

Tip 1B Psödohipoaldosteronizmlı İki Olguda Sodyum Polistiren Sülfonat ile Etkin Tedavi

Effective Treatment with Sodiumpolystyrene Sulfonate in Two Cases with Pseudohypoaldosteronism Type 1B

Selma TUNÇ,^a
Korcan DEMİR,^a
Demet TEREK,^b
Gökhan CEYLAN,^c
Melek YILDIZ,^a
Özlem NALBANTOĞLU,^a
Hüseyin Anıl KORKMAZ,^a
Hüseyin ONAY,^d
Hasan AĞIN,^c
Şebnem ÇALKAVUR,^b
Behzat ÖZKAN^a

^aÇocuk Endokrinolojisi Kliniği,
^bYenidoğan Yoğun Bakım Kliniği,
^cÇocuk Yoğun Bakım Kliniği,
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi,
^dTıbbi Genetik AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Korcan DEMİR
Dokuz Eylül Üniversitesi
Nevvar-Salih İşgören Çocuk Hastanesi,
Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
korcan.demir@deu.edu.tr

ÖZET Tip 1b psödohipoaldosteronizm yenidoğan döneminde başlayan tuz kaybı, hiperkalemi, metabolik asidoz, yüksek aldosteron ve renin aktivitesi ile karakterize hayatı tehdit eden nadir bir durumdur. Tedavide yüksek doz tuz desteği ve potasyum düşürücü yoğun bir tedavi gerekir. Bu makalede psödohipoaldosteronizm tanısı alan iki yenidoğanda potasyum düşürücü tedavide oldukça etkin olan sodyum bazlı reçine kullanımı deneyimimiz sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Psödohipoaldosteronizm tip 1b; sodyum bazlı reçine

ABSTRACT Pseudohypoaldosteronism type 1b is a rare condition that is characterized by salt loss, hyperkalemia, metabolic acidosis, high levels of aldosterone and high plasma renin activity. High dose sodium supplementation and potassium-lowering intensive therapy is required for treatment. In this report, our experience with sodium-based resin, which is very efficient to lower potassium levels, in two newborns diagnosed with pseudohypoaldosteronism type 1b is presented.

Key Words: Pseudohypoaldosteronism type 1b; sodium-based resin

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S22-S25

Psödohipoaldosteronizm, aldosteronun etkisine periferik direnç sonucu gelişen, dehidratasyon, hiponatremi ve hiperkalemi, metabolik asidoz, yüksek aldosteron ve renin düzeyi ile karakterize bir hastalıktır. Tip 1 psödohipoaldosteronizm, tip 1b (sistemik, epiteliyal sodyum kanalında mutasyon) ve daha hafif seyirli tip 1a (renal, mineralokortikoid reseptöründe mutasyon) olarak ikiye ayrılır.¹ Tip 2 psödohipoaldosteronizm'de (Gordon Sendromu) hiperkalemi ve hipertansiyon gözlenir. Tuz kaybı ile seyreden psödohipoaldosteronizm enfeksiyon, üropati ve ilaçlara bağlı sekonder olarak da gelişebilir.²

Tip 1b psödohipoaldosteronizm otozomal resesif kalıttır ve en şiddetli klinik tabloya sahip olan formudur. Böbrek toplayıcı kanalı, solunum yolu, kolon, tükürük ve ter bezlerinde olmak üzere pek çok dokuda yaygın olarak bulunan epiteliyal sodyum kanalının alfa, beta ve gama subunitlerini (ENac) kodlayan 3 genden birindeki inaktive edici mutasyonlar sonucunda gelişir.³ Kilo kaybı ve erken dönemde görülen dermatit, izole büyüme ge-

riliği, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu, dehidratasyon atakları, hayatı tehdit eden hiperkalemi ve ani kalp durması gibi klinik bulgular ile karşımıza çıkar.⁴ Ömür boyu tuz desteği ve potasyum düşürücü tedaviler esastır. Potasyum düşürücü tedavinin ana dayanağını iyon değişim reçenesi oluşturur. Kalsiyum ve sodyum bazlı polistiren sülfonat olmak üzere iki tip iyon değişim reçenesi mevcuttur. Kalsiyum polistiren sülfonat ile hiperkalsemi riski varken, sodyum polistiren sülfonat kullanımı ile hiperkalsemi riski olmadığı gibi hem hiperpotasemi hem de hiponatremide eş zamanlı bir düzelme görülmektedir.⁵ Ancak, ülkemizde sadece kalsiyum bazlı reçine bulunmakta ve sodyum polistiren sülfonat yurtdışından temin edilmek durumundadır.

