



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji BD
Olgu Sunumu

19 Eylül 2017 Salı

Araş. Gör. Dr. Duygu Köse

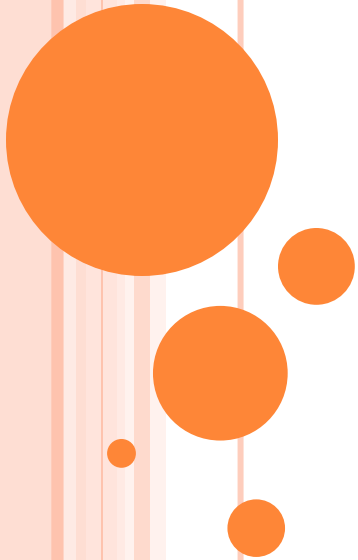


KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI ÇOCUK NEFROLOJİ OLGU SUNUMU

ARŞ. GÖR. DR. DUYGU KÖSE

19.09.2017



OLGU

- 2,5 yaşında kız hasta
- Şikayet: Kusma
- Hikaye: İlki 1,5 yaşında olmak üzere 3 defa dehidratasyon atağı ile hastaneye başvurusu olmuş. En son hastane başvurusunda laboratuvar incelemelerinde hipokalemi (K: 2.7 mg/dl) saptanan sıvı tedavisi verilerek hasta iv ileri tanısal inceleme amacıyla tarafımıza yönlendirilmiş.



ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal USG takipleri normal. Oligohidroamnios, polihidroamnios saptanmamış.
- 2950 gram, term, tekrarlayan sezaryen nedeniyle C/S ile doğmuş. Doğar doğmaz ağlamış, anne yanına verilmiş. YDYBÜ yatış öyküsü yok.
- Sürekli ilaç kullanımı yok.
- Nörolojik gelişimi yaşına uygun.



SOYGEÇMİŞ

- Anne: 34 yaş, ortaokul mezunu , Sağ-sağlıklı
- Baba: 35 yaş, ortaokul mezunu , Sağ sağlıklı
- Anne baba amca çocukları. (**1. derece akraba**)
- 4,5 yaşında ex kardeş öyküsü
 - Merozinopati, sandifer sendromu, trakeostomili ve gastrostomili hasta nefrokalsinozis, hipokalemi, hiponatremi nedeniyle çocuk nefroloji bilim dalınca izlenmekteymiş. Etiyoloji belirlenemedi hasta vefat etmiş.



FİZİK MUAYENE :

- Kilo: 10.5 kg (< 3 P , -2 sds)
- Boy: 91 cm (10-25 P)
- TA : 90/50 mmHg (<90 P , normal)
- Ateş: 36.5 C SS: 17/ dk KTA: 90 /dk

- Genel durumu iyi.
- Turgor - tonus doğal. Mukozalar nemli.
- Batın normal bombelikte, ele gelen kitle yok. Organomegali yok. Pretibial ödem yok.
- Diğer sistem muayenelerinde patolojik özellik yok.



LABORATUVAR

Üre:30 mg/dL

Kreatinin:0,26 mg/dL

Na:145 mEq/L

K:3,4 mEq/L

Cl:99 mEq/L

Ca:10 mg/dL

Mg:1.8mg/dL

P:4,4 mg/dL

Ürik asit:3.8

- Kan gazı **pH: 7.45**
C02: 37

HCO3: 26,5

Anyon açığı : 19

- TİT: pH: 6.5
dansite: 1017
protein: negatif
glukoz: negatif
kan: negatif

- İdrar sedimentinde özellik yok.



PATOLOJİK BULGULAR

2,5 yaşında kız hasta :

- Vücut ağırlığı < 3 P
- Metabolik alkaloz
- Hipokalemi
- Akraba evliliği
- Ex kardeş öyküsü



ÖNTANI?

HANGİ
İNCELEMELERİ
İSTEYELİM?

