

Gitelman Sendromu: İki Olgunun Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Gitelman Syndrome: Report of Two Cases and Literature Review

Dr. Edip UÇAR,^a
Dr. Güven KUVANDIK,^b
Dr. Oğuz GÜVEN,^c
Dr. Mehmet DURU,^b
Dr. Murat GÜLLÜ^a

^aİç Hastalıkları AD,
^bİlk Yardım ve Acil AD,
^cÜroloji AD,
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Hatay

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 29.11.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Edip UÇAR
Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Hatay
TÜRKİYE/TURKEY
edip_ucar@yahoo.com

ÖZET Gitelman sendromu, nadir görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bu yazıda, merkezimizde Gitelman sendromu tanısı konularak tedavisi düzenlenen iki olguyu sunmayı amaçladık. Olgulara hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüri gibi Gitelman sendromunun tipik laboratuvar bulguları mevcuttu. Her iki vakaya da oral potasyum ve magnezyum tedavisi verildi. Tedaviye yeterli yanıt alınmaması üzerine indometazin başlandı. Sonuç olarak, Gitelman sendromunun tedavisinde potasyum ve magnezyum replasmanına rağmen cevap alınmadığı durumlarda indometazin başlanması tedaviye yanıtı artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Gitelman sendromu, hipokalemi

ABSTRACT Gitelman syndrome is a rare autosomal recessive disease. Here in this report two cases of this syndrome which were diagnosed and treated in our center was reported. Hypokalemia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia and hypocalcemia which were the characteristic findings of this syndrome were all present in these cases. Both of the cases were treated with oral potassium and magnesium replacement therapy. Expected positive answer with this therapy could not be achieved so indometacin was added.

As a conclusion that if oral magnesium and potassium replacement is not sufficient, addition of indometacin to the protocole increases the response to the therapy in Gitelman Syndrome.

Key Words: Gitelman syndrome, hypokalemia

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2008;3(2):78-82

Gitelman sendromu, nadir görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. İlk olarak 1966 yılında Gitelman ve ark. tarafından tanımlanmıştır.¹ Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte 1998 yılında yapılan bir çalışmada milyonda 1.2 olduğu tahmin edilmektedir.² Gitelman sendromu distal tübüler hücrelerden sodyum ve klorun reabsorpsiyon defektine bağlı olarak gelişen, hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterize bir sendromdur. Tiyazide duyarlı sodyum (Na⁺)-klor (Cl⁻) taşıyıcılarındaki mutasyonel defektler Gitelman sendromuna yol açmaktadır. Bu taşıyıcılardaki mutasyon sonucu nefronun bu segmentinde kalsiyum reabsorpsiyonu artmakta ve bu da hipokalsiüriye sebep olmaktadır.³ Hipomagnezemi ise tiyazide duyarlı taşıyıcıların magnezyumun hücre içerisine alımını arttırması sonucu gelişmektedir.^{4,5} Gitelman sendromu sıklıkla erişkinlerde rutin araştırmalar

sırasında tespit edilir. Hipomagnezemi ateş sırasında ortaya çıkan tekrarlayıcı karpopedal spazmlarla kendini gösterebilir. Ayrıca potasyum düşüklüğü nedeniyle gelişen ve günlük hayatı etkileyecek kadar şiddetli halsizlik de yapabilir.^{6,7} Biz burada kliniğimize hipokalemi nedeniyle başka merkezlerden sevk edilen ve tetkikler sonucu Gitelman sendromu tanısı konularak tedavisi düzenlenen iki olguyu sunmayı ve literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU 1

Yirmi dört yaşında kadın hastanın; iki aydır halsizlik, kas güçsüzlüğü, baş dönmesi, iştahsızlık şikayetleri ile müracaat ettiği sağlık kurumunda yapılan tetkiklerinde kan potasyum düzeyinde düşüklük tespit edilmiş ve oral potasyum tedavisine başlanmış. Birbuçuk ay boyunca ilacı kullanmasına rağmen şikâyetleri geçmeyen ve kan potasyum düzeyi yükselmeyen hasta fakültemize sevk edilmiş. Anamnezinde bilinen bir sistemik hastalığı yoktu ve laksatif ve diüretik dahil hiçbir ilaç kullanım hikayesi mevcut değildi.

