

# Pseudo-Bartter sendromu ile başvuran kistik fibrozis olgusu

## The case of cystic fibrosis presenting with Pseudo-Bartter syndrome

Özlem YILMAZ, Semih BOLU, Hakan UZUN, İlknur ARSLANOğLU

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

### ÖZ

Pseudo-Bartter sendromu (PBS), hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz ile karakterize klinik bir tablodur. PBS, Bartter sendromunun aksine idrar elektrolit düzeylerinin normal olması ile ayrılır. Huzursuzluk, kilo alamama yakınıması ile getirilen iki buçuk aylık kız hastada inatçı hiponatremi, hipokalemi, hipokloremi ve metabolik alkaloz tespit edildi. Yapılan araştırma sonunda hastadaki bulgular Pseudo-bartter sendromuyla uyumlu olarak değerlendirildi. Bu tablonun sık nedenlerinden biri olan kistik fibrozis (KF) düşünülerek iki kez yapılan ter testinin sonucu pozitif olarak saptandı. Gen analizinde G85E/G542X bileşik heterozigot mutasyonlarının gösterilmesi üzerine hasta KF tanısıyla takibe alındı. KF'e bağlı Pseudo-Bartter sendromu, erken sütçocukluğu döneminde hastahđm ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kistik fibrozis, çocuk, Pseudo-Bartter sendromu

### ABSTRACT

Pseudo-Bartter syndrome (PBS) is a clinical condition characterized by hypokalemic, hypochloremic metabolic alkalosis. PBS is discriminated from the Bartter syndrome with normal urine electrolyte levels. Persistent hyponatremia, hypokalemia, metabolic alkalosis and hypocalcemia was detected in a two and a half month-old girl patient brought with complaints of weight loss and restlessness. At the end of the researches the findings were evaluated to be consistent with Pseudo-Bartter syndrome. In consideration of cystic fibrosis (CF) which is one of the common causes of this condition, two times sweat test was performed which yielded positive results. After the demonstration of G542X/G85E combined heterozygous mutations in the gene analysis the patient were followed with the diagnosis of CF. Pseudo-Bartter's syndrome related CF, may occur as the first sign of the disease in early infancy.

**Key words:** Cystic fibrosis, infant, Pseudo-Bartter syndrome

**Alındığı tarih:** 02.09.2015

**Kabul tarihi:** 06.11.2015

**Yazışma adresi:** Ass. Özlem Yılmaz, Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konuralp-81620-Düzce  
**e-mail:** ozlemkarakasli@hotmail.com

### GİRİŞ

Bartter sendromu (BS), hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz ve hiperkalsiüri ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Renin, aldosteron düzeyleri artmış fakat kan basıncı normaldir. BS'de primer patoloji henle kulpunun çıkan kolundadır. İdrarla aşırı Na, K, Cl kaybı olur. BS bulguları olan, ancak idrar elektrolitleri normal bulunan klinik

tabloya ise Pseudo-Bartter sendromu (PBS) denir <sup>(1)</sup>. Kistik Fibrozis (KF) de dâhil olmak üzere, pilor stenozu, devamlı gastrik drenaj, sıklık kusma, klor kaybettiren diyare ve uygunsuz laksatif kullanımı PBS'ye neden olabilmektedir <sup>(2)</sup>. Olgumuzda PBS tablosu gösteren, KF tanısı alan ve gen analizinde daha az görülen G85E/G542X bileşik heterozigot mutasyonu saptanan hasta sunuldu.

