

Psödohipoaldosteronizm: Olgu Sunumu

Pseudohypoaldosteronism: Case Report

**Kazım Küçüktaşçı, Serap Semiz,
Abdullah Karaca**

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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Kazım Küçüktaşçı
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Doktorlar Cad. No: 42 Denizli, Türkiye
Tel.: +90 258 444 07 28
Faks: +90 258 241 00 40
E-posta: drkzmhly@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 06.07.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

ÖZET

Giriş: Psödohipoaldosteronizm, aldosterona periferik direnç sonucu gelişen ve tuz kaybı ile karakterize bir hastalıktır.

Olgu Sunumu: Emmede azalma, emerken uyuklama şikayetiyle getirilen hastada hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, yüksek renin ve aldosteron düzeyi saptandı. Olguya sistemik form psödohipoaldosteronizm tanısı konuldu. Oral tuz ile tedavisine devam edildi.

Tartışma: Psödohipoaldosteronizm primer, sekonder ve Gordon sendromu olarak üç tipdir. Primer form epitelyal sodyum kanalı ve mineralokortikoid reseptör genindeki mutasyondan, sekonder form sıklıkla üriner malformasyon ve idrar yolu enfeksiyonlarından kaynaklanır. Gordon sendromunda ise plazma aldosteron düzeyi genellikle normal olup, mineralokortikoidlere yeterli cevap vardır ve plazma renin aktivitesi baskılanmıştır. Olgumuzda üriner enfeksiyon saptanması nedeniyle aynı zamanda sekonder psödohipoaldosteronizm olasılığı araştırıldı. Ter testinin pozitif olması ve tuz ihtiyacının uzun süre devam etmesi nedeniyle hasta sistemik form primer psödohipoaldosteronizm olarak kabul edildi. (*Güncel Pediatri 2009; 7: 151-3*)

Anahtar kelimeler: Psödohipoaldosteronizm

SUMMARY

Introduction: Pseudohypoaldosteronism is a disease which occurs as a result of peripheral resistance to aldosterone and is characterised by salt wasting.

Case Report: Hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis, high renin and aldosterone levels were determined in the patient admitted with decrease in sucking and getting sleepy during breast-feeding. The case was diagnosed as systemic form of pseudohypoaldosteronism. His treatment was continued with oral salt.

Conclusion: Pseudohypoaldosteronism has three types as primary, secondary and Gordon syndrome. Primary form is due to epithelial sodium channel and mineralocorticoid receptor gene mutation, whilst secondary form is frequently caused by urinary malformation and urinary tract infections. In Gordon syndrome, plasma aldosterone level is usually normal, and plasma renin activity is depressed, there is an adequate response to mineralocorticoids. Probability of secondary pseudohypoaldosteronism was investigated at the same time because of the urinary infection present in our subject. The patient was accepted as systemic form of primary pseudohypoaldosteronism because of positive sweat test result and prolonged salt necessity. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 151-3*)

Key words: Pseudohypoaldosteronism

Giriş

Psödohipoaldosteronizm, aldosterona periferik direnç sonucu gelişen tuz kaybettiren bir hastalıktır. Mineralokortikoid reseptörü veya epitelyal sodyum kanalındaki mutasyon sonucu primer olabileceği gibi enfeksiyon, üropati ve ilaçlara bağlı sekonder olarak gelişebilir (1). Üç tip olan psödohipoaldosteronizmde tip 1 ve tip 3 tuz kaybettiren, tip 2 tuz tutan form olarak karşımıza çıkmaktadır. Tip 1 psödohipoaldosteronizm, sistemik ve renal form olarak ikiye ayrılır. Sistemik form otozo-

mal resesif kalıtılmakla birlikte epitelyal sodyum kanalındaki mutasyon sonucu gelişir. Renal form ise otozomal dominant kalıtılır ve mineralokortikoid reseptöründeki mutasyondan kaynaklanır (2). Psödohipoaldosteronizmin karakteristik bulguları hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, yüksek aldosteron ve renin düzeyidir. Klinikte kilo kaybı, büyüme geriliği, dehidratasyon, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu şeklinde karşımıza çıkar (1).