Bu yazıda yenidoğan döneminde tuz kaybı tablosuna bağlı ağır dehidratasyon ile getirilen 7 günlük bir erkek ve kardiyopulmoner arrest ile getirilen 38 günlük bir kız olguda atak sırasında ve sonrasında kullanılan sodyum bazlı reçineden (Sodyum Polistiren Sülfonat) hızla fayda gören olgular sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Miadında 4100 gram ağırlığında sorunsuz doğan yedi günlük erkek hasta, son dört gündür mevcut olan kusma, ishal ve uykuya meyil nedeniyle getirildi. Anne ve babası arasında 1. derece kuzen evliliği olan hastanın ağırlığı 3520 g (0,02 SDS, doğuma göre kilo kaybı %14,2), boyu 51 cm (0,38 SDS) olarak ölçüldü. Orta derecede dehidratasyonu dışında sistemik muayene bulgusu olmayan hastada normal erkek dış genital yapı saptandı. Hiponatremi ve hiperpotasemi nedeniyle adrenal yetmezlik düşünülen hastada ilgili tetkikler gönderildi (Tablo 1). Uygun defisit ve idame sıvı tedavisi, anti-potasyum tedavi (insülin, kalsiyum glukonat, nebulize salbutamol) ve adrenal kriz dozunda intravenöz hidrokortizon başlandı. Sekonde psödohipoaldosteronizm için yapılan üriner sistem ultrasonografisi normal bulundu. Dirençli hiperpotasemisi devam eden hastaya 18. saatte periton diyalizi başlandı. Yatışının 3. günü başlanan flud-

TABLO 1: Olguların başvuru anındaki laboratuvar değerleri.

	1. olgu (7 günlük, erkek) (38 günlük, kız)	2. olgu (38 günlük, kız)	Normal değerler
Glukoz (mg/dL)	72	85	70-100
Sodyum (mmol/L)	114	123	135-145
Potasyum (mmol/L)	>10	8,4	3,5-5,5
Klor (mmol/L)	89	98	98-107
BUN (mg/dL)	40	45	5-17
Kreatinin (mg/dL)	1	1,1	0,3-0,7
pH	7,37	7,38	7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg)	27	35	35-45
HCO ₃ (mEq/L)	18,5	19	15-22
Kortizol (µg/dL)	63	61	2-18
ACTH (pg/mL)	33	32	5-46
17OHPregesteron (ng/mL)	0,94	0,77	0,1-30
Renin (ng/mL)	>200	225	2,4-37
Aldosteron (pg/mL)	>3000	2800	20-1600

rokortizon dozu psödohipoaldosteronizm ön tanısı ile tedrici olarak arttırıldı (maksimum 2 mg/gün) ve dönem dönem normal elektrolit seviyeleri elde edildi. Akrabalarında benzer klinik tabloda bir bebeğin bu sırada başka bir merkezde sodyum polistiren sülfonat (Resonium A®) tedavisi almakta olduğu öğrenildi. Hastaya yatışının 72. gününde aynı tedavi 6 saatte bir rektal yolla 0,5 g/kg dozunda başlandıktan iki gün sonra sodyum ve potasyum değerleri normale döndü. Yatışının 78. gününde 4 x 0,5 g/kg oral sodyum polistiren sülfonat ve 8x1 g tuz ile taburcu edildi. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan sodyum polistiren sülfonat için endikasyon dışı kullanım onayı alındı ve ardından ilacın getirilebilmesi için Türk Eczacılar Birliği İthal İlaç Birimine başvuru yapıldı. İzlemde enfeksiyon nedeniyle kusma ve oral alımın azalması sonucu üç kez daha elektrolit dengesizliği nedeniyle hastaneye yatış gerekti. En son bir yıl önce yatarak tedavi alan hastanın 1,5 yaşındaki son kontrolünde ağırlığı 12,5 kg (0,81 SDS), boyu 84,2 cm (0,85 SDS), kan basıncı 85/55 mmHg idi. Oral sodyum polistiren sülfonat (4x0,4 g/kg) ve tuz (8x2 g) almakta olan hastada sodyum 139 mmol/L, potasyum 5,3 mmol/L bulundu. Genetik analiz sonucunda SCNN1A geninde homozigot c.1052+1G>A (IVS13+1G>A) mutasyonu saptandı.