## OLGU SUNUMU

Huzursuzluk, kilo alamama yakınması olan 2,5 aylık kız çocuğu, dirençli hipokalemi, hiponatremi nedeniyle hastanemize kabul edildi. Pediatri Kliniğinde izleme alınan hastanın, 39 haftalık, 2530 g ağırlığında, ailenin ilk çocuğu olarak doğduğu, son 1 aydır kilo alımı olmadığı öğrenildi. Anne ile baba arasında akrabalık yoktu. Annenin erkek kardeşinin bilinmeyen bir nedenle bebeklik döneminde eksitus olduğu öğrenildi. Hastanın formula ağırlıklı beslendiği ve annesinin formularyı normalden daha fazla sulandırarak hazırladığı takip sırasında görüldü. Fizik muayenesinde genel durumu orta, cilt soluk, bilinç açıktı. Dehidratasyon bulguları yoktu ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Vücut ağırlığı 4600 g (25-50 p), boy 58 cm (50 p), baş çevresi 37,5 cm (3-10 p), kan basıncı 80/50 mmHg idi. Laboratuvar incelemesinde, Na 126 mEq/L, K 3,30 mEq/L, Cl 83 mEq/L, Ca 10,78 mg/dl, Mg 2,25 mg/dl, üre 8 mg/dl, BUN 4 mg/dl, kreatinin 0,48 mg/dl, renin 76,32ng/ml (N:2,4-37), aldosteron 2919 pg/ml(N:50-1746,7), Ph 7,50, PCO<sub>2</sub> 41,7, HCO<sub>3</sub> 32,5 mEq/L iken, spot idrarda Na 7mEq/L, K 8 mg/dl, Cl 7 mg/dl olarak saptandı. Annenin çocuğunu öptüğünde ağzına tuzlu tat geldiğini söylemesi, yeterli kilo artışının olmaması, dayının bilinmeyen bir nedenle eksitus olması ve küçük çocuklarda PBS tablosunun daha çok KF nedeniyle görülmesi, KF tanısını akla getirdi. KF olabileceği düşünülmüş ve ter testi yapıldı ve KF için gen analizi gönderildi. Ter testinde ter Cl düzeyi 87 mEq/L (>60 pozitif) olarak tespit edildi. Hastaya oral 2 meq/kg/gün tuz başlandı ve taburcu edildi. Poliklinik kontrolünde ikinci kez yapılan ter testinde de ter Cl düzeyi 107 mEq/L olarak saptandı. KF gen analizinde G85E/G542X bileşik heterozigot mutasyonları görülen hasta, KF tanısıyla takibe alındı.

## TARTIŞMA

BS, hipokalemi, hipokloremi ve metabolik alkaloz ile karakterize herediter bir hastalıktır. BS'de primer patoloji henle kulpunun çıkan kolundadır.

Membranda bulunan Na/K/2Cl, apikal K, bazal kloride kanallarının etkilenmesi sonucu idrarla aşırı sodyum, potasyum ve klor kaybı olur. Tuz kaybı nedeniyle volüm kaybı da olur. Renin, aldosteron düzeyleri yüksektir ancak hipertansiyon görülmez.

Bartter benzeri sendroma genetik nedenler dışında yol açan diğer tablolar PBS olarak adlandırılır. Böbrek dışı nedenlerde idrar elektrolitleri düşük bulunur. KF olgularında, özellikle küçük çocuklar PBS'ye daha yatkındır. Bunun nedeni olarak, çoğunlukla bu dönemde yalnızca anne sütü ya da anne sütüne benzeyen formullar ile beslenme ve fazla terleme sorumlu tutulmaktadır (2,3). Pek çok çocuk terde aşırı Na ve K kaybını aldosteron sentezinde artış ve oral tuz alımı ile kompanse eder (5,7,8). KF'li küçük çocuklar bu kompensasyonda yetersiz kaldığı için PBS'ye daha yatkın hâle gelirler.

Hastamızın da anne sütüne benzeyen formula ağırlıklı beslendiği, fakat annesinin formularyı daha fazla sulandırarak hazırladığı öğrenildi. Bebeğin günlük sodyum alımının azalmasının da hastalığın ortaya çıkışını hızlandırdığı düşünüldü. Hastada kompensatuar olarak kanda renin ve aldosteron düzeyinin belirgin olarak yükseldiği, kan basıncı değerlerinin ayına göre normal sınırlarda olduğu görülmektedir.

Bebeklik döneminde hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremi ile birlikte metabolik alkaloz ender görülür. Görülmesi hâlinde, yeterli elektrolit desteği yapılmaksızın uzun süre mide drenajı uygulanması, ishal-kusma, pilor stenozu, renal patolojiler, diüretik kullanımı, BS ve KF akla gelmelidir (3-6). Hastamızın hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi ve metabolik alkalozunun olması BS olasılığını akla getirdi. Fakat idrar biyokimyasının normal olması nedeniyle PBS düşünüldü. Ailede küçük yaşta sebebi bilinmeyen eksitus öyküsü olması ve çocukta kilo alımının yetersiz düzeyde olması KF tanısını akla getirdi. İki kez yapılan ter testinin pozitif çıkması ve gönderilen genetik analizinde G85E/G542X bileşik heterozigot mutasyonlarının görülmesi KF'ye bağlı PBS tablosunun geliştiğini ortaya koydu.

KF çocuklarda ve erişkinlerde görülen multisistem tutulumu olan herediter geçişli bir hastalıktır.

