

Tuz Kaybı Bulguları Olan Bir Bebeğe Pseudohipoaldosteronizm: Sitomegalovirus Enfeksiyonuna Sekonder mi?

PSEUDOHYPALDOSTERONISM IN AN INFANT WITH SALT WASTING SYMPTOMS: IS IT SECONDARY TO CITOMEGALOVIRUS INFECTION?

Dr.Hasan TEZER*, Dr.Zeynep ŞIKLAR**, Dr.Yıldız DALLAR**, Dr.Gülten TANYER***, Dr.Ülkü TIRAŞ****

* Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

** Doç.Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

*** Prof.Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

**** Uz.Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Özet

Pseudohipoaldosteronizm süt çocukluğu döneminde renal tuz kaybı, hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz, yüksek renin ve aldosteron düzeyleri ile karakterize; renal tubullerin aldosterona cevapsızlığı ile gelişen bir bozukluktur. Böbrekte sodyum kanal subunitlerinde ya da mineralokortikoid reseptörlerindeki mutasyon sonucu primer veya böbreği tutan çeşitli bozukluklar sonucu sekonder olarak oluşabilir.

Yenidoğan döneminde CMV enfeksiyonu saptanmış olan 2.5 aylık erkek bebek, ishal ve kusma yakınmaları ile kliniğimize getirildi. Hiponatremik dehidratasyonu ve asidozu saptandı. Uygun hidrasyon tedavisi sonrası izleminde serum aldosteron ve renin düzeylerine rağmen hiponatremi ve hiperpotasemisi devam etti. Sağ böbrekte hipoplazi, CMV IgM pozitifliği saptandı. Mineralokortikoidlere yanıtız olan olgu oral tuz tedavisine klinik ve biyokimyasal olarak çok iyi yanıt verdi ve pseudohipoaldosteronizm tanısı konuldu.

Pseudohipoaldosteronizm olgumuzda primer olabileceği gibi CMV enfeksiyonuna sekonder olarak gelişmiş olabilir.

Anhtar Kelimeler: Pseudohipoaldosteronizm, Sitomegalovirus enfeksiyonu, Tuz kaybı

T Klin Pediatri 2002, 11:37-40

Summary

Pseudohypoaldosteronism is a disorder caused by the response defect of renal tubuli to aldosterone. It is characterised by renal sodium loss, hyponatremia, metabolic acidosis and high levels of serum renin and aldosterone in infancy. It is caused by the mutations in Na⁺ channel subunits or mineralocorticoid receptors in kidney or it can occur secondarily to various renal diseases.

Two and half months old male baby whom CMV infection was diagnosed in the neonatal period was brought to our clinic with the complaints of diarrhea and vomiting. Hyponatremic dehydration and acidosis were found. After appropriate hydration management, despite high serum levels of aldosterone and renin, hyponatremia and hyperpotasemia continued. Right renal hypoplasia and CMV IgM antibody positivity were found. The patient who was responseless to the mineralocorticoids responded very well to oral salt treatment and thus pseudohypoaldosteronism was diagnosed.

In our patient pseudohypoaldosteronism can be primary but also might have occurred secondary to CMV infection.

Key Words: Pseudohypoaldosteronism, Cytomegalo virus infection, Salt wasting

T Klin J Pediatr 2002, 11:37-40

Çocukluk çağında tuz kaybına yol açan sebepler arasında izole mineralokortikoid eksikliği, adrenal yetmezlik, konjenital adrenal hiperplazi gibi adrenal beze ait bozukluklar; adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliğine yol açan hipotalamo-hipofizer yetmezlikler, renal patolojiler ve mineralokortikoidlere direnç (psödohipoaldosteronizm) gibi durumlar bulunmaktadır (1-4). Psödohipoaldosteronizm renal tubullerin aldosterona cevapsızlığı ile gelişen bir bozukluktur (5-7). Erken süt çocukluğu döneminde renal tuz kaybı sonucu klinik

olarak dehidratasyon, kusma, diyare, kilo kaybı ile; biyokimyasal olarak hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz, yüksek renin ve aldosteron düzeyleri ile karakterizedir (5,7).

