

Gitelman Sendromunun Nadir Bir Nedeni: Çölyak Hastalığı: İlginç Bir Olgu

A Rare Cause of Gitelman Syndrome: Celiac Disease: An Interesting Case

ÖZ

Gitelman sendromu hipokalemi metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hipokalsiüri, sekonder hiperreninemik hiperaldosteronizm ve düşük kan basıncı ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren bir tübülopatidir. Kazanılmış Gitelman sendromu ise çok daha nadir görülmekte ve genellikle otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak veya böbrek nakli sonrasında gelişmektedir. Çölyak hastalığı ise etiyolojisi net olarak bilinmeyen, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin etkisiyle gelişen bir enteropatidir. Çölyak hastalığı hipokalemiye neden olabilmektedir. Burada, hipokalemi nedeni araştırılırken hem Çölyak hastalığı hem de Gitelman sendromu tanısı alan bir olgu sunduk.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Çölyak hastalığı, Gitelman sendromu, Hipokalemi

ABSTRACT

Gitelman syndrome is an autosomal recessive tubulopathy that is characterized by metabolic alkalosis, hypomagnesemia, hypocalciuria, secondary hyperreninemic hyperaldosteronism and low blood pressure. Acquired Gitelman syndrome is very rarely seen, and usually associated with autoimmune diseases or developing after kidney transplantation. Celiac disease is an enteropathy for which the etiology is not known and where environmental, immunologic and genetic factors may all contribute to the disease. Celiac disease may lead to hypokalemia. Here, we describe a case of Celiac disease and Gitelman syndrome that were both diagnosed during the investigation of hypokalemia.

KEY WORDS: Celiac disease, Gitelman syndrome, Hypokalemia

GİRİŞ

Sık karşılaşılan bir elektrolit bozukluğu olan hipokalemi, potasyumun dokular arasındaki dağılımının değişmesi veya renal/ekstrarenal nedenlerle kaybı sonucu gelişir (1). Gitelman sendromu (GS), hipokalemi varlığında hatırlanması gereken (2), otozomal resesif geçiş gösteren tuz kaybettiren bir tübülopatidir (3). Genellikle distal tübülde bulunan tiyazid duyarlı sodyum klorür kotransporter'ini (NCCT) kodlayan 16. kromozomdaki SLC12A3 genindeki, çoğu inaktivasyon mutasyonu olan çok sayıda farklı mutasyon sonucu gelişmektedir. Epitelyal magnezyum kanalı olan Trpm6'nın da Gitelman sendromlu farelerde yapılan çalışmalarda azalmış olduğu rapor edilmiştir. (4)

Hipokalemi metabolik alkaloz, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterizedir (3). Kazanılmış GS ise çok daha nadir görülmekte, genellikle otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak veya böbrek nakli sonrasında izlenilmektedir (5).

Diyareye bağlı olarak potasyumun barsaklardan kaybedilmesi hipokaleminin önemli nedenlerinden biridir. Çölyak hastalığı da diyareye neden olarak potasyum kaybına yol açabilmektedir (1). Normalde plazma potasyum düzeyindeki değişiklikler, böbreklerden potasyum atılımının düzenlenmesi ile dengede tutulmaya çalışılır (6). Bu denge, GS gibi eşlik eden tübüler disfonksiyon durumlarında sağlanamayacak, hipopotasemi ve metabolik alkaloz derinleşecektir.

Simge BARDAK
Kenan TURGUTALP
Çağatay ÇAVUŞOĞLU
Ayşegül ÖZDOĞAN
Eda MERMİ
Tolga KÖŞECİ
Ahmet KIYKIM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Mersin, Türkiye



Geliş Tarihi : 26.06.2014

Kabul Tarihi : 16.09.2014

Yazışma Adresi:

Simge BARDAK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel : +90 324 241 00 00

E-posta : bardaksimge@gmail.com

Burada, hipokalemi nedeni araştırılırken hem Çölyak hastalığı hem de GS tanısı alan bir olguyu sunduk.

