



Neonatal Bartter Sendromu: Bir Yenidoğan Olgusu

Neonatal Bartter Syndrome: A Newborn Case

Özmert Muhammet Ali Özdemir¹, Kazım Küçüktaşçı¹, Emine Özdemir², Turgut Ürey¹, Hacer Ergin¹, Havva Evrengül³

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

³Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

ÖZET

Neonatal Bartter sendromu (BS) normal kan basıncı, hipokalemi, hipokloremik metabolik alkaloz, hiperreninemi ve idrarda sodyum, potasyum ve klor kaybı artışı ile karakterize kalıtsal bir renal tübüler hastalıktır. Bu hastalıkta ağır dehidratasyon atakları, tekrarlayan kusma, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, büyüme ve gelişme geriliği gibi komplikasyonlar görülebilir. Biz burada, herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin oral indometazin ve potasyum desteğiyle başarılı olarak tedavi edilen neonatal BS'li bir prematüre yenidoğan olgusu sunduk. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(2):89-91

Anahtar Kelimeler: Neonatal Bartter sendromu, hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz, indometazin

ABSTRACT

Neonatal Bartter syndrome (BS) is an inherited renal tubular disorder characterized with normal blood pressure, hypokalemia, hypochloremic metabolic alkalosis, hyperreninemia and increased urinary loss of sodium, potassium and chloride. In this disorder complications such as severe dehydration episodes, recurrent vomiting, hypercalciuria, and subsequently nephrocalcinosis, growth and development retardations. Herein, we reported a premature infant with neonatal BS, who successfully treated by oral indomethacin and potassium supplements without any complications. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(2):89-91

Key Words: Neonatal Bartter syndrome, hypokalemia, hypochloremia, metabolic alkalosis, indomethacin

Giriş

Bartter sendromu (BS) hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz, normal kan basıncıyla birlikte hiperreninemik hiperaldosteronizm, anjiyotensin-2 infüzyonuna azalmış damar direnci, jukstaglomerüler komplekste hiperplazi ile karakterize, bazı vakalarda hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisin eşlik ettiği, nadir görülen konjenital kronik renal tübüler transport bozukluğudur. Neonatal (antenatal) BS, klasik BS ve Gitelman sendromu olmak üzere üç klinik formu bulunmaktadır. Neonatal BS amniyon sıvısında klor yüksekliğiyle beraber açıklanamayan polihidramniyoz ve prematür doğum öyküsü, poliüri, tuz kaybı ve ciddi dehidratasyonla karakterize ağır bir hastalık olup; 1,2/100,000 sıklıkta görülmektedir (1-5). Neonatal BS, Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübüler epitelyum hücrelerinde

eksprese olan SLC12A1 ve KCNJ1 genlerindeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir (6). Tedavi elektrolit imbalansı ve dehidratasyonun düzeltilmesi, prostaglandin sentetaz inhibitörlerinin kullanılmasından ibarettir. En sık kullanılan prostaglandin sentetaz inhibitörü indometazindir. Erken ve uygun tedavi verilmediğinde ilerleyen dönemde büyüme geriliği, nefrokalsinozis gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu yazıda, erken tanı ve uygun tedavi ile postnatal ilk dört ayında büyüme-gelişmesi normal olan ve renal kötü etkilenme olmayan neonatal BS tanılı bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Otuz iki yaşındaki annenin altıncı gebeliğinden sezaryen ile 27 haftalık 1180 gram doğan üçüncü canlı erkek bebek,

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence

Dr. Kazım Küçüktaşçı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Gsm.: +90 533 668 61 17 E-posta: drkkucuktasci@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 08.10.2013 Kabul tarihi/ Accepted: 22.01.2014