Psödohipoaldosteronizm primer ya da sekonder olabilir. Primer olarak böbrekte amilorid-duyarlı Na⁺ kanal subunitlerinde ya da mineralokortikoid reseptörlerindeki mutasyon sonucu gelişmektedir. Sekonder psödohipoaldosteronizm ise üriner sistem malformasyonları ile birlikte olan

enfeksiyonlar, renal ven trombozu, akut piyelonefrit, obstrüktif üropati, renal meduller nekroz gibi böbrek ile ilgili patolojiler sonucu nadir olarak oluşabilir (8,9).

Bu yazıda sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu sonrası saptanan ve bu enfeksiyona sekonder gelişebileceği düşünülen, pseudohipoaldosteronizmli bir olgu sunulmuştur.

Vaka

İshal ve kusma yakınmaları ile getirilen ikibuçuk aylık erkek vaka tetkik ve tedavi amacıyla kliniğe yatırıldı. Özgeçmişinde miyadında 3000 g ağırlığında doğan bebeğin üç haftalık iken kusma ve ishal yakınmalarının başladığı, bu nedenle bir kez hastaneye yatırılarak tedavi edildiği, geçici hiperamonemi ve CMV Ig M pozitifliğinin saptandığı; soygeçmişinde ailede önemli bir hastalığın bulunmadığı ve ailenin tek çocuğu olduğu öğrenildi.

Fizik incelemesinde boy 52 cm (<%3), vücut ağırlığı 3400 g (%3-10), baş çevresi 36 cm (%3-10), genel durumu kötü, hipoaktif, turgoru bozuk idi. Kalp tepe atımı 140/dakika, kan basıncı 80/40 mmHg, karaciğer 3 cm, dalak 3 cm palpabl idi. Laboratuvar incelemesinde: hemoglobin 8.5 g/dl, beyazküre 12600/mm³, trombosit 245000/mm³, periferik yaymasında eritrositler normokrom normositer, sedimentasyon hızı 10 mm/saat; biyokimya testlerinde kan şekeri 117 mg/dl, Na 121 mEq/l, K 7.6 mEq/l, Cl 93 mEq/l, ALT 41 IU/l, AST 59 IU/l, üre 33 mg/dl, kreatinin 0.3 mg/dl, kalsiyum 10 mg/dl, pH 7.2, HCO₃ 11.9 mmol/l; tam idrar tetkikinde idrar dansitesi 1020, pH 5, mikroskopik incelemesi normal idi. Tiroid fonksiyon testleri, ACTH, 17 OH progesteron ve kortizol düzeyi normal, serum aldosteron 2721 pg/ml (normali: 200-1600 pg/ml), renin 500 pg/ml (normali: 60-140 pg/ml), 24 saatlik idrar Na'u 111 mmol/gün (normali: <20 mmol/gün), anti CMV Ig G >250 i (index= serum floresan sinyal bölgesi, normali: <0.7 i), anti CMV Ig M 5393 aU/ml (normali <4 aU/ml) idi. Renal ultrasonografide (USG) sağ böbrekte hipoplazi, üst batın magnetik rezonans görüntüleme hipoplastik sağ böbrek saptandı. Ter testi 16 mEq/l (Normal) olarak değerlendirildi.

Uygun rehidrasyon tedavisi ile dehidratasyonu düzelen vakada, Na düşüklüğü ve K yüksekliği devam etti. Öncelikle mineralokortikoid eksikliği düşünülen hastaya fludrokortizon uygulamasına yanıt alınmadı. Serum renin ve aldosteron düzeylerinin yüksek gelmesi üzerine olgunun pseudohipoaldosteronizm ile uyumlu olduğu düşünüldü ve oral tuz tedavisi (1g/gün) başlandı. Tuz tedavisinin uygulanmasından kısa bir süre sonra hastada klinik ve biyokimyasal düzelme sağlandı:

	Na+	K+	pH	HCO ₃	Aldosteron
Tedavi öncesi	121 mEq/l	7.6 mEq/l	7.20	11.9 mmol/l	2721 pg/ml
Tedavi sonrası	144 mEq/l	4.4 mEq/l	7.37	19 mmol/l	1200 pg/ml

Ayaktan takip edilen hastanın fizik gelişim hızı arttı. Oral tuz desteğine devam edilen olgunun sekiz aylık iken yapılan incelemesinde boy ve vücut ağırlığının 25. persantile ulaştığı, biyokimyasal parametrelerinde bozukluk olmadığı gözlemlendi.

