

İki Psödohipoaldosteronizm Olgusu

Two Cases with Pseudohypoaldosteronism

Hüseyin Anıl Korkmaz, Ceyhan Dizdärer, Melek Yıldız, Ferah Genel*, Behzat Özkan

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir, Türkiye



Öz

Psödohipoaldosteronizm tip 1 (PHA1), aldosterona periferik direnç sonucu gelişen ve tuz kaybı ile karakterize olan bir hastalıktır. PHA1 tipik laboratuvar bulguları, hiponatremi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve yüksek serum aldosteron düzeyleridir. PHA1'in semptomları 21-hidroksilaz veya 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinin neden olduğu konjenital adrenal hiperplazi ve aldosteron eksikliğinden kaynaklanan hipoaldosteronizmin semptomları ile kolayca karışmaktadır. Klinik bulguları ve kalıtım tipine göre; PHA1, renal PHA1 (otozomal dominant) ve daha ağır kliniği olan sistemik PHA1 (otozomal resesif) olarak iki grupta sınıflandırılır. Bu çalışmada kusma ve ishal yakınmaları ile başvuran ve tipik laboratuvar bulguları ile PHA1 tanısı konan iki olgu sunulmuştur. Bu iki olgu da kusma, ishal, huzursuzluk ve dehidratasyon ile başvurmuştu. Tuz kaybettiren konjenital adrenal hiperplazi nedenleri ekarte edildikten sonra, plazma renin aktivitesi ve serum aldosteron düzeylerinin yüksek saptanması ile PHA tanısı kondu.

Abstract

Pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1) is characterized by salt loss which is due to peripheral resistance to aldosterone. Common clinical manifestations of PHA1 include hyponatremia, hyperkalemia, metabolic acidosis and elevated plasma aldosterone levels. The symptoms of PHA1 are easily confused with the symptoms of congenital adrenal hyperplasia associated with 21-hydroxylase deficiency or 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency; and the symptoms of hypoaldosteronism due to aldosterone deficiency. According to the clinical manifestations and Mendelian inheritance patterns, PHA1 can be classified as either renal PHA1 (autosomal dominant) or the more severe systemic PHA1 (autosomal recessive). Herein, we presented two children with PHA1. Two children presented with vomiting, diarrhea, restlessness and dehydration. After eliminating salt-losing congenital adrenal hyperplasia, PHA was diagnosed with high plasma renin activity and aldosterone.

Anahtar kelimeler

Psödohipoaldosteronizm, tuz kaybı, çocuk

Keywords

Pseudohypoaldosteronism, salt wasting, child

Geliş Tarihi/Received : 18.10.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 13.02.2014

DOI:10.4274/jcp.66376

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Hüseyin Anıl Korkmaz, Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Pediatri Endokrinoloji
Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 489 63 18
E-posta: drkorkmazanil@hotmail.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Psödohipoaldosteronizm tip 1 (PHA1), aldosterona periferik direnç sonucu gelişen ve tuz kaybı ile karakterize olan bir hastalıktır. Olgular plazma renin ve aldosteron düzeylerinin son derece yüksek olmasına rağmen, hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz ile ilişkili tuz kaybı, dehidratasyon, kusma, kilo kaybı ve büyüme geriliği ile başvurur (1). PHA1'in semptomları 21-hidroksilaz veya 3-beta-hidroksisteroid

dehidrogenaz eksikliğinin neden olduğu konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve aldosteron eksikliğinden kaynaklanan hipoadosteronizmin semptomları ile kolayca karışmaktadır. Hastalığın sistemik ve renal formları tanımlanmıştır ve bu formlar klinik ve genetik olarak birbirinden ayrılmıştır (2). Hastalığın sistemik formu olan otozomal resesif psödohipoaldosteronizm tip 1 böbrek, kolon, tükürük ve ter bezlerini içeren birçok organdan tuz kaybı ile prezente olur. Bununla birlikte hastalığın otozomal dominant geçişli renal formu sadece böbreklerde olan mineralokortikoid direnci ile seyredir. Renal form asemptomatik seyredebilir veya yenidoğan döneminde tuz kaybı ile başvurabilir, fakat klinik semptomlar yaş ile iyileşir.

