

## OLGU SUNUMLARI

**HİPERPROSTAGLANDİN E SENDROMU:  
OLGU SUNUMU**

## HYPERPROSTAGLANDIN E SYNDROME: CASE REPORT

Sezin AŞIK AKMAN  
Nejat AKSU  
Önder YAVAŞCAN  
Sümer SÜTÇÜOĞLU  
Sait ŞEN  
Gülçin BAŞDEMİR  
Işın YAPRAK

## SUMMARY

A 10 months - old male baby was admitted to hospital with the complaints of weakness, irritability loss of weight, and it was obtained from the history of patient that he was admitted to hospital several times with the diagnosis of acute gastroenteritis and dehydration since the newborn period. Hypokalemic tubular disease was considered because of the determination in physical examination and in laboratory studies of high serum level of aldosterone and renin, hypokalemia, hypochloremia, metabolic alkalosis, and growth retardation. It was diagnosed as Hyperprostaglandin E syndrome since the complaints started from the newborn period, the functions of platelets were normal, serum Mg<sup>++</sup> level was normal, and since a slight juxtaglomerular apparatus hyperplasia accompanying an interstitial calcification was observed in kidney biopsy. This case was reported as it is a rare syndrome and as there was a satisfactory response to KCl and indomethacine medication.

(Key Words:Hypokalemic tubular diseases, indomethacine)

## ÖZET

10 aylık erkek bebek. Halsizlik, kilo kaybı yakınmalarıyla başvuran olgunun yeni doğan döneminden itibaren akut gastroenterit ve dehidratasyon tanularıyla bir çok kez hastanede izlendiği öğrenildi. Fizik bakı ve laboratuvar değerlendirmede, gelişme geriliği, metabolik alkaloz, hipokalemi, hipokloremi ile aldosteron ve renin düzeylerinde yükseklik saptanması üzerine hipokalemik tübüler hastalıklar düşünüldü. Yakınmaların yenidoğan döneminde

Çocuk Kliniği (Doç.Dr.I Yaprak, Kli Şefi, Doç.Dr.N Aksu, Kli Şef  
Yard, Uz.Dr.S Aşık Akman, Dr. Ö Yavaşcan, Dr.S Sütçüoğlu)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120, İZMİR  
Patoloji ABD (Doç.Dr.G Başdemir, Yard.Doç.Dr. S Şen)  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova- İZMİR

Yazışma :Uz. Dr. S Aşık Akman

başlaması, trombosit fonksiyonlarının ve serum Magnezyum düzeyinin normal bulunması ve böbrek biyopsisinde ılımlı bir yukstaglomerüler aparat hiperplazisi yanında interstisyumda kalsifikasyonların saptanması üzerine Hiperprostaglandin E sendromu tanısı kondu. Başlanan potasyum klorür ve indometazin tedavisine iyi yanıt vermesi ve nadir görülen bir sendrom olması nedeni ile sunuldu.

(Anahtar sözcükler: Hipokalemik tübüler hastalıklar, indometazin) *Bartter sendromu*

Bartter sendromu tanımı sıklıkla metabolik alkalozla seyreden kronik hipokalemik hastalıklar için kullanılmaktadır. İlk olgu 1957'de bildirilmiş, 1960'larda sendrom böbrek konsantrasyon yeteneğinde bozuluk, yukstaglomerüler aparatta hiperplazi, gelişme geriliği, hipokalemik alkaloz, normal kan basıncı değerine karşın aldosteron ve plazma anjiyotensin düzeyinde artış gibi özellikleri ile tanımlanmıştır (1,2). Klinik ve laboratuvar bulguların çok farklı olabilmesi nedeni ile sendromun klinik özellikleri yeniden ele alınmış ve hipokalemi, hipokloremi, alkaloz, hiperreninemi, üriner K<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> atılımında artış tanı ölçütleri olarak kabul edilmiştir. Gitelman tarafından 1966'da poliüri, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, osteopeni ile seyreden bir tipi belirlenmiştir. Hipokalemik tübüler hastalıklar giderek, şiddetli prenatal bulgularla seyredabilen Hiperprostaglandin E sendromu ve yaşamın daha geç dönemlerinde ortaya çıkan Gitelman - Bartter sendromu olarak tanımlanmaya başlanmıştır. Söz konusu ayırım klinik bulgular ve patofizyolojik çalışmalara dayanmaktadır. Ancak literatürde Bartter sendromu tanımı hem Hiperprostaglandin E sendromu hem de Gitelman sendromu için kullanılabilir (2). Hiperprostaglandin E sendromunda genetik geçişin otozomal çekinik, Gitelman - Bartter sendromunda ise otozomal çekinik ve baskın olduğu belirtilmektedir (3).

