

Hipokalemi ile Başvuran İki Kardeş: Ailesel Gitelman Sendromu

Two Children Admitted With Hypokalemia: Familial Gitelman Syndrome

Ali Karagöz, Raziye Yazıcı, Şevket Arslan, İbrahim Güney, Lütfullah Altintepe

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Ünitesi, Konya

Özet

Gitelman sendromu, otozomal resesif geçişli bir renal tubuler hastalıktır. Bu sendrom, ailesel hipokalemi-hipomagnezemi olarak da adlandırılır. Prevelansı yaklaşık 1/40000 olup, erişkin yaşa kadar teşhis edilemeyebilir. Böbreğin distal toplayıcı tubülünde, tiazid duyarlı sodyum klorür taşıyıcılarındaki inaktive mutasyonlar Gitelman sendromu'na sebep olur ve bu durum azalmış kalsiyum atılımı ve hipomagnezemi ile ilişkilidir. Ayrıca mutasyonlar sodyum klorür geri emiliminde azalmaya ve hipovolemiye yol açar. Sonuçta renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür. Hipokaleminin en sık sebebi, potasyumun renal yolla kaybıdır. Biz burada, potasyumun renal yolla kaybedilmesi ile karakterize, Gitelman Sendromu iki (erkek kardeş) vakayı sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Gitelman sendromu, hipokalemi, hipomagnezemi

Abstract

Gitelman syndrome (GS) is an autosomal recessive renal tubuler disorder. This syndrome also referred to as familial hypokalemia-hypomagnesemia. The prevalence is estimated at approximately 1/40000 and it cannot be diagnosed until adulthood. GS, is caused by inactivating mutations in the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter in the distal convoluted tubule of kidney and is associated low urinary calcium excretion, hypomagnesemia. Mutations, also lead to disruption NaCl reabsorption and hypovolemia. Therefore hypokalemia and metabolic alkalosis occur with activated the renin angiotensin aldosterone system. The most common cause of hypokalemia is renal potassium loss. Herein, we report cases of two (brother) GS, characterized by renal loss of potassium.

Key words: Gitelman syndrome, hypokalemia, hypomagnesemia

GİRİŞ

Gitelman sendromu (GS), otozomal resesif geçişli bir renal tubuler hastalıktır (1). Ailesel hipokalemi-hipomagnezemi olarak da adlandırılan bu hastalık, hipokalemi metabolik alkaloz ile karakterizedir. En sık görülen renal tubuler hastalıklardan biridir ve prevelansı yaklaşık 1/40000'dir. Hastalık, erişkin yaşa kadar teşhis edilemeyebilir (2). Böbreğin distal toplayıcı tubülünde, tiazid duyarlı sodyum klorür taşıyıcılarındaki inaktive mutasyonlar (Na/Cl kotransporterini kodlayan SCL12A3 genindeki mutasyon) bu hastalığa sebep olur ve hastaların çoğunda da bu mutasyonlar tespit edilir (2-4). Bu durum hipokalemi ve hipomagnezemi ile ilişkilidir. Ayrıca distal toplayıcı tubüldeki bozukluklar neticesinde, sodyum ve klor kaybı olur. Sonuçta renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile hipokalemi ve metabolik alkaloz görülür (5). Biz bu olgu sunumunda, potasyumun renal yolla kaybedilmesi ile karakterize, GS'li iki (erkek kardeş) vakayı sunuyoruz.

OLGU 1

36 yaşında erkek hasta, birkaç gün önce başlayan üşüme, titremeye yükselen ateş, boğaz ağrısı ve bu şikayetleri takiben, iki gün sonra ortaya çıkan ağız çevresinde, kol ve bacaklarda uyuşukluk, ellerinde kasılma ve kabızlık yakınmalarıyla Nefroloji polikliniğine