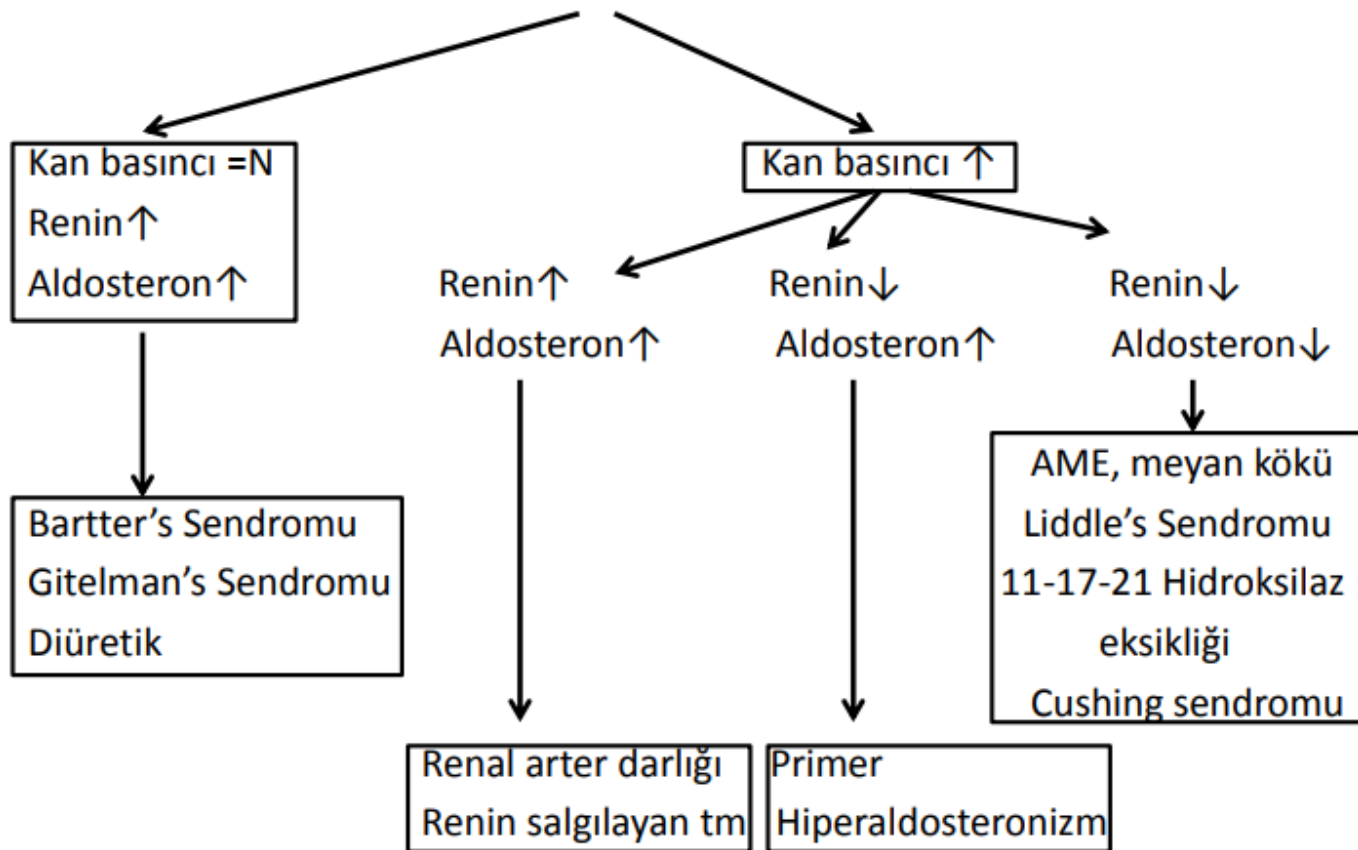


İDRAR ELEKTROLİTLERİ

- İdrar Na: 86,9 mmol/L (normal: 40-260)
 - İdrar K: 85,18 mmol/L (normal: 2,5- 125)
 - **İdrar Cl : 152 mmol/L (yüksek: 15-40)**
-
- **Klor dirençli metabolik alkaloz düşünüldü.**



Klor dirençli metabolik alkaloz



- Klor cevaplı metabolik alkaloz:

