

Kistik Fibrozisli Bir Olguda Psödo-Bartter Sendromu

Pseudo-Bartter's Syndrome in Patient with Cystic Fibrosis

Dr. Maşallah CANDEMİR,^a
Dr. Serap SEMİZ,^a
Dr. Özmerit M.A. ÖZDEMİR^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
DENİZLİ

Geliş Tarihi/Received: 30.01.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2007

49. Milli Pediatri Kongresi (14-17 Eylül
2005, İstanbul)'nde sözel bildiri olarak
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Maşallah CANDEMİR
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
DENİZLİ
drmcdemir@hotmail.com

ÖZET Psödo-Bartter sendromu, hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz ile karakterize, kistik fibrozisin de içinde bulunduğu birçok böbrek dışı patolojilerden kaynaklanan klinik bir tablodur. Altı aylık bir erkek hasta hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi, metabolik alkaloz tablosu ile hastanemize kabul edildi. Tetkiklerinde idrarda elektrolit atılımı normal, terde klor atılımı yüksek, serum renin ve aldosteron düzeyi artmış saptandı. Hastaya kistik fibrozis ve psödo-Bartter sendromu tanısı konuldu. Uygun sıvı ve elektrolit replasmanı ile genel durumu ve biyokimyasal bulguları düzeldi. Oral potasyum ve tuz desteği ile hastaneden taburcu edildi. Olgu özellikle sıcak iklimlerde elektrolit bozukluğu ve metabolik alkaloz tablosu ile başvuran bebeklerde kistik fibrozis ile ilişkili psödo-Bartter sendromu ayrıca tanısını vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, psödo-Bartter sendromu

ABSTRACT Pseudo-Bartter's syndrome is characterized with hypokalemic, hypochloremic metabolic alkalosis and caused by many non-nephritic pathologies including cystic fibrosis. A six month old male patient was admitted to our hospital with hypokalemia, hyponatremia, hypochloremia and metabolic alkalosis. His laboratory investigations revealed normal urine electrolyte excretion, increased chlor excretion in sweat, and renin and aldosterone levels. He was diagnosed as cystic fibrosis and pseudo-Bartter's syndrome. General condition and biochemical markers of the patient improved with adequate liquid and electrolyte replacement. He was discharged from the hospital with oral potassium and salt prescription. The case presented to emphasize the importance of differential diagnosis of cystic fibrosis related pseudo-Bartter's syndrome in infants who suffer from electrolyte abnormalities and metabolic alkalosis especially in hot climates.

Key Words: Cystic fibrosis, pseudo-Bartter's syndrome

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008;17:194-197

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif olarak kalıtılan, epitel hücrelerinde klor transportunun bozulması sonucu özellikle gastrointestinal ve solunum sisteminin etkilendiği, yaygın ve ciddi tutulum gösteren herediter hastalıklardan birisidir.^{1,2} Hastalık beyaz ırkta daha sık görülmektedir ve klinik spektrumu oldukça geniştir.² Kronik solunumsal ve gastrointestinal semptomlar hastalığın en sık başvuru şeklidir. Ancak solunum ve gastrointestinal bulguların ön planda olmadığı bebek olgularda, ciddi elektrolit ve asit baz bozukluğunun eşlik ettiği dehidratasyon kliniği

primer başvuru şekli olabilmektedir.² Psödo-Bartter sendromu (PBS) olarak tanımlanan bu tabloda hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz ile birlikte serum renin ve aldosteron düzeyinin yüksek olması karakteristiktir ve tabloya çoğunlukla hiponatremi eşlik etmektedir.^{2,3} PBS’da kan basıncı değerleri normaldir ve kistik fibrozisin de içinde olduğu yanlış diüretik veya laksatif kullanımı, siklik kusma, konjenital klor kaybettiren diyare gibi böbrek dışı heterojen bir grup hastalıkta ortaya çıkabilmektedir.^{2,3} Bu yazıda hipokalemi, hiponatremi, dehidratasyon ve hipo-kloremik metabolik alkaloz tablosunda başvuran, KF ve PBS tanısı konulan bir bebek olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

İki buçuk aylıktan itibaren huzursuzluk, halsizlik, kilo alamama yakınmaları olan 6 aylık erkek olgu, son bir haftadır şikayetlerinin artması üzerine hastanemize getirildi. Öyküsünden tekrarlayan ateş yüksekliği, ara ara kusma ataklarının olduğu ve bu süre içerisinde iki kez akut bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edildiği öğrenildi. Hastanın perinatal öyküsü ve soy geçmişinde bir özellik saptanmadı. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Motor mental gelişimi yaşına uygun olan olgunun sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi. Ağırlık ve boyu <3 persentil, baş çevresi 10-25 persentil, kalp tepe atımı 130/dk, solunum sayısı 48/dk, kan basıncı 90/50 mmHg, deri turgor tonusu azalmış, halsiz, bitkin görünümdeydi. Akciğer oskültasyonunda ekspiriyum uzunluğu ve sibilan ronküsleri mevcuttu. Karaciğer kot kavsinden itibaren 4.5 cm olarak palpe edilen hastanın diğer sistem muayeneleri olağan bulundu. Laboratuvar incelemesinde hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi, metabolik alkaloz saptanan hastanın serum renin ve aldosteron düzeyi artmış saptandı (Tablo