Olgunun yenidoğan dönemindeki ilk yatışından itibaren tekrarlayan benzer klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı ve oldukça nadir görülen hipokalemik tübüler hastalıklardan biri olan Hiperprostaglandin E sendromu tanısı aldığından sunumu düşünüldü.

## OLGU

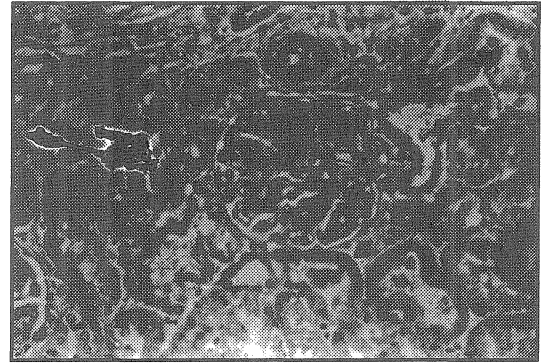
B. A. 10 aylık erkek olgu. Halsizlik, kilo kaybı ve huzursuzluk yakınmaları ile başvuran (17. 5. 1999) olgunun hastanede, miadında, normal smpontan doğum ile 3650 gr. doğduğu, prenatal öyküsünde herhangi bir patoloji olmadığı, 6 ay anne sütü aldığı 5 aydan itibaren ek gıdalara geçildiği, motor mental gelişiminin ardarda hastaneye yatışları boyunca normal olduğu öğrenildi. İlk kez neonatal dönemde akut gastroentrit ve dehidrasyon tanısı alan, o tarihten itibaren benzer yakınma ve fizik bulgularla birçok kez hastaneye yatırılan olgunun (Tablo 1) soygeçmişinde herhangi bir özellik belirtilmedi. Fizik bakışında, ağırlık: 4750 gr. (<3p), boy: 64 cm. (<3p), KTA: 116/dk, KB: 95/50 mm Hg, SS: 32/dk olarak belirlendi. Tüm yatışlarında orta veya ağır dehidrasyon şeklinde değerlendirilen olgunun diğer muayene bulguları normaldi.

Laboratuvar bulgularında BK: 10.500 mm<sup>3</sup>, KK: 3.370 000 mm<sup>3</sup>, Hb: 8.8 gr/dl, Ht: % 27.1, MCV: 80 fl, PLT: 245.000 mm<sup>3</sup>, sedimentasyon: 40 mm/saat, Na: 125-130 mEq/L-K: 1.0-2,5 mEq/L, CL: 80-108 mEq/L, Ca: 8-9.5 mg/dl, Mg: 1.7 mg/dl, Üre: 60-40 mg/dl, Kreatinin: 0.7-0.5 mg/dl, Ürik asit: 2.7 mg/dl, Total bilirubin: 0.19 mg/dl, Direkt bilirubin: 0.07 mg/dl, ALT 22 U/L, Total protein: 6.6 gr/dl, Albümin: 3.3 gr/dl, C<sub>3</sub>: 132.6 mg/dl, saptandı. İdrarda Ca/kreatinin: 1.0, kan gazı incelemesinde, pH: 7.6, pCO<sub>2</sub>: 39 mmHg, pO<sub>2</sub>: 100 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 35.3 mmol/L, TCO<sub>2</sub>: 36.5 mmol/L, BE: 12.6 mmol/L, O<sub>2</sub> saturasyonu: % 98.5 olarak belirlendi. Dehidrasyon atakları ile sık hospitalize edilen gelişme serisi saptanan ve yapılan tetkiklerinde hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz belirlenen olguda hipokalemik tübüler hastalıklar düşünüldü. Ayırıcı tanı için aldosteron

