

# Neonatal Tuz Kaybı Tablosunun Nadir Bir Nedeni: Primer Psödohipoaldosteronizm

Adil Umut Zübarioğlu<sup>1</sup>, Ali Bülbül<sup>1</sup>, Mesut Dursun<sup>1</sup>, Ebru Türkoğlu Ünal<sup>1</sup>, Hasan Sinan Uslu<sup>1</sup>

## ÖZET:

Neonatal tuz kaybı tablosunun nadir bir nedeni: Primer psödohipoaldosteronizm

Tuz kaybı tablosu, vücudun sodyum tutma özelliğini kaybederek böbreklerden ya da diğer ekzokrin bezlerden sodyum kaybetmesi sonucu görülen hiponatremi, hipernatriüri ve dehidratasyon tablosudur. Psödohipoaldosteronizm, aldosterona periferik direnç sonucu gelişen bir tuz kaybı durumudur. Periferik direnç; primer olarak mineralokortikoid reseptörü veya epitelyal sodyum kanalındaki mutasyon sonucu reseptör defekti nedeniyle olabileceği gibi, sekonder olarak enfeksiyon, üropati ve ilaçlara bağlı reseptör direnci olarak da gelişebilir. Genellikle yenidoğan döneminde hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz ile bulgu verip yapılan tetkiklerde belirgin olarak yükselmiş plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyelerinin saptanması ile tanı konur. Yenidoğan döneminde tuz kaybı tablosuna bağlı ağır dehidratasyon ile başvuran 11 günlük kız bebek, oldukça nadir rastlanan primer psödohipoaldosteronizm tanısı alması nedeniyle sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Yenidoğan, psödohipoaldosteronizm, tuz kaybı

## ABSTRACT:

A rare cause of neonatal salt wasting: primary pseudohypoaldosteronism

Salt wasting is a situation of hyponatremia, hypernatruria and dehydration because of body's inability to hold sodium and as a result of lose sodium from kidneys and other exocrine glands. Pseudohypoaldosteronism is a salt wasting condition because of peripheral resistance to aldosterone. Peripheral resistance can be seen primarily because of receptor defect from a mutation at mineralocorticoid receptor or epithelial sodium channel, and receptor resistance secondary to infection, uropathy and drugs. Generally in newborn period give findings as hyponatremia, hyperkalemia and metabolic acidosis and diagnose as significantly elevated plasma renin activity and aldosterone levels at investigations. Here in this case report; 11 days old girl applied with severe dehydration because of salt wasting presented because of primary pseudohypoaldosteronism which is a rare disorder.

**Key words:** Newborn, pseudohypoaldosteronism, salt wasting

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(1):80-4



Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Adil Umut Zübarioğlu,  
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-787-7533

E-posta / E-mail:  
uzubari@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
7 Ekim 2014 / October 7, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
3 Kasım 2014 / November 3, 2014

## GİRİŞ

Tuz kaybı tablosu, vücudun sodyum tutma özelliğini kaybederek böbreklerden ya da diğer ekzokrin bezlerden sodyum kaybetmesi sonucu görülen hiponatremi, hipernatriüri ve dehidratasyon tablosudur. Yenidoğan döneminde pek çok nedene bağlı olarak gelişebilen ve hayatı tehdit eden bu tablo, en sık kon-

jenital adrenal hiperplazide (KAH) gelişirken, daha az sıklıkta konjenital adrenal hipoplazi, konjenital hipopitüitarizm, Bartter sendromu, izole aldosteron eksikliği ve psödohipoaldosteronizmde de görülür.

Konjenital adrenal hiperplazili hastalar genellikle yenidoğan döneminde cinsiyet farklılaşma bozuklukları ya da tuz kaybı tablolarıyla hastaneye başvurmaktalardır (1). Tuz kaybı tablosunun daha nadir kar-

şılaşılan nedenleri de en az KAH kadar önemlidir. Bu durumlarda dehidratasyon, şok ve elektrolit dengesizliğinin klinik bulgularına primer hastalığa özgü özellikler eşlik eder.