resüsitasyon uygulandıktan sonra entübe halde yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınarak mekanik ventilatöre bağlandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vücut ağırlığı 1180 gr (50-75p), boy 40 cm (50-75p) ve baş çevresi 26 cm (75-90p), kalp tepe atımı 138/dk, solunum sayısı 36/dk, koltuk altı ateşi 36,5 °C, kan basıncı 52/28 mmHg idi. Kan gazı normal sınırlarda (pH 7,38, pCO₂ 33,7 mmHg, HCO₃ 19,7 mmol/L, pO₂ 81,6 mmHg) ancak solunum sıkıntısı ve akciğer grafisinde ağır Respiratuvar distres sendromu bulguları saptanan olguya uygun doz ve sürelerde iki kez intratrakeal surfaktan verildi. Postnatal yaşına uygun sıvı-elektrolit, antibiyotik ve total parenteral besleme tedavileri başlandı. Olgunun prenatal öyküsünde polihidramniyoz ve preeklampsi olduğu öğrenildi. Postnatal birinci gününde laboratuvar değerleri serum Na 129 mmol/L, K 2,9 mmol/L, Cl 91 mmol/L, kan gazında pH 7,44, HCO₃ 23 mmol/L, pCO₂ 47 mmHg saptanan olguya 80 cc/kg/gün sıvı, altı yükseltici Na defisiti ve 30 mmol/L K defisiti şeklinde parenteral sıvı-elektrolit defisit tedavisi verildi. İzleminde hiponatremi (serum Na 132 mmol/L) ve hipokalemi (serum K 3,1 mmol/L) devam eden olgunun alınan serum örneklerinde renin >5000 pg/ml (5-27 pg/ml), aldosteron 200 pg/ml (1-180 ng/dl) ve Mg 2,4 mmol/L iken; idrar çıkışı 7,6 cc/kg/saat ve idrar Na 24 mmol/L (54-150), K 16,7 mmol/L (20-80), FENa %0,69 (0,9-1,6), FEK %22 (10-20) ve Ca/Cr 2,7 (<0,2) olarak bulundu. Kan basıncı değerleri normal olan olgunun poliürik seyreden idrar çıkışı, postnatal 9. günde normale döndü. Postnatal 39. gününde yaptırılan renal ultrasonografi'de (USG) nefrokalsinozis saptandı (Resim 1). Otoakustik emisyon testi bilateral normaldi. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre neonatal BS tanısı düşünülen olguya önce intravenöz sıvısına, tam enteral beslenmeye geçince anne sütüne 2 mEq/kg potasyum klorür (KCl) ve 2 mEq/kg sodyum klorür (NaCl) eklendi. İzleminde bu destek tedavisine rağmen hipokalemi, hiponatremi ve metabolik alkalozu devam eden olguya postnatal 43. gününde, oral indometazin 1 mg/kg/gün dozunda başlandı. İndometazin başlandıktan üç gün sonra serum K 4,4 mmol/L, Na 135 mmol/L ve kan gazı pH 7,40, HCO₃ 26,4 mmol/L, pCO₂ 41,4 mmHg saptanan olgunun oral NaCl desteği kesildi, indometazin ve KCl ile tedaviye devam edildi. Aralıklı olarak alınan elektrolit ve kan gazı sonuçlarına göre indometazin dozu arttırılarak 3 mg/kg/güne



Resim 1. Renal ultrasonografide nefrokalsinozis görünümü

çıkıldı. Klinik izleminde genel durumu iyi, serum elektrolitleri normal saptanan olgu postnatal 80. gününde taburcu edilerek ayaktan poliklinik takibine alındı. Neonatal BS'ye yönelik bakılan KCNJ1 gen dizi analizinde hastalığa neden olan mutasyon saptanmazken (Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Genetik Hastalıkları Laboratuvar'ında araştırıldı); SLC12A1 gen dizi analizi araştırılmadı. Postnatal 119. gününde yapılan poliklinik kontrolünde vücut ağırlığı 4910 gr (75-90p), boy 56 cm (75-90p), baş çevresi 39,5 cm (25-50p), kan gazı ve biyokimyasal değerleri normal aralıkta idi. Postnatal 113. gün tekrarlanan üriner USG'de nefrokalsinozisin tamamen düzeldiği görüldü.

Tartışma

Otozomal resesif geçişli BS'nin genetik ve klinik olarak neonatal, klasik ve Gitelman sendromu olmak üzere üç tipi vardır (1-5). Neonatal BS polihidramniyoz, tuz kaybı ve ciddi dehidratasyonla erken bebeklik döneminde bulgu veren ağır bir formdur. Bu formun sensörinöral işitme kaybı ve kronik renal yetmezlik ile ilişkili genetik olarak ayrı bir varyantı da tanımlanmıştır. Klasik BS çocukluk çağında gelişme geriliği ve tekrarlayan dehidratasyon atakları ile klinik bulgu vermektedir. Gitelman sendromu ise hipokalemi metabolik alkaloz eşlik eden hipokalsiüri ve hipomagnezemi ile karakterize olup, daha geç dönemde bulgu veren formudur (1). Amniyotik sıvıda klor yüksekliği, normal sodyum, potasyum ve prostaglandin düzeyleri ve 24.-36. gebelik haftalarında açıklanamayan polihidramniyoz varlığında intrauterin dönemde neonatal BS'den şüphelenilmelidir (4,5). Prematüre ve polihidramniyoz öyküsü ile doğan ve doğumdan kısa süre sonra hipokalemi, hiponatremi, metabolik alkaloz, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve normal magnezyum düzeyi saptanan olgumuza neonatal BS tanısı konuldu. Hastamızda işitme kaybı saptanmadı.