Kusma

Nazogastrik drenaj

Diüretik kullanımı

İshal

Konjenital klor diyaresi

Laksatif kullanımı

Kistik fibroz



BARTTER VE GITELMAN SENDROMU

- Bartter ve Gitelman sendromları böbrek tübülleriindeki defektler sonucu ortaya çıkan metabolik bozukluklarla karakterize otozomal resesif geçişli ailesel sendromlardır.
- Metabolik bozukluklar;
 - Hipokalemi metabolik alkaloz
 - Hiperreninemi
 - Jukstaglomerüler aparatta hiperplazi
 - Hiperaldosteronizm
 - Hipomagnezemi (bazı hastalarda)
 - Artmış prostaglandin E2 seviyesi
- Kan basıncı yüksekliği gözlenmez.



- Gitelman Sendromu **hipokalsiüri** ve **hipomagnezemi** görülmesi ile Bartter'den ayrılır.
- Gitelman sendromu daha sıktır.
 - Prevelans G: 1/40.000 iken B: 1/1.000.000
- Her iki hastalıkta da renal tübüllerdeki genetik mutasyon sonucu Na-Cl transportunda bozukluk vardır.
 - Bartter : Henle'nin çıkan kulbu (loop diüretikleri)
 - Gitelman: Distal tübülüslerde (tiazitler)
- Sodyum klor reabsorpsiyonunda azalma volüm kaybına, bu da renin-anjiotensin-aldosteron aktivasyonu ve **renal prostaglandin E2 artışına** neden olur.
- Sekonder hiperaldosteronizm toplayıcı kanallarda Na geri emilimi, K ve H kaybı ile **hipokalemik metabolik alkaloz**a neden olur.



- Hastada ön planda Bartter- Gitelman sendromları düşünüldü.
- Ayırıcı tanıya yönelik;
- İdrar elektrolitleri
- Nefrokalsinozis açısından üriner ultrason incelemesi
- Pseudobartter ayırıcı tanısı için ter testi
- Gen analizi
- Renin- aldosteron düzeyleri



- Üriner usg normal sınırlarda saptandı. Nefrokalsinozis bulgusu yoktu.
- Ter testi normal olarak değerlendirildi. Kistik fibrozis düşünülmedi.



İDRAR ELEKTROLİTLERİ

- İdrar fosfor: 23.7 mmol/L (normal)
- **İdrar Ca:0.2 mmol/L (Düşük : 0.62 – 3.22)**
- İdrar Ca/ kreatin : 0.01 (normal)
- İdrar Mg : 9.8 mmol/L (normal)
- İdrar Na: 138 mmol/L (normal)
- İdrar K: 23 mmol/L (normal)
- İdrar ürik asit: 15.5 (normal)
- İdrar fosfor/ kreatin: 1.1 (normal)
- İdrar ürik asit/ kreatin : 0.74 (normal)



GENETİK

- Genetik inceleme sonucunda mutasyon saptanan hastaya Gitelman Sendromu tanısı kondu.



- Hipokalemiye yönelik
 - Kalinor 8 mg 2 x 1/2 tablet
 - Potasyumdan zengin diyet önerildi
 - Muz, çilek, kivi , kayısı, şeftali, armut, ıspanak, patetes, brokoli, brüksel lahanası, mercimek, enginar, havuç, domates, yoğurt, balık ...
- Çocuk Nefroloji poliklinik izlemi devam ediyor.



GITELMAN SENDROMU

- *Distal kıvrıntılı tübülüslerdeki Na/Cl kotransportunu (NCCT) kodlayan **SLC12A3** genindeki mutasyon sonucu hipokalemik metabolik alkaloz, **hipokalsiüri**, **hipomagnezemi**, hiperreninemi ile karakterize otozomal resesif bir sendromdur.*
- Bartter Sendromuna göre nispeten hafif klinik bulguları mevcuttur.
 - Hipokalsiüri ve hipomagnezemi önemli ayırt ettirici belirteçleridir.

