

Sağlam Çocuk mu? Hasta mı? Psödo-Bartter Sendromu

Pseudo-Bartter Syndrome in a Previously Healthy Child: Cystic Fibrosis

Neşe Bıyıklı¹, Harika Alpay¹, Bülent Karadağ², İbrahim Gökçe¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji BD, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Göğüs Hastalıkları BD, İstanbul

ÖZET

Kistik fibroz (KF) eksokrin bezlerin fonksiyonunu etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sıklıkla solunum yolu ya da gastrointestinal semptomlar ile ortaya çıkar. Hipokalemi metabolik alkaloz ile seyreden akut dehidratasyon KF'nin bilinen bir klinik başvuru şekli olmasına karşın sadece süt çocukluğu döneminde bildirilmektedir. Bu yazıda, daha önce hiçbir sağlık sorunu olmayan beş yaşında bir çocuğun yineleyen hipokalemi metabolik alkaloz atakları sonrası ter testi ile KF tanısı alması sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: hipokalemi, metabolik alkaloz, kistik fibroz

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease affecting exocrine glands and frequently presenting with respiratory and gastrointestinal symptoms. Acute dehydration with hypokalemia and metabolic alkalosis is a well-known clinical form of CF reported in infancy but it is not reported in older children. A healthy 5-year-old boy with no previous respiratory and gastrointestinal symptoms but recurrent hypokalemic dehydration and metabolic alkalosis is presented. Repeated sweat tests performed on two occasions revealed high sweat chloride concentrations confirming the diagnosis of CF.

Keywords: hypokalemia, metabolic alkalosis, cystic fibrosis

2005;14 (4) 202-204

Giriş

Kistik fibroz (KF) eksokrin bezlerin fonksiyonunu etkileyen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sıklıkla solunum yolu, pankreas yetersizliği, gastrointestinal sistem semptomları ile ortaya çıkar. Diğer bulgular hepatobilier hastalık, genitoüriner sorunlar, sıvı elektrolit dengesinde bozukluklar olarak sıralanabilir (1-3). Hipokalemi metabolik alkaloz ile seyreden akut dehidratasyon ise KF un bilinen bir klinik başvuru şekli olmasına karşın sadece süt çocukluğu döneminde bildirilmektedir (4,5). Bu yazıda daha önce hiçbir sağlık sorunu olmayan beş yaşında bir çocuğun yineleyen hipokalemi metabolik alkaloz atakları sonrası ter testi ile KF tanısı alması sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Beş yaşında erkek çocuk son dört gündür olan halsizlik yakınması ile başvurdu. Eşlik eden ateş, kusma, ishal, öksürük yakınmaları yoktu. Kronik öksürük, pnömoni, astım, diyare, konstipasyon yakınmaları tariflemiyordu. İlaç kullanımı öyküsü yoktu. Aralarında akrabalık olmayan anne babanın ikinci çocuğu olarak doğmuştu. Yenidoğan döneminde ve sonrasında bir sorun yaşanmamıştı. Düzenli sağlam çocuk izlemlerinin yapıldığı belirtilmişti. Büyüme gelişmesi tamamen normal olan hastanın öyküsünde bir yıl önce de benzer bir atak ile hastaneye yatırıldığı, iv sıvı tedavisi aldığı öğrenildi (Na: 132 mEq/L, K: 2.9 mEq/L, pH: 7.47, HCO₃: 28 mEq/L). Sağlıklı bir erkek kardeşi vardı.

