

BARTTER SENDROMU(OLGU SUNUMU)

İsmail GÖÇMEN*, **Ferhan KARADEMİR****, **Orhan ERKAN*****, **Arif BAHAR*****,
Halit ÖZKAYA***, **Ziya METE******

Anahtar Kelimeler: Bartter Sendromu, hipopotasemi, hiponatremi, hipomagnezemi.
Key Words: Bartter's Syndrome, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia

ÖZET

Bartter Sendromu, böbrekte distal tübülüslerden klor reabsorbsiyon bozukluğu ve nefronlardan aşırı klor kaybı sonucu ortaya çıkan ve persistan hipopotasemi, hipokloremi, metabolik alkaloz bulgularıyla seyreden bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Kliniğimize emme güçlüğü, kilo alamama şikayetleri ile başvuran 1.5 aylık erkek bebekte hipopotasemi, hiponatremi, hipokloremi, metabolik alkaloz, idrarda artmış sodyum, potasyum, klor atılımı saptandı. Plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyleri yüksek bulundu. Bu bulgularla olguya Bartter sendromu tanısı kondu. Olguya sodyum ve potasyum, rektal indometazin başlandı. Bu tedavi ile olgunun klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme saptandı.

SUMMARY

Bartter's Syndrome(Case Report)

Bartter's Syndrome is characterized by the impairment of chloride reabsorption in the distal tubules of the kidney. As a result, the kidney loses chloride and persistent hypokalemia, hypochloremia and metabolic alkalosis ensue. Most cases come to the attention of the pediatrician for the early failure to thrive observed in childhood. Its mode of inheritance is thought to be autosomal dominant. In the 1.5 month old male infant, who admitted to our clinic with the complaints of failure to suck and gain weight, we detected an increase in renal excretion of sodium, potassium and chloride. Plasma renin activity and plasma aldosterone levels were also high. With these results we diagnosed the case as Bartter's Syndrome. We treated the patient with oral potassium and rectal indomethacin. With this therapy, the patient's clinical status and laboratory results improved.

GİRİŞ

Bartter Sendromu, böbrekte distal tübülüslerden klor reabsorbsiyon bozukluğuna bağlı nefronlardan aşırı klor kaybı sonucu ortaya çıkan ve persistan hipopotasemi, hipokloremi, metabolik alkaloz bulgularıyla seyreden bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Hiperreninemi, hiperaldosteronizm vardır. anjiyotensin-2 düzeyi artmasına rağmen pressör cevap azalmıştır ve hipertansiyon görülmez. Olguların çoğunda gelişme giriliği görülür.

* GATA Haydarpaşa Eđt.Hst.Çocuk Sağ.ve Hst.Kliniđi, Yrd.Doç.Dr.