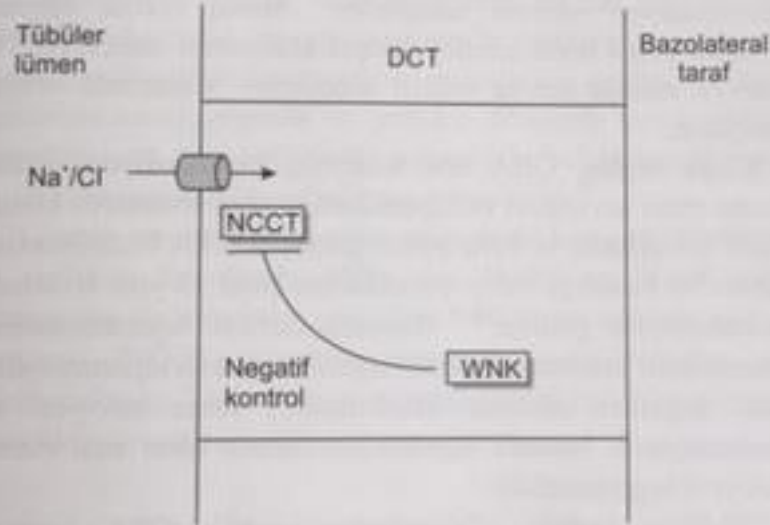


- Gitelman sendromlu çocuklar tanımlanmasına rağmen hastalık daha çok *ergen ve yetişkinlerde* görülür.
- Etkilenen yetişkinlerin çoğu bulgu vermez ve hastalık teşhisi genellikle *hipokaleminin araştırılması* sırasında konur.
- Çocukluk çağında bulgu verenlerde polihidroamnios veya düşük doğum ağırlığı öyküsü yoktur ve büyüme geriliği Bartter Sendromlu çocuklardan daha az belirgindir.



- En sık karşılaşılan bulgular parestezi, karıncalanma, tetani gibi nöromüsküler bulgular ve hipomagnezemiden kaynaklanan kas spazmlarıdır.
- Hipomagnezemi ve bunun sonucu gelişen hipokalsemiye bağlı nöbetler, kardiyak aritmiler nadir de olsa bildirilmiştir.
- Tuz yalama, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü görülebilir.
- Poliüri, noktüri nadirdir.





Şekil 21.9 Gitelman sendromunun patogenezi gösteren distal kıvrıntılı tübülüslerdeki bir hücrenin şematik gösterilmesi. Lüminal membrandaki Na/Cl eş taşıyıcı (NCCT) bu nefron kısmında sodyum klor emilimini kolaylaştırır. NCCT'deki inaktif edilebilir mutasyonlar bu taşınmanın yetersizliğine ve Gitelman sendromunun oluşmasına neden olur. WNK (kinaz olmaksızın) proteinleri NCCT kanalını negatif olarak düzenlerler. NCCT taşıyıcısının yapısal inaktivasyonu ile sonuçlanan WNK gen mutasyonları DCT'de tuz emiliminin bozulmasına ve Gitelman sendromunun gelişmesine neden olur. Gordon sendromu NCCT kanalı üzerinde negatif kontrolün kaybı ile sonuçlanan WNK proteinlerindeki mutasyonlarla giden tam zıt bir hastalıktır. DCT'de aşırı sodyum tuz emilimi hipervolemi ve hipertansiyona sonuçlanır.

- Gitelman Sendromu Na/Cl eş taşıyıcıdaki bozukluktan ve distal kıvrıntılı tübülüslerdeki bozulmuş tuz taşınmasından kaynaklanmaktadır.
- NCCT tiazid diüretiklerin hedefi olduğundan , bulgular kronik tiazid diüretik kullanımını taklit eder.
- Süzülen sodyumun sadece %5-10'u distal kıvrıntılı tübülüslerden emildiğinden TALH'daki ve toplayıcı tübülüslerdeki kompensatuar cevaplar neredeyse bu eksikliği tamamen kapatabilir.
 - Sadece hafif renal tuz kaybı bulguları vardır ve plazma renin seviyesi artışı orta derecedir.
 - Aldosteron, kompensatuar Na ve Cl geri Emilimi, potasyum ve hidrojen kaybı ile metabolik alkalozdan sorumludur.



- TALH sağlam olduğundan bu nefron kısmındaki kompensatuar tuz geri Emilimi luminal elektropozitif gradyanti ve buna ikincil kalsiyum geri Emilimini artırır.
- Sonuç olarak ortaya çıkan **hipokalsiüri** Bartter sendromundan Gitelman sendromunu ayırt etmede önemli ipucu sağlar.



