

# Hipokalsemiyle Seyreden Liddle Sendromu

## *Liddle's Syndrome With Hypocalcemia*

Ali Borazan<sup>1</sup>, Gülay Kadioğlu<sup>1</sup>, Erdem Koçak<sup>1</sup>, Bayram Gündüz<sup>2</sup>, Birsen Ünsal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

<sup>2</sup>Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Zonguldak

### ÖZET

Liddle sendromu otozomal dominant geçişli, distal nefronda epitelial sodyum kanallarında meydana gelen mutasyon nedeniyle görülür, tuza duyarlı hipertansiyon formlarından biridir. Vakamız literatürde tanımlanan Liddle sendromlu en yaşlı hastadır ve eşlik eden hipokalsemi de mevcuttur. Seksen beş yaşında, hipertansiyon öyküsü olan kadın hasta uykuya eğilim, hipokalemi ve hipokalsemi etiyojisi araştırılmak üzere hastaneye yatırıldı. Yapılan tetkikler sonrasında vakada hiperkaliüri, plazma renin ve aldosteron düzeyinde hafif düşme gözlemlendi. Liddle sendromu tanısı konulan hasta triamterenle başarılı bir şekilde tedavi edildi. Sonuç olarak metabolik alkaloz, hipokalemi, hipertansiyon ve hiperkaliürinin bir arada bulunduğu vakalarda ayırıcı tanıda Liddle sendromu akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Liddle sendromu, hipokalsemi, tedavi

### ABSTRACT

Liddle syndrome is an autosomal dominant form of salt-sensitive hypertension caused by mutations in the epithelial sodium channel expressed in the distal nephron which plays an essential role in Na<sup>+</sup> absorption. To our knowledge, this is the oldest patient with Liddle syndrome and hypocalcemia that has been reported in the literature. A 85-year-old woman with hypertension was hospitalized with somnolence and symptoms of hypocalcemia and hypokalemia. She was found to have hypokalemia, hypocalcemia, and metabolic alkalosis. Detailed examination revealed hyperkalemia and slightly decreased plasma renin activity and plasma aldosterone concentration. The patient, diagnosed with Liddle's syndrome, was successfully treated with triamterene. In conclusion, for the patients with metabolic alkalosis, hypokalemia, hypertension and hyperkalemia, the possibility of Liddle's syndrome must be excluded.

**Keywords:** Liddle syndrome, hypocalcemia, treatment

*Nefroloji Dergisi 2004;13 (2) 103-105*

### Giriş

Liddle sendromu (psödohipoaldosteronizm) otozomal dominant geçişli, nadir görülen genetik bir bozuktur. Distal tübül Na<sup>+</sup> iyon kanallarındaki defekte bağlı olarak hipertansiyon, metabolik alkaloz, hipokalemi, hiperkaliüri, hipoaldosteronizm, hiporeninemi ile giden klinik bir sendromdur (1,2). Liddle sendromu genellikle vaka sunumları şeklinde tanımlanmış olup, her yaşta görülebilir (3,4). Sodyum iyonu transport defektleri ve buna bağlı olarak gelişen klinik sendromlar son

birkaç yıldır tanımlanmaya başlanmıştır. Liddle sendromu sodyum dengesinin etkilendiği bir genetik bozuktur. Bu sendrom üzerine yapılan genetik çalışmalar distal tübüllerdeki epitelial sodyum kanalları üzerine yoğunlaşmış ve bu bölgelerde olan mutasyonlar tanımlanmaya çalışılmıştır. Epitelial sodyum kanallarındaki disregülasyonun nedenleri henüz tanımlanamamış olsa da Liddle sendromu, primer renal kaynaklı hipertansiyon nedenleri arasında yer alması açısından önemlidir (1,4,5).