Bu olgu sunumunda PHA1 tanısı konan iki kız olgu sunulmuş ve olguların bulguları literatür ışığında tartışılmıştır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Ateş yüksekliği, kusma, ishal ve huzursuzluk şikayetleri ile başvuran on sekiz aylık kız hastanın özgeçmişinde 4 kez ateş yüksekliği ve kusmaya eşlik eden hiponatremi ve hiperkalemi ataklarının olduğu öğrenildi. Fizik bakısında vücut ağırlığı 9,2 kilogram (3 p), boyu 75 cm (3 p), baş çevresi 44,1 cm (3 p), taşikardik (kalp tepe atımı 142/dk) ve normotansif (kan basıncı 80/50 mmHg) olarak saptandı. Solukluk, dehidrate görünüm ve hiperaktif bağırsak sesleri dışında diğer sistem bakıları olağan saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde, üre yüksek (64 mg/dL, normal: 8,1-21), kreatinin düşük (0,2 mg/dL, normali: 0,5-1,2), hiponatremi (119 mmol/L, normali: 135-145), hiperkalemi (6,9 mmol/L, normali: 3,5-5,5) ve hiperkloremik metabolik asidoz (pH: 7,24, PCO₂: 24, HCO₃: 11,2 Cl: 112 mmol/L) saptandı. Olgunun fraksiyone sodyum atılımı %8 saptandı. Rutin idrar tetkik ve dışkı direkt bakısı normal saptandı, idrar ve dışkı kültüründe üreme saptanmadı. Hastanın hiperkalemisine yönelik çekilen elektrokardiyografisi (EKG) normal saptandı. Hesaplanan transtubüler potasyum gradiyenti düşük saptandı (1-4). Hipovolemi ve hiponatremi esnasında; adrenal yetmezlik açısından bakılan tetkiklerde, ACTH normal (30 pg/mL, normali: 10-60), kortizol yüksek (65 µg/dL, normali: 2-5-25), 17-OH Progesteron (1,8 ng/dL) normal, plazma aldosteron düzeyi (>3000 ng/dL) ve plazma

renin aktivitesi ise yüksek (>150 ng/mL/saat) olarak saptandı. Sekonder PHA için yapılan üriner sistem ultrasonografisi normal saptandı. PHA tanısı konan olgunun sıvı replasmanı sonrası elektrolit dengesizliği düzeldi ve olgu tuz replasmanı (5 mEq/kg/gün, 4 dozda) ile taburcu edildi. PHA tanısı konan olguya günde 2 doz fludrokortizon (0,1 mg) tedavisi başlandı, fakat yanıt alınamadı. İzleminde hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz ile ilişkili tuz kaybı saptanmayan olgunun 3 yaşında iken kilo: 12,8 kilogram (10-25 p) ve boy: 90 cm (10 p) saptandı.

Olgu 2

Kusma, ishal ve huzursuzluk şikayetleri ile başvuran iki aylık kız hastanın fizik bakısında vücut ağırlığı 4340 gram (25-50 p), boyu 59 cm (90 p), baş çevresi 38 cm (50 p), taşikardik (kalp tepe atımı: 152/dk) ve normotansif (kan basıncı: 80/50 mmHg) olarak saptandı. Bilinç bulanıklığı (GKS: 11, E3M4V4), göz küreleri çökük, gözyaşı azalmış, turgor tonusu azalmış olan hastanın sol üst bacakta kahverengi hiperpigmente lekesi dışında diğer sistem bakıları olağan saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde üre: 19 mg/dl (normali: 8,1-21) ve kreatinin 0,5 mg/dL (normali: 0,2-0,9), hiponatremi (127 mmol/L, normali: 135-145), hiperkalemi (6,5 mmol/L, normali: 3,5-5,5) ve kompanze hiperkloremik metabolik asidoz (pH: 7,40, PCO₂: 40, HCO₃: 19,4, Cl: 111 mmol/L) saptandı. Olgunun fraksiyone sodyum atılımı %6 saptandı. Hastanın yapılan idrar analizi ve dışkı direkt bakısı normal saptandı ve idrar ve dışkı kültüründe üreme saptanmadı. Hastanın hiperkalemisine yönelik çekilen EKG'si normal saptandı. Hastanın hesaplanan transtubüler potasyum gradienti düşük (2,2) saptandı. Hipovolemi ve hiponatremi esnasında; adrenal yetmezlik açısından bakılan tetkiklerde, ACTH (14,64 pg/mL), kortizol (23,59 µg/dL), ve 17-OH Progesteron (0,7 ng/dL) normal saptandı. Hastada PHA düşünülerek bakılan aldosteron düzeyi yüksek (>3000 ng/dL), plazma renin aktivitesi yüksek (>150 ng/mL/saat) saptandı. Sekonder PHA için yapılan üriner sistem ultrasonografisi normal saptandı. Olguya PHA tanısı kondu. PHA tanısı konan olgunun sıvı replasmanı sonrası elektrolit dengesizliği düzeldi ve olgu tuz replasmanı (5 mEq/kg/gün 4 dozda) ile taburcu edildi.

