



RENAL TUBULER ASİ DOZA BAĞLI HİPOKALEMİK PERİODİK PARALİZİ HYPOKALEMIC PERIODIC PARALYSIS DUE TO RENAL TUBULER ACIDOSIS

Filiz KOÇ

Hacer BOZDEMİR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı -ADANA

Anahtar sözcükler : distal renal tübüler asidoz, hipokalemi, paraliz

Key words : distal renal tubular acidosis, hypokalemia, paralysis

ÖZET

Distal renal tübüler asidoz; hipokalemi, hiperkloremik metabolik asidoz ve idrar pH'sının 5.8'in üzerinde olması ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Bu bulgulara hiperkalsüri, nefrokalsinozis, nefrolitiazis, sağrıık, osteomalazi veya rikets bulguları eşlik edebilir. Renal tübüler asidozda laboratuvar bulgusu olarak hipokalemi sık görümesine karşın, bu eksikliğin klinik bulgusu olan güçsüzlük nadir görülmektedir. Bu makalede polikliniğimize güçsüzlük yakınması ile başvuran ve etyolojik taramalar sonucu distal renal tübüler asidoza sekonder hipokalemi tesbit edilen sporadik bir olgu sunulmuştur.

SUMMARY

Distal tubular acidosis is a metabolic disorder which is characterized by hypokalemia, hyperchloremic metabolic acidosis, urine pH above 5.8. These findings may be accompanied by hypercalciuria, nephrocalcinosis, nephrolithiasis, deafness, osteomalacia, or rickets. Whereas hypokalemia is frequently seen in renal tubular acidosis weakness due to hypokalemia is rarely seen. In this article, a sporadic case who was admitted to our clinic with the complaint of weakness and diagnosed as hypokalemia secondary to distal renal tubular acidosis was presented.

GİRİŞ

Hipokalemik periodik paraliz, primer ve sekonder nedenlere bağlı ortaya çıkan kan serum potasyum düzeyinin azalması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan geçici akut flask paraliz ile karakterize bir hastalıktır. Sekonder nedenler arasında nadir olmakla birlikte distal renal tübüler asidoz yer alır. Renal tübüler asidoz (RTA), renal tübüler hidrojen sekresyonundaki spesifik defektlere bağlı gelişir ve sistemik hiperkloremik metabolik asidoz ile karakterizedir (1) RTA' un distal renal tübüler asidoz (tip I), proksimal renal tübüler asidoz (tip II) ve minerolokortikoid eksikliği ile seyreden jeneralize distal tübüler asidoz (tip III) olmak üzere üç tipi vardır (2,3) (tablo I). Distal RTA (dRTA)' da hipokalemi, hiperkalsüri, nefrokalsinozis, hiperkloremik metabolik asidoz saptanır ve asidoza rağmen idrar pH' sı 5.8' in altına düşmez (2,3). Klinik bulgular kabızlık, güçsüzlük, çocukluk çağlarında görülen

büyüme geriliği, bulantı -kusma, poliüri-dehidratasyon gibi nonspesifik bulgularla prezente olabileceği gibi böbrek ve kas iskelet sistemine ait komplikasyonlarla da prezente olabilir. Böbrekle ilişkili komplikasyonlar; nefrokalsinozis, ürolitiazis (ki bu yetişkinlerde ilk başlangıç bulgusu olabilir), kronik intertisyel nefrit ve ciddi hipokalemik kriz şeklinde sıralanabilir. Hipokalemik kriz döneminde olgu dehidratasyon, şok, aritmi, kusma, flask güçsüzlük, solunum zorluğu, uykuya meyil ve koma tablosunda kliniğe başvurabilir. Artralji, bacak ağrısı, myalji, osteomalazi ve rikets ise kas iskelet sistemine ait belli başlı komplikasyonları oluşturur (4,5). Burada akut gelişimli kas güçsüzlüğü ve solunum güçlüğü yakınması ile başvuran ve distal tübüler renal asidoza bağlı hipokalemik periodik paraliz tanısı alan bir olgu klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulmuştur.

