

# Bartter Benzeri Sendromlar: Bartter ve Gitelman Sendromu Olguları

BARTTER-LIKE SYNDROMES: BARTTER AND GITELMAN SYNDROME CASES

Murat HIZARCIOĞLU\*, Erkin SERDAROĞLU\*\*, Nermin BETİN\*\*\*

Srtaç NO/İR . Erlan KAYSERİLİ\*\*

\* Dr.Dr.Dr.Beheet Uz Çocuk Hastanesi. Şef Yarık.

\*\* Dr.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi. Başasist..

\*\*\* Dr.Dr.Belleet Uz Çocuk Hastanesi. Pediatrik Nefrolog, İZMİR

## Özet

*İlipokalemi metabolik alkaloz ile seyret/en kalıtsal renal tübülev hastalıklar iBartter benzeri sendromlar I a tipe ayrılabilir; neonatal Bartter sendromu (tip I ve II), klasik Bartter sendromu (tip III) ve Gitelman sendromu. Hastanemiz hipokalemi metabolik alkaloz ile başvurarak Bartter ve Gitelman sendromu tanısı alan 2 hasta literatür gözden geçirilerek sunulmuştur. Olgu 1: Polihidramnios ve prematürite öyküsü bulunan 2,5 aylık kız. yüze hika/ize konvülsiyon. 5 gündür devam eden halsizlik ve kusma yakınmalarıyla başvurdu. Dehidratasyonu, gelişme geriliği, normotansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperkloremi, hiponatremi, hiperreninemi ve poliüri (10 ml/kg.saal) saptandı; Bartter sendromu olarak değerlendirildi. K<sup>+</sup> tedavisi ve ibuprofen ile klinik ve laboratuvar düzelmeleri sağlandı. Olgu 2: 5 yaşında erkek, kas krampları yakınması ile başvurdu. Gelişme geriliği, normotansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz, hiponatremi, idrarda artmış Na<sup>+</sup>, Ok. Mg<sup>2+</sup> atılımı. İlipokalemi, hiperreninemi ve normal idrar miktarı (2 ml/kg.saal) saptandı. Böbrek biyopsisinde juxtaglomerular hiperplazi bulundu. Gitelman sendromu olarak değerlendirildi; magnezyum ve potasyum tedavisi ile düzelmeleri sağlandı. Ağır iyon dengesizliklerinde renal kayıpların akla getirilmesi ve araştırılması önerildi.*

**Anahtar kelimeler:** Bartter benzeri sendromlar.  
Bartter sendromu. Gitelman sendromu.  
İlipokalemi. Metabolik alkaloz

İ Kim kcdıam 1999. 8:38-41

**Geliş Tarihi:** 24.09.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Mural İTİZARCTOĞLU  
Çağlar Cad, 50'5  
35410 Gazimemir, İZMİR

*Hu çalışma XXXIII. Türk Pediatri Kongresi, İstanbul, 20 Eylül-3 Ekim 1998'de poster olarak sunulmuştur.*

## Summary

*The inherited renal tubular disorders with hypokalemic metabolic alkalosis (Bartter-like syndromes) can be described in three, different (onus; neonatal Banter syndrome (TYJIC I and II), classic Bartter syndrome (Type III) and Gitelman syndrome. In this article we reported two cases with Bartter syndrome and Gitelman syndrome with literature review. Case 1: 2.5 month-old girl who was born after a pregnancy complicated by polyhydramnios, premature delivery referred to the hospital with enuresis, fatigue for 5 days and convulsions localized to the face. She had dehydration, growth failure, normotension, hypokalemia, metabolic alkalosis, hypochloremia, hyponatremia, hyperreninemia, high urinary excretion of K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, hyperreninemia and polyuria (10 ml/kg/daily). The case was diagnosed as Bartter syndrome. Clinical and laboratory findings improved after potassium and ibuprofen therapy. Case 2: 5 year-old boy, who was referred to the hospital with muscle cramps. He had growth failure, normotension, hypokalemia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia, high urinary excretion of Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Mg<sup>2+</sup> low urinary excretion of calcium, hyperreninemia and normal urinary output (2 ml/kg/daily). Juxtaglomerular hyperplasia was found in his kidney biopsy. The case was diagnosed as Gitelman syndrome, treated by Mg<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> supplementation. We suggest that in the cases with severe ion imbalance must be searched for renal wasting.*

**Key words:** Bartter-like syndromes. Banter syndrome.  
Gitelman syndrome, Hypokalemia.  
Metabolic alkalosis

T Klin J Pediatr 1999. 8:38-41

Hipokalemi metabolik alkaloz ile seyreden kalıtsal renal tübüler hastalıklar (Bartter benzeri sendromlar) 3 farklı tipe ayrılabilir; neonatal Bartter sendromu (tip I ve II), klasik Bartter sendromu (Tip III) ve Gitelman sendromu. Renal kayıp nedeni ile benzer ağır iyon dengesizliği tablosu oluşturmalarına karşın; genetik bozukluğun, fiz-

yopatolojinin, klinik ve tedavinin farklı olduğu sık görülmeyen bu hastalıklar son yıllarda moleküler genetik bulguların ışığında daha iyi anlaşılmıştır (Tablo 1) (1). Bu sendromlardan Bartter (neonatal ?) ve (ittelman sendromlu iki olgu birlikte sunulmuştur.

