

Konjenital Klor Diyaresi

Congenital Chloride Diarrhea

Emine POLAT, Benal KUNAK, Nilden TUYGUN, Mehtap ACAR, Zehra ATBİNİCİ, Ülker ERTAN

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye



ÖZET

Konjenital klor diyaresi nadir, otozomal resesif SLC26A3 genindeki mutasyonların neden olduğu bir hastalıktır. Primer defekt aktif klor absorpsiyonu ve bikarbonat sekresyonunun bozulmasına neden olan, distal ileum ve kolonda Cl⁻/HCO₃⁻ değişim mekanizmasındadır. Sulu, kronik ishal ve yüksek dışkı klor içeriği, hiponatremi ve hipokloremik metabolik alkaloz ile karakterizedir. Yüksek dışkı klor konsantrasyonu ile konjenital klor diyaresi tanısı alan 12 aylık erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, Diyare, İshal, Klor, Konjenital, Kronik,

ABSTRACT

Congenital chloride diarrhea is a rare, autosomal recessive disorder caused by mutations in the SLC26A3 gene. The primary defect is in the Cl⁻/HCO₃⁻ exchange mechanism of the distal ileum and colon, causing impaired active chloride absorption and bicarbonate secretion. It is characterized by chronic, watery diarrhea with a high fecal chloride concentration, hyponatremia, and hypochloremic metabolic alkalosis. A 12-month-old boy with congenital chloride diarrhea diagnosed by high fecal chloride concentration is presented.

Key Words: Childhood, Diarrhea, Chlorine, Congenital, Chronic

GİRİŞ

Konjenital klor diyaresi (KKD) kronik ishal ve dışkıda yüksek klor konsantrasyonu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli olan bu hastalıkta SLC26A3 genindeki mutasyonlar sonucu distal ileum ve kolondaki HCO₃⁻/Cl⁻ değişimi bozulur ve sonuçta sodyum-klor emiliminin bozulmasıyla sulu, klordan zengin diyare, hipokloremi, hipokalemi, metabolik alkaloz gelişir (1,2). Tanı için dışkı klorunun yüksek olması (90mmol/L) spesifiktir. Çocuklarda NaCl ve KCl replasman tedavileriyle yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır (1-3). Burada yüksek dışkı klor konsantrasyonu ile KKD tanısı alan 12 aylık erkek hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Bir yaşında erkek hasta ishal yakınması ile başvurdu. Öyküsünden doğduğundan beri 15-20 kez/gün sarı, yeşil renkli dışkılamasının olduğu, bu yakınmalarla sık sık dış merkezde yatırıldığı ve Bartter sendromu ön tanısıyla 10 aydır izlendiği

öğrenildi. Özgeçmişinde polihidramniyoz ve prematür doğum öyküsü vardı. Soy geçmişinde anne ve babası arasında akrabalık olan hastanın, annesinin daha önceden ölen dört kardeşinin gebeliklerinde de polihidramniyoz olduğu öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde; vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi 3 persentilin altında ve soluk görünümdeydi. Göz küreleri çökük, turgor tonusu bozuktu. Diğer sistem bulguları doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; Hb 9.4 g/dl, beyaz küre 9500/mm³, MCV 73fL idi. Arteriyel kan gazlarında pH 7.64, HCO₃⁻ 39, PCO₂ 33, metabolik alkaloz ile uyumlu idi; serum elektrolitleri Na 128 mEq/l, K 2.9 mEq/l, Cl 68 mEq/l idi. Renin 20.8 ng/ml/saat (N: 2.4-37) ve aldosteron 152.8 pg/ml (N: 30-600) saptandı. Dışkının direkt bakısında özellik yoktu ve dışkı kültüründe üreme olmadı. Ter testi normaldi. Dışkıda steatokrit ve redüktan madde negatifti. Dışkı Na 80 mEq/l, K 40 mEq/l, Cl 134 mEq/l saptandı. Doğumdan itibaren başlayan ishal öyküsü olan, hipokloremik metabolik alkaloz ve dışkıda klor yüksekliği saptanan hasta KKD tanısı aldı. Uygun sıvı tedavisiyle elektrolitleri ve kan gazları düzelen hastaya 3 mEq/kg/gün %7.5 luk KCl, 10 mEq/kg/gün NaCl, 2 mg/kg/gün proton pompa inhibitörü (omeprazol) oral başlandı. İzleminde kilo artışı gözlenen ve elektrolitleri