** GATA Haydarpaşa Eđt.Hst.Çocuk Sağlığı ve Hst.Kliniđi, Uzm.Dr.

*** GATA Haydarpaşa Eđt.Hst.Çocuk Sağ.ve Hst.Kliniđi, Uzm.Eđr.

**** GATA Haydarpaşa Eđt.Hst.Çocuk Sağ.ve Hst.Kliniđi, Prof.Dr.

OLGU

MA 1.5 aylık erkek bebek. Emme gücüğü, sıvı kaybı, kilo alamama şikayetleri ile kliniğimize yatırıldı. Öyküsünden gravida-1 para-1 anneden spontan vajinal yol ile miadında, 3300 gr, komplikasyonsuz doğduğu, doğumdan itibaren emme gücüğü olduğu, kilo alamadığı öğrenildi. Bir aylık iken bu şikayetlerle müracaat ettikleri doktor tarafından yaptırılan tetkiklerinde serumda sodyum 100 mEq/L, potasyum 2.5 mEq/L, klor 65 mEq/L saptanması üzerine Kliniğimize sevk edilmiş. Prenatal anamnezinde gebeliğin dokuzuncu ayında annede hipertansiyon (sistolik 160-180/diastolik 70-90 mmHg) dışında bir özellik tesbit edilememiş ve anneye antihipertansif tedavi uygulanmıştı. Soy geçmişinde anne 23, baba 25 yaşında, her ikisi de sağlıklı, aralarında akraba evliliği yoktu. Ailede genetik geçişi düşündürülecek hastalık anamnezi mevcut değildi.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3300 g (% 3 persentil altında), boy:46 cm (% 3 persentil altında), baş çevresi:34 cm (% 3 persentil altında), rektal ateşi 38.8 °C bulundu. Genel durumu kötü, letarjik, ön fontaneli çökük, mukozaları kuru, turgor tonusu, spontan hareketleri ve ağırlı uyaranlara yanıtı azalmıştı. Oral moniliyazisi mevcuttu. Olgunun laboratuvar tetkikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I Olgunun Laboratuvar Sonuç arı

Tetik	Bulunan Değer
Hemoglobin	10.7 gr/dl
Lökosit	10.300/mm ³
Trombosit	473.000/mm ³
Eritrosit	3.130.000/mm ³
Sedimantasyon	2 mm/saat
Lomber Ponksiyon	Normal
Rie Grafi	Normal
Batın USG	Normal
BUN	8 mg/dl
Serum Kreatinin	0.4 mg/dl
Serum Kalsiyum	9 mg/dl
Serum Magnezyum	0.8 mg/dl
İdrar Kalsiyumu	1 mg/dl
Serum İnorganik Fosfat	6 mg/dl
İdrar Kreatinini	4 mg/dl
Üriner Magnezyum	1 mmol/L
Üriner Kalsiyum/Kreatinin*	0.25
Fraksiyone Sodyum İdrahı	% 4.3 (N:4'ün altında)
İdrarda Klor**	96 mEq/L
Plazma Renin Aktivitesi	2.8 ng/ml/s(N:0.2-2ng ml/s)
Plazma Aldosteron Düzeyi	240 ng/dl(N:10-160 ng/dl)
Lökosit Formülü	% 30 PMNL, % 67 Lenfosit % 2 Eozinofil % 1 Stab

* 0.20'den büyük olması Bartter Sendromu lehinedir.

** 20'den büyük olması renal klor kaybını gösterir.

Olguda hipopotasemi, hiponatremi, hipokloremi ve metabolik alkaloz saptandı (Tablo II). Sürekli olarak idrarda sodyum, potasyum, klor kaybı mevcuttu. Bartter Sendromundan şüphelenildi. Düzenli aralıklarla ölçülen kan basıncı değerleri normal sınırlarda saptandı. Plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyinin normalden yüksek olması tanımızı destekledi (Tablo I). Dehidratasyonu düzelttikten sonra oral sodyum (2 g/gün) ve potasyum (12 mEq/kg/gün C vitamini, 400Ü/gün D vitamini, 5 mg/kg/gün demir tedavisine başlandı. Magnezyum düzeyinin normalden düşük olması üzerine 50 µg/gün magnezyum tedaviye eklendi. Moniliazisi oral nistatin tedavisi ile düzeldi. İdrar kültüründe 250.000 CFU/ml Escherichia Coli üremesi nedeniyle kültür antibiyograma uygun olarak Netilmisin 5 mg/kg/gün dozunda başlandı.

Tablo II Oluşunun Tedavi Öncesi ve Tedavi sonrası Tetkik Sonuçları

Takip Günleri	Vücut Ağırlığı(gr)	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	HCO ₃ mEq/L	Mg mg/dl	pH
Hastaneye kabul	3.300(% 3p)	112	2.5	85	39	0.8	7.55
15.gün (Na+K idame)	3.500(% 3 p)	120	3	87	33	1.5	7.4
4.ay (Na+K+İndometasin)	5.100 (% 3-10)	130	5	100	23	1.8	7.35
11.ay (Na+K+İndometasin)	9000 (% 10-25)	132	4.5	98	21	1.9	7.35

