

Tekrarlayan Tetani Atakları ile Gelen Bir Gitelman Sendromu Olgusu

A CASE OF GITELMAN'S SYNDROME PRESENTING WITH THE RECURRENT TETANY

Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE,^a Dr. Abdullah KURT,^b Dr. Erdal YILMAZ,^a
Dr. Saadet AKARSU,^a Dr. A. Denizmen AYGÜN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bElazığ Karakoçan Devlet Hastanesi, ELAZIĞ

Özet

Gitelman sendromu, otozomal resesif geçişli, renal tübülde iyon kanal anormalliği sonucunda gelişen hipomagnezemi, hipermagnezürü, hipokalemi, hipokalsüri ve metabolik alkaloz ile seyreden geniş klinik spektrumu olan bir hastalıktır. Elllerinde kasılma ve yüzünde çekilme şikayeti ile başvuran ve aynı zamanda son bir yıldır çok su içme ve sık idrara çıkma şikayetleri olan altı yaşında bir erkek çocuğa ve benzer şikayetleri olan kız kardeşine Gitelman sendromu tanısı konuldu. Kliniğe kabul edildiğinde tetanisi olan olgumuzun fizik muayenesinde Chvostek ve Trousseau reflekslerinin pozitif bulunması dışında normal olarak değerlendirildi. Tetanisinin tekrarlaması üzerine yapılan tetkiklerinde hipokalemi, normokalsemi [9.1 mg/dl (8.5-11mg/dl)], iyonize kalsiyum düşüklüğü [0.26 mmol/L (1.12-1.23 mmol/L)], metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hipermagnezürü ve hipokalsüri saptandı. Olgumuza potasyum ile birlikte magnezyum verilmesini takiben klinik bulguları düzeldi.

Sonuç olarak bu olgu nedeniyle tanımlanan Gitelman sendromu, nadir görülen bir hastalık olması, tetani gibi çeşitli klinik tablolarla başvurusu ve tedavi yaklaşımının olguya göre farklılık göstermesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Gitelman sendromu, tetani, renal tübüler hastalık

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:132-135

Abstract

Gitelman syndrome which is an autosomal recessive disorder is due to abnormalities in the ione channels of renal tubules. This disease has a broad clinical spectrum that is characterized by hypomagnesemia, hypermagnesuria, hypocalcemia, hypocalcemia and metabolic alkalosis. A six year-old male child was admitted to our Outpatient Clinic because of contraction of facial and hand muscles, and polydipsia, pollakiuria for one year duration. His sister had the same diagnosis due to similar clinical findings. At physical examination, he had a positive Chvostek and Trousseau reflexes while other signs of the patient were normal. The patient's laboratory tests were repeated because of repeated tetany, and hypokalemia, normocalcemia [9.1 mg/dl (8.5-11mg/dl)], low serum ionized calcium levels [0.26 mmol/L (1.12-1.23 mmol/L)], metabolic alkalosis, hypomagnesemia, hypermagnesuria and hypocalciuria. After the potassium and magnesium replacement therapy, the complaints of the patient disappeared.

In conclusion, we presented a patient with Gitelman syndrome who had a rarely seen disease and a broad spectrum of clinic manifestation. The management of the disease varies according to the patients.

Key Words: Gitelman syndrome, tetany, renal tubular disorder

Gitelman sendromu, otozomal resesif geçişli, distal renal tübülde iyon kanal anormalliği sonucunda gelişen hipomagnezemi, hipermagnezürü, hipokalemi, hipokalsüri ve metabolik alkaloz ile seyreden geniş klinik

spektrumu olan bir hastalıktır. Gitelman sendromu hipomagnezemi, hipermagnezürü ve hipokalsüri olması ile Bartter sendromundan ayrılır. Bu olgularda plazma renin ve aldosteron aktivitesinin yüksek olmasına rağmen normotansiyon olması önemli bir özelliktir. Üriner potasyum atılımının artması sonucu hipokalemik metabolik alkalozis ve poliüri görülür. Hastaların çoğu asemptomatiktir ama bazı hastalarda nöbet, kas güçsüzlüğü ve epizodik tetani, parestezi, abdominal ağrı, kusma ve ateş de görülebilir.¹⁻⁴ Gitelman sendromu, çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilmesi ve nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle literatüre katkı sağlamak için bu olgunun sunulması amaçlandı.