Burada psödohipoaldosteronizm tanısı konulan bir olguyu sunarak, literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Term 2670 gr spontan vajinal yol ile doğan on iki günlük kız hasta emerken uyuklama, emmede azalma şikayetiyle getirildi. Fizik muayenede halsiz görünümlü, uykuya eğilimli, vital bulguları stabil, vücut ağırlığı: 2600 gr (3p), boy: 48,5 cm (10-25p) idi. Ağız mukozası kuru, diğer sistem muayeneleri olağan olarak değerlendirilen hastada kuşku genital yapı ve hiperpigmentasyon yoktu. Laboratuvar incelemede hemoglobin: 16,8 gr/dl, beyaz küre: 14000 K/ μ L, trombosit: 608000 μ L, hematokrit: 45,9, Na: 114 mmol/L, K: 8,8 mmol/L, Cl: 86 mmol/L, BUN: 37 mg/dl, kreatinin: 0,5 mg/dl, diğer biyokimya değerleri normal, kan gazı pH: 7,36, pCO₂: 16,1, HCO₃: 9,2 saptanan hasta hiponatremik dehidratasyon, adrenal yetmezlik ön tanılarıyla yatırıldı. Dehidratasyona yönelik olarak, uygun idame ve defisit sıvı tedavisi başlandı. Stres dozunda hidrokortizon uygulamasını takiben, hidrokortizon dozu kademeli olarak azaltıldı, tedaviye mineralokortikoid (fludrokortizon) eklendi. Sodyum değerinin yükselmemesi nedeniyle tedaviye oral tuz 1 gr/gün eklendi. Stres dozda hidrokortizon verildikten bir gün sonra gönderilen tetkiklerinde kortizol: 63,4 μ g/dL (normal sınırları: 7-29), adrenokortikotropik hormon: 18 pg/mL (normal sınırları: 10-60), 17-hidroksi progesteron: 2 ng/mL (normal sınırları: 0,1-0,9), testosteron: 0,2 ng/mL (normal sınırları: 0,1-0,2), dehidroepiandrostenodion sülfat: 966 ng/mL (normal sınırları: 316-4310), androstenodion: 0,5 ng/mL (normal sınırları: 0,1-0,5), renin: 100 ng/mL (normal sınırları: 2,4-37), aldosteron: >5000 pg/ml (normal sınırları: 20-1600) saptandı. Mevcut klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri ile konjenital adrenal hiperplazi dışlandı ve hasta psödohipoaldosteronizm tanısı aldı. Bu duruma eşlik edebilecek renal anomaliler açısından yapılan renal ultrasonografi (USG) normal saptandı. Ter testinin yüksek (102 mmol/L) çıkması nedeniyle hastada sistemik tip psödohipoaldosteronizm düşünüldü. Hidrokortizon ve fludrokortizon tedavileri kesilerek tuz miktarı 3 gr/güne artırıldı. Psödohipoaldosteronizme neden olabilecek üriner enfeksiyon açısından gönderilen idrar kültüründe 10⁵ koloni *E. Coli* üreyen hastaya duyarlı olduğu antibiyotik tedavisi başlandı. Uykuya meyil nedeniyle yapılan kraniyal USG ve kraniyal manyetik rezonans normal saptandı. Metabolik açıdan değerlendirilen hastanın kan amonyak ve idrar-kan aminoasit düzeyi normal olarak saptandı. Takibinde sodyum değerinde yükselme gözlenen hastanın tuz miktarı kademeli olarak azaltılarak doz 2 gr/gün olacak şekilde azaltıldı. Tam iyileşme ile taburcu edildi.

Tartışma

Psödohipoaldosteronizm, aldosterona periferik direnç sonucu gelişen tuz kaybettiren bir hastalıktır. Mineralokortikoid reseptörü veya epitelyal sodyum kanalındaki mutasyon sonucu primer olabileceği gibi enfeksiyon, üropati ve ilaçlara bağlı olarak sekonder gelişebilir. Klinik deneyimler sekonder psödohipoaldosteronizmin daha sık olduğunu göstermektedir (1). Üç tip olan psödohipoaldosteronizmde tip 1 ve tip 3 tuz kaybettiren, tip 2 tuz tutan form olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

İlk kez 1958 yılında Cheek ve Perry tarafından tanımlanan tip 1 psödohipoaldosteronizm yenidoğan döneminde geniş bir spektrumda başlar. Tüm vakalarda toplayıcı kanal hücresinde sodyum emilimi ve potasyum salınımı bozuktur. Hastalığın karakteristik bulguları hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz, yüksek aldosteron ve renin düzeyidir (1). Olgumuzda da bu bulguların tümü gözlenmekteydi.

