

Bartter Sendromu Tip I: Bir Olgu Sunumu

Bartter Syndrome Type I: A Case Report

ÖZ

Sekonder hiperaldosteronizmin eşlik ettiği tuz kaybettiren nefropatiler, Henle kulpunun çıkan kalın kolu ve distal kıvrımlı tubülü ilgilendiren kalıtsal bozukluklara bağlı gelişen bir grup sendromdur. Bartter sendromu tip I, bu grupta yer alır ve hiponatremi, hipopotasemi, hiperkalsiüri gibi 'loop' diüretikleri ile tedaviyi taklit eden laboratuvar özelliklere sahiptir.

Bu yazıda, Bartter sendromu tip I tanısı alan bir hasta sunulmakta, sendromun klinik - laboratuvar bulguları ve tedavisi gözden geçirilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Tuz kaybettiren tubulopatiler, Bartter sendromu, NKCC2, Prostaglandinler

ABSTRACT

Salt-losing tubulopathies with secondary hyperaldosteronism are genetic disorders that involve the thick ascending limb of Henle's loop and the distal convoluted tubule. Bartter syndrome type I is a salt-losing renal tubular disorder and mimics the laboratory features of chronic treatment with loop diuretics such as hyponatremia, hypokalemia, hypercalciuria. In this report, a patient with Bartter syndrome type I is presented and the clinical and laboratory findings and treatment are reviewed.

KEY WORDS: Salt-losing tubulopathies, Bartter syndrome, NKCC2, Prostaglandins

Çağla Serpil DOĞAN¹
Salih KALAY²
Arife USLU GÖKÇEOĞLU¹
Osman ÖZTEKİN²
Elif ÇOMAK¹
Mustafa KOYUN¹
Nihal OYGÜR²
Sema AKMAN¹

- 1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
- 2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi : 13.01.2012

Kabul Tarihi : 06.07.2012

Yazışma Adresi:
Çağla Serpil DOĞAN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye
Gsm : 0 532 584 29 51
E-posta : d.caglaserpil@yahoo.com

GİRİŞ

Bartter sendromu tip I Henle kulpunun çıkankalınkolundatubulusepitel hücrelerinin apikal membranında yer alan sodyum-potasyum-2-klor kotransport (NKCC2) pompası genindeki (SLC12A1; OMIM 601678) mutasyonlara bağlı olarak meydana gelen otozomal resesif bir hastalıktır. Bartter sendromu tip II ile birlikte antenatal Bartter sendromu ya da hiperprostaglandin E sendromu olarak da isimlendirilir. Tipik özellikleri, fetal poliüriye ikincil gelişen polihidramniz, postnatal dehidratasyon, izo- ya da hipostenüri, hiperprostaglandinüri, hiperkalsiüri, hiperaldosteronizme ikincil gelişen hipokalemik alkalozisdir (1,2).

Bu yazıda SLC12A1 geninde homozigot mutasyona bağlı gelişen bir Bartter sendromu tip I olgusu literatür eşliğinde sunulmaktadır.

OLGU

24 yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden birinci yaşayan olarak 31 haftalık, 1760 gram ağırlığında doğan erkek hasta doğumu takiben solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Ventilator desteğine ihtiyacı olmayan, küvöz içi oksijen desteği alan ve oral beslenemeyen hastaya postnatal yaşına uygun intravenöz sıvı ve elektrolit tedavisi başlandı.

Öyküde prenatal dönemde polihidramniz nedeni ile gebeliğin 25. haftasında amniyosentez yapıldığı, önceki iki gebelikten birinin düşükle, diğer gebeliğin canlı sağlıklı doğumla sonlandığı ancak bebeğin kırk günlükken bilinmeyen bir nedenle kaybedildiği öğrenildi. Anne-baba birinci derece kuzendi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaşamın 4. gününden itibaren poliürik (7 ml/kg/saat) olarak izlenen hastanın laboratuvar değerleri; kan gazında HCO_3^- : 34 mmol/L, pH: 7,47, BUN: 14 mg/dl, serum kreatinin: 0,2 mg/ dl, K^+ : 2,3 mEq/L, Na^+ : 136 mEq/L, Cl^- : 87 mEq/L, renin 1472 pg/ml (5-27 pg/ml), aldosteron 1706 pg/ml (38-313 pg/ml), spot idrar Ca/Cr: 0,5 (yaş için normal sınır < 0,2) olarak bulundu. Polihidramniöz öyküsü olan hastada bu bulgularla antenatal Bartter sendromu düşünülerek indometazin, 1mg/kg/gün, ve potasyum desteği başlandı, yaşamın otuzuncu gününde sorunsuz olarak taburcu edildi. Kesin tanı ve tiplendirme için SLC12A1 (Bartter sendromu tip I) ve KCNJ1 (Bartter sendromu tip II) genlerinin dizi analizleri yapıldı ve SLC12A1 geninde c.584 T>G; p.Met195Arg homozigot mutasyonu saptandı (Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Laboratory of Medical Genetics, Milano-İtalya).

