

Erken Başlangıçlı Gitelman Sendromu Olgusu

Early Onset Gitelman Syndrome: A Case Report

Bahriye ATMIŞ¹, Zahide ORHAN OK², Engin MELEK¹, Aysun KARABAY BAYAZIT¹, Ali ANARAT¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye



ÖZ

Gitelman sendromu (GS), hipokalemik metabolik alkaloz ile birlikte hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile seyreden ve erişkinde en sık saptanan herediter tübülopatidir. Gitelman sendromu distal kıvrımlı tübülde tiazid duyarlı Na-Cl kotransport kanalını kodlayan SLC12A3 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Genellikle erişkin yaşta tespit edilmesine karşın çoğu altı yaşından sonra ortaya çıkar. Gitelman sendromunun klinik belirti vererek 6 yaşından önce tanı alması nadirdir. Biz beş yaşında tetani ile başvuran ve Gitelman Sendromu tanısı koyduğumuz bir hastamızı literatürü gözden geçirerek sunduk.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Gitelman sendromu, SLC12A3 geni mutasyonu

ABSTRACT

Gitelman syndrome is characterized by hypokalemic metabolic alkalosis with hypomagnesemia and hypocalciuria. It is the most frequent inherited tubulopathy in adulthood. The cause is a genetic defect in the SLC12A3 gene that encodes the thiazide-sensitive Na-Cl co-transporter in the distal convoluted tubule cells. Gitelman syndrome is usually diagnosed at adulthood. Most cases present after six years of age and it is only rarely clinically defined before this age. We report a five-year-old patient who presented with tetany and was diagnosed with Gitelman syndrome, and review the literature.

Key Words: Childhood, Gitelman syndrome, SLC12A3 gene mutation

GİRİŞ

Gitelman sendromu (GS), ilk kez 1966 yılında Gitelman ve ark. (1) tarafından hipokalemik metabolik alkaloz ve hipomagnezemi ile ilişkili tetani ile başvuran 3 erişkinde tanımlanan ve erişkinde en sık saptanan herediter tübülopatidir (2). Prevalansı tahmini olarak 1:40000 olarak bildirilirken, İtalya ve İsveç'te heterozigot mutasyon prevalansı %1 olarak bildirilmiştir (2).

Gitelman sendromunun klasik biyokimyasal özellikleri hipokalemi, hipomagnezemi, metaboliz alkaloz ve hipokalsiüridir. Distal kıvrımlı tübüldeki Na-Cl kotransport kanalı inaktivasyonu sonucu sodyum kaybı artar ve bu ekstrasellüler volüm azalmasına yol açar. Volüm azalması Bartter sendromuna kıyasla renin anjiyotensin aldosteron sisteminde fazla olmayan bir artışa yol açar, bu artış da artmış potasyum ve hidrojen sekresyonuna neden olur (3).

Simon ve ark. 1996'da GS'a neden olan, distal kıvrımlı tübülde tiazid duyarlı Na-Cl kotransport kanalını kodlayan SLC12A3 geninde mutasyon tespit etmişler ve hastalığın otozomal resesif kalıtımını göstermişlerdir (4). Bugüne kadar 180'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (3,5,6). Genellikle erişkin yaşta tespit edilmesine karşın çoğu altı yaşından sonra ortaya çıkar. Altı yaşından önce tanı konulan olgular toplam olguların %20'sidir (2). Biz de bu olgu sunumunda beş yaşında tetani ile başvuran ve Gitelman Sendromu tanısı alan bir hastamızı literatürü gözden geçirerek sunduk.

OLGU SUNUMU

Beş yaşında kız hastanın iki gündür olan ishal ve kusma sonrasında 3 saat süren ellerde kasılma olması üzerine başvurduğu dış merkezde yapılan tetkiklerinde hipokalemi saptanmış. Hastaneye yatırılarak izlenen hastanın bilinci açık olmasına