### Olgu Sunumları

**Olgu 1:** Gebelikte pohhidraunioz öyküsü bulunan. 2" akraba anne-babadan prematüre doğan 2,5 aylık kız bebek. Yüze lokalize konvülzyon, 5 gündür devanı eden halsizlik ve kusma yakınmalıyla başvuran olguda ağır dehidratasyon, gelişme geriliği ve normal kan basıncı saptandı. Laboratuvar incelemelerinde hipokalemi, metabolik alkaloz, hipokloremi, hiponatremi, hipomagnezemi, idrarda artmış K\ Cf. C a , Mg~ atılımı, hiperrennemi ve pohüri (10 ml/kg/saat) bulundu (Tablo 2). Batın ullrasonografisinde her iki böbrek korleksinde ekojenite artışı vardı. Olgu Bartter sendromu olarak değerlendirildi. Hidrasyonu düzeltilerek, gerekli iyonlar yerme konuldu.

Tedaviye tam yanıt alınamaması üzerine prostoglandin inhibitörü (ibuprofen) başlandı; klinik ve laboratuvar bulgularda iyileşme gözlemlendi. İdame tedavisinde olgumuz ibuprofen ile birlikte günde 4 defa 500 mg potasyum klorür kullanıyordu.

**Olgu 2:** 2" akraba anne-babadan doğan, S yaşında erkek çocuk. Yaygın kas krampları yakınması ile başvurdu. Gelişme geriliği dışında tüm fizik incelemesi ve kan basıncı ölçümü normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hipokalemi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi. idrarda artmış K\ CT. Mg<sup>+</sup> atılımı, hipokalsüri, hiperrennemi saptandı (Tablo 2). İdrar miktarı 2 ml/kg/saat idi. Batın ıltrasonografisi normaldi. Böbrek biyopsisinde jukstaklomerüler hiperplazi bulundu (Şekil 1). Olgu Gitelman sendromu tanısı aldı; magnezyum ve potasyum tedavisi ile yakınmalar belirgin düzeldi.

### Tartışma

Klasik Bartter sendromu renal klorid kanalları (CIC-Kb) geninde mutasyon veya geniş delesyon-

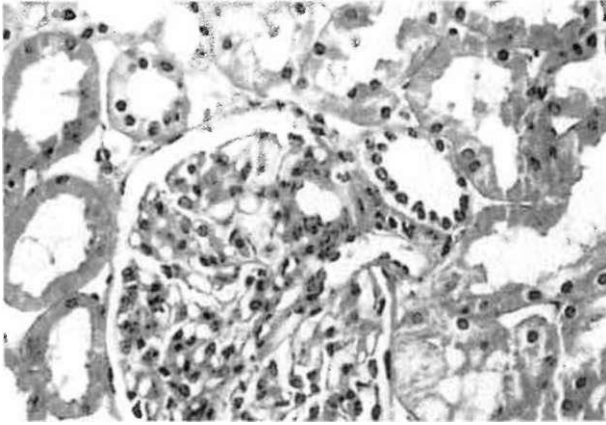
**Tablo 1.** Bartter benzeri sendrom tipleri ve genetik özellikleri (1).

Sendrom	Kalıtımı	(icn	Loküs	(icn Ürünü
Neonatal Kariler (ii> D	OK	15q15-21	SLC12A1	Na-K-2Cl koltransporter (veya NKt('2.)
Neonatal Kariler (tip I)	OR	11q24-25	KCNJI	Renal potasyum kanalları ROMK
Klasik Kariler	OR	1p36	Cl.CNK B	Renal klorid kanalları CJC-Kb
(HlelnKin	OR	16q13	SLC12A3	Na-Cl kotransporter (veyaT.SC)