Yapmış olduğumuz literatür taramasında şimdiye kadar 2 vakada Liddle sendromuyla beraber hipokalsemi bildirildiği görüldü (6). Bu çalışmada, 85 yaşında kadın bir hastada belirlediğimiz, Liddle sendromuyla birlikte hipokalsemi vakasını sunmayı ve literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Ali Borazan  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD,  
67800, Zonguldak  
Ev Tel: (0372) 261 39 86; İş Tel: (0372) 261 01 69-1595  
Faks: (0372) 261 01 55

## Vaka

Seksen beş yaşında kadın hastaya üç yıl önce tansiyonunun yüksek olduğu söylenerek değişik antihipertansif tedaviler uygulanmış. Son bir yıldır aralıklı olarak baş dönmesi, son bir aydır ellerinde uyuşma hissi ve kasılmaların başlaması üzerine kliniğimize müracaat etti. Yapılan fizik muayenesinde genel durum kötü, şuur uykuya meyilli, kooperasyon kurulamıyordu. TA 150/90 mm Hg, nabız 86/dakika, Chvostek (+), Trousseau (+), kardiyovasküler sistem muayenesinde tüm odaklarda 1/6 sistolik sufl, glob vezikal (+) bulundu. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Yapılan laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin 9.9 g/dl, hematokrit %28.9, lökosit 9800/mm<sup>3</sup>, trombosit 187 000/mm<sup>3</sup>, serum glukozu 116 mg/dl, üre 36 mg/dl, kreatinin 0.9 mg/dl, sodyum 141 mEq/L, klor 102 mEq/L, potasyum 2.5 mEq/L, kalsiyum 4.6 (8.5-10.5) mg/dl, fosfor 6.7 (2.7-4.5) mEq/L, magnezyum 1.5 (1.7-2.5) mEq/L, alkalen fosfat 38 İÜ/L, ALT 10 İÜ/L, AST 36 İÜ/L, GGT 6 İÜ/L, total protein 5.9 g/dl, albümin 3.6 g/dl, tam idrar tetkikinde idrar dansitesi 1020, protein, glukoz, ürobilinojen negatif ve idrar mikroskopisi normaldi. Arteriyel kan gazı incelemesinde pH 7.46, pCO<sub>2</sub> 42 mm Hg, pO<sub>2</sub> 70 mm Hg, sO<sub>2</sub> %96, HCO<sub>3</sub> 29 mEq/L, iyonize kalsiyum 0.6 (1.13-1.32) mmol/L, 24 saatlik idrarda sodyum 49 (10-300) mEq/gün, klor 370 (110-250) mEq/gün, kalsiyum 258 (100-320) mg/gün, potasyum 118 (25-125) mEq/gün, üre 12 (0-35) g/gün, kreatinin 647 (600-1600) mg/gün, kreatinin klirensi 45 ml/dk, protein 206 mg/gün, vanilmandelik asit 1 mg/gün (1-11), metanefrin 0.9 (0-1) mg/gün, normetanefrin 420 (0-600) mcg/gün, toplam idrar hacmi 4200 ml/gün bulundu. TSH 0.8 İÜ/ml, serbest T<sub>4</sub> 1.4 İÜ/ml, serbest T<sub>3</sub> 2.6 İÜ/ml, parathormon 17 pg/ml, aldosteron 16 (20-240) pg/ml, renin 0.4 (0.5-5) mg/ml, kortizol 419.9 nmol/L bulundu. Renal ultrasonografide böbrek boyutları normal, parankim kalınlığı bilateral 12 mm idi. Renal Doppler USG normal olarak değerlendirildi. Renal sintigrafide total saptanabilir GFR 50 ml/dk, sağ böbreğin katkısı %60, sol böbreğin katkısı %40 bulundu. Boyun ultrasonografisi ve paratiroid sintigrafisi normal olarak değerlendirildi.