OLGU 2

Miadında 3100 gram ağırlığında sorunsuz doğan 38 günlük kız olgunun, 7 günlükken kusma ve kilo kaybı nedeniyle götürüldüğü dış merkezde yapılan tetkikleri sırasında hiponatremi ve hiperkalemi saptanması üzerine postnatal 7-37. günler arasında yatırılarak tedavi gördüğü, 38 günlükken başka bir hastanenin acil servisinde kardiyopulmoner arrest sonrası entübe edilerek hastanemize yönlendirildiği öğrenildi. Anne ve babası arasında 1. derece kuzen evliliği olan hastanın ağırlığı 3450 g (-0,65 SDS), boyu 55 cm (1,3 SDS) olarak ölçüldü. Orta derecede dehidratasyonu olan hastada dış genital yapı normal kız görünümünde idi. Hastanın acil serviste 10-15 saniye süren nöbeti 2 cc/kg dozunda %3 NaCl iv puşe edilmesiyle durdu. Tablo 1'de laboratuvar değerleri sunulan olguda adrenal yetmezlik açısından uygun tetkikler alındıktan sonra uygun defisit ve idame sıvı tedavisi, anti-potasyum tedavi (insülin, kalsiyum glukonat, nebulize salbutamol) başlandı. Bu sırada iki kez ventriküler fibrilasyon gelişti. Dirençli hiperpotasemisi devam eden hastaya kriz dozunda prednizolon ve fludrokortizon tedavisi ile iv NaCl başlandı. Renal USG normaldi. Aldosteron ve renin düzeylerinin yüksek sonuçlanması üzerine hastaya psödohipoaldosteronizm tip 1 tanısı ile yatışının 3. gününde sodyum polistiren sülfonat (Resonium A®) 4x0,6 g/kg ve oral tuz 8 x 1 g başlandı. İzlemde 3 gün içinde elektrolitleri düzelen hastanın fludrokortizon ve antipotasyum tedavisi tedrici olarak kesildi ve ilaç dozu da potasyum değerine göre ayarlandı. Bir önceki hastaya benzer şekilde ilacın yurtdışından temini için resmi başvurular yapıldı. Hasta yatışının 35. gününde 3x0,4 g/kg oral sodyum polistiren sülfonat ve 8x0,25 g tuz ile taburcu edilirken sodyum 142 mmol/L, potasyum 4,3 mmol/L idi. Hastada genetik inceleme yapılmadı. Takipleri düzensiz olan olgunun 6 aylıkken vefat ettiği ve ailenin bir süre sonra etkilenmiş bir bebeklerinin daha dünyaya geldiği öğrenildi.

Hastanın ailesinden aydınlanmış onam belgesi alınmıştır.