- Gitelman sendromunda hipomagnezemiye neden olan mekanizma halen çok iyi açıklanmamıştır.
- Israrlı hipomagnezemi PTH salgılanmasını baskılar ve ekstraselüler alandaki pirofosfat konsantrasyonunu düzenleyen Alkalen fosfataz gibi enzimlerin fonksiyonunu bozarak **kondrokalsinozise** neden olabilir.



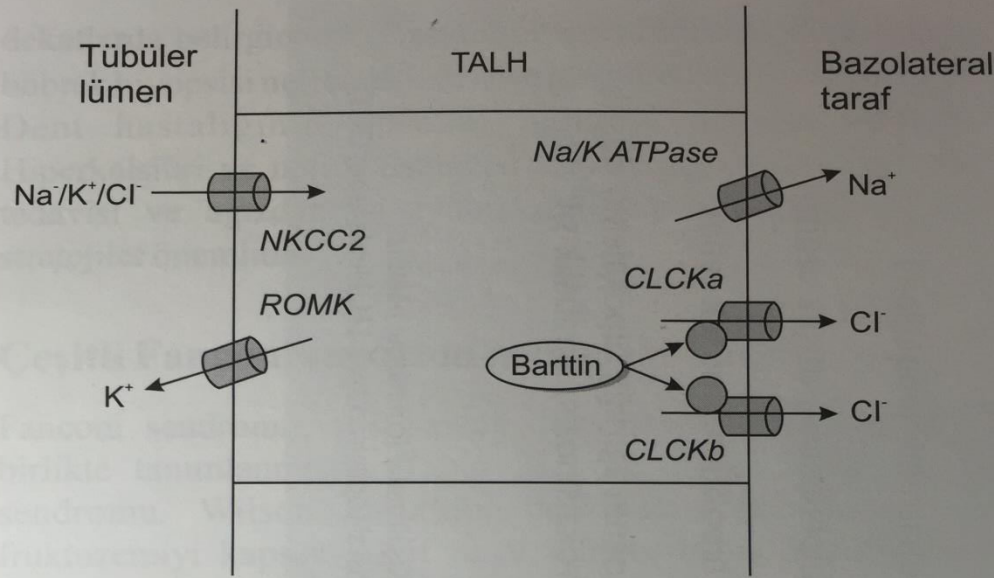
- SLC12A3 geninin mutasyonu fenotiplere göre değişiklik gösterebiliyor.
- Aynı mutasyona sahip , farklı ailelerden 5 kişiyle yapılan bir çalışmada
 - 2 erkekte, semptomatik hipokalemi (1.6 ve 1.8 meq/L) , normal serum Mg konsantrasyonu, normal kalsiyum atılımı
 - 3 kadında asemptomatik hipokalemi (2.8 , 2.6 ve 3 meq/L) , düşük Mg konsantrasyonu saptanmış.



TEDAVI

- Hedef hipokalemiyi ve hipomagnezemiye K ve Mg replasmanı ile tedavi etmektir.
- Hastalarda tipik olarak volüm kaybı atakları ya da yüksek prostaglandin E salınımı olmadığından sodyum desteği ya da NSAİ tedavide genellikle gerekli değildir.



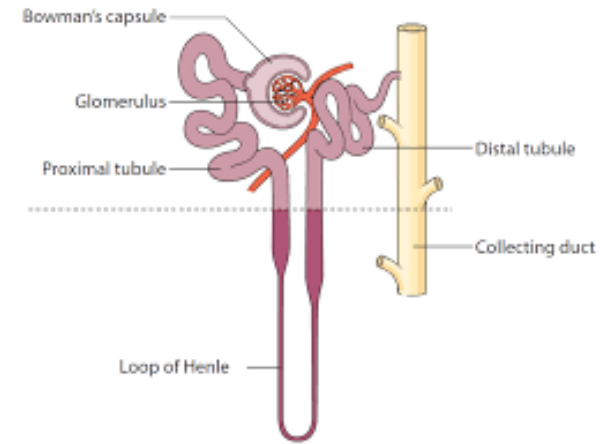
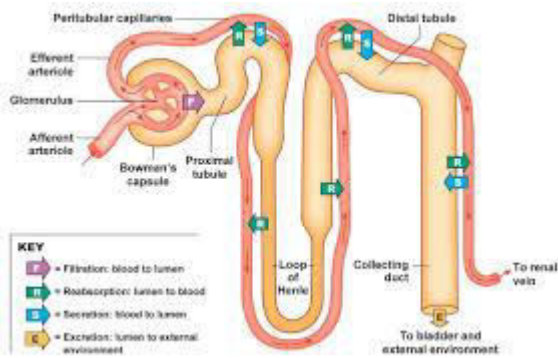