Geliş Tarihi/Received: 15.08.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.02.2006

Olgu 47. Milli Pediatri Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur. İstanbul, 21-24 Ekim 2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ELAZIĞ
ggurgoze@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Olgu Sunumu

Ellerinde kasılma ve yüzünde çekilme şikayeti olan 6 yaşında bir erkek çocuk acil polikliniğine tetani ön tanısı ile kabul edildi. Olguda bir yıl önce de aynı şikayetlerin daha hafif bir şekilde tekrarladığı öğrenildi. Aynı zamanda son bir yıldır hastanın çok su içme ve sık idrara çıkma şikayeti de eklenmişti. Anne baba arasında ikinci dereceden akrabalık olan 6 çocuklu bir ailenin beşinci çocuğu olarak, normal bir gebelikten 3200 gr ağırlığında doğmuş idi. Hastamızda ilaç kullanımı, ishal, kusma, ateş ve herhangi bir enfeksiyon öyküsü yok idi. Yapılan fizik muayenesinde boy kısalığı (< 3P), Chvostek ve Trousseau refleksinin pozitif olması dışında normal olarak değerlendirildi.

Olgunun ilk değerlendirmesinde idrar dansitesi 1010, idrarda glukoz ve protein negatif ve mikroskopik incelemesi normal olarak değerlendirildi. Hastanın tansiyon arteriyel değeri normal sınırlarda (95/60 mmHg) ve renal fonksiyon testleri normal idi (serum üre 30 mg/dl, serum kreatinin 0.9 mg/dl). Serum potasyumu 3.1 mmol/L (3.5-5.5 mmol/L) ve serum kalsiyumu 9.1 mg/dl (8.5-11 mg/dl) tespit edilmesi üzerine, intravenöz potasyum replasman tedavisi verildi. Ancak hastamızın serum potasyumu normal sınırlarda olmasına rağmen, tekrarlayan tetanileri gözlendi. Gönderilen arteriyel kan gazı incelemesinde metabolik alkaloz (pH 7.46, HCO₃⁻ 39.4 mmol/L, pCO₂ 36 mmHg) ve iyonize kalsiyum düzeyi düşüklüğü 0.26 mmol/L (1.12-1.23 mmol/L) saptandı. Olguda metabolik alkaloz, iyonize kalsiyum düşüklüğü ve serum magnezyumunun düşük 0.7 mmol/L (1.7-2.5 mmol/L) olması nedeniyle renal tübüler fonksiyon bozukluğu ön tanısı ile oral potasyum ile birlikte oral magnezyum başladıktan sonra klinik bulguları düzeldi.

Hastadaki klinik bulgular ile laboratuvar incelemelerinde Gitelman sendromunun karakteristik bulgularını içeren, düşük plazma potasyumu (3.1 mmol/L), hipomagnezemi (0.7 mmol/L), iyonize kalsiyum düzeyi düşüklüğü 0.26 mmol/L ve yüksek plazma bikarbonat konsantrasyonu (39.4 mmol/L) tespit edildi.³ Fraksiyonel magnezyum ekskresyonu %10 (< %4) ve hipokalsüri (35.5 mg/24 saat, idrar Ca/Cr: 0.08) saptanan hastanın,

plazma renin aktivitesi [5.6 ng/ml/h (> 4.4 ng/ml/h)] yüksek olmasına rağmen klinik takiplerinde kan basıncı normal seyretti. Paratiroid hormon [22.6 pg/ml (2-29)] seviyeleri normal olarak bulundu. Renal ultrasonografi normal olarak değerlendirildi. Ailenin diğer bireylerinden iki kardeş (8 yaşında kız ve 21 yaşında erkek) ve annelerinde (47 yaş) arasına olan benzer klinik bulgular tarif etmelerine rağmen biyokimyasal tetkiklerinde sadece 8 yaşındaki kız çocuğunda hipokalemi, hipomagnezemi ve plazma bikarbonat konsantrasyonu yüksek bulundu. Hastanın bu kardeşine de aynı şekilde oral magnezyum ve potasyum tedavisi verildi. Hastanın semptom ve biyokimyasal parametrelerinde düzelme sağlandı. Her iki olgunun tedavisi sırasında herhangi bir istenmeyen yan etki gelişmedi. Sunulması için bilgilendirilmiş onam alınan hastaların takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma

Gitelman sendromu ilk kez 1966 yılında Graham ve Welt tarafından üç kız hastada hipomagnezemi, hipokalemi, metabolik alkalozis ile tanımlandı.⁵ Bartter sendromu Henle kulpunun çıkan kolunda, Gitelman sendromu ise distal renal tübülde iyon kanal anormalliği ile giden geniş klinik spektrumu olan bir hastalıktır. İyon kanallarındaki çeşitli protein transport fonksiyonlarının bozulması ile renal tübüler bozukluklar sonucunda metabolik alkalozis, hipokalemi, hipomagnezemi ve böbreğin idrarı yoğunlaştırma kapasitesinde azalma olmaktadır. Gitelman sendromu, Bartter sendromunun bir varyantı olarak düşünülebilir. Gitelman sendromunun Bartter sendromuna benzer yönleri olsa da hipokalsüri ve hipomagnezemi olmasıyla Bartter sendromundan kesin olarak ayırt edilebilir.⁶

Betinelli ve ark.⁷ Gitelman sendromunda diagnostik kriterlerini renal orijinli hipokalemi, hipomagnezemi, hipermağnezüri (fraksiyonel magnezyum ekskresyonunun > %4'ün üzerinde olması) ve günlük idrar kalsiyum atılımı < 2 mg/kg olarak belirtmişlerdir. Bu ölçütlere uyan iki kardeş hastamız tanımlandı. Gitelman sendromunda büyüme geriliği ve boy kısalığı görülebilir. İki hastamızda da boy kısalığı mevcuttu.

Gitelman sendromu otozomal resesif geçişli bir hastalık olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda SLC12A3 isimli gende mutasyonlar olduğu bildirilmiştir.⁸ Ancak bizim hastalarımızda teknik yetersizlikler nedeniyle gen analizleri yapılamadı.

Gitelman sendromunda oluşan metabolik bozuklukları ve özellikle kronik komplikasyonları önlemek için tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Tedavide bu hastalara öncelikle magnezyum ve potasyum replasmanı yapılması önerilir. Gerekirse potasyum tutucu diüretikler verilebilir. Bu tedaviye de cevap vermeyenlerde indometasin kullanılması düşünülebilir. Prostaglandin sentez inhibitörlerinden indometasin çocuklarda distal tübül hastalıklarında en sık kullanılan preparattır. İndometazin etkisini proksimal tübülde absorbe edilen glomeruler filtrat oranını artırarak gösterir. Bunun sonucunda proksimal tübüllerde absorpsiyon kapasitesi artmakta ve sonuçta distal tübüllere ait poliüri gibi semptomların azaldığı bildirilmektedir.⁹

Betinelli ve ark.¹⁰ yaptığı bir çalışmada Gitelman sendromu tanısı alan toplam sekiz hastaya sadece oral magnezyum tedavisi dört hafta boyunca verilmiştir. Olgularda serum magnezyum seviyesinde artma sağlanmasına rağmen tam olarak magnezyum eksikliği düzeltilenmemiştir. Ayrıca sadece magnezyum verilmesi potasyum seviyesini arttırmamıştır. Bu nedenle bizim hasta da olduğu gibi magnezyum ile potasyumun birlikte verilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Magnezyum, kalsiyum ve kalsiotropik (parathormon, kalsitonin) hormonları arasında modülatördür. Hipokalsemi, serum magnezyum düşüklüğü ile meydana gelen kalsiyum ve kalsiotropik hormonların bu anormal etkileşimi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada hastalara sadece oral magnezyum tedavisinin klinik ve biyokimyasal parametrelerde yeterli düzelme sağladığı sonucuna varılmıştır.

Quamme'nin¹¹ yaptığı çalışmada Gitelman sendromunda hipomagnezeminin nedenin hipokalemi olduğu ve potasyum eklenmesinin hipomagnezemi de düzeltereği bildirilmiş, ancak mekanizması açıklanmamıştır. Halbuki olgumuzda potasyum replasmanına rağmen hipomagnezemi ve tetani devam etmiştir. Bu nedenle Gitelman sendromu olgularında tedavide magnezyum verilmeden

sadece potasyum verilmesinin bulguları düzeltilmediği izlendi.