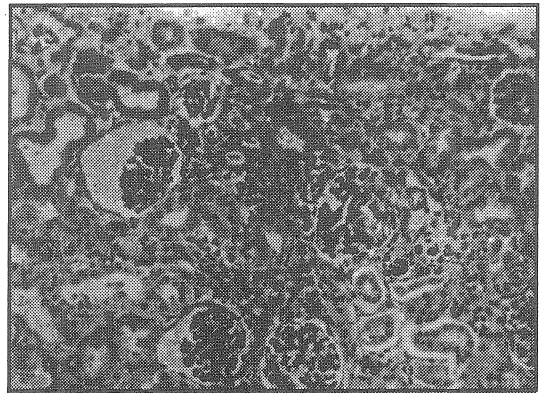
**TABLO 1:** Olgunun yatışları sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları

Yatış Sayısı	Yaş (Ay)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	KB (mmHg)	Dehidra- tasyon	BKH (/mm <sup>3</sup> )	Hb (gr/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Üre (mg/dl)	Kan pH/ HCO <sub>3</sub> (mmo/L)
1	1/12	2.4 (3-10p)	54 (50-75p)	75/40	Orta	12000	13.2	135	3.4	89	40	-
2	1,5/12	3.7 (3-10p)	56 (75p)	80/45	Orta	13400	13,8	134	3,2	88	25	7.42/28.7
3	2,5/12	3.6 (3p)	58 (50-75p)	90/50	Ağır	29600	12,3	131	1,6	71	83	7.56/35.2
4	5/12	4.4 (3p)	62 (3-10p)	80/50	Orta	17300	12,6	142	2,8	77	58	7.46/28.0
5	6/12	4.25 (3p)	63 (3-10p)	90/45	Ağır	22000	11	130	2,4	84	21	7.56/37.0
6	6,5/12	4.75 (3p)	64 (3p)	60/40	Hafif-Orta	17500	9,2	131	3,2	89	73	-
7	10/12	4.75 (3p)	65 (3p)	95/50	Orta-Ağır	10500	8,8	125	1	80	60	7.6/35.3
8	18/12	9.2 (10-25p)	80 (50p)	90/60	Yok	6200	10,2	139	4,1	92	37	7.4/24.0

düzei ve plazma renin aktivitesi araştırıldı. Aldosteron: 89 ng/dl (N: 4-31), renin: 38 ng/dl (N:2.4-3.7) olarak normal değerlerden yüksek bulundu. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları tabloya eşlik ettiğinden kistik fibrozis açısından planlanan ter testi normaldi (Terde Na:43 mEq/L C: 41.5 mEq/L). Yapılan karın ultrasonografisi ve tomografisinde patolojik bulguya ve örneklerde kalsifikasyona rastlanmadı. Trombosit Fonksiyon testleri olağan olan (ADP (+) Epinefrin (+), Kollagen (-), Ristosetin (+) olguya böbrek biyopsisi planlandı. Biyopside immüno floresan yöntemle incelenen iki glomerülde C<sub>3</sub>, damar duvarlarında düzensiz IgM birikimi saptandı. Işık mikroskopisi ile değerlendirmede ılımlı bir yukstaglomerüler aparat hiperplazisi yanında interstisyumda belirgin mikrokalsifikasyon odakları gözlemlendi (Resim 1,2). Tedavide oral KCl replasmanı (4 cc/kg/g), indometazin (3 mg/kg/g) kullanıldı. Halen tedavinin 8. ayında olan, gelişme geriliği ve yatış sıklığı azalan olgu 8 aydan beri hiç yatırılmamıştır. En son yapılan fizik bakışında (13.1.2000), ağırlık: 9200 gr (10-25p), boy: 80 cm (50p), Na: 139 mEq/L, Cl: 92 mEq/L, Üre: 37 mg/dl olan, kan gazı değerleri ve karın ultrasonografisi normal bulunan olguda moleküler genetik çalışmalar planlanmaktadır.