OR" - oto/omal resesif

**Tablo 2.** Gitelman ve Bartter sendromlu olgularımızın laboratuvar bulguları ve laboratuvar normal değerleri.

	Kartler sendi"	(ittelman .sendromu	Normal Değerler					
İdrar Miklan	10 ml/kg/saal	2 ml/kg/saat	1-3 ml/kg/saat					
pil	7.59	7.61	7.35-7.45"					
HU),	55.6	3 19	21-28 minol/L					
("a", kreal.	0.76	0.04	0.05-0.20 spot idrar					
Ca alilimi	i 2.5	0.01	••4 mg kg/24 saat					
Renin	-50	60	•" 16.6-<4.4 ng,ınl./saat					
	Serimi	İdrar	Serum	İdrar				
Na	J0s	79	134	132	136-146	ml/.q/l.	<40	ml/q 1
K	2.0	ış0)	2.4	58	3.5-6.0	ml;q/l.	2.5-1 25	ml/q 1.
Cl	79	159	104	112	98-106	ml;q L	1 5-40	ml'û] <4
Ca	4.0	4.4	4.3	12	4.4-5.4	mEq L	2.5-20	ml:t] d
Mi!	0.7	3.7	0.9	7.4	1.3-2.1	mEq/r.	0.08-3.1	ml:ij:l.



Şekil 1. Gitelman sendromu olgumuzun böbrek biyopsisinde jukstaglomerüler hiperplazi.

[ar ile Henle kulpu çıkan kısmında klorür reabsorpsiyonu bozulması sonucunda polihidramniyoz ve prematüre doğum öyküsüne sık rastlanılan; yaşamın genellikle ilk 2 yılında ortaya çıkan; poliüri, polidipsi, kusma, kabızlık, tuz kaybı, dehidratasyona eğilim ve büyüme geriliği yapabilen bir sendromdur. Hipokloremi, hipokalemi, metabolik alkaloz, hiperrennemi, idrarda artmış  $\text{Na}^+$   $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  ve prostoglandin atılımı, normal veya hiperkalsüri, idrar konsantrasyon kaybı ve normal kan basıncı ile karakterizedir (2). Neonatal Bartter sendromu  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$  kotransporter veya renal potasyum kanallarında (ROMK) genetik heterojen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, klasik Bartter sendromundan değişik olarak neonatal dönemde masif poliüri, yaşamı tehdit eden dehidratasyon atakları, ağır hiperkalsüri ve erken nefrokalsinoz gelişimi ile karakterizedir (3). Hastalığa nadiren tipik yüz görünümü, şaşılık ve nörosensorial işitme kaybı eşlik edebilir (4). Amnion sıvısında klor ölçümü ve trofoblastik DNA analizi ile prenatal tanı konabilir (5). Gitelman tarafından tanımlanan sendrom ise distal tübül  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  kotransport protein gen mutasyonu sonucu ileri çocuklukta özellikle kas krampı ve güçsüzlük adakları, tekini ve ağır hiponatremi ile beliren, gelişme geriliği, poliüri, nefrokalsinozun belirgin olmadığı bir sendromdur (6) ve hipokalsüri (7) saptanır. Polihidramniyoz ve prematüre doğum öyküsü ve idrarda artmış prostoglandin atılımı genellikle yoktur. Olgularımızın aile taramalarında otozomal re-

sesif geçiş gösteren bu hastalıklarla ilgili hasta kişi saptanmamıştır.

Bu sendromlar normal kan basıncı saptanması ile minerclokolikoid fazlalığından; idrarda klorür atılımının artmış olması ile uzun süreli ishal-kusma, diyetde yetersiz klor alımı, konjenital klorür diyeti, kistik fibrozis, meyankökü, cis-platin, laksatif, pentamidine, siklosporin, aminoglikozid veya diüretik kullanımı ile ortaya çıkabilen pseudoBartter sendromundan ayrılabilir (8).

Bartter benzeri sendromların ayırımında idrar kalsiyum atılımı önemlidir. Gitelman sendromu hipokalsüri varlığıyla diğer iki sendromdan ayrılabilir (7). Neonatal Bartter sendromunda ağır hiperkalsüri vardır ve sıklıkla nefrokalsinoz ile sonuçlanır (9). Jukstaglomerüler hiperplazi her 3 tipde rastlanılabilen bir bulgudur; Bartter sendromu olguların büyük çoğunluğunda, Gitelman sendromunda ise daha nadir saptanmaktadır. Bartter sendromlu olgumuzda ultrasonogram eşliğinde biyopsi denenmiş, ancak korteks kalınlığı yeterli olmadığı için başarılı olunamamış, diğer olgumuzda ise hiperplazi gösterilmiştir. Neonatal dönem dışında klasik ve neonatal Bartter sendromu bulguları çok benzerdir. Ağır hiperkalsüri ve nefrokalsinoz varlığı neonatal formu daha çok düşündürmelidir. Olgularımızda idrar bulguları, normal kan basıncı, belirgin artmış idrar  $\text{Cl}^-$  değerleri ile Bartter benzeri sendromlar düşünülmüştür. İkinci olgumuz yaşı, kas krampları ve hipokalsüri ile Gitelman sendromu olarak değerlendirilmiştir. Birinci olgumuzun bulgularının neonatal dönemden hemen sonra ortaya çıkması ve ağır hiperkalsüri neonatal Bartter sendromu düşündürmekle birlikte nefrokalsinozunun olmaması, daha önemlisi genetik inceleme yapılamamış olması nedeniyle kesin ayrımı mümkün olamamıştır.

