

# Spitzer-Weinstein Sendromu: Tip 4 Renal Tubuler Asidozun bir Formu ve İndapamide Cevabı: Bir Olgu Sunumu

## *The Spitzer-Weinstein Syndrome: One Form of Type IV Renal Tubular Acidosis and Its Response to Indapamide: A Case Report*

### ÖZ

Spitzer-Weinstein sendromu, Gordon sendromuna benzer olarak tiazide cevap veren hiperkalemi ve normal anyon açıklı metabolik asidoz ile karakterize nadir bir hastalıktır. Temel patofizyolojik mekanizma tiazid-duyarlı Na-Cl kotransporterin (TSK) hiperfonksiyonudur. Normal kan basıncı, persistan serum potasyum yüksekliği ve metabolik asidozlu 21 yaşında erkek bir olgu sunulmuştur. Spitzer-Weinstein sendromu tanısı klinik bulgular ve tiazid testi ile konulmuştur. Tiazid grubu diüretik olan indapamid 1,5 mg tablet alındıktan sonra serum potasyumu (K): 6,68 mmol/L den 3,54 mmol/L'e geriledi ve 24 saatlik idrar K seviyesi 13,2 mmol/gün den 34,1 mmol/gün'e yükseldi. Bu hasta daha sonra indapamid 1,5 mg/gün tedavisi aldı. Persistan hiperkalemi ve metabolik asidoz düzeldi. Tiazidler güçlü bir TSK inhibitörü olup, Spitzer-Weinstein sendromun tanı ve tedavisinde bir araçtır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Spitzer-Weinstein sendromu, Persistan hiperkalemi, Metabolik asidoz, İndapamid

### ABSTRACT

Spitzer-Weinstein is rare disorder characterized by thiazide responsive hyperkalemia and normal anion gap metabolic acidosis, similar to Gordon syndrome. The hyperfunction of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (TSC) is the main pathophysiological mechanism. We present a 21-year-old male with normal blood pressure, persistently elevated serum potassium, and metabolic acidosis. The diagnosis of Spitzer-Weinstein syndrome was made by clinical pictures and thiazide test. After using 1.5 mg indapamide from a group of thiazide diuretics, his serum potassium decreased from 6.68 mmol/L to 3.54 mmol/L and the daily urine potassium excretion increased from 13.2 mmol to 34.1 mmol. This patient then took indapamide 1.5 mg daily. The persistent hyperkalemia and metabolic acidosis were corrected. Thiazide, a powerful inhibitor of TSC, proved to be a useful tool for the diagnosis and treatment of Spitzer-Weinstein syndrome.

**KEY WORDS:** Spitzer-Weinstein syndrome, Persistent hyperkalemia, Metabolic acidosis, Indapamide

### GİRİŞ

Spitzer - Weinstein sendromu, hiperkalemik normal anyon açıklı metabolik asidoz, boy kısalığı ve normal kan basıncı değerleri ile karakterize olup, Gordon sendromunun erken bir manifestasyonudur (1). Spitzer-Weinstein ve Gordon sendromlarında temel patofizyoloji tiazid duyarlı Na-Cl kotransporterin (TSK) hiperfonksiyonudur (2,3). TSK'nın hiperfonksiyonunun tanısını koymakta tiazidler uygun bir araçtır. Bu olgumuzda, persistan hiperkalemi ve normal anyon açıklı metabolik asidozu olan genç bir

erkek hastada Spitzer-Weinstein sendromu klinik bulguları ve tanısı tanımlanmıştır.

### OLGU

21 yaşında erkek hasta halsizlik, çabuk yorulma şikâyeti ile başvurdu. Mevcut şikâyetlerinin çocukluk çağlarından bu yana mevcut olduğu ancak son 1-2 yıl içinde daha da belirginleştiğini söyleyen hastanın fizik muayenesinde kan basıncı 110/70 mmHg, nabız: 72 vuru/dk (ritmik) ve diğer sistem muayeneleri de tabii olarak değerlendirildi. Laboratuvar değerleri Tablo I de verilmiştir.