## Klinik Seyir

Vakada fizik muayene, klinik ve laboratuvar bulgularıyla hipertansiyon, metabolik alkaloz, hipokalemi, hiperkaliürinin olması, bu bozukluklara sebep olabilecek endokrinolojik, renal bozuklukların olmaması ve mevcut GFR düşüklüğünün yaşla uyumlu olması nedeniyle Liddle sendromu tanısı konuldu. Tedavi olarak hemen intravenöz potasyum ve kalsiyum replasmanı (120

mEq/gün potasyum ve 60 mEq/gün kalsiyum glukonat ampul) başlandı. İkinci günden itibaren tedaviye oral kalsiyum asetat tablet 3 x 500 mg ve triamteren 1 x 50 mg eklendi. İntravenöz uygulamaya doz azaltılarak 10 gün süreyle devam edildi. Üçüncü günden itibaren hastanın genel durumu ve nörolojik defisitler düzeldi. Onuncu günden itibaren parenteral replasmanına son verildi. Vaka servise kabulünün 20. gününde 1 x 50 mg, triamteren ve 3 x 500 mg kalsiyum asetat önerilerek taburcu edildi. Bir ay sonra yapılan kontrolünde potasyum 5.1 mEq/L, kalsiyum 7.2 (8.4-10.2) mg/dl ve diğer biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda bulunan hasta, halen merkezimizde takip edilmektedir.

## Tartışma

Liddle sendromu üriner sodyum ekskresyonu azalırken potasyum ekskresyonunun arttığı, hipokalemi ve volüm ekspansiyonunun eşlik ettiği ve sonuçta hipertansiyon ve aldosteron supresyonunun görüldüğü ender karşılaşılan bir genetik bozukluktur. Klinik olarak hiperaldosteronizm bulgularıyla giden ve bu nedenle psödohiperaldosteronizm ya da psödoaldosteronizm gibi isimlerle de anılan Liddle sendromu, hipertansiyon etiyojisinde nadir görülen bir genetik bozukluktur (1,7,8). Kliniği hiperaldosteronizm bulgularıyla giden, bu sendromun düşünüldüğü vakalarda Cushing sendromu, renal arter stenozu, feokromositoma, konjenital adrenal hiperplazi gibi endokrin patolojiler laboratuvar yöntemleri ile dışlanmalıdır (2). Yaş dağılımı değişkendir. Klinikte yenidoğan döneminden başlayarak yetmişli yaşlara kadar tanımlanan vakalar görmek mümkündür (3). Vakamız literatürde tanımlanan en yaşlı vaka- dır. Kliniğinde daha önce tespit edilen hipertansiyon mevcut olup hipertansiyona neden olabilecek endokrinolojik, akut ve kronik renal patolojiler ekarte edildi. GFR düşüklüğü yaşla uyumlu bulundu.

Liddle sendromunun patogenezinde distal tübüllerdeki epitelyal sodyum kanallarının beta subünitesinde tanımlanan bir defekt mevcuttur (5,7). Sonuçta hiperaldosteronizmde olduğu gibi sodyum emilimi artarken potasyum emilimi azalır ve idrarda potasyum kaybına bağlı hipokalemi gözlenir. Hipernatremiye eşlik eden bu sendromun içinde yer alan volüm ekspansiyonu, hastalarda hipertansiyonun ve hipoaldosteronizmin temel nedenidir (2,8). Fizik muayenede Liddle sendromunun belirleyici bir özelliği olmayıp mevcut elektrolit bozukluklarının şiddetine göre çeşitli klinik bulgular saptanabilir (3,4,7). Vakamızda halsizlik, kas güçsüzlüğü, ellerde kasılma ve uyuşma şikayetleri mevcut olup, Liddle sendromuyla birlikte olan hipo-

kalsemiye bağlı semptomların daha şiddetli olduğunu düşünmekteyiz.