Beş aylık iken yapılan USG'de semptomsuz safra kesesi taşı ve grade I medüller nefrokalsinozis mevcuttu. Altı aylık sorunsuz izlemeden sonra kusma, huzursuzluk, nöbet geçirme yakınmaları ile tekrar yatırıldı, klinik ve laboratuvar değerlendirme viral ensefalit ile uyumluydu. Tanı sonrası motor gerilik ve büyüme-gelişme geriliği ile takipli olan ve sık enfeksiyon geçiren hasta 3 yaşında iken sepsis nedeni ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Bartter sendromu tip I, kromozom 15q15-q21,12de lokalize olan ve NKCC2'yi kodlayan SLC12A1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir; bugüne kadar 30'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır (1). NKCC2 kotransport pompası Henle kulpunun kalın çıkan kolunda ve makula densada bulunur; inhibisyonu ile hiponatremi, hipokloremi, hiperkalsiüri, hiperaldosteronizme ikincil hipokalemik metabolik alkaloz gelişir; ayrıca prostaglandin E2 sentezi ve üriner atılımı artar.

Sendromun tipik özellikleri polihidramniöz, prematür doğum, ağır poliüri, dehidratasyon atakları ve büyüme geriliğidir. Öyküde, fetal poliüriye bağlı gelişen ve genellikle amniyosentez gerektiren ağır polihidramniöz ve erken doğum, burada sunulan vakada olduğu gibi, sıklıkla vardır. İshal, kusma, ateş, osteopeni, hem patogeneze hem de tedavide önemli yeri olan PGE2'nin aşırı üretimine ikincil gelişen sistemik semptomlardır (1,3). Hastalar yüksek anjiyotensin II seviyelerine rölatif vasküler direnç nedeni ile normal kan basıncına sahiptirler.

Büyüme geriliği özellikle yeterli tedavi almayan hastalarda yaygındır. Hücre proliferasyonunu ve protein sentezini uyarıcı ve hücre kitlesini artıran sodyum, önemli bir büyüme faktörüdür (4) ve kronik tuz kaybı büyüme geriliğinin önemli nedenlerinden biridir. Deneysel çalışmalarda uzun kemiklerin büyüme plaklarında ağır anomalilere neden olduğu, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü I aksını etkilediği gösterilen kronik hipokalemi, büyüme geriliğinin bir diğer nedeni olarak düşünülmektedir (5). Bununla birlikte, prostaglandin inhibitörleri ve potasyum desteği ile tedavi alan hastalarda

psikomotor ve somatik büyümenin normal olduğu bildirilmiştir (6-8). Sunulan vakada muhtemelen geçirilmiş ensefalite ikincil psikomotor gelişme geriliği ve yetersiz oral beslenmeye ikincil büyüme geriliği mevcuttu.

Safra kesesi taşı bu hastalarda yeni tanımlanan bir özelliktir. Prematürite, "loop" diüretikleri ile tedaviyi taklit eden laboratuvar özelliklere sahip olmaları ve "loop" diüretiklerinin uzun süreli kullanımı safra kesesi taşı oluşumunun muhtemel nedenleridir. Hepatobilyer sistemde NKCC2 kotransport pompasının değişen fonksiyonu da safra kesesinde taş oluşumunu açıklayabilir (7,8). Sunulan olguda saptanan safra kesesi taşına, yenidoğan ve süt çocuğu döneminde uzun süreli parenteral beslenme de katkıda bulunmuş olabilir.

Antenatal Bartter sendromlu hastaların bir kısmında ılımlı proteinürinin eşlik edebildiği böbrek yetmezliği gelişebilir. Hiperkalsiüriye sekonder nefrokalsinozis, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofiye neden olabilen uzamış hipokalemi, tedavide prostaglandin inhibitörlerinin kullanımı renal fonksiyonların azalması ile ilişkili olabilir (8). Bizim olgumuzda izlem süresi kısa olmakla birlikte böbrek fonksiyonları normal sınırlarda seyretti.