Fizik muayenede bilinci açık, uykuya eğilimli, halsiz idi. Kan basıncı 90/50 mmHg, kalp hızı 100/dk, solunum hızı 24/dk, ateşi 37°C idi. Tartısı 18 kg (50-75. persantil), boyu 112 cm (50-75. persantil) idi. Mukozaları kuru, göz küreleri çöküktü. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Laboratuvar analizinde hiponatremik hipokalemi

Yazışma adresi: Dr. Neşe Karaaslan Bıyıklı
Kozyatağı, Sinanercan Cad, Öztör Sitesi, C Blok, 38/38,
34736, İstanbul
Tel: 0 (216) 372 71 07
E-posta: nesebiyikli@superonline.com

alkaloz saptandı (Na: 119 mEq/L, K: 2.6 mEq/L, pH: 7.65, HCO₃: 28 mEq/L). Başvuru sırasındaki laboratuvar incelemelerinde Cl: 83 mEq/L, BUN: 43 mg/dL, Cr: 0.9 mg/dL, P: 3 mg/dL, Mg: 1.5 mg/dL, albümin 4.5 g/dL, glukoz: 114 mg/dL, ALT: 33 IU/L, AST: 16 IU/L bulundu. Kan sayımı normaldi. İdrar tahlilinde pH: 6.5, dansite 1020, sediment normal, keton negatif idi. İdrar sodyum ekskresyonu 24 mEq/L, idrar potasyum ekskresyonu 12 mEq/L, idrar klor ekskresyonu 16 mEq/L bulundu. Diğer tübüler fonksiyon testleri olarak bakılan idrar kalsiyum (1.1 mg/kg/g) ve magnezyum (0.9 mg/kg/g) ekskresyonları normal bulundu.

Akut hiponatremik, hipokalemik dehidratasyon ve prerenal akut böbrek yetersizliği tanısı ile acil servise yatırılan hastaya iv sıvı tedavisi başlandı. Yatışının 2. gününde Na: 132 mEq/L, K: 3.1 mEq/L, Cl: 93 mEq/L, Cr: 0.3 mg/dL, BUN: 8 mg/dL bulundu. Oral alımının başlaması ve potasyumdan zengin diyet tedavisi ile 5. günde Na: 136 mEq/L, K: 4.6 mEq/L bulunarak hasta taburcu edildi.

Bir hafta sonraki poliklinik vizitinde yakınması olmayan hastanın fizik muayenesi ve serum elektrolitleri normal bulundu.

İki kez yineleyen hipokalemik alkaloz nedeni ile tetkik edilen hastanın plazma renin aktivitesi 0.8 ng/mL/st (normal: 0.5-5.9 ng/mL/st), aldosteron düzeyi 42 pg/mL (normal: 10-160 pg/mL) bulundu. İki kez tekrarlanan ter testinde klor konsantrasyonu 83 mEq/L ve 90 mEq/L (normal: 0-50 mEq/L) saptandı. Akciğer grafisi ve batin ultrasonografisi normal bulundu. Taranabilen KF mutasyonlarından DF508, 1677D, W1282X, N1303K, G542X, R560T, F549X, R347X, V520F negatif idi.

Tartışma

Eksokrin bezlerin hastalığı olan KF sıklıkla tekrarlayan pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik ishal ya da büyüme geriliği ile ortaya çıkar (2,3). Hipokalemi, hiponatremi ve metabolik alkaloz ile başvuru sadece süt çocukluğu döneminde, hatta 6 aylıktan küçük bebeklerde bildirilmektedir (6). Hipokalemik metabolik alkaloz ayırıcı tanısında her yaşta renal tübüler hastalıklar (Bartter sendromu, Gitelman sendromu gibi), konjenital klor kaybettiren diyareler, pilor stenozu, hipokalemik periyodik paralizi, kistik fibroz ve ilaç kullanım öyküsü mutlaka düşünülmelidir (7).

Hastamızda poliüri, polidipsi gibi tübülopati belirtilerinin bulunmaması, büyüme gelişmesinin normal olması, idrarda sodyum, potasyum, klor, kalsiyum ve magnezyum düzeylerinin normal bulunması, plazma

renin aktivitesinin normal olması ile Bartter sendromu ve Gitelman sendromundan uzaklaşıldı. İshal, kusma gibi gastrointestinal semptomların bulunmaması gastrointestinal kayıpla giden hastalıkları dışladı. Alkalozu yol açacak ilaç kullanımı öyküsü yoktu. KF düşündüreren klinik bulgular olan büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan pnömoni, akciğer hastalığı, kronik ishal ya da konstipasyon yakınması ya da otozomal resesif hastalıklar açısından destekleyici olan akraba evliliği belirtilmemişti. Bunlara karşın klinik olarak hafif seyirli formların olduğu düşünülerek hastamıza ter testi yapılarak tanıya ulaşıldı.