Yazışma adresi: Filiz KOÇ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Adana

Makalenin geliş tarihi :18.12.2003; kabul tarihi: 08.03.2004

Tablo I: Renal tubuler asidoz tiplerinin karşılaştırılması (3)

Bulgular	Tip 1 (distal)	Tip 2 (proksimal)	Tip 4 (jeneralize-distal)
Non-anyon gap asidoz	Var	Var	Var
Minumun idrar pH' ı	> 5.5	<5.5	<5.5
Filtre edilen bikarbonat yüzdesi	<%10	>%15	<%10
Serum potasyum düzeyi	Düşük	Düşük	Yüksek
Fanconi sendromu	Yok	Var	Yok
Taş/nefrokalsinosis	Var	Yok	Yok
Günlük asit salınımı	Düşük	Normal	Düşük
Amonyum salınımı	pH için yüksek	Normal	PH için düşük
Günlük bikarbonat replasman ihtiyacı	<4 mmol/kg	>4 mmol/kg	< 4 mmol/kg

OLGU

Otuz yaşında kadın hasta, halsizlik, kol ve bacaklarda güç kaybı ve nefes almada güçlük yakınması ile acil polikliniğine kabul edildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde ateş 36.7°C, nabız: 110/dk, TA: 100/68 mmHg, solunum sayısı 30/dk olup yüzeiydi. Nörolojik muayenede proksimal kas grupları nda hakim 3/5 düzeyinde tetraparezi saptandı . Derin tendon refleksleri hipoaktifdi. Babinski bilateral ilgisiz olarak değerlendirildi. Diğer sistem bulguları doğaldı . Laboratuvar incelemelerinde Hb: 12 gr/dl, Hct: %36, lökosit: 7.800/mm³, trombosit: 255000/mm³ idi. Kan üre azotu, sodyum, glukoz, magnezyum, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. CPK [210 U/L (24-195)] düzeyi ılımlı olarak yükselmişti. K: 2.3 mEq/L(3.5-5), Cl: 115 mEq/L(98-106), Ca: 8.8 mg/dl(9-10.5), Mg: 1.9 mg/dl (1.7-2.44) idi. Kan gazı ; pH 7.2, pCO₂: 22 mmHg, pO₂: 100 mmHg, HCO₃: 6.5 mmol/L, BE; -22.5 idi. İdrar analizinde; pH 7.5, protein (-), Na <10 mEq/Lt, K: 192 mEq/Lt, Cl:225 mEq/Lt olup idrar dansitesi 1008' di. İdrar Amonyum klorür uygulaması ile idrar pH'sında değişiklik olmadı . BOS incelemesi normaldi. Tiroid fonksiyon testleri, plazma renin, aldosteron, C3, C4, kriyoglobulin ve immunglobulin değerleri normal sınırlarda, anti-DNA, RF, ANA, SSA, SSB, LE hücresi ise negatifdi. Serum bakır seruloplazmin düzeyi, idrarda metabolik tarama ve aminoasit kromatografisi normaldi. Tiroid, batın USG ve batın BT' sinde patolojik bulgu saptanmadı . EKG normal olarak değerlendirildi. EMG-ENG incelemesinde amplitüd küçülmesi görüldü. Tedavi: başlangıçta parenteral 80 mEq/gün KCL yanı sıra 150 mg/kg NaHCO₃ infüzyonu uygulandı . Replasman tedavisini takiben 36 saat içinde klinik bulguların düzeldiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Periodik paralizilerin en sık görülen formu olan hipokalemik periodik paralizi (HPP) daha çok primer olmak üzere primer ve sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar (4,5,6). Sekonder nedenler tirotoksikoz, primer