başvurdu. Hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu. 10 paket/yıl sigara kullanım hikayesi mevcuttu. Hastanın yakın zamanda iştahsızlık, kusma gibi yakınmaları ve laksatif, diüretik kullanımı yoktu. Anne, babasında akraba evliliği yoktu. Hastanın başvurusunda kan basıncı 100/60 mmHg, vücut ısısı 36°C, nabız sayısı 78/dakika ve sistemik muayene bulguları doğaldı. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde, serum potasyum değeri 2.6 mEq/L ve 2.8 mEq/L (tekrarlanan değer), serum magnezyum düzeyi 1.3 mg/dL (1.5-2.6 mg) ve diğer elektrolitler, üre, kreatinin düzeyi normaldi. Açlık kan şekeri 115 mg/dL ve HbA1C %6,1 idi. Tam idrar tetkiki, tam kan sayımı ile diğer biyokimyasal değerler normaldi. Elektrokardiyografi (EKG), sinüs ritminde ve QT mesafesi normaldi. Hipokalemi ve hipomagnezemi nedeniyle yapılan 24 saatlik idrarda kalsiyum 85 mg/gün (100-300 mg/gün) ve potasyum 93.75 mEq/gün idi. İdrarda kalsiyum/kreatinin oranı 0.2'den düşüktü. Kan gazında metabolik alkalozu (PH:7.47, HCO₃:26.7 mmol/L, PCO₂:41.4 mmHg) vardı. Diğer hipokalemi, hipomagnezemi ve metabolik alkaloz nedenleri (kusma, diüretik kullanımı, bartter sendromu, hiperaldosteronizm ve renovasküler hipertansiyon gibi) dışlandıktan sonra hastaya GS tanısı konuldu. Spiranolakton 25 mg/gün ve potasyum sitrat 2170 gram + potasyum karbonat 2000 gram (günde bir kez) başlandı ve takibe alındı. 15 gün sonra yapılan tetkikte potasyum 3.4 mEq/L, magnezyum 1.5 mg/

Yazışma Adresi: Ali Karagöz, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ateşbazı Sok., Nefroloji Ünitesi, Konya

e-posta: drleekara@gmail.com

Geliş Tarihi: 07.07.2011 Yayına Kabul Tarihi: 25.11.2011

dL ölçüldü. Tedaviye magnezyum sitrat 1830 mg (günde bir kez) eklendi. 2 ay sonraki kontrolde, serum elektrolitlerinin normal değerlerde olduğu görüldü.

OLGU 2

Kardeşinde GS tespit edilen 41 yaşındaki erkek hastanın detaylı sorgulamasında, sol ayak bileğinde tekrarlayan ağrılı şişlik olduğu tespit edildi. Sol ayak bileğinde şişlik ve ağrı sebebiyle 1.5 yıl önce Ortopedi polikliniğine başvurduğu ve semptomatik tedavi verildiği anlaşıldı. Yine hastanın şikayetlerinin devam etmesi üzerine, 4 ay önce Romatoloji polikliniğine muayene olduğu ve o dönemde yapılan tetkiklerde sadece lökositoz ile C-Reaktif proteinde yükselme olduğu belirlendi. Hastanın serum üre ve kreatinin, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör ve diğer serolojik testlerinin normal olarak tespit edildiği müşahade edildi. Ancak hastanın ayaktan tetkik edildiği, nonspesifik tedavi aldığı ve hastanın yakınmalarının düzelmediği anlaşıldı. Her iki poliklinikte de hastanın serum elektrolit ölçümlerinin yapılmadığı belirlendi. Hastanın öyküsünde halsizlik, yorgunluk ve bacaklarında güçsüzlük yakınmalarının olduğu, ayrıca son zamanlarda karın ağrısı ve karında şişkinliğin ortaya çıktığı anlaşıldı. Bize başvurduğunda hastanın kan basıncı 110/80 mmHg, vücut ısısı 36.4°C, nabız sayısı 66/dakikada ve turgor-tonusu azalmıştı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Serum potasyum değeri 2.8 mEq/L olan hastanın, magnezyum değeri 1.5 mg (1.5-2.6 mg/dl) idi. 24 saatlik idrarda kalsiyum 55 mg/gün (100-300 mg/gün), potasyum 66 mEq/gün idi. Diğer elektrolitler ile üre, kreatinin düzeyi ve tam idrar tetkiki normaldi. Açlık kan şekeri 107 mg ve HbA1C % 5,9 idi. Kan gazında metabolik alkalozu (PH:7.47, HCO₃:32.2 mmol/L, PCO₂:44.6 mmHg) vardı. EKG'de, QT mesafesi 0.42 ms olarak kaydedildi. Her iki vakanın tiroid stimulan hormon, serum bazal kortizol, parathormon (PTH) ve Vitamin D3 düzeyleri normal aralıktaydı. Ayrıca akciğer grafisi ve batin ultrasonografisi de normaldi. Hastamıza GS tanısıyla, spironolakton 25 mg/gün ve potasyum sitrat 2170 gram + potasyum karbonat 2000 gram tablet 1x1 ve magnezyum sitrat 1830 mg 1x1 başlandı. Hastanın 2 ay sonraki kontrolünde, serum elektrolitlerinin alt sınırda olduğu görüldü.