Tartışma

Böbrek tubülüslerin, kolon, ter ve tükürük bezlerinin aldosterona direnci olarak bilinen PHA, yenidoğan ve infantlarda görülen ve KAH'a benzeyen bir tuz kaybı sendromudur (3-6). PHA olguları beslenememe, kilo kaybı, kusma, diyare, poliüri ve dehidratasyon gibi nonspesifik bulgular ile başvurur (1). Yenidoğan döneminde, kusma, hiponatremi, büyüme geriliği ve bazen solunum sıkıntısı sendromu ile ortaya çıkabilir. Tipik laboratuvar bulguları hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidozdur. Aldosterona yanıtızlık nedeniyle serum aldosteron düzeyi, volüm deplesyonu nedeniyle de plazma renin aktivitesi artmıştır. Plazma aldosteron ve renin yüksek ise PHA, yüksek renine düşük aldosteron eşlik ediyorsa hipoaldosteronizm, aldosteron ve renin düşük ise hiporeninematik hipoaldosteronizm düşünülmelidir (7,8). Bu dönemde bebekler ciddi tuz replasmanı ve potasyum kontrolü ile yaşamlarını sürdürebilirler. Hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidozu olan hastalarda renin yüksek, aldosteron düşük ise ayırıcı tanıda KAH unutulmamalıdır. Bu iki olgu da kusma, ishal ve huzursuzluk yakınmaları ile başvurmuştu. Kusma, ishal ve dehidratasyon ile başvuran ve laboratuvarında hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz saptanan olgulara (tuz kaybettiren KAH nedenleri ekarte edildikten sonra) plazma renin aktivitesi ve serum aldosteron düzeylerinin yüksek saptanması ile PHA tanısı kondu.

PHA hastalarının ayırıcı tanısında öncelikli olarak, benzer klinik ve laboratuvar bulguları ile başvurusu nedeni ile tuz kaybettiren KAH nedenleri düşünülmelidir (6,9,10). Tuz kaybettiren KAH'ın en sık nedeni olan 21-hidroksilaz eksikliğinde kız çocuklarında tipik olarak hiperpigmentasyon, klitoromegali, kısmen ayrılmamış labia majora, birbirinden ayrılmamış vajen ve uretra gözlenir. İki olgunun dış genital yapısının ve laboratuvar bulgularından kortizol, 17-OH progesteron ve ACTH düzeyinin normal olması KAH tanısından uzaklaştırmıştır. Literatürde PHA genetik olarak tanı almış tuz kaybı ile seyreden KAH tanısını maskeleymektedir (11,12). Ağladıoğlu ve ark.'nın (12) KAH tanısı alan hiponatremi ve hiperkalemi ile başvuran bu olgularda plazma aldosteron düzeyleri yüksek saptandı. Yapılan ileri inceleme ve genetik analiz ile bu olgulara tuz kaybettiren KAH tanısı konuldu. Bizim olgularımızın literatürdeki bu olgulardan farklı olarak serum 17-OH progesteron düzeyleri normal saptandı.

Sistemik PHA otozomal resesif kalıtlı ve tuz kaybı formlarının ciddi formudur. Sistemik PHA 22 homozigot veya birleşik heterozigot fonksiyon kaybına neden olan ENaC geninin mutasyonundan kaynaklanmaktadır (13). PHA üç farklı klinik antite olarak sınıflandırılabilir. Primer tuz kaybı ile giden sendromlar PHA1 ve PHA3 ve potasyum tutan PHA2. Bu olgularda, hiperkalemiye hiponatremi eşlik etmesi ve dirençli hiperkalemi olmaması nedeniyle PHA2 dışlandı. Bütün formlar mineralokortikoid sinyal iletiminde bozukluklara bağlı gelişen mineralokortikoid direnci nedeniyle oluşur. PHA1'de, hedef organlar (böbrek, kolon, ter ve tükürük bezleri) aldosterona cevapsızdır (14). Otozomal resesif PHA1 olan hastalar böbrek, kolon, ter bezi ve tükürük bezinden tuz kaybederler, hastalar volüm kaybı nedeni ile hayatı boyunca sodyum replasmanı gerektirirler. Otozomal dominant PHA1 olan hastalar otozomal resesif PHA1 olan hastalara göre daha hafif klinik ile seyrederek (15). Hastalar doğumdan itibaren asemptomatik veya hasta olabilir, erken çocukluk döneminden sonra tuz replasmanı gerekmez. Otozomal dominant PHA1'e neden olan mineralokortikoid reseptörünü kodlayan genlerde heterozigot mutasyonlar gösterilmiştir (16). Birinci olgunun ağır klinik ile seyretmesi, 5 defa atak geçirmesi ve büyüme geriliği olması nedeniyle otozomal resesif PHA1 olabileceği düşünüldü. İkinci olgumuzda daha hafif bir klinik olması nedeniyle otozomal dominant PHA1 olabileceği düşünüldü. Olgularımızın ebeveynlerinin onay vermemesi nedeniyle mutasyon analizi çalışılmadı.