Hasta 10 gün yatırılarak tetkik ve tedavi edildi, genel durumu düzeldikten sonra düzenli kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Dördüncü ayında indometasin 4 mg/kg/gün suppozituar şeklinde 4 dozda başladı. Bu tedavi ile hastamızın aktivite artışı ve kilo alımı oldu. İndometasin tedavisinden sonra sodyum ve potasyum gereksinimi azaldı (Tablo II). Hastamız halen Kliniğimizce 12 aydır takip edilmekte olup, ilk başvurduğunda % 3 persentil altında olan vücut ağırlığı, indometasin, oral sodyum ve potasyum tedavisinden sonra onüçüncü ayında % 10-25 persentile yükselmiştir. Olgumuz başını dik tutabilmekte, desteksiz oturabilmekte, tutunarak ayağa kalkabilmekte, ayakta durabilmekte ancak henüz yürüyememekte, anne, baba gibi birkaç kelime söyleyebilmektedir.

TARTIŞMA

1962'de Bartter ve arkadaşları büyüme, mental gerilik, hipopotasemik alkaloz, artmış aldosteron sekresyon hızı ve normal kan basıncı değerleri varlığında artmış anjiyotensin-II konsantrasyonlarını içeren yeni bir sendrom yayınladılar (1).

Bartter Sendromunda gözlenen çeşitli anormallikleri açıklayacak görüş birliğine varılmış birleştirici bir hipotez yoktur. En çok kabul gören görüş böbrekte proksimal ve/veya distal tübüllerde sodyum ve potasyum işlenmesinde defekt olması, Henle kulpunun çıkan kolunda klor reabsorbsiyonunda anormallikler ve eritrositlerde ve kas hücrelerinde anormal hücre içi elektrolit konsantrasyonlarıdır (2,3,4,5,6,7,8). Bunlara ilave olarak eritrosit sodyum ve potasyum transportu, hiperkalsemi, hipofosfatemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ve böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma, rikets, magnezyum eksikliği, renal tübüler asidifikasyon yetersizliği, aşırı renal prostaglandin

üretimi ve protaglandin sentetaz inhibitörlerine cevapsızlık, deri fibroblast protaglandin anormallikler, hemaglutininle indüklenmiş lenfosit proliferasyonuna karşı dolaşımında inhibitör olması, ailesel yatkınlık, karakteristik yüz görünümü ve kondrokalsinoz gibi birçok klinik ve farmakolojik özellikler tanımlanmıştır (9,10,11,12,13,14,15,16,17,18). Hastaların çoğunluğu ilk iki yılda tartı kazanamama, kusma ve kabızlık yakınmalarıyla gelirler (2,9,12,16,17).

Semptomların en sık başlama yaşı 6-12 ay arasındadır, gebelik esnasında hidroamnios öyküsü bulunabilir. Yorgunluk, kas krampları ve polidipsi ve poliüri şikayetleriyle birlikte ekstrasellüler sıvı hacmi eksikliğinin klinik belirtileri bulunabilir. Gelişme geriliği değişkendir. Bizim olgumuzda 1.5 aylık iken emmegüçlüğü, gelişme geriliği, kilo alamama şikayetleri ile başvurmuştu. Bu olgular Bartter Sendromu'na uymaktadır. Bu özelliklerin çoğu yukarıda belirtilen renal tübüler disfonksiyon ile, potasyum eksikliği ve hipopotaseminin etkileriyle açıklanabilir. Bazı hastalarda belirgin alın, üçgen yüz şekli, eğik ağız, geniş gözler ve traguslar şeklinde ayırdedici bir yüz görünümü olabilir. Bulgular hastalığın otozomal resessif geçtiğini düşündürür.

Hastalar normotansifürler; artmış kan basıncı tanıyı şüpheli hale getirir. Olgumuzda da düzenli ölçümlerde tansiyon değerleri normal bulundu.