Yapılan fizik muayenesinde; hasta normotansif olup, fizik muayene bulguları doğaldı.

Hastada hipokalemi, hipomagnezemi, diğer elektrolit düzeyleri normaldi. Yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo 1-3'te gösterilmiştir.

Hastaya 80 mmol/gün oral potasyum, 450 mg/gün oral magnezyum başlandı. Üç aylık teda-

viye rağmen yeterli yanıt alınamaması üzerine 75 mg/gün indometazin başlandı. Tedavi sonrası 30. günde potasyum düzeyi 3.6 mmol/L'ye yükselen hasta halen polikliniğimizde takip edilmektedir.

OLGU 2

Beş aydır kas güçsüzlüğü, halsizlik, uyuşma şikayetleri ile müracaat ettiği sağlık kurumunda yapılan tetkikler sonucu potasyum düşüklüğü tespit edilen 66 yaşında kadın hastaya potasyum klorid + potasyum bikarbonat tablet tedavisi başlanmış. Üç ay ilacı kullanmasına rağmen şikayetleri geçmeyen ve kan potasyum düzeyi yükselmeyen hasta fakültemize sevk edilmiş. Anamnezinde bilinen bir sistemik hastalığı yoktu, laksatif ve diüretik dahil hiçbir ilaç kullanım hikayesi mevcut değildi.

Yapılan fizik muayenesinde; hasta normotansif olup, gözde bilateral retinaların süperotemporalinde saptanan opasiteler dışında özellik yoktu.

Hastada, hipokalemi ve hipomagnezemi mevcut olup diğer elektrolit düzeyleri normaldi. Yapılan laboratuvar tetkikleri Tablo 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir. Hastaya bu bulgular ile Gitelman sendromu tanısı konuldu.

Hastaya, 80 mmol/gün oral potasyum ve 450 mg/gün oral magnezyum başlanmasına rağmen tedaviye yeterli yanıt alınamaması üzerine 75 mg/gün indometazin başlandı. Tedavi sonrası 30. günde potasyum düzeyi 4.2 mmol/L'ye yükselen hasta halen polikliniğimizde takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Gitelman sendromu, distal tübüler hücrelerden sodyum ve klorun reabsorpsiyon defektine bağlı olarak gelişen, hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.¹ Epidemiyolojik çalışmalarda etnik köken farkı olmadığı ve her iki cinsin eşit derecede etkilendiği (E/K= 1) gözlenmiştir.²

Gitelman sendromu ile tiazid diüretik kullanımını sonucu oluşan elektrolit bozukluğu klinik olarak benzerlikler taşıdığından bu konu birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Gitelman sendromunda mutasyon sonucu distal toplayıcı tübülün

TABLO 1: Hematolojik, biyokimyasal ve arteryel kan gazı bulguları.

	Olgu 1	Olgu 2
Hematoloji		
Lökosit (x10 ⁹ /µL)	6.8	7.4
Hemoglobin (g/dL)	13.1	12.3
Trombosit (x10 ⁹ /µL)	235	258
Biyokimya		
Kreatinin (mg/dL)	0.8	0.9
Ürik asit (mg/dL)	4.1	4.8
Arter Kan Gazı		
pH	7.49	7.52
PaCO ₂ (mmHg)	39	43
PaO ₂ (mmHg)	98	96
HCO ₃ (mmol/L)	29.3	34.1

TABLO 2: Serum elektrolit ve hormon bulguları.