Otozomal resesif geçiş gösterir. KF geni 7. kromozomun uzun kolundadır. Protein ürünü ve genin kendisi kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatörü (CFTR) olarak adlandırılır <sup>(9)</sup>. CFTR gen bölgesindeki 1500'den fazla mutasyonun bu hastalığa neden olduğu bildirilmiştir <sup>(10)</sup>. Kuzey Avrupa lkelerinde en sık görülen mutasyon F508 noktasında fenilalanin delesyonudur. Türkiye'de  $\Delta$ F508 gen mutasyonu %25 oranında saptanmıştır <sup>(11)</sup>. Kistik fibrozis epitelyal yüzeyi olan tüm organ sistemini etkiler. En önemlileri akciğerler, karaciğer, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, pankreas ve ter bezleridir. Major hedef sistemlerindeki ortak patogenetik mekanizma epitelyal yüzeylerden anormal iyon transportudur. Etkilenen organlarda intralüminal sekresyonlar yapışkan olur. Bu anormal viskz sekresyonlar kanalların ve hava pasajının tıkanmasına yol açar <sup>(9)</sup>. Ter bezlerinde Cl kanalı, Na ve Cl'u içeri alamaz ve ter tuzlu olur. Diğer organlarda ise Cl kanalı, Na ve Cl'u lümene atamaz. Bu durumda lümenden su çekilmesi sonucunda sekresyonlar koyulaşır ve organda patoloji gelişir.

KF'de mutasyonlar 5 büyük sınıfta incelenir. Hastamızda saptanan mutasyonlar sınıf 1 ve 2 mutasyonlar içinde bulunmaktadır. Sınıf 1 G542X ve W1282X gibi mutasyonları içerir, bunlar mRNA kopulanmasında ve CFTR proteinin sentezlenmesinde yetersizliğe neden olur. Sınıf 2 mutasyonlar en sık rastlanan  $\Delta$ F508 mutasyonunu içerir. İyon transportu yetersiz olur. Ayrıca G85E mutasyonu da bu sınıfa dhildir. G85E mutasyonu olan hastaların terdeki tuz oranı anlamlı şekilde yüksektir. Ayrıca pankreatik yetmezlik, karaciğer sirozu ve kronik P. aeruginosa kolonizasyonu görülme prevalansı oldukça yüksektir <sup>(9)</sup>.

Kistik fibrozis tanılı 116 hastanın incelendiği bir çalışmada hastamızda görülen mutasyonlardan olan G85E mutasyonu %2, G542X mutasyonu ise %1 oranında saptanmıştır <sup>(12)</sup>. Başka bir çalışmada ise 41 KF'li hastanın %24,4'ünün olgumuzda olduğu gibi PBS tablosuyla başvurduğu gösterilmiştir <sup>(13)</sup>.

Hipokloremik metabolik alkaloz tablosu ile gelen bebeklerde PBS ayırıcı tanıda dşnlmeli ve KF altta yatan bir hastalık olarak kesinlikle araştırılmalı-

dır. PBS'nin bebeklerde KF'nin ilk bulgusu olabileceği ve dile formula ile beslenen bebeklerde hastalığın bulgularının yaşamın erken dönemde çıkabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962;33:811-28. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(62\)90214-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(62)90214-0)
2. Boat TF, Acton JD. CysticFibrosis. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia Saunders Elsevier 2007, p.1803-17.
3. Candemir M, Semiz S, zdemir . Kistik Fibrozisli Bir Olguda Psödo-Bartter Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(3):194-7.
4. Okur M, Otlu A, şenses DA. Psödo-Bartter sendromu: Bir olgu sunumu. *J Kartal TR* 2011;22(1):42-44. <http://dx.doi.org/10.5505/jkartaltr.2011.42650>
5. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;65(7):786-7. <http://dx.doi.org/10.1136/ad.65.7.786>
6. Baird JS, Walker P, Urban A, Berdella M. Metabolic alkalosis and cystic fibrosis. *Chest* 2002;122(2):755-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.2.755-a>
7. Simopoulos AP, Lapey A, Boat TF, DiSant'Agnese PA, Bartter FC. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatr Res* 1971;5:626-32. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-197111000-00007>
8. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hyoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* 2002;44(3):289-92. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-200X.2002.01563.x>
9. Neyzi O, Ertuğrul T. Alt Solunum Yolları ve Hastalıkları, Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul, Pediyatri, 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi-2010, p.1110.
10. Decaestecker K, Decaestecker E, Castellani C, Jaspers M, Cuppens H, De Boeck K. Genotype/phenotype correlation of the G85E mutation in a large cohort of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23(5):679-84. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00014804>
11. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA. Kistik Fibrozis, Colin D. Rudolph, Abraham M. Rudolph, George E. Lister, Lewis R. First, Anne A. Gershon, Rudolph Pediyatri, 22. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013. p.1977.
12. lgenalp A. Analysis of Mutations in "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Cfr)" Gene Using Strip Assay Method, DE Tıp Fakültesi Dergisi 2009. p.47-51.
13. Erdem M, Zorlu P, Acar M, şenel S. Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis. *Türkiye ocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis* 2013;3:134-137. <http://dx.doi.org/10.12956/tjpd.2013.3.06>