Karakteristik laboratuvar anormallik metabolik alkaloz ve artmış üriner potasyum ve klor ekskresyonuna eşlik eden hipopotasemidir. Aşırı üriner sodyum atılımı bulguları olabilir. Pitressin'e dirençli hipostenüri sıklıkla vardır ve poliüri yapacak kadar ağır olabilir. Hiperkalsemili çok sayıda hasta bildirilmiştir. Bunun etyolojisi bilinmemektedir, ancak alkalozun kalsiyumun proteine bağlanmasını değiştirdiği öne sürülmüştür. Hiperkalsemi için alternatif bir açıklama da protaglandinlerin baskısı altında kemikten aşırı salınımıdır. Hipofosfatemi, fosfatüri ve rikets bildirilmiştir (19).. İdrarla kayıp sonucu magnezyumun eksikliği Bartter sendromunda tanımlanmıştır. Bizim olgumuzda da ilk başvurduğunda serum magnezyum düzeyi normalden düşüktü, üriner atılımı normal sınırlardaydı. Bunun hiperaldosteronizme mi yoksa tübuler magnezyum metabolizmasındaki bir primer anormalliğe mi bağlı olduğu halen tam bilinmemektedir. Hipomagnezemi hipopotasemiye katkıda bulunabilir; etkilenen hastalarda magnezyum desteğiyle plazma potasyumunda artış gözlenmiştir. Bartter sendromlu hastalardaki hipomagnezemi, hipokalsemiyle birlikte seyreden renal magnezyum atılımı hastalarından ayırdedilmelidir.

Hiperreninemi her zaman vardır ve bazı çocuklarda yüksek plazma aldosteron düzeyleriyle birlikte. Ancak bazılarında da muhtemelen potasyum düşüklüğüne bağlı olarak plazma aldosteron baskılanmıştır, hipopotasemi düzeltildiğinde de artar. Bartter sendromunda anjiotensin-II infüzyonuna karşı kan basıncı artmaz, ama bu tanı koydurucu değildir, çünkü sodyum eksikliğine de bağlı olabilir (6).

Bartter sendromu olgularının çoğunda başlıca böbrekte sentezlenen idrar protaglandinlerinden PGE₂ ve PGF₂ alfa artmıştır (7,8,20). Prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin terapötik kullanımıyla idrar protaglandin değerlerinde anlamlı düşüşler olur, fakat gene de sendromun etiolojisinde protaglandinlerin rolü çelişkilidir. Trombosit agregasyon cevabının birinci ve ikinci fazında ADP, epinefrin, kollajen ve

trombine karşı bir defekt bildirilmiştir. Bu etki sodyum eksikliğine bağlı olabilir, çünkü tuz desteği ile düzelir.

Proksimal tübüllerde elektrolitlerin fraksiyonel reabsorbsiyonu birçok hastada normaldir, ama çıkan Henle kulpundan sodyum, potasyum ve klor reabsorbsiyonu azalmıştır. Bu hastalara indometasin verilmesi proksimal tübülden sodyum, potasyum ve klor reabsorbsiyonu artırır, ama distal tübüler reabsorbtif defekt düzelmez. Bazı hastalarda proksimal tübüllerden elektrolit reabsorbsiyonu azalmıştır ve bu bulgunun indometasin tedavisine cevap vermediği gözlenmiştir.

Renal biopsi bulguları değişkendir. Çeşitli derecelerde glomerüler hyalinizasyon ve atrofi, tübüler atrofi ve vakuolizasyon ile birlikte juxtaglomeruler hücre ve renomedüller hücre hiperplazisi vardır (9). Juxtaglomeruler hiperplazi ünilateral veya asimetrik olabilir (19). Renal biopsi ileri yaşlarda önerilmektedir. Bu nedenle olgumuzda yapılmamıştır. Renal ultrasonografik incelemede medüller pramidlerin hiperekoik bulunduğu bildirilmiştir (15).