Gitelman sendromunda hipokalsüri tanısında idrar kalsiyum/idrar kreatinin oranının kullanılması uygun görülmüştür.¹² Çalışmamızda hem 24 saatlik idrardaki kalsiyum düzeyi hem de idrar kalsiyum / idrar kreatinin oranı düşük bulundu.

Liaw ve ark.⁹ yaptıkları bir çalışmada Gitelman tanısı alan üç hastaya indometasin ile birlikte oral potasyum ve oral magnezyum hastalara farklı dönemlerde tedavi olarak verilmiştir. İndometasin ve oral potasyum tedavisi ile hastalarda klinik, biyokimyasal düzelme sağlanmıştır. Sadece magnezyum tedavisi ile hastaların serum magnezyum seviyelerinde artma sağlanırken serum potasyum seviyeleri düzeltilenmemiştir. İndometasin tedavisinde özellikle 2 mg/kg/gün'de büyüme hızı yavaş seyrederken, 4 mg/kg/gün dozunda tedavi verildiğinde büyüme hızının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

Hastamıza da başlangıçta sadece potasyum tedavisi başlandı. Ancak potasyum verilmesine rağmen hastamızda tekrarlayan tetani ataklarının gözlenmesi üzerine, tedaviye magnezyum da eklendi. Potasyum ve magnezyumun birlikte verilmesi ile hastamızın klinik bulguları düzeldi. Herhangi bir istenmeyen yan etki gelişmedi. Hastalarda klinik ve biyokimyasal düzelme sağlandığından ek bir tedaviye gerek duyulmadı. Halen hastaların takip ve tedavisi devam etmektedir.

Olgumuz ve kardeşinin de büyüme geriliği vardı. Boy kısalığı kronik metabolik alkalozla bağlandı. Hastalar büyüme ve gelişme açısından takibe alındı. Erken dönemde teşhis edilebilen hastaların büyüme ve gelişmesinin yakından takip edilmesi ve mümkün olduğunca uygun tedaviler ile büyüme gelişme geriliğinin önlenebileceği bildirilmektedir.¹³

Sonuç olarak bu olgu nedeniyle tanımlanan Gitelman sendromu, nadir görülen bir hastalık olup tetani gibi çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir ve özellikle tedaviye dirençli tetanik konvulziyonları olan olguların bu sendrom yönünden tetkik edilmesi ve replasman tedavisinde hem potasyum hem de magnezyumun birlikte verilmesinin daha uygun bir tedavi yaklaşım tarzı olacağını belirtmek istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Hamilton KL, Butt AG. The molecular basis of renal tubular transport disorders. *Comp Biochem Physiol B* 2000;126:305-21.
2. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Garcia-Fuentes M. Hypomagnesaemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* 1987;1:465-72.
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* 1991;120:38-43.
4. McCredie DA. Variants of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:419-20.
5. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-3.
6. Barakat AJ, Rennert OM. Gitelman's syndrome (Familial hypokalemia-hypomagnesemia). *J Nephrol* 2001;14:43-7.
7. Bettinelli A, Bianchetti MG, Borella A, et al. Genetic heterogeneity in tubular hypomagnesemia-hypokalemia (Gitelman's syndrome). *Kidney Int* 1995;47:547-51.
8. Simon DB, Lifton RP. Iontransporter mutations in Gitelman's and Bartter's syndromes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:43-7.
9. Liaw LCT, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indometacin in Gitelman syndrome. *1999;81:508-10.*
10. Bettinelli A, Basilico E, Meta MG, Borella P, Jeager P, Bianchetti MG. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:311-4.
11. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights into understanding old problems. *Kidney Int* 1997;52:1180-95.
12. Bianchetti MG, Edefonti A, Bettinelli A. The biochemical diagnosis of Gitelman disease and definition of "hypocalciuria". *Pediatr Nephrol* 2003;18:409-11.
13. Rodriguez-Sorano J. Bartter and related syndromes: The puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.