Tedavide, böbrekte artan PGE2 sentezinin baskılanması anahtar rol oynar. Bu amaçla kullanılan, nonsteroid antiinflamatuar bir ajan olan indometazin tedavide ilk seçenektir. Etkin dozlarda kullanılması ile hastaların büyük bir kısmında ek K^+ desteği ya da RAAS blokajı gerektirmeden klinik ve laboratuvar iyileşme görülür. Renal tuz, su ve potasyum kaybını azaltarak yaşa uygun büyüme-gelişmeyi sağlar. Yeterli kan düzeyi elde edilmesine rağmen indometazine yanıt alınamayan hastalarda selektif siklooksijenaz-2 inhibitörü olan rofecoxib ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (2,7). Hipokalemi ya da hiperkalsiüri tedavisinde potasyum ya da kalsiyum tutan diüretiklerin kullanılması zararlıdır. Bu semptomatik ve kısmen paradoksik diüretik tedavi distal nefronda kompensatuar mekanizmaları zayıflatır ya da ortadan kaldırır, hücre dışı sıvı kaybını artırır; özellikle böbrek yetmezliği gelişen hastalarda hiperkalemiye neden olabilir. Prostaglandin inhibitörleri ile yeterli tedaviye rağmen sebat eden hipokalemi durumunda RAAS blokajını sağlamak için anjiyotensin dönüştürücü enzim blokörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri ya da direkt renin inhibitörleri, kan basıncı ve böbrek fonksiyonları izlenerek kullanılabilir (2,9). Sunulan vakanın tedavisinde indometazin ve potasyum kullanılarak klinik ve laboratuvar iyileşme sağlanmıştır.

Tip I Bartter sendromunda, suya geçirgen olmayan Henle kulpunun kalın çıkan kolunda Na^+ ve Cl^- transportundaki defekt tuz kaybına, volüm kontraksiyonuna ve RAAS'nin aktivasyonuna neden olur, aldosteronun etkisi ile distal nefronda Na^+ geri emilirken, K^+ ve H^+ iyonlarının üriner atılımı artar. Ayrıca makula densada luminal Cl^- konsantrasyonuna duyarlı NKCC2 kotransport pompasının inhibisyonu ile düşük hücre içi tuz içeriği ve hücre içi volümün azalması siklooksijenaz-2 (COX-

2) ve prostaglandin E2 (PGE2) sentezini uyarır. Fazla miktarda üretilen PGE-2, 'tubuloglomeruler feedback' mekanizma ile etkileşerek GFR'yi artırırken renin aktivasyonu ile RAAS'i uyarır, toplayıcı kanallarda antidiüretik hormonu baskılayarak idrar miktarını artırır ve son olarak tübüler NaCl geri emilimini direkt olarak inhibe eder. Tüm bu mekanizmalar poliüri, tuz kaybı ve hipokalemik metabolik alkalozis ile sonuçlanır (2). Sonuç olarak erken tanı ve uygun tedavi ile klinik ve laboratuvar bulguları kontrol altına alınabilen, genetik tanısı mümkün olan antenatal Bartter sendromu polihidramnioz ve poliürisi olan yenidoğan ve süt çocuklarında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Devuyst O: Tubular Disorders of Electrolyte Regulation. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Pediatric Nephrology, (6th ed). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009; 929-935
2. Seyberth HW, Schlingmann KP: Bartter- and Gitelman-like syndromes: Salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1789-1802
3. Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, Watzter B, Nüsing RM, Seyberth HW, Kömhoff M: Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 2002; 62: 253-260
4. Haycock GB: The influence of sodium on growth in infancy. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 871-875
5. Gil-Peña H, Mejia N, Alvarez-Garcia O, Loredó V, Santos F: Longitudinal growth in chronic hypokalemic disorders. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 733-737
6. Seidel C, Reinalter S, Seyberth HW, Schärer K: Pre-pubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 723-728
7. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH: Bartter syndrome: Benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 858-863
8. Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, Sironi F, Mattiello C, Tammaro F, Tedeschi S, Bianchetti MG; Italian Collaborative Group for Bartter Syndrome: Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2976-2981
9. Kleta R, Bockenhauer D: Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006; 104: 73-80