OLGU

27 yaşında bayan hasta, polikliniğimize 3 aydır olan bulantı, kusma, halsizlik, günde 4-5 kez sulu, kansız ishal ve yaygın kas krampları şikayetleri ile başvurdu. Hasta daha öncesinde bitkisel ürün, diüretik, laksatif, proton pompa inhibitörü veya hormon kullanmamış, gebelik öyküsü yokmuş. Hastanın geçmişte GS düşündürülen klinik yakınmaları olmamış ve elektrolit anormalliği açısından hiç araştırılmamış. Ailesinde benzer şikayetler tarifleyen biri yokmuş. Fizik muayenesinde hasta övolemik görünümde, arteryel tansiyonu: 110/70 mmHg, nabız: 85/dakika. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar: serum potasyum: 2,59 mmol/l (N: 3,5-5,5), serum magnezyum: 1,32 mmol/l (N: 1,6-2,5), serum kalsiyum: 9,8 mg/dl (N: 8,5-10,5). Kan gazında metabolik alkaloz saptandı (pH: 7,69 HCO₃: 43 mEq/l pCO₂:61 mmol/l). 24 saatlik idrarda potasyum: 94 mmol (N: 20-40 mmol/gün), 24 saatlik idrarda kalsiyum: 58 mg (N: 100-200 mg/gün), 24 saatlik idrarda magnezyum: 282 mg (N: 50-150 mg/gün), 24 saatlik idrarda sodyum: 102 mEq (N: 40-200 mEq/gün) olarak tespit edildi. Elektrokardiyografide U dalgası tespit edildi. Sabah kanında yatarken çalışılan plazma renin düzeyi ve aldosteron düzeyinin yüksek, aldosteron/renin oranının <10 olması nedeniyle hasta sekonder hiperaldosteronizm olarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. İshale yönelik yapılan tetkiklerinde gaita mikroskopisi doğal, gaita kültüründe üreme yoktu. Hastanın yapılan özofagogastroduodenoskopi ve alınan ince barsak biyopsisi sonucunda Çölyak hastalığı (Marsh-Oberhuber Tip II) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Dolayısıyla hem Çölyak hastalığı hem de GS tanıları aynı anda kondu. GS tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla konuldu, gen analizi veya NCTT'ye karşı gelişmiş otoantikör çalışılmadı. Hastaya potasyum ve magnezyum replasmanı yapıldı. Hasta glutensiz diyete alındı. Spironolakton 2x100 mg po idame tedavide başlandı. Hastanın takipte ishal şikayeti geriledi. Kontrolde serum potasyumu: 3,5 pH:7,45 HCO₃:26 pCO₂:37 24 saatlik idrarda potasyum: 63 mmol/g saptandı. 8 ay sonra yapılan kontrol endoskopik biyopside intraepitelyal lenfositozun ortadan kalktığı, villus/kript morfolojisinin normal sınırlarda olduğu izlenmiştir. Takipte spironolakton tedavisi kesildi. Çölyak hastalığı remisyonu sonrasında laboratuvar sonuçlarındaki düzelme GS'nin otoimmün kökenli olduğu yönünde yorumlandı.

TARTIŞMA

Kazanılmış renal tübüler bozukluklar hafif zincirli miyelom, amiloidoz, vitamin D metabolizması bozuklukları ve daha sıklıkla sistemik lupus eritematozis, sjögren sendromu, otoimmün tirodit, primer biliyer siroz gibi otoimmün hastalıklara bağlı gelişebilmektedir (5). Kazanılmış GS ise literatürde oldukça az sayıda rapor edilmiştir. Genellikle otoimmün hastalıklarla ilişkili veya böbrek nakli sonrasında izlenilmektedir (5).