karşın derin tendon refleksleri iki gün alınamamış. Hastanın ilk başvurusunda bakılan serum kreatinini (SCr): 0.21 mg/dL, sodyum (Na): 135 mmol/L, potasyum (K): 2.5 mmol/L, klor (Cl): 90 mmol/L, kalsiyum (Ca): 10.2 mg/dL, fosfor (P): 4.1 mg/dl, magnezyum (Mg): 1.27 mg/dL, AST: 26 IU/L, ALT: 16 IU/L saptanmış. İdrar tetkikinde pH:7.5, dansite: 1010, keton(+), her sahada 2-3 lökosit saptanmış. Hastaya hipokalemi nedeniyle oral potasyum, hipomagnezemi nedeniyle oral magnezyum tedavisi başlanmıştır. Parathormon: 21 pg/ml, 25-OH vitamin D3: 31.7 ng/ml olarak bulunmuş. Batın ultrasonografisinde sağ böbrek boyutu 84x33 mm, sol böbrek boyutu 80x33 mm, her iki böbrek parenkim kalınlıkları ve ekojeniteleri normal olarak değerlendirilmiştir.

Hasta dış merkezden Gitelman Sendromu ön tanısıyla hastanemiz Çocuk Nefroloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Hastanın öyküsünde sürekli kabızlık, her gece idrar kaçırma ve çok su içme, çok idrara çıkma şikayeti olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde zamanında ve 3600 gr doğduğu öğrenildi. Soy geçmişinde anne ve baba arasında 2. dereceden akrabalık mevcuttu. Aile öyküsünde 21 aylıkken Nieman-Pick hastalığı nedeniyle bir kardeş ölümü ve diğer kardeşinde talasemi minör olduğu öğrenildi. Hastanın vücut ağırlığı: 15.7 kg (10-25p), boyu: 101 cm (10p), kan basıncı: 100/50 mmHg (50p) ve yapılan sistemik muayeneleri normaldi. Yapılan idrar tahlilinde pH:9, dansite: 1010, protein(-), glukoz (-) keton(-) her sahada 1-2 lökosit, 1-2 eritrosit mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde K:3.1 mmol/L, Mg:1.75 mg/dL, SCr:0.25 mg/dL, Na:135 mmol/L, Ca: 10 mg/dl, P: 5.91 mg/dl, anlık idrarda kalsiyum/kreatinin: <0.2 mg/mg idi. Enürezis nokturna nedeniyle hastadan 24 saatlik idrar toplanamadığı için anlık idrar kalsiyum/kreatinin değeri ikinci kez tekrarlanarak hipokalsiüri teyit edildi. Kan gazında pH: 7.45, HCO₃:26.7, BE:2.6 olarak bulundu. Magnezyum oksit 4x1/3 tablet, oral potasyum sitrat+potasyum karbonat 4x1/2 tablet alan hastanın tedavisinde oral potasyum dozu artırıldı. Hastada hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsiüri ve metabolik alkaloz mevcut olması nedeniyle Gitelman sendromu düşünüldü. Kesin tanı ve tiplendirme için SLC12A3 geni dizi analizi yapıldı. SLC12A3 geninde p.S615L (c.1844C>T) homozigot mutasyonu saptandı.

Hastanın kontrollerinde, kan basıncı 90/60mmHg (50p), kan potasyumu normal, kan magnezyumu alt sınırdaki, kan kreatinin normal ve diğer elektrolitleri normal sınırlardaki idi.

TARTIŞMA

Gitelman ve Bartter sendromları hipokalemi ve metabolik alkaloz ile giden renal tübülopatilerdir, ancak farklı yaş gruplarında farklı klinik ile ortaya çıkar. Bartter sendromunun karakteristik özellikleri arasında üçgen yüz görünümü, büyük gözler, polihidramniz öyküsü ile birlikte erken süt çocukluğunda büyüme geriliği ve dehidratasyon atakları bulunur (2,3). Gitelman sendromu ise klinik olarak kas krampları ve spazmları ile genellikle ileri

çocuklukta veya erişkin dönemde tanı alır. Hastaların % 20'den daha azı altı yaş öncesinde tanı alır. Dört olgunun sunulduğu bir çalışmada 2 ve 3 haftalık iken hipokalemi saptanan ikiz kardeşlere Gitelman sendromu tanısı konulduğu bildirilmiştir (7). Bir başka olgu sunumunda ise büyüme geriliği ve poliüri nedeniyle tetkik yapılan beş aylık hastada hipokalemi saptanıp etioloji araştırılırken Gitelman sendromu tanısı konulduğu bildirilmiştir (8). Sinha ve ark. (9) ise 2.5 yaşından beri parestezi ve kas güçsüzlüğü yakınmaları olan kız çocuğuna 6 yaşında iken Gitelman sendromu tanısı koyulduğunu bildirmişlerdir. Hastamız ise ishal ve kusma sonrası ortaya çıkan tetani kliniği ile başvurdu ve hipokalemi, hipomagnezemi ve metabolik alkaloz saptanarak tanı aldı. Beş yaşında olan hastamız GS tanılı hastaların çoğunluğunun aksine erken tanı almıştır.