**Hilmi Umut ÜNAL**  
**Mahmut GÖK**  
**Mahmut İlker YILMAZ**  
**Tayfun EYİLETEN**  
**Yusuf OĞUZ**  
**Kayser ÇAĞLAR**  
**Müjdat YENİCESU**  
**Abdülgaffar VURAL**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
 Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 04.06.2011

Kabul Tarihi : 30.06.2011

Yazışma Adresi:

**Hilmi Umut ÜNAL**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,  
 Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel : 0 312 304 40 80

E-posta : hilmiumut@hotmail.com

Normal anyon açıklı hiperkalemik metabolik asidozla uyumlu laboratuvar değerlendirmesi olan hastanın alınan anamnezinde herhangi bir ilaç kullanım öyküsü yoktu. Kan gazı değerlerinde kompensatuar pCO<sub>2</sub> düşüşünün olmaması (ölçülen pCO<sub>2</sub> > hesaplanan pCO<sub>2</sub>) akla eşlik eden bir respiratuvar asidozu getirdi. Fakat alınan anamnez ve fizik muayenesinde respiratuvar asidoza neden olabilecek bir patoloji saptanmadı. Kontrol kan gazında pH: 7.3 HCO<sub>3</sub>:19.2 ve pCO<sub>2</sub>: 36 gelmesi üzerine respiratuvar asidoza yönelik ilave bir değerlendirme yapılmadı.

Hiperkalemimin kontrolü için alınan kan örneğinde serum K düzeyi 6,68 mmol/L ölçülmesi üzerine çekilen EKG'sinde T sivrililiği saptandı. Hiperkalemimin etiyojik değerlendirilmesi için yapılan tetkiklerinden serum aldosteron düzeyi 200 pg/ml, kortizol düzeyi 19,55 ve plazma renin aktivitesi 11,33 olup normal referans aralıklarındaydı. Yapılan batın ultrasonografisinde de bir patoloji saptanmadı. Transtubuler potasyum gradienti (TTKG) 3,9 ve idrar anyon açığı (24 saatlik idrarda Na+K > Cl) +7 olarak hesaplandı. Hastanın mevcut klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda tip 4 RTA tanısı konuldu.

Persistent hiperkalemi, normal kan basıncı ve normal glomerül filtrasyon oranı olan hastanın 24 saatlik idrar K düzeyinin düşük seyretmesi tiyazid duyarlı Na-Cl kotransportunun hiper-

**Tablo I:** Olguya ait biyokimyasal parametreler.

WBC (e3/mikroL)	7.5 x10.e3/	İdrar dansitesi	1025
Hb (g/dL)	16	İdrar pH	5
Plt (e3/mikroL)	220000	24 saatlik İdrar Na (mmol/gün)	42,5
Glukoz (mg/dL)	98	24 saatlik İdrar K (mmol/gün)	13,2
Üre (mg/dL)	18	24 saatlik İdrar Cl (mmol/gün)	48,7
Kreatinin (mg/dL)	0,92	Kan gazı pH	7,29
Na (mmol/L)	140	pCO <sub>2</sub> (mmhg)	43
K (mmol/L)	6,01	HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	18
Cl (mmol/L)	113,3	TSH (mikroIU/mL)	1,02

**WBC;** lökosit sayısı, **Hb;** hemogloblin, **Plt;** platelet, **Na;**sodyum **K;** potasyum, **Cl;** klor, **HCO<sub>3</sub>;** bikarbonat, **TSH;** tiroid stimulan hormon