Şekil 21.8 Henle lupunun kalın çıkan bacağındaki (TALH) Bartter sendromunun patofizyolojisinde rol alan transport sistemlerinin gösterildiği hücrelerin şematik sunumu. Na ve K normalde luminal yüzeydeki furosemid duyarlı eş taşıyıcılar aracılığıyla iki klorla birlikte emilir. KCl'nin tübüler lümen içerisine girmesi (ROMK aracılığı ile) temel NKCC2 fonksiyonu için zaruridir. Bazolateral yüzeyde ortak alt ünitesi (barttin) paylaşan iki klor kanalı (CLC-Ka ve CLC-Kb) aracılığıyla klor dışarı taşınır. Sodyum bazolateral membranın bir tarafından öbür tarafına Na/K-ATPase aracılığı ile pompalanır. Tip I Bartter sendromu NKCC2 kanalındaki bozukluğundan, tip II hastalık bozuk ROMK kanalından, tip III hastalık CLC-Kb kanalındaki bozukluktan ve tip IV hastalıkta CLC-a ve CLC-b kanallarını etkileyen kritik protein olan Barttindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bartter sendromundaki bu düzensizliklerin net etkisi TALH da sodyum ve klor emiliminin yetersizliğidir. Renal tuz ve su kaybı renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna ve hipokalemi ve metabolik alkalozla sonuçlanan toplayıcı kanallardan hidrojen ve potasyum iyon salgılanması ile değişim yapılarak tuz emiliminin artmasına neden olur.

Tablo 525-1 BARTTER VE GITELMAN SENDROMLARI

	TİP I BARTTER SENDROMU	TİP II BARTTER SENDROMU	TİP III BARTTER SENDROMU	TİP IV BARTTER SENDROMU	TİP V BARTTER SENDROMU	GITELMAN SENDROMU
Kalıtım	OR	OR	OR	OR	OD	OR
Etkilenen tübüler bölge	TAL	TAL + CCD	TAL + DCT	TAL + DCT	TAL	DCT
Gen	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCBRK</i>	<i>BSND</i>	<i>CASR</i>	<i>SLC12A3</i>
Başlangıç	Prenatal, postnatal	Prenatal, postnatal	Değişken	Prenatal, postnatal	Değişken	Adolesanlar, Erişkinler
İdrar PGE2	Çok yüksek	Çok yüksek	Hafifçe yükselmiş	Yükselmiş	Yükselmiş	Normal
Hipokalemik metabolik alkaloz	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Mevcut	Mevcut
Özellikle	Polihidramnion, prematurite, nefrokalsinoz, dehidratasyon, Hipostenuri, poliuri, büyüme geriliği	Tip 1 ile aynı	Büyüme geriliği dehidratasyon, %20'sinde düşük serum magnezyum, en hafif form	Sensorinöral işitme kaybı ile birlikte tip I ile aynı, nefrokalsinoz yok	Hipokalsemi, düşük paratiroid hormon düzeyleri, Hiperkalsiuri, Bartter sendromunun nadir nedeni	%100'ünde hipomagnezemi, hafif dehidratasyon, bazen büyüme geriliği, tetani

OR, otozomal resesif; OD, otozomal dominant; TAL, Henle'nin kalın yükselen kolu; CCD, Kortizol toplayıcı kanal; DCT, inen kıvrımlı tübül; PGE2, prostaglandin E2.



TEŞEKKÜRLER ...