hiperaldosteronizm, distal renal tubuler asidoz, gastrointestinal sistemden potasyum kaybına neden olan hastalıklar, baryum zehirlenmesi, meyan kökü alımı şeklinde sıralanabilir. Renal tubuler asidozun neden olduğu HPP oldukça ender görülmektedir (6,7). Renal tubuler asidoz, metabolik asidozun en sık görülen nedenlerinden biridir. dRTA, distal renal tubulde hidrojen iyonunun sekresyonu veya proksimalde HCO₃ rezorbsiyonunun bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durum bikarbonatın kan akımına emiliminin azalmasına yol açar. dRTA' da H⁺ iyonu sekresyonu bozulduğundan ağır metabolik asidoza rağmen idrar pH'ı asidifiye edilemez. Distal tubul disfonksiyonunun patojenik mekanizmaları konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte üç mekanizma ileri sürülmektedir. Bunlar 1) Apikal membran H/ATPase b-subunitinde mutasyon, 2) Bazolateral membranda HCO₃/Cl exchanger'da mutasyon ve 3) Sitozolik karbonik anhidraz-2 enziminde mutasyon şeklinde sıralanabilir. İdrar pH' ını 6' nın üstünde olması yanı sıra metabolik asidoza dirençli bikarbonatüri vardır (8,9). İdrar akımının artması ve Na⁺ kaybı , transepitelyal potansiyel fark, tubul içi sıvıda HCO₃, sistemik asidoz ve aldosteron etkisi ile K⁺ kaybı olmaktadır (10). Kronik K⁺ kaybı sonucu olgularda güçsüzlük, paralizi ve DTR' lerde azalma ortaya çıkar. Nitekim bizim hastamızı nörolojik muayenesinde de tetraparezi yanı sıra DTR hipoaktifliği saptanmış ve diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirilmiştir. RTA' un en önemli tanı yöntemlerinden biri amonyum klorür testidir. Bu test için oral 100 mg/kg amonyum klorür verilir. Normal bir kişide idrar pH' ını 3-6 saatte 5.2' nin altına düşmesi beklenir. dRTA' sa ise idrar pH' ı ya değişmez ya da 6' nın üzerinde kalır (4,9). Bizim hastamızda test sonrası idrar pH' ısı değişmemiştir. Hastamızda arteriyel kan gazları pH 7.2, pCO₂: 22 mmHg, pO₂: 100 mmHg, HCO₃: 6.5 mmol/L, BE; -22.5 bulunmuştur. Öyandan idrar pH' ını 7.5 olması metabolik asidozu düşündürmüştür. Serumda potasyum değerleri sırasıyla 2.3-2.9 ve 3.-4 mEq/Lt gibi düşük değerlerde olması na karşın idrarda potasyum atılımının arttığı (192 mEq/lt) dikkati çekmiştir. dRTA primer ve

sekonder nedenlere bağılı olarak ortaya çı kabileceği gibi sporadik de olabilir. Primer renal tubuler asidoz otozomal dominant veya resesif kalıtımla geçer. dRTA' lu olgularda klinik erişkin döneme kadar asemptomatik kalabileceği gibi infantil dönemde büyüme geriliği, böbrek yetmezliğine neden olan erken nefrokalsinozis tablosu ile de prezente olabilir. Bruce ve ark. 1997 ve Karet ve ark 1998 yılında bu hastalığın kromozom 17q21 -q22 üzerinde lokalize olan SLC4A1 genindeki mutasyona bağılı olduğunu bildirmişlerdir (11,12). Sekonder dRTA, özellikle Sjögren sendromu, skleroderma, sistemik lupus eritematozus başta olmak üzere kriyoglobulinemi, hipergammaglobulinemi, hiperglobulinemik purpura, tirodit, kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz, vaskülit gibi otoimmün hastalıklarla, Wilson hastalığı, tirotoksikozaya bağılı gelişebilir. Renal tubuler asidoza bağılı hipokalemik periodik paralizi ilk kez Ahuja ve ark. Tarafından rapor edilmiştir (13). Koul ve ark. kronik aktif hepatit, Chu ve ark. Wilson hastalığına bağılı olarak kan renal tubuler asidoz olgularında hipokalemiye bağılı paralizi tanımlamışlardır (14,15). Szeto ve ark. ise tirotoksikozu, Sjögren' s sendromu ve dRTA' u olan bir kadının hasta bildirmiştir (16). Hastamızı da renin, aldosteron, kreatinin, ürik asit gibi böbrek fonksiyon testleri normal olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca batın USG ve BT incelemeleri ile gastrointestinal ve diğer sistemik hastalıklara bağılı potasyum kaybı olmadığı belirlenmiştir. Hipokalemi ve metabolik asidoza yol açabilecek diare, laksatif kullanımı, fistül gibi nedenlerin yol açtığı açığı gastrointestinal kayıplar ekarte edilmiştir. Tirotoksikozaya ait veriler saptanmamıştır. Kollajen doku testleri, otoantikör ve immunglobulin düzeyleri normal bulunmuş gerek laboratuvar gereksede fizik muayene bulguları eşliğinde otoimmün hastalıklardan şüphelenmemiştir. Olası akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiyi ekarte etmek

için BOS incelemesi yapılmış, ENMG' in ve BOS incelemesinin normal olması nedeni ile Guillain Barré sendromu dışlanmıştır. Olayın asendan seyir göstermemesi, seviye veren duyu kusurunun olmaması, otonomik etkilenmenin yokluğu, spinal injuri (travma, cerrahi girişim vb) öyküsünün olmaması nedeniyle sırasıyla myelit, miyelopati gibi etyopatogeneizde düşünülmesi gereken olası klinik ekarte edilmiştir. Gerek yapılan laboratuvar incelemeleri gerekse fizik muayene bulguları ile dRTA' a yol açan sekonder nedenler irdelenmiştir.