	Olgu 1	K-Mg sonucu	İndometazin sonucu	Olgu 2	K-Mg sonucu	İndometazin sonucu
Elektrolit						
Sodyum (mmol/L)	138	140	140	139	138	140
Potasyum (mmol/L)	2.7	2.9	3.6	2.6	3.1	4.2
Klor (mmol/L)	105	106	105	109	106	108
Magnezyum (mmol/L)	1.2	2.1	2.2	1.3	2.0	1.9
Kalsiyum (mg/dL)	8.6	8.5	8.8	8.8	8.9	8.8
Fosfor (mg/dL)	3.9	3.9	4.4	4.1	4.4	4.2
Hormon						
iPTH (pg/mL)	21			9		
Renin (ng/mL/h)	5.80			5.40		
Aldosteron (pg/mL)	16			4.45		

iPTH: İntakt paratiroid hormon.

apikal membranında bulunan tiazid-duyarlı kotransporter'lerde diğer adıyla Na-Cl kotransporter (NCCT)'da fonksiyon kaybı olabileceği düşünülmüştür.⁸⁻¹¹ Gitelman sendromu ile NCCT geni arasındaki ilişki 16q13 kromozom üzerinden %99 penetrasyon ile otozomal resesif geçişli olduğunu göstermiştir.^{8,12,14} Tiazid-duyarlı kotransporterlerde oluşan defekt NaCl kaybına ve hipovolemiye yol açar. Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin stimüle edilmesiyle apikal bölgede Na reabsorpsiyonu artar, aynı zamanda bazolateral Na-K-ATPase stimüle olur. Artmış aldosteron düzeyleri, medüller ve toplayıcı kanallardaki H-ATPase pompalarını uyararak apikal hidrojen sekresyonunu artırır. Na-K-ATPase pompasının aktivasyonu sonucu hidrojen eksresyonu artarken potasyumun bazolateral membrandan lümeneye geçişi artar. Bu geçiş hipokalemi metabolik alkaloz ile sonuçlanır. Sodyumun, sodyum kanalları ile reabsorpsiyonuna potasyum ve hidrojen iyonu eksresyonu eşlik eder bu da hipokalemiyi ve metabolik alkalozu artırır. NaCl uptake'i apikal membrandan azalırken, Na-K-ATPase yolu ile sodyumun sürekli olarak hücreden çıkışı gerçekleşir. Sodyumun hücre içinde azalması, distal toplayıcı tübüler hücrelerde hiperpolarizasyona ve kalsiyumun apikal membrana geçişi ile sonuçlanır.¹⁵ Benzer şekilde tiazid-duyarlı kotransporterlerde oluşan fonksiyon kaybı apikal bölgedeki Na/Mg değişiminin inhibisyonuna neden olur.¹⁶ Olgularımızın her ikisinde de diüretik veya başka bir ilaç kullanım öyküsü yoktu.

TABLO 3: İdrar bulguları.

	Olgu 1	Olgu 2
pH	7	6
Ca/Cr (molar oranı)	0.054	Hesaplanamadı
24 saatlik Ca (mmol/gün)	0.6	Ölçülemeyecek kadar düşük
24 saatlik K (mmol/gün)	44.64	36.1
24 saatlik Mg (mmol/gün)	7,8	7,67
24 saatlik kreatinin (mmol/gün)	11,1	10,4
FEMg (%)	4.9	5.1
FEK (%)	23.4	26.5
Ccr (mL/dak)	120.08	68.51
24 saatlik idrar miktarı (ml/gün)	1500	1300

Ca/Cr: Kalsiyum/kreatinin oranı; FEMg: Fraksiyonel magnezyum ekskresyonu; FEK: Fraksiyonel potasyum ekskresyonu; Ccr: Kreatinin klirensi.

Gitelman sendromlu hastalar, amniyotik sıvı volümü normal olan, zamanında doğmuş, infantil ve okul öncesi dönemde semptomu olmayan hastalardır. Sıklıkla adolesan veya erken erişkin dönemde saptanırlar. Bazen de asemptomatik hastaların laboratuvar tetkikleri sırasında ya da güçsüzlüğü, halsizlik, kramp, karpopedal spazmlar gibi hafif semptomların varlığında tespit edilir. Bununla birlikte tetani, rabdomyoliz ve paralizisi gibi ciddi semptomlar da bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Prematurite, polihidroamniyoz veya poliüri yoktur. Seksüel veya mental matürasyon normal olmasına karşın gelişme geriliği bildirilmiştir.²⁰ Bizim olguların her ikisi de bayan olup birisinin tanısı ileri yaşlarda konuldu. Olguların doğum öncesi veya doğumları ile ilgili yeterli anamnez alınamadı.

