

# Atipik klinik prezantasyon gösteren bir Bartter sendromu olgusu

## A case of Bartter syndrome presenting with atypical clinical manifestations

Buket KIN TEKÇE<sup>1</sup>, Hikmet TEKÇE<sup>2</sup>, Yaşar DAğISTAN<sup>3</sup>, Hlyya BAHADIR ÇOLAK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bolu

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bolu

<sup>4</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir

### ÖZET

Bartter sendromu Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki taşıyıcı proteinlerin etkisini ortadan kaldıran mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Oluşan klinik bulgular kompleksi, esas olarak tübüler sodyum ve klorür kaybının neden olduğu; ağır hipokalemi, metabolik alkaloz ve düşük-normal kan basıncı ile kendini göstermektedir. Son derece ender görülen bu kalıtsal bozukluğa ait klinik bulguların genellikle perinatal ve çocukluk dönemlerinde ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra hastaların atipik yaşlarda da hekimin karşısına gelebileceği ve klinik beklentinin tesinde her zaman normo/hipotansif olmayabileceği de akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Bartter sendromu, hipokalemi, metabolik alkaloz

### ABSTRACT

Bartter syndrome is a consequence of the mutations in thick ascending loop of the Henle which cause deterioration in the effects of carrier proteins. Clinical spectrum complex includes severe hypokalemia, metabolic alkalosis and low-normal blood pressure which mainly caused by tubular Na and Cl loss. This a very rare condition usually accepted to occur in perinatal or pediatric age. It should be kept in mind that they may present in other age groups and contrary to clinical expectation, patients may not be normo/hypotensive.

**Key words:** Bartter syndrome, hypokalemia, metabolic alkalosis

**Alındığı tarih:** 06.04.2015

**Kabul tarihi:** 12.04.2015

**Yazışma adresi:** Yard. Doç. Dr. Buket Kın Tekçe, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu  
**e-mail:** btekce@yahoo.com

### GİRİş

Bartter sendromu, Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki taşıyıcı proteinlerin etkisini ortadan kaldıran mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır (NKCC2, ROMK, CIC, Barttin, Ca duyarlılaştırıcı reseptör) <sup>(1)</sup>. Ortaya çıkan ve genellikle klinik olarak tiplendirilemeyen bu mutasyonlar, çıkan kalın kola ait fonksiyonlarda ağır fonksiyon bozuklukları oluşturmaktadır <sup>(2)</sup>. Temel olarak bakıldığında bu segment, idrarın esas olarak dile edildiği kısımdır. Ayrıca tübüler sodyum, klorür ve potasyum (NKCC2) geri emiliminin yanı sıra oluşmuş bulunan lümen

pozitif etkinliğin sonucunda kalsiyum ve magnezyum gibi pozitif yüklü iyonların transportu da bu bölgede gerçekleşmektedir.

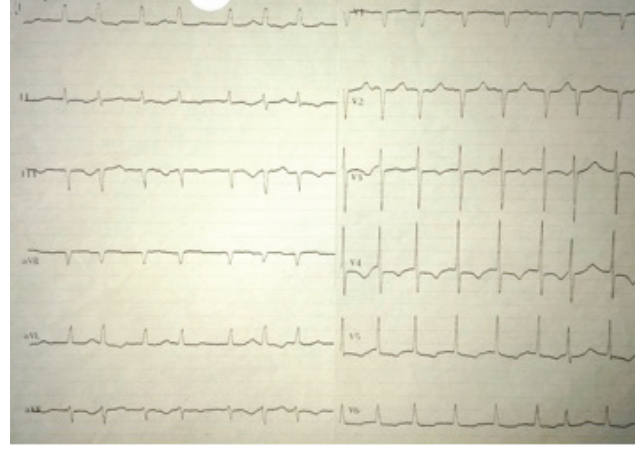
Son derece ender görülen bu kalıtsal bozukluğa ait klinik bulgular perinatal ve çocukluk dönemlerinde ortaya çıkmaktadırlar. Oluşan klinik bulgular kompleksi, esas olarak tübüler sodyum ve klorür kaybının neden olduğu; ağır hipokalemi, metabolik alkaloz ve düşük-normal kan basıncı ile kendini göstermektedir <sup>(3)</sup>. Bartter’li olguları, diğer bir kalıtsal tübüler fonksiyon bozukluğu olan Gitelman sendromlu olgulardan ayırt ettirici önemli bir özellik; hipokalsiüri ve hipomagnezeminin bulunmayışıdır <sup>(4)</sup>. Bu olgu sunu-