Hipomagnezemi GS'da başlıca bulgudur ve hipomagnezeminin nedenleri olarak hipokalemi, pasif magnezyum sekresyonunun artışı, distal kıvrımlı tübüllerde aktif magnezyum transportunun defektif olması gibi mekanizmalar öne sürülmektedir (2). Hipokalsiüri, volüm kontraksiyonuna ikincil proksimal tübülde sodiyum reabsorpsiyonunun artması ile pasif kalsiyum reabsorpsiyonunun artışı ve distal kıvrımlı tübüldeki epitel hücrelerinin düşük intrasellüler Cl nedeniyle hiperpolarize olması ile apikal voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (TRPV5) açılması sonucu artmış kalsiyum reabsorpsiyonu sonucu olur (3,10).

Gitelman sendromlu hastalar zamanında doğarlar ve polihidramniz öyküsü yoktur. Birçok hastada büyüme ve gelişme normal iken ağır hipokalemi ve hipomagnezemi olan hastalarda büyüme geriliği görülebilir (2). Hastalar çoğu kez asemptomatik veya halsizlik, yorgunluk, noktüri, kabızlık, kas krampları gibi hafif semptomları vardır. Tipik başvuru şikayetleri ise kas güçsüzlüğü, karpopedal spazm ve tetanidir, bu şikayetler özellikle ateş veya magnezyum kaybının arttığı ishal ve kusma sonrasında ortaya çıkar (3). Mevcut hastalık düzeldikten sonra kan biyokimya değerlerinin tekrarı ile hipomagnezemi ve hipokalemi metabolik alkaloz doğrulanmalıdır. Olgumuz da zamanında doğmuştu ve büyüme gelişme geriliği yoktu. Bizim olgumuz önceden herhangi bir şikayeti yokken ishal ve kusma sonrası ortaya çıkan tetani ile tanı almıştır.

Magnezyum, kalsiyum pirofosfat kristallerinin çözünürlüğünü arttırdığı ve pirofosfatların etkinliğinde gerekli olduğu için GS'da hipomagnezemi eklemlerde ve sklerada kalsiyum pirofosfat kristalleri formasyonuna neden olarak kondrokalsinosis ve sklerokoroidal kalsifikasyona neden olur (11,12). Uzamış QT süresi hastaların yaklaşık %50'inde görülürken hastaların çoğunda klinik bulgu veren aritmi görülmez (2,13). Hastaların az bir kısmı ise glomerüler anormallikler (proteinüri) ile birlikte olabilir. Birkaç olgu sunumunda fokal segmental glomeruloskleroz ile birlikteliği gösterilmiştir (14-16). Proteinürinin olası nedeninin anjiyotensin II veya renin ilişkili podosit disfonksiyonu olabileceği öne sürülmüştür (17). Hastamızda yapılan idrar tetkiklerinde proteinüri saptanmadı ve proteinüri ortaya çıkabileceği için takibi planlandı.

Gitelman sendromu otozomal resesif kalıtlıdır, distal kıvrımlı tübül-lerdeki tiyazid duyarlı Na-Cl ko-transporter kanalını kodlayan ve 16q13'da yerleşmiş 26 ekzonlu SLC12A3 geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar (4). Genetik danışmanlık otozomal resesif kalıtım nedeniyle önemlidir. Etkilenmiş çocuğun kardeşlerinde de %25 olasılıkla GS olabileceği ve semptomların henüz ortaya çıkmamış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ailesinde Gitelman sendromlu bireyler olan çocukların erken yaşta özellik- le bir yaş altında tanı aldığı gösterilmiştir (18).