Psödohipoaldesteronizm (PHA), aldosterona periferik direnç sonucu gelişen bir tuz kaybı tablosudur. Periferik direnç; primer olarak mineralokortikoid reseptörü veya epitelyal sodyum kanalındaki mutasyon sonucu reseptör defekti nedeniyle olabileceği gibi, sekonder olarak enfeksiyon, üropati ve ilaçlara bağlı reseptör direnci olarak da gelişebilir (2). Genellikle yenidoğan döneminde hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz ile bulgu verip yapılan tetkiklerde belirgin olarak yükselmiş plazma renin aktivitesi ve aldosteron seviyelerinin saptanması ile tanı konur (3).

Bu olgu sunumunda yenidoğan döneminde tuz kaybı tablosuna bağlı ağır dehidratasyon ile başvuran 11 günlük kız bebek, oldukça nadir rastlanan primer psödohipoaldesteronizm tanısı alması nedeniyle hastalığın klinik özelliklerini irdelemek amacıyla sunuldu.

## OLGU SUNUMU

Aralarında birinci derece kuzen akrabalığı olan ebeveynlerden, 27 yaşındaki annenin sorunsuz geçen ikinci gebeliğinden, ikinci canlı doğum olarak mükerrer sezaryen yolla, özel merkezde, term olarak, 3480 gram (50-75 persantil), 50 cm (50 persantil) doğduğu öğrenilen 11 günlük kız bebek; emmeme, halsizlik ve uykuya meyilli olması şikayetleri ile doğduğu tıp merkezine götürülmüş, yapılan tetkiklerinde hiperpotasemi ve hiponatremisi saptanması üzerine KAH ön tanısıyla tarafımıza sevk edilmiştir.

Bebeğin muayenesinde genel durumu düşkün, cilt turgoru azalmış ve tüm vücutta yaygın deskuamasyon saptandı. Kalp atım hızı 136/dakika, solunum sayısı 40/dakika ve tansiyonu 86/59 mmHg (normal sınırlarda) saptandı. Bebeğin geliş ağırlığı 3020 gram (%13 tartı kaybı) olarak ölçüldü. Genital sistem muayenesinde genital bölgede ve meme areolasında pigmentasyon artışı yoktu, haricen normal idi. Diğer sistem muayeneleri doğal saptandı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde üre değeri 43.4 mg/dl ve kreatinin değeri 0.2 mg/dl, kan şekeri 76 mg/dl, Na:

126 meq/L (hiponatremi) ve K: 7.6 meq/L (hiperpotasemi) ve kan gazında metabolik asidoz (ph: 7.18, HCO<sub>3</sub>: 12 mEq/L, BE: -12) saptandı. Tam kan sayımı, C-reaktif protein ve idrar analizi değerleri normal sınırlardaydı. Spot idrarda bakılan Na değeri 181 mmol/L (normal sınırları: 40-115 mmol/L) olarak yüksek; K değeri 2.3 mmol/L (normal) idi. Hipovolemi ve hiponatremi esnasında olgunun kan örnekleri alındıktan sonra prednisolon (20 mg/m<sup>2</sup>/24 saat) ve sıvı desteği (200 cc/kg/gün) verildi. Hiperpotasemiyi düzeltmek için tedaviye intravenöz insülin-glikoz sıvısı ve bikarbonat başlandı. Oral olarak kalsiyum polistiren sulfonat (antipotasyum granül) 1 gr/kg dozunda tedaviye eklendi.

Bebeğin yapılan ileri tetkiklerinde 17-OH progesteron 3.36 ng/dl, ACTH 28.66 pg/ml, Kortizol 6.47 ng/dl ölçüldü ve bu değerler normal sınırlarda idi. Sürrenal tuz kaybı krizi tedavisinde verilen hidrokortizon (10-20 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve elektrolit tedavisine rağmen serum elektrolitlerinde ve idrar tuz kaybında düzelme görülmedi. Bunun üzerine bakılan Plazma Renin Aktivitesi (PRA) değeri 46.09 ng/ml/saat (N: 2-35) ve aldosteron düzeyi > 5000 (N: 50-1950) olarak saptandı. İdrarda sodyum atılımının fazla olması, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeylerinin yüksek olması, ek olarak kan basıncı değerlerinin normal olması nedeniyle olguda primer PHA düşünüldü. Sekonder PHA'yı dışlamak için yapılan üriner sistem ultrasonografisi normal bulundu. Hastanın aldığı steroid tedavisi kesilerek mamasına 1 gr/kg sofra tuzu katıldı ve antipotasyum granül tedavisine devam edildi. Hastanın tuz kaybına bağlı elektrolit dengesizliği ve klinik tablo beslenmeye tuz eklenmesi ile kontrol altına alındı. Alınan kontrol Na: 137 meq/l, K: 4.3 meq/l saptandı. Olgu yatışının 15. Gününde 3560 gram (gelişine göre +540 gr) olarak, oral tuz desteği ve antipotasyum tedavisi ile ayaktan Çocuk Endokrinoloji ve Yenidoğan poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde tuz kaybı sendromları farklı klinik tablolar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Beslenme bozukluğu, tartı alamama, kusma ve halsizlik gibi spesifik olmayan yakınmalarla başvuru olabile-