Neonatal BS'de uçgen yüz, öne çıkık kulaklar, strabismus ve sarkık ağız gibi dismorfik yüz bulgularının olabileceği belirtilmektedir (2). Olgumuzda, belirtilen dismorfik bulgular saptanmadı. Bu hastalarda tipik olarak hiperkalsiüri, idrarda prostaglandin E düzeylerinde artış, nefrokalsinozis ve normal serum magnezyum düzeyleri saptanmaktadır (1-3). Olgumuzun tetkiklerinde hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve normal serum magnezyum düzeyleri vardı. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken Psödo-Bartter sendromu, idrar elektrolit düzeyinin normal saptanmasıyla BS'den ayrılmaktadır (7).

Bartter sendromu, etiyopatogenezinde rol alan genetik mutasyonlara göre ayrıca beş alt gruba sınıflandırılabilir.

Tablo 1. Bartter Sendromu'nin (BS) genetik sınıflaması			
BS Tipleri		Kalıtım şekli	Sorumlu Genler
Neonatal BS	Tip 1 BS	Otozomal resesif	SLC12A1
	Tip 2 BS	Otozomal resesif	KCNJ1
Klasik BS	Tip 3 BS	Otozomal resesif	CLCNKB
Tip 4 BS		Otozomal resesif	BSND
Tip 5 BS		Otozomal dominant	CASR

Bu genlerin hepsi Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki tübüler epitelyum hücrelerinde eksprese olmaktadır. Tip 1 BS, SLC12A1 geninde; tip 2 BS, KCNJ1 geninde; tip 3 BS, CLCNKB geninde; tip 4 BS, BSND geninde; tip 5 BS, CASR genindeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir (Tablo I). Neonatal BS, genellikle tip 1 ya da tip 2 BS şeklinde görülmektedir. Bu hastalıkta, Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki Na-K-2Cl kotransporter veya potasyum kanallarındaki mutasyonlar sonucunda tuz emilimi bozulmuştur (6). Olgumuzda KCNJ1 gen dizi analizinde hastalığa neden olan mutasyon saptanmazken; SLC12A1 gen dizi analizine bakılmadı. Hastamızda neonatal BS'nin SLC12A1 gen mutasyonuna bağlı gelişmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Sodyum ve klor kaybı ve bununla ilişkili olarak volüm kaybı renin-angiotensin-aldosteron (RAA) sistemini uyarmakta; artmış aldosteron serum sodyumunu artırırken potasyumu azaltmaktadır. Hipokalemi prostaglandinleri stimüle etmekte; böylece RAA aksı tekrar uyarılmaktadır. Ayrıca aldosteron renal hidrojen iyon sekresyonunu da artırarak metabolik alkalozu ağırlaştırabilmektedir (1-3). Bu hastalarda, artmış serum renin, aldosteron ve prostaglandin düzeyleri saptanmakta; ancak kan basıncı düzeyleri normal izlenmektedir.

Büyüme geriliği ve nefrokalsinozis bu hastalığın en önemli komplikasyonlarıdır. Erken tanı konulması ve oral indometazin tedavisine iyi yanıt alınması nedeniyle postnatal ilk dört aylık dönemde olgumuzda büyüme-gelişmenin normal olduğu ve nefrokalsinozisin tümüyle düzeldiği görüldü. Nefrokalsinozisin erken kaybolmasında indometazin tedavisinin erken başlanması önemi büyüktür (8).

Nadiren bu hastalıkta tübülointertisyel nefrit ve böbrek yetmezliği gelişebilmekte (2); bunun kronik indometazin kullanımıyla da ilişkili olabileceği bildirilmektedir (1). Dört aylık izleminde renal bir patoloji saptanmayan olgumuzun klinik izlemi pediatrik nefroloji bölümü ile birlikte devam etmektedir.