munda, hem ortaya çıkış yaşı hem de klinik bulguları itibarıyla, daha önce tanımlanmış bulunan olgulardan belirgin farklılıklar içeren bir atipik Bartter sendrom'lu olguyu sunmayı planladık.

## OLGU

Yetmiş bir yaşındaki bir erkek hasta, hâlsizlik, güçsüzlük, göğsünde sıkışma hissi, el ve bacaklarda kasılma yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon ile birlikte koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Kullandığı farmakoterapötik ajanlar arasında kandesartan 16 mg/gün, asetilsalisilat 100 mg/gün ve metoprolol 50 mg/gün tespit edildi. Soygeçmişinde belirgin bir anormal özellik saptanmadı. Fizik bakıda; arteriyel tansiyon: 130/75 mmHg (medikasyon altında), ateş: 36,2 C° (aksiller), nabız: 112 atım/dk. (ritmik aritmik), solunum sayısı: 24/dk. olarak saptandı. Nörolojik incelemede; bilateral babinski lakayt, alt ve üst ekstremitelerde 2/5 oranında motor kuvvet kaybı gözlemlendi. Olguda Chvostek ve Trousseau belirtileri olumlu olarak saptandı. Diğer sistem muayenelerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Elektrokardiyografide; atrial fibrilasyonun yanı sıra V2-6 göğüs derivasyonlarda ST segment çökmeleri ve T dalgalarında negatifleşme saptandı (Resim 1). Yapılan tetkiklerinde, üre: 36 mg/dl, kreatinin: 1.08 mg/dl, serum sodyum: 140 mmol/L (135-145 mmol/L), serum klorür: 83 mmol/L (98-110 mmol/L), serum potasyum: 2,3 mmol/L (3,5-5,5 mmol/L), serum kalsiyum: 4,4 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl), serum magnezyum: 2,3 mg/dl (1,6-2,4 mg/dl), serum albümin: 3,9 g/dl (3,2-4,6 g/dl), kreatin kinaz: 911 U/L (0-190 U/L), CK-MB: 49,2 U/L (0-24 U/L), kardiyak troponin I: 0,614 ng/ml (0-1 ng/ml) saptandı.

Hastanın yatış sonrasındaki anamnezinden daha önceden de yineleyici bilateral nefrolithiazis nedeniyle takibinin olduğu, güçsüzlük, yürüyememe ve kasılma yakınmalarının benzer şekilde defalarca kez yinelediği öğrenildi. Alınan arteriyel kan gazı numunesinde; hipokloremik tipte metabolik alkaloz tablosu görüldü (pH:7,59, PaCO<sub>2</sub>: 49 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 92 mm Hg, bikarbonat: 38 mmol/L). Ölçülen idrar pH:



Resim 1. Olgunun başvuru sırasındaki elektrokardiyografisi.

[Eşzamanlı olarak bakılan serumun biyokimyasal analizinde; üre: 36 mg/dl, kreatinin: 1.08 mg/dl, sodyum: 140 mmol/L (135-145 mmol/L), klorür: 83 mmol/L (98-110 mmol/L), potasyum: 2.3 mmol/L (3.5-5.5 mmol/L), kalsiyum: 4.4 mg/dl (8.8 -10.2 mg/dl), magnezyum: 2.3 mg/dl (1.6-2.4 mg/dl) olarak saptandı.]