Tartışma

Çocukluk çağında tuz kaybı ile giden durumların başında mineralokortikoid eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi, renal bozukluklar ve mineralokortikoidlere direnç gibi durumlar yer almaktadır (1-4).

Pseudohipoaldosteronizm renal tuz kaybı ve buna bağlı olarak hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz gelişimi ile bulgu veren bir durumdur. Primer ya da sekonder olsun sonuçta mineralokortikoidlere cevapsızlık oluşur. Son yıllarda giderek artan sıklıkta tanı almaya başlamıştır. Tanı yaşı süt çocukluğu dönemine yoğunlaşmaktadır (4,9). Pseudohipoaldosteronizm sonucu fetal hidramnios gelişimi mümkündür (10).

Hasta kliniğimize başvurduğunda dehidratasyon bulguları, hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz varlığı ile mineralokortikoid eksikliği düşünülmüş ancak hidrasyon defisit tedavisi ve mineralokortikoid uygulanmasına karşın tuz kaybı tablosu sürmüştür. Hastamızda tuz kaybı yapan sebepler gözden geçirildiğinde ACTH, 17OH progesteron ve kortizol değerlerinin normal olması ile konjenital adrenal hiperplazi ve en sık nedeni olan

21 hidroksilaz enzim eksikliğinden uzaklaşıldı. Pseudohipoaldosteronizmde olduğu gibi izole aldosteron eksikliğinde kortizol ve ACTH değerleri normaldir. Ancak izole aldosteron eksikliğinde beklendiği üzere serum aldosteron değeri düşüktür (1).

Psödohipoaldosteronizm tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılmaktadır. Her ikisinde de hiponatremi, hiperpotasemi, metabolik asidoz bulunmakta, tip 1 psödohipoaldosteronizmde renin-aldosteron yüksekliği ve hipotansiyon varken, tip 2'de düşük renin-aldosteron düzeyleri ve hipertansiyon bulunmaktadır. Tip 2 psödohipoaldosteronizmde tubuler NaCl reabsorbsiyonunun artışı söz konusu olup Gordon's sendromu ya da klorid şant sendromu olarak ta adlandırılmaktadır (9,12). Olgumuz klinik ve biyokimyasal olarak pseudohipoaldosteronizm tip 1 ile uyumludur.

Tip 1 psödohipoaldosteronizm sadece böbreği tutabildiği gibi (renal tip 1 psödohipoaldosteronizm), ek olarak ter bezleri, tükürük bezleri ve kolonu da tutabilir (multipl tip 1 psödohipoaldosteronizm) (9). Olgumuzda ter testinin normal olması ter bezi tutulumunu ekarte ettirmiş ve tanıyı renal tip 1 psödohipoaldosteronizme yöneltmiştir.

Sitomegalovirus enfeksiyonu konjenital ya da edinsel enfeksiyon şeklinde olabilir. Genel olarak bakıldığında bazı bebeklerde huzursuzluk ve gelişme geriliği dışında bulgu yoktur. Bazılarında ise hepatosplenomegali sarılık, purpura, mikrosefali ve serebral kalsifikasyonlar ile klinik bulgu gelişir. Bunların dışında koriyoretinite bağlı körlük, işitme kaybı, spastisite ve hipotoni gözlenebilir (13). CMV enfeksiyonu çok nadiren renal hastalık yapabilir. Özellikle konjenital enfeksiyonda tubuler tutulum gözlenir. Asemptomatik olabileceği gibi renal yetmezliğe kadar gidebilen ağır bir tablo ile karşımıza çıkabilir (14).