**Tablo II:** Olgunun tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri.

	İndapamid Tedavisi Öncesi	İndapamid Tedavisi Sonrası
Kan pH	7,27	7,4
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	43	45
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	17,1	22
Cl (mmol/L)	111	107
K (mmol/L)	6,68	3,54
24 Saatlik İdrar K (mmol/gün)	13,2	34,1

fonksiyonunu düşündürdü. Bu hastaların tedavisinde 1 mg/kg hidroklortiyazid önerilmekte olup tek başına bu ilaç ile hastaların K düzeyleri normal aralığa getirilmektedir (4). Ülkemizde tek etken madde olarak tiyazid grubu diüretik içeren indapamid 1.5 mg preparatı başlandı. Tedavi sonrası kan basıncı takiplerinde hipotansif değerleri saptanmayan hastanın tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri tabloda sunulmuştur (Tablo II). Tedavi ile laboratuvar değerleri normal seviyelere ulaşan hastaya potasyumdan kısıtlı diyet önerilerek taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Vücudumuzda yaklaşık olarak 3000-4000 mEq K bulunmakta olup %98 lik kısmı hücre içinde bulunmaktadır. Hücre membranında bulunan Na-K-ATPaz pompası sodyum ve potasyum düzeylerinin ayarlanmasından sorumludur. Hücre istirahat membran potansiyelinin major belirleyicisi olan K düzeyindeki artışlar kas güçsüzlüğü ve anormal kardiyak ileti ile kendini gösterir.

Potasyumun renal atılımı başlıca kortikal toplayıcı tubulus ve dıştaki medüller toplayıcı tubuluslardaki esas hücrelerde, hücreden lümenin içine salgılanan potasyum miktarına göre düzenlenir. Apikal membrandaki seçici potasyum kanallarından gerçekleştirilen potasyum sekresyonu, aldosteron ve yüksek plazma K konsantrasyonu ile uyarılır. Hücre içinde yüksek düzeyde bulunmasına rağmen potasyumun lümen difüzyonla geçişi azdır, bu sekresyon apikal membranda bulunan sodyum kanallarından sodyumun geri emilimi ile artırılır. Sodyum lümen lümen oluşturulmuş olur ki, bu da apikal potasyum kanallarından potasyum atılımını ve hücreler arası sıkı bağlantı bölgelerinden klorun geri emilimini kolaylaştırır. Bu fizyolojik bilgiler ışığında

hiperkalemi daha çok bozulmuş üriner potasyum ekskresyonunu gösterir (5).

Hipo ya da hiperkalemisi olanlarda üriner potasyum ekskresyonunu değerlendirmek için kullanılan 24 saatlik idrar K miktarı, spot idrar K miktarı, fraksiyonel K ekskresyonu, idrar K/Na oranının kısıtlamaları olabilir (6). Potasyum düzeyinde bozukluk olan hastalarda, renal potasyum ekskresyonunu değerlendirmenin başka bir yöntemi de TTKG' nin ölçülmesidir;

TTKG: (İdrar K/Plazma K) X (Plazma osmolaritesi/İdrar osmolaritesi). Bu formül idrar osmolaritesi > 300 ve idrar Na > 25 mEq/L olan hastalar için uygun olacaktır (7).

TTKG, hipo ya da hiperkalemisi olan hastalarda mineralokortikoid biyoaktiviteyi indirekt değerlendirerek kortikal toplayıcı tubülüs hücreleri tarafından renal potasyum sekresyonunu ölçmek için kullanılır. TTKG < 6 olması hiperkalemiye uygunsuz renal cevabı gösterirken, hipokalemi hastada TTKG > 2 olması renal kaybı gösterir. Fizyolojik ya da farmakolojik dozda mineralokortikoid verilip TTKG değerlerinde ki değişime bakılarak; mineralokortikoid eksikliğine bağlı hiperkalemisi olanların bu hormonun etkisine direnç gösteren olgulardan ayırımında kullanılabilir (8). Hiperkalemisi olan bir hastada TTKG < 6 olması ve aldosteron düzeylerinin normal ya da yüksek olması psödohipoaldosteronizm sendromlarını düşündürür.