5,0, dansite: 1009 olarak kaydedildi. Olgunun diüretik kullanımı olmaksızın 24 saatlik idrarda sodyum: 168 mEq/gün (40-220 mEq/gün), potasyum: 121 mEq/gün (25-125 mEq/gün), klor: 128 mEq/gün (95-195 mEq/gün) kalsiyum: 635 mg/gün (100-300 mg/gün), magnezyum: 21 mEq/gün (6-10 mEq/gün) olarak saptandı. Tiroid fonksiyon testleri, plazma renin, aldosteron, C3, C4, kriyoglobulin ve immunglobulin değerleri normal sınırlarda, anti-DNA, RF, ANA, SSA, SSB ise negatifti. Üriner ultrasonda böbreklere boyut ve parankim kalınlıklarına ait anormal bir sonografik görünüm tespit edilmedi. Her iki böbrek alt polünde 39x38 mm ve 27x31 mm olmak üzere toplam iki adet basit kortikal kist tespit edildi. Kaliksiyel yapılarda herhangi bir deformasyon veya taş görünümü saptanmadı. Nörolojik bulgularının ayırıcı tanısı için yapılan beyin tomografisinde anormal bir bulguya rastlanılmadı.

Olguya, saptanmış bulunan yineleyici nefrolithiazis, kas gücü kaybı ve kasılma öyküsü, ciddi hipokalemi, hipokalsemi, normomagnezemi, hiperkalsiüri ve klorüre dirençli hipokloremik tipte metabolik alkaloz bulguları ile Bartter sendromu tanısı konuldu. Ciddi hipokalemi ve metabolik alkalozuna yönelik, potasyum infüzyonu (120 meq/gün) ve spiranolakton (optimum dozu titre edilerek, 100 mg/gün) tedavileri uygulandı. Tedavinin 48. saatinde kan gazı ve meta-

bolik elektrolit anormallikleri düzelmeye başladı. Hipertansif tedavisine oral kandesartan 16 mg/gün ile devam edildi. Hemodinamisi stabil seyreden, gerek semptomatik klinik bulguları, gerek laboratuvar parametreleri tamamen düzelen olgu, on iki günlük yatışının sonrasında taburcu edildi. Taburculuk sonrası altı aylık takibi boyunca iki poliklinik viziti yapıldı. Bunlarda da klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmiş olarak devam ettiği kaydedildi.

## TARTIŞMA

Bartter ve Gitelman sendromları, hipokalemi ve metabolik alkalozun bir arada olduğu, ancak primer hiperaldosteronizmin tersine hipertansiyonun olmadığı ender kalıtsal bozukluklardır (5,6). Bu bozuklukların patogenezi, loop ve tiyazid diüretikleriyle görülen tabloyla aynıdır, çünkü burada sırasıyla Henle kulpundaki (loop diüretiği) ve distal tübüldeki (tiyazid diüretiği) NaCl geri emiliminde bir azalma vardır (7).

Bartter sendromundaki genetik kusurların, Henle'nin çıkan kalın kolundaki taşıyıcıları etkilediği ortaya konulmuştur (2). Bu segmentteki aktif sodyum kloridin taşınma sürecinde, luminal membranda yer alan ve sodyum kloridin tübül hücre içerisine girişine neden olan (loop diüretiğine duyarlı)  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$  ko-transportunun sürmesi için, reabsorbe edilen potasyumun lümen içine geri sızmasına izin veren potasyum kanalları (luminal membranda yer alırlar) aracılık ederler (8). Bazolateral membrandaki klorid kanalları ise hücreye girmiş olan kloridin çıkmasına ve sistemik dolaşıma geri döndürülmesine olanak sağlarlar. Bu taşıyıcıların herhangi birinde oluşan genetik kusurlar, Bartter sendromuna neden olurlar (9,10).