TARTIŞMA

GS, idrarda azalmış kalsiyum atılımı ve hipomagnezemi ile birlikte olan, hipokalemik metabolik alkalozla karakterize bir hastalıktır. Prevelansı yaklaşık olarak 1/40000'dir (5). Vakaların çoğu 6 yaşından önce belirti vermez (3). Hastalık, vakalarımızda olduğu gibi erişkin yaşa kadar teşhis edilemeyebilir. Halsizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve kramplar hastalığın temel belirtileridir. Kas güçsüzlüğü başlıca bacak ve kollarda olmakla birlikte yaygın da olabilir. Kas güçsüzlüğü veya yorgunluk hipokaleminin derecesi ile orantılı değildir. Kramplar ise geceleyin veya fiziki aktivite ile ortaya çıkabilir. Bu yakınmalar, hastaların günlük aktivitelerini etkileyebilir. Bir çalışmada, bu sendromun asemptomatik bir hastalık olmadığı belirtilmiştir. Yine, aynı çalışma ile GS tanısı alan 50 erişkin hastada kas-iskelet sistemi ağrıları, tuzlu beslenme arzusu ve yorgunluk gibi belirtilerin kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü ve yaşam kalitesini belirgin ölçüde azalttığı vurgulanmıştır (6). Daha az sıklıkta görülen belirtiler ise karın ağrısı, kusma, kabızlık ve tetani olarak sayılabilir. Bu belirti ve bulgular serum potasyum değeri 3 mEq/L'nin altına inmedikçe görülmez. Paresteziler özellikle yüzde görülür (7). Ateşli hastalık varlığında ve kusma, ishal gibi magnezyum kaybının olduğu dönemlerde tetaniler siktir. İlk sunulan vakada parestezi ve tetani yakınmaları ön plandaydı. Sunduğumuz ikinci vakada olduğu gibi, erişkin hastalarda kronik hipomagnezemi sonucu nadir görülen, eklem üzerinde ısı artışı, hassasiyet ve şişlik

ile kendini gösteren kondrokalsinozis görülebilir (8). GS'lu hastalarda, kan basıncı normal popülasyondan daha düşüktür (9). Halsiz, yorgun görünüşleri dışında patolojik fizik muayene bulgusu yoktur. Sunulan her iki vaka da normotansifti. EKG de QT mesafesinde uzama görülür. Hipokalemi ve hipomagnezemi, ventriküler aritmi gelişme riskini artırır (10). Sunulan ikinci vakada, QT mesafesi 0.42 ms olarak rapor edildi. Hipokalemiye bağlı glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus gelişme riskinin olduğu bilinmektedir. Her iki vakada da açlık glukoz intoleransı gözlemlendi. Ancak takipte, serum potasyum düzeylerindeki yükselme ile birlikte kan glukoz düzeyleri (açlık ve toklukta) normal olarak ölçüldü. Hipokalsiüri olmasına rağmen GS'unda serum kalsiyum, fosfor, PTH ve vitamin D3 düzeylerinde değişiklik saptanmaz (2). Sunulan her iki vakanın da, bu değerleri normal aralıktaydı. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı <0,2 (hipokalsiüri) ve serum magnezyum düzeyinin düşük olması durumunda GS'dan şüphelenilmelidir (3,6). En sık tipik biyokimyasal anormallikler sırasıyla hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüridir. Tablo 1, sunulan her iki vaka ile bu sendromun klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırmalı olarak göstermektedir.

