuvel LP: Novel mutations in the thiazide sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C terminal domain. *Kidney Int* 1998; 54:720-730
4. Reimann D, Gross P: Chronic, diagnosis resistant hypokalaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2957-2961
5. Cruz D, Simon D, Lifton RP: Inactivating mutation in the NaCl cotransporter is associated with high bone density. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:597A
6. Cobeta Garcia JC, Gascon A, Iglesias E, Estopinan V: Chondrocalcinosis and Gitelman's syndrome. A new association? *Ann Rheum Dis* 1998; 57:748-749
7. Simon DB, Lifton RP: The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis Bartter's and Gitelman's syndrome. *Am J Physiol* 1996; 271:F961-F966

8. Herbert SC: Molecular mechanisms. *Semin Nephrol* 1999; 19:504-523
9. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tönshoff B, Klaus G, Konrad M, Seyberth HW: Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt losing tubulopathies. *Am J Med* 2002; 112:183-190
10. Luthy C, Bettinelli A, Iselin S, Metta MG, Basilico E, Oetliker OH, Bianchetti MG: Normal prostoglandinuria E2 in Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:824-828
11. Bettinelli A, Tosoetto C, Colussi G, Tommasini G, Edefonti A, Bianchetti MG: Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int* 2002; 62:580-4
12. Rose BD: Post T. Hypokalemia. in: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. McGraw-Hill New York 2001; 836-887