Birçoğu Sjögren sendromu ile ilişkilidir (7-9). Kazanılmış GS'de altta yatan mekanizma net değildir. Fakat NCTT'ye karşı gelişmiş otoantikörler bu konuda suçlanmıştır (7). Bizim olgumuzda GS'nin kazanılmış mı yoksa konjenital mi olduğu net değildir. Kesin ayırımında gen analizi yardımcı olabilirse de, bu sendroma neden olabilecek birçok farklı mutasyon olduğu için bunun tespiti pek mümkün görünmemektedir (10) Genotip-fenotip korelasyonu ile ilgili sınırlı düzeyde kanıt vardır. Farklı mutasyonlarda farklı fenotipler gelişmekle beraber (11), aynı mutasyonu olan farklı hastalarda hatta aynı aile içerisinde bile değişik fenotipler izlenebilmektedir (12).

Hipokalemi, potasyumun dokular arasındaki dağılımının değişmesi, gastrointestinal veya ter yoluyla ve daha sıklıkla da renal yolla kaybı sonucu gelişir (10). Diüretikler, ozmotik diürez, tuz kaybettiren nefropatiler, mineralokortikoid fazlalığı, proksimal tübüler asidoz, hipomagnezemi renal potasyum kaybına yol açan nedenler arasında sayılabilir (1). İdrarla potasyum atılımının > 20 mmol/L olması renal kayıp lehine, < 20 mmol/L olması ise böbrek dışı kayıplara veya potasyumun hücre içerisine kaydığı durumlara işaret eder (10). Bizim hastamızın hipopotasemi yapabilecek herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmamakla birlikte, 24 saatlik idrarda potasyum düzeyinin > 20 mmol/l olması tübüler potasyum kaybı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Kronik diyare, gastrointestinal kayıpla gelişen hipokaleminin önde gelen nedenidir (10). Çölyak hastalığı, ileostomi, villöz adenoma, VIPoma ve kronik laksatif kullanımı gibi nonenfeksiyöz gastrointestinal olaylar hipokalemiye neden olabilir (1). Bizim hastamızda kronik diyare nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda Çölyak hastalığı tespit edilmişti. Aslında tek başına bu da hipokalemi gelişimini izah edebilmekteydi. Ancak 24 saatlik idrar potasyumunun yüksek olması, tablonun sadece Çölyak hastalığı ile açıklanamayacağına göstergesiydi.

GS hipokalemik metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hipokalsiüri, sekonder hiperreninemik hiperaldosteronizm ve düşük kan basıncı ile karakterize bir tübülopatidir (13). GS'de distal tübül apikal membranında bulunan NCCT'de gelişen fonksiyon kaybı sonucu distal tübülde sodyum ve klor geri emilimi bozulur, kollektör tübüle fazla miktarda sodyum ulaşır ve hafif düzeyde volüm kontraksiyonu gelişir. Bu da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Aldosteron, potasyum ve hidrojen iyon salınımını uyarır, bu da hipokalemik metabolik alkaloz ile sonuçlanır (5).

GS, her yaşta tanı alabilir. Kliniği çok değişken bir yelpazede olabilir (14). Birçok GS hastası asemptomatiktir veya hafif aralıklı kas krampları, yorgunluk, kas güçsüzlüğü veya irritabilite gibi semptomlar tarifleyebilir (15). GS kliniği başlangıç yaşı, semptom ciddiyeti ve biyokimyasal anormallikler açısından değişkenlik gösterir (3). Bu bulguların sınıflandırılmasının zor olması nedeniyle hastalar genellikle geç tanı almaktadır (13). Fenotipik değişiklikleri ve tanıda kullanılacak standart tanı

metodunun olmaması GS tanısını zorlaştırmaktadır (15). Ancak bizim olgumuzda muhtemelen Çölyak hastalığının katkısıyla ile GS'ye bağlı klinik daha belirgin hale gelmiştir.