Vakamızda eşlik eden ciddi hipokalsemi nedeniyle Chvostek ve Trousseau pozitifliği mevcuttu. Vakamızda hipokalsemi, hiperfosfotemi bulunması nedeniyle eşlik eden bir paratiroid patolojisi ve renal patoloji ekarte edildi. İki kere incelenen parathormonun normal sınırlarda olması, boyun ultrasonografisi ve paratiroid sintigrafisinde patolojik bir bulguya rastlanmaması nedeniyle paratiroid patolojisi düşünülmemiştir. Hipokalsemiye rağmen idrarla kalsiyum atılımındaki artış, eşlik eden tübüler bir kalsiyum emilim bozukluğunu düşündürmüştür. Yaptığımız literatür incelemesinde bir aile taramasında hipokalsemili iki vaka bildirildiği, ancak klinik tabloyla ilişki kurulamadığı görülmüştür (6). Her ne kadar bu sendromda renal fonksiyonlar normal olarak değerlendirilmişse de renal fonksiyonlarda da hipertansiyona sekonder bozulma olabilir. Vakamızda hipokalsemi ve hiperfosfotemi ilk etapta akut ya da kronik renal fonksiyon bozukluğuna da bağlanabilir. Ancak yaşın ileri olması, 3 yıldır belirlenmiş hipertansiyon varlığı, parathormonun normal sınırlarda olması ve idrarda artmış kalsiyum atılımı, belirlenen renal fonksiyon düzeyinin yaşla uyumlu olması metabolik alkalozu ve biyokimyasal bozuklukları açıklamamaktadır. Ayrıca fosfor retansiyonu daha erken dönemde görülmekle beraber, hipokalsemi kronik böbrek yetmezliğinin ileri dönemlerinde görülen bir bulgudur.

Tedavide triamteren önerilmektedir ve tedavi sonuçları oldukça başarılı bulunmuştur (7,8). Ancak vakamızda klinik semptomların şiddetli olması nedeniyle acil

olarak intravenöz kalsiyum ve potasyum replasmanına başlandı. Eş zamanlı olarak triamteren tedavisi eklendi. Tedavinin üçüncü gününde klinik düzelme, ikinci haftasında da laboratuvar bulgularında tamamen düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak hipertansiyona metabolik alkaloz, hipokalsemi ve hiperkaliürinin eşlik ettiği durumlarda Liddle sendromu akılda bulundurulmalıdır. Nadir de olsa tabloya hipokalseminin eşlik edebileceği bilinmelidir.

### Kaynaklar

1. Warnock DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na<sup>+</sup> channel defects. *Am J Med Sci* 2001;322(6):302-307.
2. Gadallah MF, Abreo K, Work J. Liddle's syndrome, an underrecognized entity: a report of four cases, including the first report in black individuals. *Am J Kidney Dis* 1995;25(6):829-835.
3. Assadi FK, Kimura RE, Subramanian U, Patel S. Liddle syndrome in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2002;17(8):609-611.
4. Matsushita T, Miyahara Y, Matsushita M, et al. Liddle's syndrome in an elderly woman. *Intern Med* 1998;37(4):391-395.
5. Jackson SN, Williams B, Houtman P, Trembath RC. The diagnosis of Liddle syndrome by identification of a mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *J Med Genet* 1998; 35(6):510-512.
6. Noblins M, Kleinknecht D, Dommergues JP, et al. Liddle syndrome (or pseudo-hyperaldosteronism). Long-term development and erythrocyte potassium flow study in 4 cases. *Arch Fr Pediatr* 1992;49(8):685-691.
7. Gao PJ, Zhang KX, Zhu DL, et al. Diagnosis of Liddle syndrome by genetic analysis of beta and gamma subunits of epithelial sodium channel-a report of five affected family members. *J Hypertens* 2001;19(5):885-889.
8. Rezkalla L, Borra S. Saline-resistant metabolic alkalosis, severe hypokalemia and hypertension in a 74-year-old woman. *Clin Nephrol* 2000;53(1):66-70.