**RESİM1:** Böbrek biyopsisinde hafif segmental mezenjyal hücre artımı ile birlikte glomerülün yukstaglomerüler aparatında belirginleşme dikkati çekmektedir (H.E. x400)



**RESİM 2.** İzlenen glomerüllerin ikisinde immatür görünüm ve Bowman aralığında genişleme, diğer glomerüllerde ise fokal segmental mezenjyal genişleme ile intersiyumda mikrokalsifikasyon odakları izlenmektedir (H.E? x 100)

**TABLO 2:** Hiperprostaglandin E sendromu ile Gitelman - Bartter sendromunun özellikleri

	HİPERPROSTAGLANDİN E	GİTELMAN-BARTTER
HEREDİTE YAKINMALARIN BAŞLANGIÇ DÖNEMİ BULGULAR	Otozomal çekinik Prenatal (Polihidramnioz) Poliüri, diyare, kusma, ateş hipokalemik alkaloz, nefrokalsinozis, gelişme geriliği, Medüller yoğunluk artışı	Otozomal çekinik-baskın Erken yetişkin çağda  Hipokalemik alkaloz, hipomagnezemi, tetanik nöbetler, kabızlık Normal
BÖBREK US BÖBREK HİSTOLOJİ	Yukstaglomerüler aparat hiperplazisi, interstityel kalsifikasyon	Ekstraglomerüler aparatta büyüme, kalsifikasyon (-)

### TARTIŞMA

Bartter sendromunun karakteristik bulguları, hipokloremik metabolik alkaloz ve normal kan basıncına eşlik eden hiperreninemi ile hiperaldosteronizmdir. Primer nedeni kesin olarak bilinmeyen bu sendromda temel patoloji, sodyum ve potasyumun renal tübüler emilim bozukluğu ile henle kulpunun çıkan kolunda klor emiliminin yetersizliğidir. Hiperkalsemi, hipokalemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma, raşitizm, hipomagnezemi, trombosit agregasyon defektleri, yukstaglomerüler aparat hiperplazisi tabloya eşlik edebilir (2, 4 - 6). 1997' de yayımlanan 20 olguluk bir sunumda Bartter sendromunun birbirine çok benzer üç klinik fenotipi (1. Klasik Bartter sendromu 2. Gitelman sendromu 3. Bartter sendromunun neonatal tipi) olduğu belirtilmiştir. Sendromun neonatal tipi olarak kabul edilene, bazı yayınlarda Hiperprostaglandin E sendromu şeklinde de adlandırılmaktadır (7-9). Hiperprostaglandin E sendromu ile Gitelman - Bartter sendromunun başlıca özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir (8).

Literatürde Bartter sendromuna benzer özellik taşıyan doğuştan hipokalemik tübüler hastalıklar veya Hiperprostaglandin E sendromu olarak kabul edilen olgular bulunmaktadır. 1985'de yayımlanan Seyberth'in (8) sunumunda, poli hidramnioz, erken doğum, gelişme geriliği, diyare, kusma, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, pros-