Bartter sendromu tanısında hipopotasemi, alkaloz, idrarda potasyum ve klor artışı, normal kan basıncı, hiperreninemi varlığı araştırılmalıdır. Bunların olması tanı koydurucudur. Ayırıcı tanıda Fanconi sendromu, diüretik kullanımı, laksatif aşırı kullanımı, siklik kusma, klordan fakir dietler, kistik fibrozis, Liddle sendromu, impermeabl anyonların verilmesi sonucu alkaloz, mineralokortikoid fazlası gözönüne alınmalıdır (20).

Bartter sendromundan ayırdılması en zor olan antite, idrarda aşırı magnezyum atılımı ve renal magnezyum tüketimiyle karakterize olan Gitelman sendromudur. Bu hastalar sıklıkla hipokalsemiktirler ve tetaniyle gelebilirler. Hipopotasemi sıklıkla vardır; plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron konsantrasyonu artmıştır, fakat Bartter sendromu için karakteristik olan değerlerle kıyaslandığında artış daha azdır. Bartter ve Gitelman sendromlarının primer renal tübüler hipopotasemik metabolik alkalozun iki farklı formu olduğu ve kalsiyum ekskresyon değerlerinin bu iki sendromun ayırılmasında kullanılabileceği öne sürülmüştür (21,22,23). Bu amaçla molar üriner kalsiyum/kreatinin oranları ölçülmüş ve 0.20'nin üzerindeki değerler Bartter sendromu lehine, 0.20 veya daha düşük değerler ise düşük plazma magnezyum değerleriyle birlikte Gitelman sendromu lehine yorumlanmıştır. Olgumuzda üriner kalsiyum/kreatinin oranının 0.25 bulunması Gitelman Sendromu tanısından uzaklaştırmıştır. Bartter Sendromunun tedavisinde sodyum ve potasyum idamesi ve indometasin 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Spiranolakton ve triamteren de tedavide kullanılmış ve faydalı bulunmuştur. Metil-Dopa, propranolol ve renin suprese edici ajanlar etkisizdir (24,25,26).

Tedavinin hedefleri uygun beslenme ve serum potasyum düzeyini 3.5mEq/L üzerinde tutmaktır. Tedaviye oral potasyum desteğiyle başlanır, serum potasyum düzeyi 3.5 mEq/L veya 250 mEq/24 saati geçinceye kadar doz artırılır. Küçük çocuklarda sodyum klorür desteği de gerekebilir. Günde 250 mEq KCl dozuna rağmen serum potasyum düzeyi 3.5 mEq/L'nin altında kalırsa triamteren 5-10 mg/kg/24 saat üçe bölünerek verilmelidir. Gastrointestinal komplikasyonlar olduğunda indometasin kullanımı genellikle azaltılmakta veya hiç yapılmamaktadır.