**Tablo 1: Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde görülen tuz kaybı sendromları (1).**

Primer adrenal yetmezlik	Sekonder adrenal yetmezlik	Renal Kayıplar	Diğer Hastalıklar
StAR* mutasyonları	Hipotalamik gelişim defektleri	Renal displazi	Transplasental hiponatremi (anneye oksitosin verilmesi)
Konjenital adrenal hipoplazi/aplazi	Konjenital hipopituitarizm	Obstrüktif üropatiler	Anneye diüretik ve laksatif verilmesi
Konjenital Adrenal Hiperplazi	Akiz hipopituitarizm (travma, kanama, tümör)	Akut piyelonefrit	Psödo-Bartter sendromu
Neonatal Adrenolökodistrofi	İzole ACTH** eksikliği	Tübülopatiler	Pilor Stenozu
İnfanıl gliserol Kinaz eksikliği	ACTH direnci	Bartter sendromu	Konjenital klor ve sodyum diareleri
İzole aldosteron eksikliği (hipo-hiperreninmik)	Anneden geçen steroidler (cushing sendromu, eksojen glukokortikoid alımı)	Diüretik ve diğer ilaçlar (aminofilin, dopamin)	İleostomi
Wolman hastalığı	Postnatal steroid tedavisi	Akut Tübüler Nekroz (poliürik faz)	Konjenital Hipotiroidi
Psödohipoaldosteronizm (primer, sekonder)		Ozmotik diürez (mannitol, hiperglisemi)	Anne sütüne bağlı hiponatremi
İzole glukokortikoid eksikliği		Uyumsuz ADH*** sendromu	İatrojenik
Adrenal kanama		Serebral tuz kaybı	
Geçici adrenal yetmezlik		Prematürenin tuz kaybı tablosu	
Konjenital nefrotik sendrom			
Ağır sistemik enfeksiyonlar ve ilaçlar			
Kortizol direnci			
Refsum hastalığı			
Abetalipoproteinemi			
Smith-Lemni Opitz sendromu			
Kearne-Sayre sendromu			

\*StAR (steroidojenik akut regülatör protein), \*\*ACTH (adrenokortikotropik hormon), \*\*\*ADH (antidiüretik hormon)

çeği gibi bazı vakalar şok tablosuna kadar giden ağır dehidratasyon ve hipoglisemi gibi bulgular ile acil polikliniklere başvurmaktadırlar (4). Yenidoğan döneminde tuz kaybı bulguları saptanan olgularda öncelikle KAH düşünölmelidir. Olgular sıklıkla cinsiyet farklılaşma bozuklukları ve tuz kaybı tablosu ile başvururlar. Tuz kaybettiren KAH türlerinden en sık (%90-95) görölen tip 21-Hidroksilaz eksikliğidir. Klinik olarak 'klasik' ve 'klasik-olmayan' tip şeklinde sınıflandırılır. Klasik KAH, aldosteron eksikliğinin derecesine göre; 'tuz kaybettiren' ve 'tuz kaybettirmeyen' tip olarak sınıflandırılır. Olguların %75'i tuz kaybettiren kalanı da basit virilizan tiptir. KAH olgularında tuz kaybı tablosu en erken hayatın ilk haftası içinde gelişebilirse de genellikle 2-3 haftada belirti verir. Bebeklerde kusma, dalgınlık, hipotansiyon, hipoglisemi ve düzeltilemeyen dehidratasyon göröür. Fizik muayenede erkeklerde makrogenitalya,