taglandin E<sub>2</sub> düzeyinde yükselme saptanmasına karşın klorün tübüler emiliminde bozukluk olmaması dikkat çekicidir. Olgumuzda gelişme geriliği, tekrarlayan dehidratasyon ve metabolik alkaloz atakları, hipokalemi, hipokloremi, normal kan basıncı, aldosteron ve renin düzeylerinin yüksekliği nedeni ile hipokalemik tübüler hastalıklar düşünülmüştür. Bulguların yenidoğan döneminde başlaması, trombosit fonksiyon testlerinin ve Mg düzeyinin normal olması, böbrek biyopsisinde ılımlı bir yukstaglomerüler aparat hiperplazisi yanında, interstisyumda belirgin mikrokalsifikasyonların varlığı nedeni ile Hiperprostaglandin E sendromu tanısı konmuştur. Ancak prenatal dönemde poli hidramniozun ve erken doğum öyküsünün olmaması, nefrokalsinozisin yokluğu söz konusu tanıya uymayan bulgular olarak değerlendirilmiştir. Mackie ve arkadaşlarının (10) makalesinde de belirtildiği gibi, bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan indometazinin erken dönemde kullanılması ile olgularda gelişme geriliği ve nefrokalsinozis oluşumunun önlenebildiği de bilinen bir gerçektir. Bir diğer çalışmada da, Bartter sendromunun tedavisinde elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, prostaglandin inhibitörleri, aldosteron antagonistleri ve oral elektrolit desteği ile prognozun düzeldiği bildirilmektedir (11). Olgumuzda da, indometazin kullanılmaya başlanmasının ardından, gelişme geriliği ve yatış sıklığında azalmanın olması dikkat çekici-

dir. Hastalığın değişik tiplerinde gen mutasyonlarının farklı olması nedeniyle hipokalemik tübülopatilerin altında yatan genetik defektin tanımlanması için moleküler genetik çalışmalara gereksinim vardır (9,12).

Sonuç olarak hipokalemik tübüler hastalıkların ayırıcı tanısında Hiperprostaglandin E sendromu akla getirilmelidir. Bu antitenin tanısında böbrek biyopsisinin yardımcı olabileceği ve tedavinin hastanın yaşam kalitesi üzerine etkili olduğu vurgulanmak istenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP. Hypokalaemic tubular disorders: the hyperprostaglandin E syndrome and Gitelman - Bartter syndrome; *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York, Oxford University Press, 1988 ; 1085-92.
2. Dillon JM Disorders of Renal Tubular Handling of Sodium And Potassium. In: *Pediatric Nephrology*. Baltimore, Waverly Press, 1987 ; 598-605.
3. Rodrigues Pereira R, van Wersch J. Inheritance of Bartter syndrome. *Am J Med Genet* 1983 ; 15 : 79-84.
4. Katsuya T, Higaki J, Ogihara T. Bartter syndrome, *Nippon Rinsho* 1996 ; 54 : 801-6.
5. Shalco H, Ohaly M, Meizner I, Carmi R. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome. *Prenat Diagn* 1994 ; 14 : 996-8
6. O Sullivan E, Monga M, Graves W. Bartter's syndrome in pregnancy: a case report and review. *Am J Perinatol* 1997 ; 14 : 55-7.
7. Madrigal G, Saborio P, Mora F, Rincon G, Guay-Woodford LM. Bartter syndrome in Costa Rica: a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 : 296-301.
8. Seyberth JJW, Rascher W, Schweer H, Kühl PG, Mehls O, Scharer K. Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr* 1985 ; 107: 694-701.
9. Karolyi L, Koch MC, Grzeschik KH, Seyberth IIW. The molecular genetic approach to Bartter's syndrome. *J Mol Med* 1998 ; 76 : 317-25.
10. Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF. Neonatal Bartter syndrome: use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 756-8.
11. Glaser V, Hans S. Bartter syndrome and pseudo-Bartter syndrome: a case report. *Z Urol Nephrol* 1986 ; 79 : 19-27.
12. Karolyi L, Ziegler A, Pollak M, Fishbach M, Grzeschik KH, Koch MC, Seyberth HW. Gitelman's syndrome is genetically distinct from other forms of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 551-4.