1). İdrarda elektrolit atılımı normal olarak belirlenen olgunun, terde Cl seviyesi “macroduct” yöntemi ile iki kez yüksek bulundu (90-97 mmol/L). Hasta bu bulgularla KF ve PBS olarak kabul edildi. İntravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı ile genel durumu düzelen olgunun yatışının, 6. gününde metabolik alkalozu normale döndü. Oral beslenmeye başlanan hastaya 0.5 g/kg/gün oral sodyum klorür, 2 mEq/kg/gün oral potasyum sitrat verildi. Bu dozlarla elektrolit anormalliği gözlenmeyen olgu kistik fibrozise yönelik izlem programına alındı.

TARTIŞMA

Bebeklik döneminde elektrolit dengesizliği ile birlikte metabolik alkaloz nadir görülen bir metabolik bozukluktur. Pilor stenozu, klor kaybettiren diyare, potasyum kaybettiren nefropati, Bartter sendromu, tiazid diüretiklerinin kullanılması, uzun süren gastrik drenaj, siklik kusma, KF, klordan fakir formüller ile uzun süreli beslenme en sık görülen nedenlerdir.^{4,5} Bartter sendromunda elektrolit kaybı böbrekler yolu ile gerçekleşirken, kaybın böbrek dışı yollardan olduğu hipokloremi, hipopotasemi ve metabolik alkaloz yanında, artmış renin ve aldosteron düzeyi ile birlikte kan basıncının normal seyrettiği diğer durumlar PBS olarak adlandırılmaktadır.^{1,2}

Kronik solunumsal ve gastrointestinal semptomlar KF’in en sık tutulum şeklidir ancak hafif ve orta düzeyde gastrointestinal ve solunum sistemi semptomları olan bebeklerde ciddi asit-baz ve elektrolit bozukluğu hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. Bu yaş grubunda açıklanamayan metabolik alkaloz tablosu ayırıcı tanısında KF ve PBS göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,2,6} Ayrıca KF tanısı almış olan bebekler de metabolik alkaloz ile birlikte hiponatremi, hipokloremi, hipopotasemi atakları

TABLO 1: Olgunun başvuru anındaki laboratuvar bulguları.

WBC	Plt	Hb	Na	K	Cl	CRP	Ca	Mg	pH	pCO ₂	HCO ₃	Renin	Aldosteron
g/dl	mm ³	g/dl	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dl	mg/dl	mg/dl		mmHg	mmol/L	ng/ml/saat	pg/dl
20.000	479.000	11.3	122	2.9	70	0.9	10.1	2.2	7.60	31.6	31.1	58	2700

Hb: Hemoglobin, Plt: trombosit sayısı, WBC: beyaz küre sayısı, Na: sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor, CRP:C reaktif protein, Mg: Magnezyum, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor

ile başvurabilirler.^{1,2,6} Bu epizodlar özellikle sıcak ve kuru iklimlerde, terde sıvı ve elektrolit kaybının fazla miktarda olduğu yaz mevsimlerinde görülmesine rağmen, bazı bölgelerdeki kültürel farklılıklar sebebiyle kış aylarında fazla kıyafet giydirme nedeniyle bu mevsimlerde de görülebilmektedir.^{2,7,8} Fustik ve ark., Makedonya'da 12 ayın altında yeni tanı alan KF hastalarında PBS kliniğininin %16.5 hastada ortaya çıktığını, bu başvuruların yaz ayları ve sıcak hava ile ilişkisini bildirmişlerdir.² Sojo ve ark., KF'li İspanyol çocuklarında PBS sıklığını %16.3, Yalçın ve ark. ise aynı yaş grubundaki Türk çocuklarında bu oranı %18.1 olarak rapor etmişlerdir.^{7,9} Bizim olgumuz daha önce 2 kez bronşiolit nedeniyle tedavi edilmişti. Bize başvurusunda malnütrisyon, hepatomegali ve solunum sistemi dinleme bulguları saptanmıştı. KF tanısı mevcut öykü, klinik bulgular ve ter testinin 2 kez pozitif saptanması ile ilk kez hastanemizde konuldu.

KF olgularında PBS, özellikle küçük çocuklarda daha sık görülmektedir. Bunun nedeni olarak, çoğunlukla bu dönemde sadece anne sütü ya da düşük sodyum içeriği nedeniyle anne sütüne benzeyen formüller ile beslenme ve fazla terleme sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca büyük çocuklarda elektrolit bozukluğunun daha fazla aldosteron salınımı ve dışardan daha kolay tuz alımı ile kompanse edilmesi, bu yaş grubunda hastalığın daha az tespit edilmesine sebep olmaktadır.² Ayrıca, küçük çocuklarda araya giren kusma ve gastroenterit atakları tabloyu bu yaş grubunda daha da şiddetlendirmektedir. Terde klor atılımı düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında ilişki yoktur ve yapılan bir çalışmada PBS olan ve olmayan KF'li hastalarda terdeki elektrolit değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.² Literatürdeki bilgilere benzer şekilde bizim olgumuzda da, başvuru yaşı küçüktü ve son dönemlerde belirginleşen kusma atakları tanımlanmaktaydı. Ayrıca hastamızın bulunduğu yer Ege Bölgesi olup Türkiye'nin sıcak bölgelerindedir.