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Emine POLAT

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
E-posta: emine227@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 14.12.2010

Kabul tarihi / Accepted : 22.03.2011

DOI: 10.12956/tjpd.2013.3.10

normal sınırlarda olan hasta taburcu edildi. Bir ay sonra yapılan kontrolde hastanın genel durumunun iyi olduğu, kilo aldığı ve elektrolitlerinin normal sınırlarda olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Konjenital klor diyaresi ilk kez 1945 yılında Gamble ve Darrow tarafından tanımlanmıştır. Otozomal ressesif geçişli nadir görülen bu hastalıkta 30'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Günümüze kadar yaklaşık 260 olgu sıklıkla Finlandiya, Polonya, Suudi Arabistan ve Kuveyt gibi değişik ülkelerden bildirilmiştir. SLC26A3 geninde mutasyon sonucu intestinal $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değişimi bozulur ve doğumdan itibaren klordan zengin kronik ishal ortaya çıkar. Bu gen kistik fibrozis transmembran conductance regulator genin yanında yerleşmiştir (2-4).

Normal bağırsakta klor ve diğer elektrolitlerin emilimi pasif veya aktif olarak gerçekleşir. İnce bağırsakta pasif transport daha yoğun olmasına rağmen bağırsak mukozasının geçirgen olmadığı ileum ve özellikle kolonda aktif transport temeldir. İleum ve kolonda NaCl emilimi $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ve Na^+/H^+ taşıyıcıları aracılığıyla olmaktadır. KKD'de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ sistemi yoktur veya bozuktur ve sonuçta bağırsaklardan Cl^- emilimi bozulur. Dışkı ile bol miktarda klor kaybedilir ve hastalarda hipokloremi gelişir. Daha sonra HCO_3^- sekresyonundaki defekt metabolik alkalozu yol açar ve intestinal içeriğin asidifikasyonu sonucu Na^+/H^+ taşıyıcısı aracılığı ile gerçekleşen sodyum emilimi inhibe olur. Bağırsak lümeninde yüksek elektrolit içeriği osmotik ishale yol açar. Klor emilimi ve bikarbonat sekresyonundaki bozukluk metabolik alkaloz ve dışkının asidik olması ile sonuçlanır. Sodyum ve su kaybı sekonder hiperaldosteronizme ve potasyum kaybına neden olur (2-5). Hastamızda hipokloremik metabolik alkaloz, hiponatremi ve hipopotasemi saptandı. Ter testinin negatif olmasıyla kistik fibrozis dışlandı. Hastanın renin ve aldosteron düzeylerinin normal olması nedeniyle Bartter Sendromu tanısından uzaklaşıldı.

Konjenital klor diyaresi intrauterin dönemde başlayan sulu ishal ile karakterizedir ve hastalığın klinik özellikleri yaşla değişkenlik gösterir. Prenatal ultrasonografide polihidramniyoz ve sıvı ile dolu bağırsak anslarının gösterilmesi tanıyı destekler. Polihidramniyoz sonucu pretem doğum sık görülür (6). Doğumda boy ve vücut ağırlıkları normal olsa bile zamanla büyüme ve gelişme geriliği gözlenir. Olgumuz prematüre doğmuştu ve annede polihidramniyoz öyküsü vardı. Hiperbilirubinemi hastaların büyük çoğunluğunda gözlenmekle beraber nedeni bilinmemektedir. İleum ve kolon anslarının dilate olmasına bağlı olarak abdominal distansiyon gözlenir ve bu nedenle Hirschprung hastalığıyla karışabilir. Yeterli tedavi edilmeyen olgularda kronik intavasküler kontraksiyon hiperaldosteronizm, hiperreninemi ve glomeruler filtrasyon oranında azalmaya yol açar. Bazı vakalarda nefrokalsinoz geliştiği bildirilmiştir (1-3,7-9).