Gitelman sendromundaki genetik kusur ise, distal tübülüsteki tiyazide duyarlı Na-Cl ko-transporteri kodlayan gende ortaya çıkan bir mutasyondur (11). Bu taşıyıcıda oluşan bir kusur, hem magnezyum kaybından hem de sıklıkla ortaya çıkan kalsiyum ekskresyonundaki azalmadan (Bartter sendromunda görülen hiperkalsiürinin tersine) sorumlu olabilir (11,12). Gitelman sendromu da sıklıkla kalıtsaldır ve hem otozomal dominant hem de otozomal resesif formları

tanımlanmıştır (13).

Bartter sendromu genellikle çocukluk yaşında (6 yaş öncesinde) ortaya çıkarken, Gitelman sendromunun erişkin yaşta ortaya çıktığı bilinmektedir. Sodyum kaybına olan eğilim, hiperreninemiye, hiperaldosteronizme ve hipokalemik alkalozu yol açar (5). Vazodilatör prostaglandinlerin (prostaglandin E ve prostasiklin) sekresyonunun artması, kan basıncının neden bu olgularda normal kaldığını açıklayabilir (14). Diğer sık gözlenen bulgular; büyüme ve mental gelişimdeki retardasyon, poliüri, polidipsi, idrar konsantrasyon yeteneğinin azalması, hiperkalsiüri ve plazma magnezyum konsantrasyonunun normal ya da hafif azalmış olmasıdır (13). Bu idrar bulguları, çıkan kalın kolun medullar parçasındaki kusurla uyumludur. Bu kısım, idrarın konsantre edilmesi için gerekli olan karşı-akım eğiminin (counter-current gradient) oluşmasında anahtar bir rol üstlenir ve bu kısımda potasyum kanallarından potasyum sızıntısının oluşturduğu lümen pozitif elektrokimyasal gradiyentin bozulması kalsiyum ve magnezyumun pasif reabsorbsiyon sürecini bozar.

Gitelman sendromu, Bartter sendromuna göre daha benign bir durum olarak kabul edilmektedir. Tanı genellikle çocukluk sonunda ya da hatta yetişkin çağda rastlantı sonucu konulur (6,13). Etkilenen hastalarda tetani oluşabilir veya bu hastalarda hipokalemi, metabolik alkaloz ve hipomagnezeminin varlığında hastalıktan şüphelenilmesi gerekir. Diğer tipik bulgular ise hiperreninemi, hiperaldosteronizm, hipokalsiüridir. Ayırıcı tanıda diğer bir önemli nokta olan idrarın konsantrasyon yeteneğinin korunması da medullar kalın koldaki normal fonksiyonları yansıtmaktadır.

Bartter ya da Gitelman sendromunun tanısı temel olarak bir dışlama tanısıdır. Gizli diüretik kullanımı veya kusmayla ortaya çıkan tablolar da bu sendromları taklit edebilir. Ancak, kusmada idrar klorür konsantrasyonunun düşük olması beklenmektedir. Tablo 1'de Bartter ve Gitelman sendromları arasındaki farklılıklar sunulmuştur.

Olgumuza bakılacak olduğunda klasik Bartter sendromuna ait bulguların çoğunlukta olduğu fark edilebilir. Şiddetli hipokalemi, klorüre dirençli meta-

**Tablo 1. Klasik Bartter Sendromu ile Gitelman Sendromu arasındaki klinik farklılıklar.**

Bulgular	Klasik Bartter Sendromu	Gitelman Sendromu
Başlangıç yaşı	Bebeklik/çocukluk çağı	Erişkin yaş
Poliüri-polidipsi	Sık	Nadir
Dehidratasyon	Sıklıkla var	Yok
Tetani	Nadir	Sık
Büyüme geriliği	Var	Yok
Hiperkalsemi	Yok	Var
İdrarda kalsiyum	Yüksek	Düşük
Nefrokalsinozis	Nadir (neonatal tipinde sık)	Yok
Serum magnezyum	Normal	Düşük