KF'li bebeklerde terde aşırı miktardaki tuz kaybı ve dehidratasyona bağlı oluşan hipovolemiminin renin-aldosteron sistemini aktive ettiği, aldosteronun da böbrekte distal tübüllerde sodyum

emilimini, potasyum ve hidrojen iyonlarının ise salınımını arttırdığı ve bunların sonucu olarak da metabolik alkaloz ve hipopotasemi geliştiği bildirilmektedir.¹⁰

PBS, elektrolit kaybının böbrek yoluyla geliştiği Bartter Sendromundan idrar elektrolit düzeyinin normal saptanmasıyla ayrılmaktadır.^{3,11} Bizim olgumuzda da kronik sodyum kaybına sekonder gelişen renin ve aldosteron yüksekliği olup idrarda elektrolit atılımı normal sınırlardaydı. Metabolik alkalozun devam ettiği olgularda, serum iyonize kalsiyum düzeyinin azalmasına bağlı olarak tetani, kas spazmları, nöbetler gelişebilmekte ve bu da hipoventilyasyona ve ateletazilere neden olup solunum yetmezliği tablosunu ağırlaştırmaktadır.^{12,13} Bu nedenle hastaların erken tanı alması ve tedaviye erken başlanması önemlidir.

KF hasta serilerinde yapılan mutasyon çalışmalarında, Fustik ve ark. KF ile PBS birlikteliği gözlenen tüm hastalarda "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CFTR) mutasyonu saptamışlardır ve biyokimyasal anormallüğün ciddi mutasyonlarla ilgili olabileceği görüşünü ortaya atmışlardır.² Ancak bu çalışmada PBS gelişmeyen grup ile karşılaştırma yapılmamıştır. Yalçın ve ark. ise tüm KF hastaların yaklaşık yarısında CFTR mutasyonu saptamışlardır ve mutasyon sıklığı açısından PBS gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında fark olmadığını, hafif mutasyonlarda da PBS kliniğinin gelişebildiğini bildirmişlerdir.⁹ Bizim olgumuzda da $\Delta F508$ dahil 6 farklı mutasyon araştırıldı ancak çalışılan mutasyonlardan hiç biri saptanmadı.

Tedavide eksik olan iyonların yerine konulması esansiyeldir ve uzun dönem izlemde ilave sodyum klorür verilmesi gerekebilmektedir.⁵ Olgumuzun biyokimyasal bozuklukları intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı ile 6 gün içinde normale döndü. İdame tedavisi 0.5 g/kg/gün oral sodyum klorür, 2 mEq/kg/gün oral potasyum sitrat olarak düzenlendi.

Sonuç olarak, PBS'nun sıcak iklimde sahip bölgelerde anne sütü ile beslenen küçük çocuklarda, KF'in başlangıç klinik tablosu şeklinde ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beckerman RC, Taussig LM. Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1979;63:580-3.
2. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Kocova S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002;44:289-92.
3. Davison AG, Snodgrass GJ. Cystic fibrosis mimicking Bartter's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:781-3.
4. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;65:786-7.
5. Şermatov K, Zeyrek D, Sevinç E, Karazeybek H. Kistik fibrozisli bir hastada psödo-bartter sendromu. *Harran Tıp Fak Der* 2004;1:34-6.
6. Mauri S, Pedrolì G, Rùdeberg 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;23:33-7.
7. Sojo A, Rodriguez-Soriano J, Vitoria JC, Vazquez C, Ariceta G, Villate A. Chloride deficiency as a presentation or complication of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1994;153:825-8.
8. Arvanitakis SN, Lobeck CC. Metabolic alkalosis and salt depletion in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1973;82:535-6.
9. Yalçın E, Kiper N, Doğru D, Özçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr* 2005;25:119-24.
10. Simopoulos AP, Lapey A, Boat TF, di Sant'Agnesse PA, Bartter FC. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatr Res* 1971;5: 626-32.
11. Mersin SS, Ramelli GP, Laux-End R, Bianchetti MG. Urinary chloride excretion distinguishes between renal and extrarenal metabolic alkalosis. *Eur J Pediatr* 1995;154:979-82.
12. Kravath RE. Pathophysiology of hydrogen ion disturbance. In: Finberg L, Kravath RE, Hellerstein S, eds. *Water and Electrolytes in Pediatrics*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 88-107.
13. Holland AE, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Metabolic alkalosis contributes to acute hypercapnic respiratory failure in adult cystic fibrosis. *Chest* 2003;124:490-3.