İndometasin kullanımından önce Bartter sendromlu birçok hasta tüm çocukluğu boyunca kritik düzeyde hasta ve elektrolit dengesizliği episodlarından birinden ölme riskiyle karşı karşıyaydı. Bu epizodlardan sağ çıkanlarda ise ağır gelişme geriliği ve mental retardasyon vardı. Prostaglandin sentetaz inhibitörleri kullanılmaya başlandığından beri hastaların prognozu daha iyileşmiştir. Elektrolit dengesizliği düzeltilen çoğu hasta normal boya ulaşma ve normal böbrek fonksiyonlarını sürdürme potansiyeline sahiptir. Bazıları kademeli olarak, genellikle nefrokalsinozla birlikte olan kronik böbrek yetmezliği geliştirirler. Biz, büyüme tamamlanıncaya kadar indometasin tedavisine devam etmenin gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Bartter FC, Pronove P, Gee JR, et al:Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 33:181, 1962.
- 2- Chaimotoviz C, Levi J, Better OS, et al:Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's Syndrome. *Pediatr Res* 7:89, 1973.
- 3- Delaporte C, Stulzaf J, Loirat C, et al:Muscle electrolytes and fluid compartments in six children with Bartter's syndrome. *Clin Sci Molecular Med* 54:223, 1978.
- 4- Gill JR, Bartter FC:Evidence of a prostaglandin independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 65:766, 1978.
- 5- Kurtzman NA, Gutierrez LF:The pathophysiology of bartter's syndrome. *JAMA* 234:753, 1975.
- 6- Oliver JF, Delaney VB, Bourke E:Increased erythrocyte sodium permeability in patients with Batter's syndrome. *Min Elect Metab* 1:225, 1978.
- 7- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, et al:Renal handling of water and sodium in infancy and childhood:8. Rosa FC, Shah V, Dillon MJ:Effects of indomethacin on GFR, fractional distal delivery and reabsorption in satter's syndrome. *Int J Ped Nephrol* 2: 129, 1981..
- 8- Baehler RW, Work J, Kitchen TA, et al:Studies on the pathogenesis of Bartter's syndrome. *Am J Med* 69:933, 1980.
- 9- Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, et al:Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis:Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr*, 192 (1):38-43, 1992.
- 10- Gullner HG, Cerletti C, Bartter FC, et al:Prostaglandin overproduction in Bartter's syndrome. *Lancet* 2:767, 1979.
- 11- James T, Holland NH, Preston D:Bartter's syndrome. Typical facies and plasma volume. *Am J Dis Child* 129:1205, 1975.
- 12- Jest P, Pedersen KE, Klitgaard NA, et al:Angiotensin-converting enzyme inhibition as a therapeutic principle in Bartter's syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*, 41(4):303-305, 1991.
- 13- Kuchel O, Horky K, Roy P:Unilateral juxtaglomerular hyperplasia, hyperreninism and hypokalemia relieved by nephrectomy. *J Hum Hypertens*, 7(1):71-78, 1993.
- 14- Langhedries JP, Thiry V, Bodart E, et al:Exogenous prostaglandin administration and pseudo-Bartter syndrome. *Eur J Pediatr*, 149(3):208-209, 1989.

- 15- Mullner G, Gahwiler T, Luthy C, et al: Comparison of prostaglandin production of skin fibroblasts grown from patients with Bartter's syndrome and from age and sex matched controls. *Leuko Med* 11:83, 1983.
- 16- Oguhara T, Maroyama A, Nugent CA, et al: Familial Bartter's syndrome. *Arch Int Med* 142:906, 1972. a study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Kidney Intl* 20:700, 1981.
- 17- Rosa FC, Shah V, Dillon MJ: Urine prostaglandins in healthy children and in patients with Bartter's syndrome. *Int J Ped Nephrol* 3:112, 1982.
- 18- Sann L, David L, Bernheim J, et al: Hypophosphatemia and hyperparathyroidism in a case of Bartter's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 33:299, 1978.
- 19- Shultz PK, Strife JL, Strife CF, et al: Hyperechoic renal medullary pyramids in infants and children. *Radiology*, 181(1):163-167, 1991.
- 20- Colussi G, Rombola G, Verde G, et al: Distal nephron function in Bartter's syndrome: abnormal conductance to chloride in the cortical collecting tubule, *Am J Nephrol*, 12(4):229-239, 1992.
- 21- Dillon MJ, Ryness JM: Plasma renin activity and aldosterone concentration in children. *Brit Med J* 4:314, 1975.
- 22- Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG: A new familial disorder characterised by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 79:221, 1966.
- 23- Evans RA, Carter JN, George CRP, et al: The congenital magnesium-losing kidney. Report of two patients. *Quart J Med* 50:197, 1981.
- 24- Stahl MM, Vaara I, Hedner P, et al: Vasoactive peptides in Bartter's syndrome. *Eur J Clin Invest*, 23(2):80-83, 1993.
- 25- Stoff JS, McIntyre DI, Brown RS, et al: Prostacyclin overproduction in Bartter's syndrome. *Lancet* 2:1196, 1979.