PHA olgularda terde sodyum klorür konsantrasyonu normal sınırın üzerinde saptanır ve terde bulunan yüksek tuz oranı miliaria rubra olarak bilinen kutanöz lezyonlara neden olur (17,18). PHA'lı olgular plazma renin ve aldosteron düzeylerinin son derece yüksek olmasına rağmen, hiponatremi, hiperkalemi ve metabolik asidoz ile ilişkili tuz kaybı ile başvurur. Olgularda aldosteron direnci sonucu oluşan hiperkalemi vasküler tonusun azalmasına neden olur. Vasküler tonusun azalması sonucu norepinefrin deşarjına bağlı vazokonstriksiyon olur ve bu norepinefrin deşarjı trombozitoza neden olur. Norepinefrin deşarjına bağlı vazokonstriksiyon, sempatik postganlionik muskarinik reseptörlerin uyarılmasına neden olur ve olgularda daha fazla terleme oluşur (17,18). Ter bezlerinde bulunan yüksek sodyum klorür konsantrasyonu ekrin kanallarını doğrudan etkiler. Ter yolu ile oluşan daha

fazla sodyum kaybı miliaria rubra adı verilen deri lezyonlarına neden olur (17,18). Bizim olgularımız da miliaria rubra ve trombositoz saptanmadı.

Sonuç

Kusma, ishal ve dehidratasyon bulguları ile başvuran çocukların biyokimyasal tetkiklerinde hiponatremi, hiperpotasemi ve metabolik asidoz saptandığında, tuz kaybı ile giden KAH yanında PHA tanısı göz önünde bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. Trends Endocrinol Metab 2004;15:264-70.
- Riepe FG. Clinical and molecular features of type 1 pseudohypoaldosteronism. Horm Res 2009;72:1-9.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R, Castillo G. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. J Pediatr 1983;103:375-80.
- Heijden AJVD, Versteegh FGA, Wolff ED, Sukhai RN, Scholtmeijer RJ. Acute tubular dysfunction in infants with obstructive uropathy. Acta Paediatr Scand 1985;74:589-94.
- Marra G, Goj V, Claris-Appiani A, Dell'Agnola CA, Tirelli SA, Tadini B, et al. Persistent tubular resistance to aldosterone in infants with congenital hydronephrosis corrected neonatally. J Pediatr 1987;110:868-72.
- Vaid YN, Lebowitz RL. Urosepsis in infants with vesicoureteral reflux masquerading as the salt-losing type of congenital adrenal hyperplasia. Pediatr Radiol 1989;19:548-50.
- Arai K, Chrousos GP. Syndromes of glucocorticoid and mineralocorticoid resistance. Steroids 1995; 60:173-9.
- Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. Trends Endocrinol Metab 2004;15:264-70.
- Levin TL, Abramson SJ, Burbige KA, Connor JP, Ruzal-Shapiro C, Berdon WE. Salt losing nephropathy simulating congenital adrenal hyperplasia in infants with obstructive uropathy and/or vesicoureteral reflux-values of ultrasonography in diagnosis. Pediatr Radiol 1991;21:413-5.
- Bülchmann G, Schuster T, Heger A, Kuhnle U, Joppich I, Schmidt H. Transient pseudohypoaldosteronism secondary to posterior urethral valves-a case report and review of the literature. Eur J Pediatr Surg 2001;11:277-9.
- Balcells C, Gili T, Perez J, Corripio R. Pseudohypoaldosteronism without nephropathy masking salt-wasting congenital adrenal hyperplasia genetically confirmed. BMJ Case Rep 2013;30:2013.
- Ağladioğlu SY, Aycan Z, Kendirci HN, Erkek N, Baş VN. Does pseudohypoaldosteronism mask the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia? J Clin Res Pediatr Endocrinol 2011;3: 219-21.
- 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 (Oxf) 2005;62:547-53.
- Hanukoglu A. Type I pseudohypoaldosteronism includes two clinically and genetically distinct entities with either renal or multiple target organ defects. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73:936-44.
- Hanukoglu A, Joy O, Steinitz M, Rosler A, Hanukoglu I. Pseudohypoaldosteronism due to renal and multisystem resistance to mineralocorticoids respond differently to carbenoxolone. J Steroid Biochem Mol Biol 1997;60:105-12.
- Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, Schifter S, Bayer M, Chang SS, et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. Nat Genet 1998;19:279-81.
- Akcakus M, Koklu E, Poyrazoglu H, Kurtoglu S. Newborn with pseudohypoaldosteronism and miliaria rubra. Int J Dermatol 2006;45:1432-4.
- Onal H, Adal E, Ersen A, Onal Z, Keskindemirci G. Miliaria rubra and thrombocytosis in pseudohypoaldosteronism: case report. Platelets 2012;23:645-7.