Hastamızda CMV enfeksiyonu öyküsünün olması, klinik olarak gelişme geriliği, hepatosplenomegalinin varlığı, laboratuvar olarak CMV Ig M pozitifliği, renal USG ve magnetik rezonans görüntülemesinde sağ böbrek hipoplazisinin saptanması tablonun CMV enfeksiyonuna sekonder olabileceğini düşündürmüştür.

Ancak tubulus epitelindeki amilorid-duyarlı Na kanal subünitlerinde ya da mineralokortikoid reseptörlerindeki mutasyon sonucu oluşan primer pseudohipoaldosteronizm ekarte edilememiştir.

Psödohipoaldosteronizm tip 1'in tedavisinde tuz desteğinin yapılması esastır. Son yıllarda bazı olgularda 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenazı inhibe eden karenoksolon da kullanılmaktadır (15).

Olgumuz sekiz aylık iken yapılan son kontrolunda halen oral tuz desteğine gereksinim duymaktadır. Takiplerde tuz ihtiyacının kalmaması patolojinin geçici olduğuna işaret ettiğinden CMV enfeksiyonuna sekonder pseudohipoaldosteronizmi düşündürmektedir. Renal biyopsi yapılamayan olgumuzda moleküler düzeyde çalışmaların yapılması bir olasılıktır ve etyolojinin belirlenmesini sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Migeon CJ, Lanes RL. Adrenal cortex. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. 3rd ed. New York, Marcel Dekker 1996; 321-45.
2. Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. Steroids 1995; 60 (1): 173-9.
3. Zennaro MC. Mineralocorticoid resistance. Steroids 1996; 61 (4): 189-92.
4. Zennaro MC. Mineralocorticoid resistance. Tropical Endocrinol 1999; 12: 2-5.
5. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosler A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC, Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. Nat Genet 1996; 12 (3): 248-53.
6. Tobias JD, Brock JW 3rd, Lynch A. Pseudohypoaldosteronism following operative correction of unilateral obstructive nephropathy. Clin Pediatr 1995; 34 (6): 327-30.
7. Chung E, Hanukoglu A, Rees M, Thompson R, Dillon M, Hanukoglu I, Bistrizter T, Kuhnle U, Seckl J, Gardiner RM. Exclusion of the locus for autosomal recessive pseudohypoaldosteronism type 1 from the mineralocorticoid receptor gene region on human chromosome 4q by linkage analysis. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80 (11): 341-5.
8. Melzi ML, Guez S, Sersale G. Acute pyelonephritis as a cause of hyponatremia, hyperkalemia in young infants with urinary tract malformations. Pediatr Infect Dis 1995; 14: 56-9.
9. Rodriguez-Soriano J. Tubular disorders of electrolyte regulation. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999: 545-63.

10. Buzi F, Bezante, Brunori A, Notarangelo LD, Ugazio AG. Pseudohypoaldosteronism: report of a case presenting as failure to thrive. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8 (1): 61-5.
11. Greenberg D, Abramson O, Phillip M. Fetal pseudohypoaldosteronism: another cause of hydramnios. *Acta Paediatr* 1995; 84 (5): 582-4.
12. Gordon RD, Geddes RA, Pawsey GK. Hypertension and severe hyperkalemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Aus Ann Med* 1970; 4: 287-94.
13. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000: 981-3.
14. Walters S, Levin M. Infectious disease and the kidney. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology* 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins 1999: 1079-101.
15. Hanukoglu A, Joy O, Steinitz M, Rosler A, Hanukoglu I. Pseudohypoaldosteronism due to renal and multisystem resistance to mineralocorticoids respond differently to carbenoxolone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;60(1-2):105-12.

Geliş Tarihi: 25.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Zeynep ŞIKLAR
Orman Fidanlık Lojmanları 23/4
06560, Söğütözü, ANKARA
zeynepsklr@hotmail.com.