Aile öyküsünün tanımlanmaması olgunun sporadik olarak değerlendirilmesine neden olmuştur.

Tedavi; HCO₃ ve K⁺ replasmanı ile yapılmıştır. HCO₃ ile semptomlar ortadan kalkar. Ayrıca tedavi ile böbrek yetmezliğinin gelişmesi engellenir ya da aynı düzeyde kalması sağlanır. dRTA' da 80-200 mg/kg (1-3 mEq/kg/gün) NaHCO₃ verilmesi asidozu ortadan kaldırır. Nitekim hastamızda HCO₃ ve K⁺ replasmanı uygulanmış ve klinik bulgularda düzelme gözlenmiştir.

Sonuç olarak; solunum güçlüğünün eşlik ettiği veya etmediği tetraparezi yapınması ile polikliniklere başvuran olgularda episodik paraliziler anımsanmalı hereditör ya da tirotoksik faktörler yanı sıra renal tubuler asidoz olası bir göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle hastaların kan gazı ve idrar analizleri yapılmalıdır. Ender görülen dRTA ekarte edilmelidir. Eğer dRTA saptanmışsa yalnızca sodyum bikarbonat verilmemeli sodyum bikarbonat yanı sıra potasyum replasmanı da yapılmalıdır. Çünkü hızlı alkali replasmanı nedeniyle H⁺-K⁺ değişimine yol açarak hipopotasemiye daha da ağırlaştıracağı unutulmamalıdır (17).

KAYNAKLAR

1. Smulders YM, Frissen PH, Silberbusch J. Renal tubuler acidosis. Pathophysiology and diagnosis. Arch Intern Med 1996;156:1629-1936.
2. Battle D, Kurtzman NA. Distal renal tubular acidosis: pathogenesis and classification. Am J Kidney Dis. 1982;1:328-344.
3. Asplin JR, Coe FL. Hereditary tubular disorders. In:Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. editors. Harrison' s principles of internal medicine. 14th ed. New York:McGraw-Hill, Health Professions Division 1998;1566.
4. The Merck Manuel. Renal disease associated with systemic and metabolic syndromes. In: Robert Berkow editors. 14th ed. Merck Sharp & Dohme research laboratories.1982;175-176.
5. Bergstein JM, Tubular disorders. In: Behman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of Pediatrics (16th ed). Philadelphia: W.B. Saunders company, 2000;1596-1600.
6. Antes LM, Kujuba DA, Fernandez PC. Hypokalemia and the pathology of ion transport molecules. Semin Nephrol 1998;18:31-45.
7. Gutmann L. Periodic paralyses. Neurologic Clin 2000;18:195-202.
8. www.istanbul.edu.tr/istanbultip/hipopotosemi/distalrenal
9. Stedwell RE, Allen Km, Binder LS. Hypokalemic paralysis: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. Am J Emerg Med 1992;10:143-148.
10. Herin JT. Renal tubular acidosis. In: Barraatt TM, Avner ED, Harmon WE editors. Pediatric Nephrology. 4th ed. Baltimore;Lippincott Williams & Wilkins, 1999;565-581.

11. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (band 3, AE1) gene. *J. Clin. Invest.* 1997;100:1693-1707.
12. Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, Unwin RJ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene AE1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1998;95: 6337-6342.
13. Ahuja Gk, Mittal VK. Periodic paralysis with renal tubular acidosis. *Neurol India* 1981;30:188-191.
14. Koul PA, Saleem SM. Chronic active hepatitis with renal tubular acidosis presenting as hypokalemic periodic paralysis with respiratory failure. *Acta Paediatr* 1992;81:568-569.
15. Chu CC, Huang CC, Chu NC. Recurrent hypokalemic muscle weakness as an initial manifestation of Wilson' s disease. *Nephron* 1996;73:477-479.
16. Szeto CC, Chow CC, Li KY, Ko TC, Yeung VT, Cockram CS. Thyrotoxicosis and renal tubular acidosis presenting as hypokalaemic paralysis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:289-291.
17. Ohtani H, Imai H, Kodama T, Hamai K, et al. Severe hypokalaemia and respiratory arrest due to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2201-2203.