Gitelman sendromu tanısı klinik semptomlara ve biyokimyasal anormalliklere dayanılarak konulur. Hipokalemi, hipomagnezemi ve metabolik alkalozu olan hastalarda serum renin aktivitesi artmasına rağmen idrarda prostoglandin E2 atılımının normal olması ve hipokalsiüri olması ile Bartter sendromundan ayrılabilir ancak bazı durumlarda özellikle tip 3 Bartter sendromundan ayırmak kolay olmaz ve bu gibi durumlarda genetik analiz önerilir (3). Antenatal genetik tanı teknik olarak mümkündür ancak hastalar iyi prognozlu oldukları için önerilmemektedir. Genelde uzun dönem prognozu mükemmeldir ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi oldukça nadirdir (2,3).

Ayrırcı tanıda özellikle Bartter sendromu (tip 3), diüretik ve laksatif kullanımı, kronik kusma düşünülmelidir. Nadiren sisplatin kullanımı, otoimmün hastalıklar da Gitelman sendromu benzeri bulgulara neden olabilir. Dikkatli bir öykü alımı ve fizik muayene ile diüretik ve laksatif kullanımı, kronik kusma tespit edilebilir (2,3).

Tedavisi ömür boyu magnezyum ve potasyum replasmanıdır. Magnezyum klorid, magnezyum aspartat ve magnezyum laktat 4-5 mg/kg/gün, 3-4 doza bölünerek verilir. En sık yan etkisi ishaldir. Potasyum ihtiyacı 10 mg/kg/güne kadar yüksek dozda olabilir. Potasyum tutucu diüretikler (amilorid, spironolakton) kullanılabilir ancak hipotansiyon etkilerine dikkat edilmesi gere- kir. Yüksek tuzlu diyet önerilir (2,3).

Sonuç olarak bu olgu sunumu ile sıklıkla ileri çocukluk ve erişkin dönemde tanı alan GS olgularının erken çocukluk çağında da tanı alabileceğini; bu nedenle de benzer semptom ve bulgularla başvuran hastaların ayrırcı tanısında düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966;79:221-35.
2. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008 30;3:22.
3. Devuyst O, Belge H, Konrad M, Jeunemaitre X, Zennaro MC. Renal tubular disorders of electrolyte regulation in children. In: Avner ED, Harmon VE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, (eds). 7th ed. *Pediatric Nephrology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016:1215-21.
4. 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 Gen* 1996;12:24-30.
5. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, et al. Spectrum of mutations in Gitelman Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:693-703.
6. Takeuchi Y, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Suzuki C, Suzuki T, et al. Exonic mutations in the SLC12A3 gene cause exon skipping and premature termination in Gitelman Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:271-9.
7. Tammaro F, Bettinelli A, Cattarelli D, Cavazza A, Colombo C, Syrn ML, et al. Early appearance of hypokalemia in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2179-82.
8. Nandi M, Pandey G, Sarkar S. Gitelman syndrome in an infant. *Indian J Nephrol* 2015; 25:316.
9. Sinha A, Lněnička P, Basu B, Gulati A, Hari P, Bagga A. Gitelman syndrome: Novel mutation and long-term follow-up. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:306-9.
10. Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 2001;81:51-84.
11. Punzi L, Calò L, Schiavon F, Pianon M, Rosada M, Todesco S. Chondrocalcinosis is a feature of Gitelman's variant of Bartter's syndrome. A new look at the hypomagnesemia associated with calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:571-4.
12. Bourcier T, Blain P, Massin P, Gréunfeld JP, Gaudric A. Sclerocho-roidal calcification associated with Gitelman syndrome. *Am J Oph- thalmol* 1999;128:767-78.
13. 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.
14. Bulucu F, Vural A, Yenicesu M, Caglar K. Association of Gitelman's syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1998;79:244.
15. Hanevold C, Mian A, Dalton R. C1q nephropathy in association with Gitelman syndrome: a case report. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1904-8.
16. Ceri M, Unverdi S, Altay M, Unverdi H, Kurultak I, Yılmaz R, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in association with Gitelman syndrome. *Int Urol Nephrol* 2011;43: 905-7.
17. Demoulin N, Aydin S, Cosyns JP, Dahan K, Cornet G, Auberger I, et al. Gitelman syndrome and glomerular proteinuria: A link between loss of sodium-chloride cotransporter and podocyte dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: iv117-20.
18. Larkins N, Wallis M, McGillivray B, Mammen C. A severe phenotype of Gitelman syndrome with increased prostaglandin excretion and favorable response to indomethacin. *Clin Kidney J* 2014;7:306-10.