KF ter, tükürük bezleri, solunum yolu, gastrointestinal sistem ve üreme sistemlerini etkileyen, eksokrin pankreas yetersizliğine yol açan, kalıtsal bir hastalıktır. KF geni yedinci kromozomun uzun kolunda belirlenmiştir ve kodladığı kistik fibroz transmembran düzenleyicinin (KFTR) yapısal ve fonksiyonel bozukluklarının hastalığa neden olduğu gösterilmiştir (8,9). KFTR epitelyal hücrelerin apikal membranına lokalizedir ve bu bölgede iyon transportunda sorun vardır. Eksokrin bezlerden elektrolit içeriği yüksek sekresyon dehidratasyon ataklarına, pankreas, biliyer ve genitoüriner sistemde tıkanıklıklara yol açabilir. Tüm nefron segmentlerinde KFTR geni eksprese olmasına karşın, primer renal hastalık görülmesi çok nadirdir (9).

KF'de renal bulgular fizyolojik bozukluklar (renal sodyum klirensinde bozulma) ve sıvı elektrolit bozuklukları (hipokalemi, metabolik alkaloz, hipovolemi ve prerenal azotemi) olarak ortaya çıkar (10-13). Sekonder renal hastalık ise daha sıktır ve izlemde nefrokalsinoz, nefrolitiazis, IgA nefropatisi, vaskülit, diyabetik nefropati, amiloidoz, ilaca bağlı nefrotoksisite (aminoglikozitler, lup diüretikler, siprofloksasin, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, amfoterisin B gibi) olarak gelişebilir (14-20).

Klinik başvuru sırasında akut hipokalemi ve metabolik alkaloz özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda bildirilmiştir (21,22). Genellikle iştahsızlık, kusma, solunum yakınmalarında artma, ateş, kilo kaybı gibi belirtiler metabolik alkalozu öncülük eder. Bu ataklar yaz aylarında aşırı terleme ve elektrolit sıvı kaybı ile ortaya çıkar. Bu atakların süt çocukluğu döneminde %16-46 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (5,21).

Olgumuz beş yaşında idi. Daha önce sağlam çocuk takipleri dışında hastaneye hiçbir şekilde başvurması gerekmemişti. Büyüme gelişmesi tamamen normaldi. Dehidratasyon ve metabolik alkalozu yol açması beklenen ishal, kusma, poliüri, ilaç kullanımı gibi bir yakınma tarif edilmiyordu. Bunun yanında iki kez iv sıvı

tedavisine gereksinim gösteren hipokalemik metabolik alkalotik dehidratasyon atağı yaşamayı ayırıcı tanıda KF'yi düşündürerek ter testi planlanmasını sağladı.

KF'de KFTR geninde 1000'den fazla mutasyon saptanmıştır (3). Bu mutasyonların bir kısmının klinik olarak hafif seyirli olduğu bildirilmektedir. Literatürde hafif seyirli KF olguları olarak hipokalemik dehidratasyon ile başvuran bir süt çocuğunda D110H mutasyonu ve 17 yaşında bir erişkinde delta508/R117H mutasyonu rapor edilmiştir (10,23). Türkiye'de sık görülen KF mutasyonları açısından hastamıza genetik çalışma yapılmıştır. Bakılan mutasyonlar olan DF508, 1677D, W1282X, N1303K, G542X, R560T, F549X, R347X, V520F bulunamamıştır. KF hafif klinik formlarında bildirilen D110H, D110E, T3381 ve R117H mutasyonlarına ise teknik nedenlerle bakılamamıştır (10,23-25). Ancak hastamızda bu mutasyonlardan birinin varlığı düşünülmektedir.