Tedavide öncelik hastanın dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğini düzeltmeye yönelik olmalı, ayrıca nutrisyonel durumunda denge sağlanmalıdır. Bu olguların genellikle yüksek miktarda NaCl ve yaklaşık 2-3 haftalıkken de potasyum desteğine gereksinimleri olmaktadır. Artmış prostaglandin düzeylerinin baskılanması için nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, sıklıkla indometazin (1-5 mg/kg/gün iki dozda) önerilmektedir (5). Hastaların çoğu indometazin ve KCl tedavisinden fayda görmektedir (9,10). Indometazinden fayda görmeyen BS'li hastalarda rofecoxib (selektif siklooksijenaz-2 inhibitörü) ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (11,12). Potasyum kaybını azaltmak için kullanılan spironolakton ile hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisin daha da arttığı görülmüştür (5). Oğuz ve ark. (13), sodyum ve potasyum desteğine ek olarak verdikleri asetil salisilik asit (5 mg/kg/gün oral iki doz) tedavisi ile düzelen bir prematüre yenidoğan olgusu rapor etmişlerdir. İbuprofen (30 mg/kg/gün) ve ketoprofen (20 mg/kg/gün), BS tedavisinde kullanılabilir diğer prostaglandin inhibitörleridir (4). Anne sütüne 2 ml/kg/gün KCl ve NaCl eklenmesine rağmen yeterli yanıt alınamayan olgumuza postnatal 43. günde 1 mg/kg/gün iki dozda oral indometazin tedavisi başlandı. Indometazin tedavisinin üçüncü gününde kan gazı ve serum elektrolit değerleri düzeldi. İzleminde elektrolit ve kan gazı kontrollerine göre indometazin dozu 3

mg/kg/güne çıktı. Indometazin alan neonatal BS'li prematüre hastalarda nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme riski nedeniyle indometazin tedavisinin 4-6 hafta geciktirilebileceği bildirilmektedir (6,13,14). Olgumuza indometazin tedavisi 43 günlükken başlandı ve tedaviye ranitidin (1 mg/kg/gün iki dozda oral) eklendi. Indometazin tedavisine bağlı herhangi bir yan etki görülmedi.

Olgumuzda indometazin ve KCl desteği ile başarılı sonuç alınmıştır. Postnatal dördüncü ayında yapılan kontrolünde serum elektrolit ve kan gazı değerleri normal saptanan, renal USG'de nefrokalsinozisi tümüyle düzelen ve yaşına göre büyüme-gelişmesi normal olan olgunun ayaktan klinik takibi devam etmektedir.

Bu olgu sunumu ile neonatal BS'de erken tanı ve tedavinin önemine dikkat çekilmek istenmiş ve tedavideki yenilikler literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Kaynaklar

1. Dell KM, Avner ED. Bartter/Gitelman syndromes and other inherited tubular transport abnormalities. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson textbook of pediatrics, 18th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 2201-2.
2. Dell KM. Acid-base management. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 9th ed. St. Louis, Elsevier Mosby, 2011; 677-84.
3. Bates CM, Schwaderer AL. Clinical evaluation of renal and urinary tract disease. In: Gleason CA, Devaskar SU (eds). Avery's diseases of the newborn, 9th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 1176-1234.
4. Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 315-27.
5. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *QJM* 2000; 93: 207-15.
6. Lee BH, Cho HY, Lee H, Han KH, Kang HG, Ha IS, Lee JH, Park YS, Shin JI, Lee DY, Kim SY, Choi Y, Cheong HI. Genetic basis of Bartter syndrome in Korea. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1516-21.
7. Candemir M, Semiz S, Özdemir Ö. Kistik Fibrozisli Bir Olguda Psödo-Bartter Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008; 17: 194-7.
8. Matsumoto J, Han BK, Restrepo de Rovetto C, Welch TR. Hypercalciuric Bartter syndrome: resolution of nephrocalcinosis with indomethacin. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 1251-3.
9. Ataoglu E, Civilibal M, Ozkul AA, Varal IG, Oktay ER, Murat E. Indomethacin-induced colon perforation in Bartter's syndrome. *Indian J Pediatr* 2009; 76: 322-3.
10. Flores FX, Ojeda FJ, Calhoun DA. Bartter syndrome: presentation in an extremely premature neonate. *J Perinatol* 2013; 33: 661-2.
11. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 858-63.
12. Alpan G, Eyal F, Virogrow I, Udassin R, Amir G, Mogle P, Glick B. Localised intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants. *J Pediatr* 1985; 106: 277-81.
13. Oğuz SS, Gökmen T, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Acetyl salicylic acid treatment in neonatal Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1339-40.
14. Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1789-1802.