Neonatal Bartter sendromunda sıvı kayıplarının ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi tedavinin temelini oluşturur. Prostoglandin sentez inhibitörleri özellikle indometazin 1 mg/kg gibi çok düşük dozlarda dahi etkili tedavi sağlamaktadır. Bu ilacın 4-6 haftadan önce kullanılması nekrotizan enterokolit riski nedeniyle tehlikeli ve genellikle gereksizdir. İndometazin ile hiperkalsiurinin belirli ölçüde azalmakla birlikte devam

etmesi nefrokalsinoz gelişimine neden olabilir. Potasyum klorür tedavisi neonatal Bartter sendromunda genellikle gereksizdir veya düşük dozda kullanılmaktadır (1). Uygun tedavi ile bu hastalarda yaşa uygun büyüme ve entelektüel fonksiyonlar sağlanabilir; ancak yıllar içerisinde kronik tübülomürsütisyel nefropati gelişimi görülebilmektedir (10). Klasik Bartter sendromunda potasyum tedavisi her zaman gereklidir, fakat verilen potasyum böbrekler ile hızla kaybedildiği için genellikle tek basma yetersizdir. Potasyum tutucu diüretikler başlangıçta etkili olmakla birlikte etkilen geçicidir. Bu hastaların tedavisinde Prostaglandin sentez inhibitörleri (indometazin 2-5 mg/kg/gün, Ibuprofen 20 mg/kg/gün, asetil salisilik asit 100 mg/kg/gün) en yararlı tedavidir. Prostaglandin sentez inhibitörleri ile uzun süreli tedavi yeterli büyümeyi sağlamaktadır (11). Erişkinlerde kullanılabilen anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri için çocuklarda yeterli bilgi yoktur ve yan etkileri fazladır (12). Gitelman sendromu magnezyum tuzları, özellikle MgCl<sub>2</sub> ile tedavi edilir ve prognozu çok iyidir (13). Bartter sendromu olgumuzda iyon tedavisine eklenen ibuprofen, Gitelman sendromu olgumuzda yalnız iyon tedavisi ile düzelme sağlanmıştır.

Ağır iyon dengesizliği özellikle hipokalemi gözlenen olgularda renal kayıplar düşünülmeli ve Bartter benzeri sendromlar araştırılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Rodriguez-Sonano J. Bartter and related Syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.
- Batter IX', Pronove P, Hull JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Ain J Med* 1962;33:811-28.
- McCredie DA, Rolenberg W, Williams AI. Hypocalcaemia in potassium-losing nephropathy: a variant of Banter's syndrome. *Aust Paediatr* 1974;10:286-95.
- Madrigal J, Sabono P, Mora P, Rincon J, Quay-Woodford L. Bartter syndrome in Costa Rica: a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol* 1997;11:296-301.
- Konrad M, Koekerling A, Leonhardt A, Karolyi L, Seyberth HW. Pre and postnatal diagnosis of hyperprostaglandin F syndrome following molecular diagnosis from amniocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:90A.
- Gitelman DL, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and Hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-33.
- Bettinelli A, Bianchetti MC, Girardin F, Caviglioli A, Ceceoni M, Appiani AC, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992;120:38-43.
- Mersin SS, Ramelth GP, Laux-Eid R, Bianchielli MG. Urinary chloride excretion distinguishes between renal and extrarenal metabolic alkalosis. *Eur J Pediatr* 1995;154(12):979-82.
- Deschamps G, Burguet A, Gtiyot C, Iluberi I, Garabedian M, Dechaux M, et al. Antenatal form of Banter's syndrome. *Ann Pediatr (Paris)* 1993;4(2):95-101.
- Procsmans W. Bartter syndrome and its neonatal variant. *1997 Eur J Pediatr*: 156:669-79.
- Seidel C, Reinalter S, Seyberth HW, Seharer K. Pre-pubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9(6):723-8.
- Jest P, Pedersen KE, Klitgaard NA, Thomsen N, Kjaer K, Simonsen E. Angiotensin-converting enzyme inhibition as a therapeutic principle in Banter's syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(4): 303-5.
- Bettinelli A, Metta MG, Perini A, Basilico E, Santeramo C. Long-term evolution of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;7:67-8.