KF sık görülen bir hastalıktır (sıklığı beyaz ırkta 1/1600-1/3000) ve olgular farklı ağırlıkta klinik tablolar gösterebilirler (26). Her yaşta hipokalemik metabolik alkaloz ayırıcı tanısında KF akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Shalon LB, Adelson JW. Cystic fibrosis. Gastrointestinal complications and gene therapy. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(1): 157-196
2. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000;84(3):597-607.
3. Boucher RC, Knowles MR, Yankaskas JR. Cystic fibrosis. In: Mason: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, WB Saunders 2005, pp 1212-1239.
4. Berard E, Maillotte AM, Albertini M, Delalandre E, Boutte P, Mariani R. Cystic fibrosis revealed by dehydration with hypochloronatremic alkalosis in 3 infants and a neonate. *Arch Pediatr* 1994; 1(1):42-5.
5. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002;44(3):289-92.
6. Mauri S, Pedroli G, Rudeberg A, Laux-End R, Monotti R, Bianchetti MG. Acute metabolic alkalosis in cystic fibrosis: prospective study and review of the literature. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23(1):33-7.
7. Pah CG. Metabolic acid-base disturbances. In: Kher KK, Makker SP (eds), *Clinical Pediatric Nephrology*, McGraw-Hill Book Co, 1992, Singapore, pp. 643-63.
8. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989;1059-1065.

9. Morales MM, Falkenstein D, Lopes AG. The cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) in the kidney. *An Acad Bras Ci* 2000;72:399-406.
10. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(2):352-5.
11. Ozcelik U, Gocmen A, Kiper N, Coskun T, Yılmaz E, Ozguc M. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 1994;153:829-31.
12. Stenvinkel P, Hjelte L, Alvan G, Hedman A, Hultman E, Strandvik B. Decreased renal clearance of sodium in cystic fibrosis. *Acta Pediatr Scand* 1991;80:194-8.
13. Donckerwolke RA, van Dieman-Steenvoorde R, van der Laag J, Koomans HA, Boer WH. Impaired diluting segment chloride reabsorption in patients with cystic fibrosis. *Child Nephrol Urol* 1992;12:186-191.
14. Stephens SE, Rigden SPA. Cystic fibrosis and renal disease. *Pediatr Respir Rev* 2002;3(2):135-8.
15. Castile R, Shwachman H, Travis W, Hadley CA, Warwick W, Missmahl HP. Amiloidosis as a complication of cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1985;139(7):728-32.
16. Abramowsky CR, Swinehart GL. The nephropathy of cystic fibrosis: a human model of chronic nephrotoxicity. *Hum Pathol* 1982;13(10):934-9.
17. Melzi ML, Constantini D, Giani M, Appiani AC, Giunta AM. Severe nephropathy in three adolescents with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66(12):1444-7.
18. Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):1-11.
19. Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, Schechter MS, Nagaraj SK, Bitzan MM. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(5):375-7.
20. Bohles H, Gebhardt B, Beeg T, Sewell AC, Solem E, Posselt G. Antibiotic treatment induced tubular dysfunction as a risk factor for renal stone formation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;140(1):103-9.
21. Beckerman RC, Taussig LM. Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1979;63(4): 580-3.
22. Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, et al. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. *J Cyst Fibros* 2004;3:135-6.
23. Padoan R, Bassotti A, Seia M, Ambrosioni A, Fiori S. A novel missense mutation (D110E) in exon 4 of CFTR (ABCC7) in a CF infant presenting with hypochloroemic metabolic alkalosis. *Hum Mutat* 2000;15(5):485.
24. Weller F, Wiebicke W, Tummler B. Turkish infant with hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis as the sole manifestations of a mild form of cystic fibrosis (mutation D110H). *Klin Padiatr* 2000;212(1):41-3.
25. Leoni GB, Pitzalis S, Tonelli R, Cao A. Identification of a novel mutation (S13F) in the CFTR gene in a CF patient of Sardinian origin. *Hum Mutat* 1998;11(4):337.
26. Saner G, Süoğlu Ö. Eksokrin pankreas hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatri 2, Nobel Tıp Kitabevi* 2002, 3. baskı, s. 804-19.