Normal idrar asidifikasyonu, proksimal tubülden bikarbonatın reabsorbsiyonunu ve distal tubülden hidrojen iyon ekskresyonunu içerir. Bu fonksiyonların herhangi birinde bozulma renal tubuler asidoza (RTA) yol açar. RTA tüm formları, normal anyon açıklı (hiperkloremik) metabolik asidoz ile kendini gösterir. Normal anyon açıklı metabolik asidoz tanısı konduğunda da, idrar NH<sub>4</sub> düzeyinin indirekt göstergesi olan idrar anyon açığı ölçümü yapılmalıdır (9). Negatif idrar anyon açığı NH<sub>4</sub> ekskresyonundaki artışla, pozitif anyon açığı ise düşük NH<sub>4</sub> ekskresyonuyla ilişkilidir. Pozitif idrar anyon açığı (Na+K-Cl) ve idrar pH >5,5 ise ve eşlik eden hipopotasemi de varsa distal RTA düşünülür. Bununla birlikte, idrar pH <5,5 ise ve hiperpotasemi varsa Tip IV RTA düşünülmalıdır. Negatif idrar anyon açığı ile birlikte idrar pH <5,5 ise proksimal RTA düşünülmalıdır (10). Tip 4 RTA, aldosteron eksikliği ya da aldosteronun bozulmuş sinyal etkisinden dolayı hiperkalemi ile seyreden heterojen bir grup hastalığı içerir. Hiporeninematik hipoaldosteronizmin en sık nedenleri, diyabet ve sürrenal yetmezlik başta olmak üzere amiloid, monoklonal gamapati, non-steroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı gelişen interstisyel nefritler akla gelmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, siklosporin, heparin ve beta bloker kullanımı da hiperkalemik RTA nedenleri arasında sayılmaktadır (9).

Spitzer-Weinstein sendromunda tip 4 RTA 'un nadir bir formudur. Gordon sendromuna benzerliği olan bu hastalıkta tiazid grubu ilaçlara cevap veren hiperkalemi ve normal anyon açıklı metabolik asidoz mevcuttur. Arteriyel kan basıncı değerleri

ve renal fonksiyonları normal olan bu hastalarda aldosteron düzeyleri genellikle normal aralıkta seyreder. Tiyazid duyarlı Na-Cl kotransportunun hiperfonksiyonu altta yatan asıl patolojik mekanizmadır. İzole potasyum sekretuar bozukluğu ise nadir görülen bir hastalık olup akut renal allograft rejeksiyonunda, lupus nefritinde ya da siklosporin kullanımında görülen klinik bir antitedir. Alınan anamnez ile bu ayırım kolaylıkla yapılır (11).

RTA hastalarının ayırımının yapılmasında klinik pratikte bikarbonat yükleme testi ve tiyazid testi kullanılabilir. Bikarbonat yükleme testi ile kan bikarbonat düzeyinde yükselme distal RTA, bu teste yanıtızsızlık proksimal RTA tanısını destekler. Hastanın bikarbonat düzeyini 22 mEq/L de tutmak için 6 mEq/kg'dan fazla alkali vermek gerekiyorsa ve bu verileninde %20'den fazlasını hasta idrarla atıyorsa pRTA düşünülür (12).

Hastamızın normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidozuna eşlik eden hiperkalemisi tip 4 distal RTA ile uyumlu olarak değerlendirildi. Pozitif idrar anyon açığı olan hastanın idrar pH < 5,5 olup plazma aldosteron, kortizol düzeyleri, plazma renin aktivitesi ile arteriyel kan basıncı değerleri normal aralıkta seyretmekteydi. Hastanın anne, babası ve 2 kardeşinde de hipertansiyon öyküsünün olmaması, aile bireylerinin yapılan biyokimyasal tetkiklerinde serum K değerlerinin normal aralıkta olması, olgunun klinik takiplerinde kan basıncı değerlerinin normal aralıkta seyretmesi Gordon sendromu başta olmak üzere ailesel tip 2 psödohipoaldosteronizm olasılığını azaltmıştır (13). Aslında hiperkalemi, metabolik asidoz ve normal renal fonksiyonla karakterize olan aldosterona renal tubuler cevabın bozulduğu klinik psödohipoaldosteronizm adı altında heterojen bir grup hastalığı içermektedir. Bu grup içinde hipotansif ya da hipertansif olguların laboratuvar sonuçlarında aldosteron ve renin düzeyleri düşük, normal ya da yüksek olacak şekilde değişken olabilmektedir.