kızlarda ise şüpheli genitalya saptanır. Her iki cinsiyette de genital bölge ve meme areolasında hiperpigmentasyon dikkati çeker (1). İkinci sırada ise 3-β Hidroksisteroid Dehidrogenaz eksikliği göröür. Klinik tablo erkek çocuklarda hipospadiastan inmemiş testis, bifid skrotum ve psödovajene kadar uzanan spektrumda cinsel farklılaşma sorunları iken kız çocuklarında kliteromegali ve labial füzyon yapabilir. Çocukluk yaş grubunda tuz kaybı sendromuna neden olan hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yenidoğan döneminde tuz kaybı sendromu saptanan bebeklerde öncelikle konjenital adrenal hiperplazi düşünöülerek tedavi hızla hiperpotasemi başta olmak üzere sıvı elektrolit dengesini düzeltmeye yönelik olmalıdır. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları yakın takip edilmeli ve tedavi başarısına göre altta yatan diğer nadir sebeplerde göz önünde bulundurulmalıdır. Hiponatremi, hiperpotasemi ve meta-

bolik asidozu olan hastalarda uygun sıvı-elektrolit ve steroid replasmanına rağmen klinik ve laboratuvar yanıt alınamıyorsa aldosteron direnci düşünülmesi ve plazma renin, aldosteron düzeyleri incelenmelidir. Plazma aldosteron ve renin düzeyleri yüksek ise psödohipoaldosteronizm, yüksek renine düşük aldosteron eşlik ediyorsa hipoaldosteronizm, aldosteron ve renin düzeyleri düşük ise hiporeninamik hipoaldosteronizm düşünülmalıdır (5,6). Olgumuzda bakılan renin ve aldosteron düzeylerinin yüksek olması nedeniyle psödohipoaldosteronizm tanısı konuldu.

Böbrek tübülüslerinin, kolon, ter ve tükürük bezlerinin aldosterona direnci olarak bilinen psödohipoaldosteronizm, yenidoğan ve infantlarda görülen konjenital adrenal hiperplaziye benzeyen bir tuz kaybı sendromudur (7-10). Laboratuvar özellikleri hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, yüksek plazma aldosteron ve renin düzeylerine rağmen oluşan yüksek üriner sodyum ve düşük potasyum atılımı ile karakterizedir (11,12). Hastalık, mineralokortikoid reseptörleri veya amilorid bağımlı epitelyal sodyum kanallarındaki mutasyonlar sonucunda primer olarak ya da enfeksiyonlar, üropati ve ilaçlara sekonder olarak oluşabilir. Tip 1 PHA hem otozomal dominant (sporadik-renal form) hem de otozomal resesif (sistemik form) olarak kalıtım göstermektedir. Otozomal dominant tip 1 PHA formunda aldosterona renal direnç mineralokortikoid reseptör mutasyonundan dolayıdır ve vakalarda renal tuz kaybı, hiperpotasemi, tartı alamama, artmış renin-aldosteron düzeyi ve metabolik asidoz ile seyrederek (13-15). Hastalığın bu formu ile ilgili 13 mutasyon tanımlanmıştır (14). Sistemik form olan otozomal resesif PHA'da ise aldosterona direnç, amilorid bağımlı epitelyal sodyum kanallarındaki mutasyon sonucu böbrek tübülleri dışında solunum sistemi, ter bezleri ve kolon ve tükürük bezlerinden sodyum kaybı görülür. Bazı olgular da generalize mineralokortikoid direnci hayatı tehdit

eden tuz kayıplarına neden olurken bazı olgular ise yüksek renin-aldosteron seviyelerine rağmen belirti vermemektedir. Bunun nedeninin mutasyonlu gendeki polimorfizmdir (15,16). Bu hastalarda araya giren enfeksiyon gibi durumlar tuz kaybı krizini başlatabilir.

PHA tip 2, Gordon Sendromu veya ailesel hiperkalemik hipertansiyon olarak bilinmekte, genetik geçişin otozomal dominant kalıtım ile olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon, hiperkalemi, metabolik asidoz bulguları ile beraber normal böbrek fonksiyonu, düşük-normal plazma renin aktivitesi ve aldosteron konsantrasyonu ile karakterize bir klinik durumdur (17).