TARTIŞMA

Hayatın ilk haftalarında görülen tuz kaybının ayırıcı tanısının dikkatli yapılması ve etkin bir tedavi

için kesin tanıya gidilmesi hayati öneme sahiptir. Yenidoğan döneminde tuz kaybı bulguları ile gelen psödohipoaldosteronizmlı hastalar, en sık tuz kaybettiren Konjenital adrenal Hiperplazi (KAH) ile karışırlar.⁶ Başta KAH olmak üzere diğer tuz kaybettiren nedenleri de düşünüp, ayırıcı tanı için gerekli tetkiklerin hızla yapılması hayat kurtarıcı olacaktır. Tuz kaybı tablosu hızla düzeltilirken eşlik eden bulgular ve öykü iyi değerlendirilmelidir. Planlanan KAH tedavisine yeterli yanıt alınmaması durumunda psödohipoaldosteronizm ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.⁷ Olgularımızda 17 OH progesteron ve ACTH düzeylerinin normal, renin ve aldosteron düzeylerinin yüksek olması nedeniyle psödohipoaldosteronizm tanısı konuldu.

Literatürde psödohipoaldosteronizm tedavisi konusunda geniş bir bilgi birikimi bulunmamaktadır. Psödohipoaldosteronizm de tuz kaybı krizi sırasında standart mineralokortikoid replasmanına cevap ya yoktur yada kısmidir. Bu durumda yüksek miktarlarda (50 mEq/kg/güne kadar çıkabilen) sodyum replasmanı yapılmalıdır. Hiperpotasemi hayatı tehdit edecek kardiyak sorunlara yol açtığından periton diyalizini de içerecek şekilde agresif bir hiperpotasemi tedavisi yapılmalıdır.⁷ Kalsiyum ve sodyum bazlı iyon değişim reçineleri, hiperkaleminin tedavisinde kullanılmaktadır. Kalsiyum bazlı reçine gastrointestinal sistemde potasyumu bağlar ve böylece emilimini sınırlar. Hiperkalsemi önemli bir yan etkisidir. Sodyum polistiren sülfonat diğer bir iyon değişim reçinesidir. İlk kez 1984'de başarılı bir şekilde kullanılan sodyum polistiren sülfonat erişkinlerde olduğu kadar yenidoğan ve çocuklarda da hiperpotaseminin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan iyon değişim reçinesidir.^{5,8,9} İntestinal sistemde sodyum iyonları reçineden salınır ve potasyum ile yer değiştirir ve potasyumun dışkı ile kaybına yol açar. Böylece aynı anda hem hiponatremi hem de hiperkalemi düzelir.⁵ Bir gram sodyum polistiren sülfonat invivo olarak yaklaşık 1 mEq potasyum değişim kapasitesine sahiptir. Sodyum polistiren sülfonat gastrointestinal sistemde absorbe veya metabolize olmaz ve %100'ü dışkı yolu ile barsaklardan atılır. Oral ve rektal yolla uygulanabilen sodyum polistiren sülfonatın infant ve çocuklardaki dozu 6 saat arayla yaklaşık 1-2

gram/kg/dozdur. Yenidoğanlarda sadece rektal yolla kullanılmasına rağmen günlük total doz fazla ise bölünmüş dozlarda rektal ve nazogastrik sonda ile de verilebilir.^{9,10} Etkisi 1-2 saatte başlar ve yaklaşık 4-6 saat sürer.¹¹ Biz hastalarımızda sırasıyla 4 dozda 0,5 g/kg ve 0,6 g/kg dozunda kullandık.

Güran ve ark. tarafından, psödohipoaldosteronizm tanısı alan yedi günlük bir bebeğe periton diyalizi de dahil yoğun potasyum düşürücü tedavinin yanında 6 g/kg/gün 8 dozda sodyum polistiren sülfonat ve 50 mEq/kg/gün tuz verildiği bildirilmiştir.¹⁰ Sodyum polistiren sülfonat tedavisinin bir yan etkisi olarak rektal prolapsus geliştiği belirtilmiştir. Daha düşük dozlara yanıt veren hastalarımızda (sırasıyla 0,5 g/kg 4 dozda ve 0,6 g/kg 4 dozda) herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Literatürde sodyum polistiren sülfonatin kronik hiperpotasemide akut hiperpotasemiye göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.¹² Yine klinik çalışmalar sodyum polistiren sülfonat dozu ile serum potasyumundaki azalma arasında doğru ilişki olduğunu belirtmektedir.¹³ Bizim hastalarımızda da nispeten uzun süredir mevcut olan hiperpotasemilerin oral tuz ve sodyum bazlı reçine ile etkin ve hızlı bir şekilde düzeldiğini gördük.