Boy kısalığı dışında kliniği Spitzer-Weinstein sendromu ile uyumlu gelen hastaya ülkemizde hidroklortiyazid grubu ilaç olmadığı için indapamid tablet başlandı. Tedavi öncesi mevcut olan yüksek K değerleri sadece indapamid ile normal aralığa geriledi. Metabolik asidozuda düzelen hastanın halsizlik, kramp şikâyetleri geriledi. Tedaviden fayda gören hastaya tanının teyiti için bikarbonat yükleme testi düşünülmedi.

Sonuç olarak normal anyon açıklı hiperkalemik metabolik asidoza eşlik eden normal kan basıncı, normal serum renin ve renal fonksiyonlara normal ya da yüksek serum aldosteron düzeyleri eşlik ediyorsa Spitzer-Weinstein sendromu akla gelmelidir. Tiyazid testi, tiyazid duyarlı Na-Cl kotransportunun hiperfonksiyonunu gösteren kuvvetli bir göstergesidir.

### KAYNAKLAR

1. Spitzer A, Edelman CM, Goldberg LD, Henneman PH: Short stature, hyperkalemia, and acidosis; A defect in renal transport of potassium. *Kidney Int* 1973; 251-257
2. Wu MS, Hong JJ, Lin JL, Yang CW, Chien HC: Multiple tubular dysfunction induced by mixed Chinese herbal medicines containing cadmium. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11; 867-870
3. Colussi G, Rombola G, Brunati, De Ferrari ME: Abnormal reabsorption of Na/Cl by the thiazide-inhibitable transporter of the distal convoluted tubule in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1997; 17: 103-111
4. Margolis BL, Lifschitz MD: The Spitzer-Weinstein syndrome: One form of type IV renal tubular acidosis and its response to hydrochlorothiazide. *Am J Kidney Dis* 1986; 7 (3): 241-244
5. Helmut G. Rennke, Bradley M. Denker, Burton David Rose: Renal pathophysiology: The Essentials (2nd ed). Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 175-199
6. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RM, Bear RA, Halperin ML: Urine electrolytes and osmolality: When and how to use them. *Am J Nephrol* 1990; 10: 89-102
7. West ML, Bendz O, Chen CB, Singer GG, Richardson RM, Sonnenberg H, Halperin ML: Development of a test to evaluate the transtubular potassium concentration gradient in the cortical collecting duct in vivo. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12: 226-233
8. Choi MJ, Ziyadeh FN: The Utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 424-426
9. Reddy P: Clinical approach to renal tubular acidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2011; 65 (3): 350-360
10. Topaloglu R, Rosa FC: Renal Tubular Acidosis: European Society for Pediatric Nephrology Handbook. Lyon: Medcom, 2002; 221-224
11. Weng CH, Cheng JW, Hung CC, Wu MS, Yang CW, Chang CT: A young female with Spitzer-Weinstein Syndrome diagnosed by Thiazide Test. *Renal Failure* 2007; 29: 239-241
12. Herrin JT: Renal Tubular Acidosis In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. *Pediatric Nephrology*. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 1999; 565-577
13. Take C, Ikeda K, Kurasawa T, Kurokawa K: Increased chloride reabsorption as an inherited renal tubular defect in familial type II Pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1991; 324: 472-476