bolik alkaloz, hiperkalsiüri, serum magnezyum düzeyinin ve idrar magnezyum atılımının normal olması hastalığın klinik olarak çok rahat tanısının konulabilmesine olanak tanımaktadır. Bunun yanı sıra olgumuz birçok yönü ile literatürde bildirilen Bartter sendromlu olgulardan farklılık arz etmektedir. Birincisi, Bartter sendromu genel olarak çocukluk yaş grubunun hastalığı olarak bilinmesine karşın bizim olgumuza ilginç bir şekilde ileri yaşa kadar tanı konulamamıştır. İkincisi, Bartter sendromunun normo/hipotansif seyirli bir klinik sendrom olduğu bilinmesine karşın, olgumuz hipertansif karakterlidir. Bu durum hastalığa uzunca bir dönem tanı konulamayıp yaşlanma ve konvansiyonel risk faktörleri ile ilişkili ilerleyici aterosklerozun bir yansıması olabilir. Hastanın koroner arter hastalığının mevcudiyeti de bu hipotezi desteklemektedir. Üçüncüsü, literatürde bilinen hastalığın aksine olgumuzdaki hipokalsemik belirtilerin şiddeti dikkat çekicidir. Çünkü, hipokalsemiye bağlı tetaniler ve diğer belirtiler Bartter sendromunda nadiren ortaya çıkabilse de esasen Gitelman sendromunun klinik kompleksinde daha sık ortaya çıkar. Dördüncüsü, idrar dansitesi düşük olarak tespit edilmiş bulursa da poliüri-polidipsi gibi idrar konsantrasyon defektini yansıtan klinik semptomlar olgumuzda bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, hipokalemi ile birlikte klorüre dirençli metabolik alkalozu olan hastalarda Bartter sendromunun ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Olgumuzda da ortaya konulduğu gibi, hastaların atipik yaşlarda da hekimin karşısına gelebileceği ve klinik beklentinin ötesinde her zaman normo/hipotansif olmayabileceği de akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC, Diller E. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis - A new syndrome (Reprinted from Am J Med, vol 33, pg 811-828, 1962). *J Am Soc Nephrol* 1998;9(3):516-28.
2. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Lifton RP. Bartter's syndrome is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter. *Hypertension* 1996;28(3):30-30.
3. Simon DB, Lifton RP. Ion transporter mutations in Gitelman's and Bartter's syndromes. *Curr Opin Nephrol Hy* 1998;7(1):43-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00041552-199801000-00008>
4. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Transactions of the Association of American Physicians* 1966;79:221-35.
5. Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney International* 1985;28(1):85-93. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1985.123>
6. Monnens L, Bindels R, Grunfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association. European Renal Association* 1998;13(7):1617-9. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.7.1617>
7. Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB, Syndrome YGB. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney International* 2001;59(2):710-7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059002710.x>
8. Gamba G, Harrington JT, Madias NE, Herrera-Acosta J, Kumar S, Correa-Rotter R, et al. Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms - Discussion. *Kidney International* 1999;56(4):1606-22. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00712.x>
9. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996;13(2):183-8. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0696-183>
10. Simon DB, Karet FE, RodriguezSoriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996;14(2):152-6. <http://dx.doi.org/10.1038/ng1096-152>
11. Simon DB, NelsonWilliams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12(1):24-30. <http://dx.doi.org/10.1038/ng0196-24>
12. Simon DB, Lifton RP. Mutations in Na(K)Cl transporters in Gitelman's and Bartter's syndromes. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10(4):450-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-0674\(98\)80057-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-0674(98)80057-4)
13. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Ceconi M, Appiani AC, et al. Use of Calcium Excretion Values to Distinguish 2 Forms of Primary Renal Tubular Hypokalemic Alkalosis - Bartter and Gitelman Syndromes. *Journal of Pediatrics* 1992;120(1):38-43. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80594-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80594-3)
14. Vinci JM, Gill JR, Bowden RE, Pisano JJ, Izzo JL, Radfar N, et al. Kallikrein-Kinin System in Bartter Syndrome and Its Response to Prostaglandin Synthetase Inhibition. *J Clin Invest* 1978;61(6):1671-82. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI109088>