Sistemik psödohipoaldosteronizm tip 1, otozomal resesif kalıtlı ve en ağır formdur. Kromozomu 12p ve 16p'de bulunmaktadır. Fonksiyon kaybına yol açan, bilinen 22 homozigot veya heterozigot mutasyon nedeniyle epitelyal sodyum kanalındaki üç subunitten (α , β , γ) birinde defekt gelişir. Epitelyal sodyum kanalı böbrek toplayıcı kanalı, solunum yolu, kolon, tükrük ve ter bezlerinde olmak üzere yaygındır (1-4). Epitelyal sodyum kanalı aktivitesi için yakın zamanda Nedd4, Small-G protein K, CAP1, CFTR gibi intrasitoplazmik proteinler tanımlanmıştır (5). Hayatı tehdit eden kilo kaybı ve erken dönemde görülen dermatit, izole büyüme geriliği, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, dehidratasyon atakları, hayatı tehdit eden hiperkalemi ve kardiyak arrest gibi klinik bulgular ile karşımıza çıkar. On vakalık bir çalışmada, sistemik form psödohipoaldosteronizmi bir hastanın uzun süre beslenme intoleransı nedeniyle gastrotomi açılarak, bir hastanın da nazogastrik sonda ile beslendiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada üç hastada ter testi pozitif bulunmuştur (1). Olgumuzda da ter testi pozitif saptandı. Bu nedenle sistemik tip psödohipoaldosteronizm düşünüldü. Kerem ve ark. (6), yaptıkları bir çalışmada psödohipoaldosteronizm tip 1 hastalarında havayolu yüzey sıvı volumünün normalden iki kat daha fazla artmış olduğunu saptamışlardır. Hava yollarındaki bu sıvı artışı elektrojenik sodyum transportunun yokluğu ile sonuçlanır. Tüm hastalar normal APGAR skoru ile doğarlar. İlginçtir ki yenidoğan döneminde solunumsal anormallik görülmez (2). Ancak literatürde, respiratuar distres sendromu gelişen ve psödohipoaldosteronizm ile ilişkilendirilmiş birisi kliniğimizden

olmak üzere iki vaka sunulmuştur (7,8). Erken semptom görülmesi, yüksek aldosteron düzeyi ve günlük 30 mmol/kg'ı aşan tuz alımı kuvvetle sistemik psödohipoaldosteronizm tip 1'i düşündürür (1). Spontan remisyon görülmemekle birlikte halen küratif bir tedavi yoktur. Tuz desteği de bazen yetersiz kalabilir (2).

Renal psödohipoaldosteronizm tip 1, otozomal dominant kalıtılmakla birlikte 4q31.1 kromozomunda bulunan mineralokortikoid reseptör genindeki (NR3C2) mutasyon nedeniyle oluşur (9,10). Mineralokortikoid reseptör ve epitelyal sodyum kanalı genindeki polimorfizm sadece psödohipoaldosteronizmlı hastalarda bulunmamakla birlikte normal popülasyonda da görülebilir (11). En sık görülen başlangıç semptomu büyüme geriliğidir. Hafif gidış şekli ile birlikte spontan gerileme görülür (1,2).

Gordon sendromu olarak da bilinen tip 2 psödohipoaldosteronizm, otozomal dominant kalıtılmakla birlikte kromozomu 1q31-q42 (PHA2A), 17p11-q21 (PHA2B), 12p13 (PHA2C)'de lokalizedir. Plazma aldosteron düzeyi çok değişken olup; genellikle normaldir ve mineralokortikoidlere yeterli cevap vardır (2). Plazma renin aktivitesi ise baskılanmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı ve adrenal fonksiyon normaldir (12). Hafif hiperkloremi, metabolik asidoz, famiyal hiperkalemi ve hipertansiyon görülür. Düşük doz tiyazid diüretik ile bu anormallikler düzelir (13).