Hastalığın kesin tanısı, gen mutasyonunu belirleyen DNA analizi ile konur. Bu genetik analiz, alt yapının ve teknik imkanların olduğu bazı merkezlerde yapılabilmektedir. Ayrıca pahalı bir yöntemdir. Sunulan vakalarımızda, gerek teknik imkansızlık yüzünden gerekse Sosyal Güvenlik Kurumu'nun DNA analiz testini karşılamamasından dolayı, gen mutasyon tayini yapılamadı. Akraba evliliğinde, otozomal resesif geçişli hastalıkların görülme sıklığında artma olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu sendromun tespit edilmesi durumunda, DNA analizi ile gen mutasyon tayini yapılmadığında aile bireyleri taranabilir. Maaalesef, her iki hastanın birinci dereceden yakınları da tarama için gelmedi. Hipokalemi saptanan hastalara yaklaşımda sırasıyla, dikkatli bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalı, yalancı hipopotasemi dışlandıktan sonra, hastanın beslenme alışkanlığı ve kullandığı ilaçları sorgulanmalıdır. Böbrek ya da böbrek dışı (gastrointestinal ve cilt) yollarla potasyum kaybı olup olmadığı araştırılmalıdır. Serum elektrolitleri ile 24 saatlik idrarda kalsiyum, magnezyum ve potasyum ölçümleri, kan gazı ve hormon ölçümleri yapılmalıdır. Kan basıncı ve asit-baz durumu belirlenmelidir (11). Tedavide serum potasyum ve magnezyumun düzeltilmesi önemlidir. Yaşamı tehdit eden komplikasyonların (kas güçsüzlüğü, tetani veya EKG değişikliği) olması durumunda, hipokalemi derhal tedavi edilmelidir. GS olgularında, magnezyum verilmeden sadece potasyum verilmesinin bulguları düzeltilmediği gözlenmiştir. Bu nedenle magnezyum ile potasyumun birlikte verilmesi gerektiği vurgulanır (12). Potasyum tutucu

Tablo 1. Gitelman sendromunun klinik özellik ve laboratuvar bulguları ile, iki olgunun karşılaştırması.

Klinik	Olgu 1	Olgu 2	GS
Karın ağrısı	-	+	+
Kabızlık	+	-	+
Dehidrasyon	-	+	+
Kas güçsüzlüğü	+	+	+
Tetani	+	-	+
Kondrokalsinozis	-	+	+
Laboratuvar			
Hipokalemi	+	+	+
Hipomagnezemi	+	+	+
Hipokalsiüri	+	+	+
Metabolik alkaloz	+	+	+

diüretik olan spironolakton, düşük dozda başlanıp titre edilerek verilebilir. GS'lu tüm hastaların, sodyum ve potasyumdan zengin beslenmeleri önerilir. GS'lu hastaların prognozları genellikle çok iyidir. Ancak yorgunluk hastaların günlük aktivitesini etkileyebilir. Hastaların ateş, ishal gibi yakınmalarının olduğu dönemde, hipopotasemi ve hipomagnezemiye bağlı bulguların aşikar hale gelebileceği, göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak, hipertansif olmayan genç/erişkin bireylerde, açıklanamayan hipokalemi, hipomagnezemi ve metabolik alkaloz varlığında GS düşünülmelidir. Ayrıca yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve kasılma gibi yakınmalarla başvuran hastaların serum elektrolitlerine bakılmalı ve aile taraması yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-35.
2. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. 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. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, et al. 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.
4. Lemmink HH, Knoers NV, Károlyi L, et al. 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.
5. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, et al. Belgian network for study of gitelman syndrome. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 1: 1271-83.
6. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health related quality of life. *Kidney Int* 2001; 59: 710-7.
7. Knoers NV and Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 3: 22.
8. Cobeta Garcia JC, Gascon A, Iglesias E, Estopinan V. Chondrocalcinosis and Gitelman's syndrome. A new association? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 748-74.
9. Bettinelli A, Tosetto C, Colussi G, Tommasini G, Edefonti A, Bianchetti MG. Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int* 2002; 62: 580-4.
10. Foglia PEG, Bettinelli A, Tosetto C, et al. Cardiac work up in primary hypokalemi/hypomagnesemia (Gitelman syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1398-402.
11. Farahnak Assadi. Diagnosis of hypokalemia. A Problem-Solving Approach to Clinical Cases. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2008; 2: 115-20.
12. Galli-Tsinopoulou A, Patseidou M, Hatzidimitriou A, et al. Gitelman syndrome: First report of genetically established diagnosis in Greece. *Hippokratia* 2010; 14: 42-4.