Gitelman sendromlu hastaların semptomları ve yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmada 50 erişkin hasta alınmış ve bu çalışmada Na-Cl kotransporterdeki mutasyon doğrulanmıştır.²¹ Bu hastalarda sıklıkla tuz açlığı (%95), kramplar (%84), halsizlik (%82), kırgınlık (%80), kas güçsüzlüğü, kas ağrısı (%70), polidipsi (%65), noktüri (%80) gibi konstitüsyonel semptomlar gözlenir. Gitelman sendromlu hastaların, kontrol grubuna göre sağlıkla ilgili yaşam kalitesi daha düşüktür. Gitelman sendromlu hastaların semptomları ile laboratuvar düzeylerinin anormallikleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Bütün Gitelman sendromlu hastalarda hipokalemi, hipomagnezemi, metabolik alkaloz ve azalmış üriner kalsiyum eksresyonu mevcuttur. Klor klirensi furosemid sonrası artarken, tiyazid sonrası artmaz. Normal serum PTH, 25-hidroksivitamin D3 ve 1,25 dihidroksivitamin D3 düzeyleri bildirilmiştir.^{22,23}

Gitelman sendromunu Bartter sendromundan ayırt etmek gerekir. Gitelman sendromunda hipomagnezemi ve hipokalsiüri mevcuttur.. Bartter sendromu ise neonatal dönemde nefrokalsinosis, dehidratasyon ve büyüme gelişme geriliği gibi ciddi semptomlar ile karşımıza çıkar. Ayrıca genetik analiz ile ayırımını yapmak mümkündür. Gitelman sendromunda 16q13 kromozomunun NCCT kodunda otozomal resesif geçiş tespit edilmiştir.¹⁹

Gitelman sendromunda tedavinin temelini potasyum klorür desteği oluşturmaktadır. Bununla birlikte hipokaleminin tedavisi oldukça güçtür. Yüksek miktarda oral potasyuma (çocuklarda 10 mmol/kg/gün'e kadar, erişkinde ise 500 mmol/gün kadar) ihtiyaç duyulabilir.¹⁹ Yüksek miktarda potasyum alımı aldosteron sentezini arttırmak suretiyle böbrekten potasyum atılımını daha da arttırabilir.^{24,25} Potasyum tutucu diüretik eklenmesi hipokalemiyi ve semptomlarını azaltabilir. Eş zamanlı olarak oral magnezyum tedavisi başlanılır.

Magnezyum günde 4 veya 5 defa 300 mg verilebilir ve sıklıkla istenilen dozlarda ishale yol açabilir. Magnezyum tedavisi; üriner klor kaybınının, diğer minerallerin ve hipokaleminin düzeltilmesinde de yardımcı olur.^{26,27} Bizim olguların her ikisinde de serum Magnezyum düzeyleri düşük olup olgulara magnezyum replasmanı başlandı. Tedavinin 1. ayından itibaren kan magnezyum düzeyleri normal sınırlar içerisinde seyretti.

Gitelman sendromlu hastalarda magnezyum verilmesi faydalı olmakla birlikte ishal nedeniyle kesilebilmektedir. Ayrıca istenilen klinik ve biyokimyasal faydaları yeterince sağlayamamaktadır. Magnezyum desteğinin sağlanmasının, intrasellüler ve ekstrasellüler potasyum konsantrasyonlarına etkisinin olmadığını gösteren yayınlar mevcuttur.²⁸ Gitelman sendromlu hastalarda düşük doz 1-2 mg/kg/gün indometazin verilmesi klinik ve biyokimyasal parametrelerin kontrol altına alınmasını sağlayabilir.²⁰ Olgularımızda potasyum ve magnezyum replasmanına rağmen serum potasyum düzeyi normal düzeylerine gelmediği için indometazin 1 mg/kg/gün olarak başlandı. Tedavinin birinci ayında serum potasyum düzeyi bir olguda normal iken diğerinde kısmi cevap alındı.

Tedaviye dirençli açıklanamayan hipokalemi-lerde Gitelman sendromu daima akılda tutulmalıdır. Uygun potasyum ve magnezyum tedavisine rağmen tedaviye beklenen yanıtı vermeyen vakalarda tedavi protokolüne indometazinin eklenmesi yanıtı arttırabilmektedir.