Primer hastalıkta, tuz kaybı krizi sırasında standart mineralokortikoid replasmanına cevap yoktur. Bu durumda yüksek miktarlarda (50 mEq/kg/güne kadar çıkabilen) sodyum replasmanı yapılmalıdır. Hiperpotasemi hayatı tehdit edecek kardiyak sorunlara yol açtığından diyaliz yapılması gerekir. Uzun dönemde fludrokortizon tedavisine ek olarak diyetle fazladan tuz eklenmesi gerekir. Olgular dehidratasyondan, sistemik ve üriner sistem enfeksiyonlarından korunmalıdır. Sekonder gelişen psödohipoaldosteronizm olgularında, tuz kaybı kriz tedavisi acilen yapıldıktan sonra tablodan sorumlu olan neden düzeltilmelidir (15,16).

Sonuç olarak, hayatın ilk haftalarında görülen ve hayatı tehdit eden tuz kaybı sendromlarının ayırıcı tanısı güç olsa da kesin tanıya gidilmesi önemlidir. Tuz kaybı tablosu hızla düzeltilirken eşlik eden bulgular ve öykü iyi değerlendirilmelidir. Yenidoğanlarda en sık ve en önemli sebep KAH iken, diğer nedenleri de düşünüp ve ayırıcı tanı için gerekli tetkikleri hızla yapılması hayat kurtarıcı olacaktır. Planlanan KAH tedavisine yeterli yanıt alınamaması durumunda psödohipoaldosteronizm ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Büyükkayhan D. Neonatal tuz kaybı tablosu. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Science (Özel Sayı) 2008; 4: 90-105.*
2. Belot A, Ranchin B, Fichtner C, Pujo L, Rossier BC, Liutkus A et al. *Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1636-41.*
3. Amin N, Alvi NS, Barth JH, Field HP, Finlay E, Tyerman K, et al. *Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2013;2013:130010.*
4. Akın MA, Çoban D, Kurtoğlu S, Akın L, Akçakuş M. *Yenidoğanda İki Tuz Kaybı Olgusu: Primer ve Sekonder Psödohipoaldosteronizm. Erciyes Tıp Dergisi 2010; 32: 207-12.*

5. Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. *Steroids* 1995; 60: 173-9.
6. Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 264-70.
7. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J Pediatr* 1983; 103: 375-80.
8. Heijden AJVD, Versteegh FGA, Wolff ED, Sukhai RN, Scholtmeijer RJ. Acute tubular dysfunction in infants with obstructive uropathy. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 589-94.
9. Marra G, Goj V, Claris-Appiani A, Dell'Agnola CA, Tirelli SA, Tadini B et al. Persistent tubular resistance to aldosterone in infants with congenital hydronephrosis corrected neonatally. *J Pediatr* 1987; 110: 868-72.
10. Vaid YN, Lebowitz RL. Urosepsis in infants with vesicoureteral reflux masquerading as the salt-losing type of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 548-50.
11. Levin TL, Abramson SJ, Burbige KA, Connor JP, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE. Salt losing nephropathy simulating congenital adrenal hyperplasia in infants with obstructive uropathy and/or vesicoureteral reflux-value of ultrasonography in diagnosis. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 413-5.
12. Bülchmann G, Schuster T, Heger A, Kuhnle U, Joppich I, Schmidt H. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves-a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 277-9.
13. Akcakus M, Koklu E, Poyrazoglu H, Kurtoglu S. Newborn with pseudohypoaldosteronism and miliaria rubra. *Int Dermatol* 2006; 45: 1432-4.
14. Riepe FG, Krone N, Morlot M, Peter M, Sippell WG, Partsch CJ. Autosomal-dominant pseudohypoaldosteronism type 1 in a Turkish family is associated with a novel nonsense mutation in the human mineralocorticoid receptor gene. *JCEM* 2004; 89: 2150-2.
15. Viemann M, Peter M, López-Siguero JP, Simic-Schleicher G, Sippell WG. Evidence for genetic heterogeneity of pseudohypoaldosteronism type 1: identification of a novel mutation in the human mineralocorticoid receptor in one sporadic case and no mutations in two autosomal dominant kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2056-9.
16. Akçay A, Yavuz T, Semiz S, Bundak R, Demirdöven M. Pseudohypoaldosteronism type 1 and respiratory distress syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15: 1557-61.
17. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2399.