Sekonder psödohipoaldosteronizm (Tip 3), geçici aldosteron direnci sonucu gelişir. Sıklıkla malformasyon ve/veya idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkilidir (1). Üreterohidronefroz, üreterosel, üreteropelvik bileşke obstruksiyonu, posterior üretral valv gibi konjenital idrar yolu obstruksiyonu ve sistemik lupus eritematozus, orak hücre nefropatisi, akut renal allogreft reddi, kronik allogreft nefropati sekonder psödohipoaldosteronizme neden olur (14). Azalmış glomerüler filtrasyon hızı karakteristiktir (2). Geçici ve prognozu iyi olduğu için, sekonder formda genetik incelemeye gerek yoktur. Genetik formdan sekonder psödohipoaldosteronizmi ayırt etmek için idrar kültürü ve ultrasonografik inceleme gerekir. Olgumuzda üriner enfeksiyon saptanması nedeniyle o dönemde sekonder psödohipoaldosteronizm olasılığı araştırıldı. Olası renal anomaliler açısından yapılan renal ultrasonografi normal saptandı. Ancak ter testinin pozitif olması ve olgunun tuz ihtiyacının halen devam etmesi nedeniyle, tanının büyük olasılıkla sistemik form primer psödohipoaldosteronizm olduğu düşünöldü. Bu olgularda enfeksiyonun akut döneminde yüksek tuz alımı önerilmektedir. Tuz desteğinin süresi hakkında kesin bir veri yoktur (1).

Kaynaklar

1. Belot A, Ranchin B, Fichtner C, Pujo L, Rossier BC, Liutkus A, et al. Pseudohypoaldosteronisms, report on a 10-patient series. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1636-41.
2. Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2399-414.
3. Nyström AM, Bondeson ML, Skanke N, Mårtensson J, Strömberg B, Gustafsson J et al. A Novel Nonsense Mutation of the Mineralocorticoid Receptor Gene in a Swedish Family with Pseudohypoaldosteronism Type I (PHA1). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:227-31.
4. Edelheit O, Hanukoglu I, Gizewska M, Kandemir N, Tenenbaum-Rakover Y, Yurdakök M et al. Novel mutations in epithelial sodium channel (eNaC) subunit genes and phenotypic expression of multisystem pseudohypoaldosteronism. *Clin Endocrinol* 2005; 62:547-53.
5. Gormley K, Dong Y, Sagnella GA. Regulation of the epithelial sodium channel by accessory proteins. *Biochem J* 2003; 371:1-14.
6. Kerem E, Bistrizter T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, et al. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1999; 341:156-62.
7. Malagon-Rogers M. A patient with pseudohypoaldosteronism type 1 and respiratory distress syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:484-6.
8. Akçay A, Yavuz T, Semiz S, Bundak R, Demirdöven M. Pseudohypoaldosteronism type 1 and respiratory distress syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:1557-61.
9. Balsamo A, Cicognani A, Gennari M, Sippell WG, Menabo S, Baronio F, et al. Functional characterization of naturally occurring NR3C2 gene mutations in Italian patients suffering from pseudohypoaldosteronism type 1. *Eur J Endocrinology* 2007; 156:249-56.
10. Pujo L, Fagart J, Gary F, Papadimitriou DT, Claës A, Jeunemâtre X et al. Mineralocorticoid receptor mutations are the principal cause of renal type 1 pseudohypoaldosteronism. *Hum Mutat* 2007; 28:33-40.
11. Arai K, Nakagomi Y, Iketani M, Shimura Y, Amemiya S, Ohyama K, et al. Functional polymorphisms in the mineralocorticoid receptor and amiloride-sensitive sodium channel genes in a patient with sporadic pseudohypoaldosteronism. *Hum Genet* 2003; 112:91-7.
12. Disse-Nicodeme S, Desitter I, Fiquet-Kempf B, Houot AM, Stern N, Delahousse M et al. Genetic heterogeneity of familial hyperkalaemic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:1957-64.
13. Disse-Nicodeme S, Achard JM, Desitter I, Houot AM, Fournier A, Corvol P et al. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet* 2000; 67:302-10.
14. Proctor G, Linas S. Type 2 pseudohypoaldosteronism: new insights into renal potassium, sodium, and chloride handling. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 674-93.