GS'de distal tübüldeki defekt düzeltilemediğinden, tedavi yaşam boyu sürmelidir. Oral potasyum ve magnezyum desteği sağlanmalıdır (16). Tedavide, yüksek doz spirinolakton veya amilorid kullanılır (1). Kazanılmış GS'nin tedavisinde de potasyum ve magnezyum desteği verilmekte, bazı durumlarda prednizolon etkili olabilmektedir. Primer sjögren sendromuna bağlı kazanılmış GS'nin prognozu genellikle iyi olduğu rapor edilmiştir. Birçoğunda takipte normokalemi sağlanmıştır. (5)

Çölyak hastalığının etiyolojisi net olarak bilinmemekle beraber hastalığın gelişiminde çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Bugüne kadar Çölyak hastalığı ve GS birlikteliği literatürde rapor edilmemiştir.

SONUÇ

Bu olgu ile hipokalemi gelişiminin birden fazla nedene bağlı olabileceğine ve bununla beraber özellikle otoimmün hastalık varlığında kazanılmış GS gelişebileceğine dikkat çekmek istedik. Bu konuda bilinmeyenler çok olmakla beraber Çölyak hastalığı ve GS birlikteliği ilgi çekicidir ve bu konunun aydınlatılabilmesi için yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL: Harrison's Principles of Internal Medicine (18th ed). New York: McGraw-Hill, 2012
2. Cotovio P, Silva C, Oliveira N, Costa F: Gitelman syndrome. BMJ Case Rep 2013;2013
3. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, Berger L, Skorecki K, Magen D: Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update. Endocrine 2012;41(1):53-57
4. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AWCM, Loffing J, Hoenderop JGJ, Bindels RJM: Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. J Clin Invest 2005;115:1651-1658
5. Kim YK, Song HC, Kim YS, Choi EJ: Acquired Gitelman Syndrome. Electrolyte Blood Press 2009;7:5-8
6. Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC: Narrative review: Evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. Ann Intern Med 2009;150(9):619-625
7. Kim YK, Song HC, Kim WY, Yoon HE, Choi YJ, Ki CS, Park CW, Yang CW, Kim J, Kim YS, Choi EJ, Bang BK: Acquired Gitelman syndrome in a patient with primary Sjögren syndrome. Am J Kidney Dis 2008;52(6):1163-1167
8. Chen YC, Yang WC, Yang AH, Lin SH, Li HY, Lin CC: Primary Sjögren's syndrome associated with Gitelman's syndrome presenting with muscular paralysis. Am J Kidney Dis 2003;42(3):586-590
9. Schwarz C, Barisani T, Bauer E, Druml W: A woman with red eyes and hypokalemia: A case of acquired Gitelman syndrome. Wien Klin Wochenschr 2006;118(7-8):239-242
10. Floege J, Johnson RJ, Feehally J: Comprehensive Clinical Nephrology (4th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010
11. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, Hoenderop JG, Bindels RJ, Dahan K, Devuyt O: Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: New clues for the pathogenesis of Gitelman Syndrome. J Am Soc Nephrol 2007;18:1271-1283
12. Lin SH, Cheng NL, Hsu YJ, Halperin ML: Intrafamilial phenotype variability in patients with Gitelman syndrome having the same mutations in their thiazide-sensitive sodium/chloride cotransporter. Am J Kidney Dis 2004;43(2):304-312
13. Roser M, Eibl N, Eisenhaber B, Seringer J, Nagel M, Nagorka S, Luft FC, Frei U, Gollasch M: Gitelman Syndrome. Hypertension 2009; 53:893-897
14. Jain G, Ong S, Warnock DG: Genetic disorders of potassium homeostasis. Semin Nephrol 2013;33(3):300-309
15. Jang HR, Lee JW, Oh YK, Na KY, Joo KW, Jeon US, Cheong HI, Kim J, Han JS: From bench to bedside: Diagnosis of Gitelman's syndrome – defect of sodium-chloride cotransporter in renal tissue. Kidney International 2006;70:813-817
16. Umami V, Oktavia D, Kunmartini S, Wibisana D, Siregar P: Diagnosis and clinical approach in Gitelman's Syndrome. Acta Med Indones 2011;43(1):53-58