SONUÇ

Açıklanamayan hipokalemi-lerde, Gitelman sendromu gibi renal tübüler hastalıklar akla gelmelidir. Ayrıntılı elektrolit analizi ve hormon değerlendirilmesi ayırıcı tanıda temel taşları oluşturmaktadır. Tedavide potasyum ve magnezyum replasmanına rağmen cevap alınmadığı durumlarda indometazin başlanması tedaviye yanıtı arttırabilmektedir.

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. Rudin A. Bartter's syndrome. A review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* 1988;224:165-71.
3. Lee YT, Wang IF, Lin TH, Huang CT. Gitelman syndrome: report of three cases and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:357-62.
4. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997;52:1180-95.
5. Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 2000;80:277-313.
6. Hisakawa N, Yasuoka N, Itoh H, Takao T, Jinouchi C, Nishiya K, et al. A case of Gitelman's syndrome with chondrocalcinosis. *Endocr J* 1998;45:261-7.
7. Cobeta-Garcia JC, Gascón A, Iglesias E, Estopiñán V. Chondrocalcinosis and Gitelman's syndrome. A new association? *Ann Rheum Dis* 1998;57:748-9.
8. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24-30.
9. Bachmann S, Velázquez H, Obermüller N, Reilly RF, Moser D, Ellison DH. Expression of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter by rabbit distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1995;96:2510-4.
10. Obermüller N, Bernstein P, Velázquez H, Reilly R, Moser D, Ellison DH, et al. Expression of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in rat and human kidney. *Am J Physiol* 1995;269:900-10.
11. Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, Lee WS, Brown D, Poch E, et al. Localization of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1 in the rat kidney. *Kidney Int* 1996;50:174-83.
12. Pollak MR, Delaney VB, Graham RM, Hebert SC. Gitelman's syndrome (Bartter's variant) maps to the thiazide-sensitive cotransporter gene locus on chromosome 16q13 in a large kindred. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2244-8.
13. Károlyi L, Ziegler A, Pollak M, Fischbach M, Grzeschik KH, Koch MC, et al. Gitelman's syndrome is genetically distinct from other forms of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:551-4.
14. Lemmink HH, van den Heuvel LP, van Dijk HA, Merks GF, Smilde TJ, Taschner PE, et al. Linkage of Gitelman syndrome to the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter gene with identification of mutations in Dutch families. *Pediatr Nephrol* 1996;10:403-7.
15. Gesek FA, Friedman PA. Mechanism of calcium transport stimulated by chlorothiazide in mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992;90:429-38.
16. de Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev* 1994;74:305-22.
17. Zarraga Larrondo S, Vallo A, Gainza J, Muñiz R, Garcia Erauzkin G, Lampreabe I. Familial hypokalemia-hypomagnesemia or Gitelman's syndrome: a further case. *Nephron* 1992;62:340-4.
18. Shiah CJ, Tsai DM, Liao ST, Siau CP, Lee LS. Acute muscular paralysis in an adult with subclinical Bartter's syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Kidney Dis* 1994;24:932-5.
19. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001;322:316-32.
20. Liaw LC, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indometacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 1999;81:508-10.
21. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB; Yale Gitelman's and Bartter's Syndrome Collaborative Study Group. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001;59:710-7.
22. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Ceconi M, Appiani AC, 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.
23. Peters N, Bettinelli A, Spicher I, Basilico E, Metta MG, Bianchetti MG. Renal tubular function in children and adolescents with Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1313-9.
24. Clive DM. Bartter's syndrome: the unsolved puzzle. *Am J Kidney Dis* 1995;25:813-23.
25. Schwartz ID, Alon US. Bartter syndrome revisited. *J Nephrol* 1996;9:81-7.
26. Rodríguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.
27. Bettinelli A, Metta MG, Perini A, Basilico E, Santeramo C. Long-term follow-up of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993;7:67-8.
28. Bettinelli A, Basilico E, Metta MG, Borella P, Jaeger P, Bianchetti MG. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:311-4.