Konjenital klor diyaresi kesin tanısı dışkı klor düzeyinin 90 mmol/l üzerinde ya da dışkı sodyum ve potasyum toplamından büyük

olması ile konular (2,3,7-9). Hiponatremik epizodlar mental ve psikomotor bozukluğa neden olacağı için hastalığın erken dönemde tanı alması önemlidir. Hastalığın spesifik tedavisi yoktur. Akut atakta intravenöz sıvı tedavisi gerekir. KKD'li hastalarda idame tedavide ölümcül komplikasyonları önlemek amacıyla NaCl ve KCl birlikte kullanılmalıdır. NaCl 8-10 mmol/kg/gün, KCl 1-2 mmol/kg/gün olacak şekilde verilmelidir. Ancak bu destek tedavisinin ishalin şiddetini azaltmada etkisi sınırlıdır. Bu hastalarda prostoglandin sentez inhibitörleri denenmiş; ancak hastaların yarar görmediği bildirilmiştir. Son yıllarda bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin kullanılması önerilmektedir. Bütirat $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ kotransporter aktivitesini inhibe ederek klor sekresyonunu sınırlar. KKD'li hastalarda bütirat tedavisi ile ishal sıklığının azaltılabileceği gündeme gelmiştir. Bununla beraber bu konuda detaylı araştırmaların yapılması gerektiği de bir gerçektir. Omeprazol gibi proton pompa inhibitörlerinin gastrik klor sekresyonunu azaltarak bu hastaların tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir (10,11). Hastamıza uygun dozda NaCl ve KCl ile birlikte proton pompa inhibitörü başlandı.

Sonuç olarak; kronik ishal yakınması ile başvuran olgularda nadir görülmesine rağmen KKD de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite azalırken normal büyüme ve gelişmenin sağlanacağı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Iijima S, Ohzeki T. A case of congenital chloride diarrhea: Information obtained through long-term follow-up with reduced electrolyte substitution. *Clin J Gastroenterol* 2008;1:28-31.
2. Holmberg C. Congenital chloride diarrhoea. *Clinics in Gastroenterol* 1986;15:583-602.
3. Hihnala S, Höglund P, Lammi L, Kokkonen J, Örmala T, et al. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:369-75.
4. Makela S, Kere J, Holmberg C, Höglund P. SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Human Mutat* 2002;20:425-38.
5. Kere J, Lohi H, Höglund P. Genetic Disorder of Membrane Transport III. Congenital chloride diarrhea. *Am J Physiol* 1999;276:7-13.
6. Tsukimori K, Nakanami N, Wake N, Masumoto K, Taguchi T. Prenatal sonographic findings and biochemical assessment of amniotic fluid in a fetus with congenital chloride diarrhea. *J Ultrasound Med* 2007;26:1805-7.
7. Ozen H, Tanrıöğür N. Congenital chloride diarrhea in a Turkish boy. *Turk J Pediatr* 1996;38:235-8.
8. Shanthala CC, Maiya PP, Benakappa N, Sajeev BK. Congenital chloride diarrhea. *Indian J Pediatr* 1996;63:254-6.
9. Höglund P, Holmberg C, Sherman P, Kere J. Distinct outcomes of chloride diarrhoea in two siblings with identical genetic background of the disease: Implications for early diagnosis and treatment. *Gut* 2001;48:724-7.
10. Canani RB, Terrin G, Cirillo P, Castaldo G, Salvatore F, Cardillo G, et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology* 2004;127:630-4.
11. Wedenoja S, Holmberg C, Höglund P. Oral butyrate in treatment of congenital chloride diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2008;103:252-4.