Psödohipoaldosteronizmin uzun dönem tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu hastaların serum elektrolitleri yakından izlenmelidir. Ebeveynler kusma ve ishal durumunda çocuklarını mutlaka bir hekime getirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Potasyum içeriği düşük sodyum içeriği yüksek gıdalar önerilmelidir.¹⁴ Hiperpotasemiye azaltacak tedavinin yanında diyetle fazladan tuz eklenmesi gerekir. Olgular dehidratasyondan, sistemik ve üriner sistem enfeksiyonlarından olabildiğince korunmalıdır.¹⁰ Oral tuz tedavisi sırasında bebeklerin uyumunu arttırmak için dik durumda ve çok aç iken beslenmeleri sağlanabilir.⁴

Sodyum polistiren sülfonat, psödohipoaldosteronizmde ilk kez 1984 de kullanılmasına rağmen hala çok yaygın kullanılmamaktadır.^{8,15} Bu vakaları sunarak yenidoğan döneminde tuz kaybı ile giden birçok durumla karışabilen psödohipoaldosteronizmin tedavisinde sodyum polistiren sülfonatin etkinliğini vurgulamak istedik.

Teşekkür

Tip1b psödohipoaldosteronizm tedavisindeki deneyimlerini paylaştığı ve yol gösterdiği için Doç. Dr. Hasan Önal'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Bonny O, Rossier BC. Disturbances of Na/K balance: pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2399-414.
- Belot A, Ranchin B, Fichtner C, Pujo L, Rossier BC, Liutkus A, et al. Pseudohypoaldosteronism, report on a 10-patient series. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1636-41.
- Hanukoglu I, Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene* 2016;579(2):95-132.
- Bangash AS, Ali NF, Sami S, Iqbal M. Pseudohypoaldosteronism type-I: a rare cause of hyperkalemia in neonates. *J Pak Med Assoc* 2014;64(4):484-6.
- Amin N, Alvi NS, Barth JH, Field HP, Finlay E, Tyerman K, et al. Pseudohypoaldosteronism type 1: clinical features and management in infancy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2013;2013:130010.
- Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Büyükkayhan D. [Neonatal salt-losing state neonatal]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(2):90-105.
- Zübarioğlu AU, Bülbül A, Dursun M. [The effect of pentoxifylline on doxorubicin induced extravasation injury]. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital* 2015;49(1):80-4.
- Saule H, Dörr HG, Sippell WG. Pseudohypoaldosteronism in a child with Down syndrome. Long-term management of salt loss by ion exchange resin administration. *Eur J Pediatr* 1984;142(4):286-9.
- Meyer I. Sodium polystyrene sulfonate: a cation exchange resin used in treating hyperkalemia. *Anna J* 1993;20(1):93-5.
- Güran T, Değirmenci S, Bulut İK, Say A, Riepe FG, Güran Ö. Critical points in the management of pseudohypoaldosteronism type 1. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(2):98-100.
- Kessler C, Ng J, Valdez K, Xie H, Geiger B. The use of sodium polystyrene sulfonate in the inpatient management of hyperkalemia. *J Hosp Med* 2011;6(3):136-40.
- Emmett M, Hootkins RE, Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Effect of three laxatives and a cation exchange resin on fecal sodium and potassium excretion. *Gastroenterology* 1995;108(3):752-60.
- Mikrut M, Brockmiller-Sell H. Sodium polystyrene sulfonate dosing guidelines for the treatment of adult hyperkalemia. *Hosp Pharm* 2004;39(8):765-71.
- Rajpoot SK, Maggi C, Bhangoo A. Pseudohypoaldosteronism in a neonate presenting as life-threatening arrhythmia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014;2014:130077.
- Porter J, Kershaw M, Kirk J, Trevelyan N, Shaw NJ. The use of sodium resonium in pseudohypoaldosteronism. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1138-9.