

DOI: 10.4274/tpa.486



Hiperkalsiüri ve selektif argininüri birlikteliğinde ailesel böbrek glüközürü olgusu

A case of familial renal glucosuria with hipercalciuria and selective argininüria

Sayın Editör,

Birincil renal gluközürü, kan glüköz seviyesinin normal olduğu durumlarda idrarda glüközün anlamlı derecede yüksek bulunduğu bir hastalıktır. Diyabetik olmayan gluközürü olarak da adlandırılan bu durumun görülme sıklığı %0,16-0,29 arasında değişmektedir (1). İlk defa 1947'de Marble tarafından tanı ölçütleri belirlenen hastalıkta devamlı gluközürü (mellitüri) olması tipiktir (2). Bu hastalıkta kusur sadece idrarda glüköz atılımı ile ilişkilidir, diğer karbonhidratların böbrekten atılımlarında herhangi bir bozukluk yoktur. İdrarda yoğun miktarda glüköz atılmasına rağmen poliüri ve polidipsi görülmez. Glüközün kullanımı ve depolanmasında bir bozukluk yoktur. Glüközürünün derecesi diyetten büyük oranda bağımsızdır. Tanı genelde ikinci ile üçüncü on yılda konulmaktadır (3). Burada argininürisi ve hiperkalsiürisi olan ailesel böbrek gluközürü bir çocuk sunulmaktadır.

Boy kısalığı nedeni ile polikliniğe getirilen dokuz yaşındaki erkek hastanın yapılan düzenli idrar dipstik testinde (++++) gluközürü saptandı. Diğer idrar değişkenleri normal olan çocuğun yapılan fizik muayenesinde kilosu 27 kg (25. p), boyu 132 cm (25.p), tansiyon arteryel 100/50 mmHg olarak bulundu. Eş zamanlı olarak bakılan kan şekeri 78 mg/dL saptanan hastanın yapılan hematolojik, biyokimyasal ve hormon testlerinde herhangi bir özelliğe rastlanmadı. Açlık kan şekeri 69 mg/dL, HbA1c %4,1, insülin 13,21 µIU/mL, C peptid 1,2 µg/L, serum 25 (OH) vitamin D3 ve parathormon değerleri normaldi. Çocuğun tekrarlanan sabah açlık idrar testinde de (++++) gluközürü saptandı. Bu 1000 mg/dL'nin üstünde idrar glüköz atılımını göstermektedir. Yapılan 50 g'lık ağızdan glüköz tolerans testi normal bulunan çocuğa benin böbrek gluközürü

teşhisi konuldu. Yirmi dört saatlik idrarda 17 g/L glüköz bulunan poliüri ve polidipsisi olmayan çocuğun bakılan spot idrar Ca/Cr oranı yüksek bulundu. Hiperkalsiürisi olan hasta, akraba evliliği olmayan üç çocuklu ailenin en büyük çocuğuydu. Ailede yoğun böbrek taşı öyküsü vardı. Yirmi dört saatlik idrar kalsiyum oranı 7,2 mg/kg/gün (N<4 mg/kg/gün), kan gazı normal olan hastanın idrar aminoasit taramasında selektif argininürisi vardı. Kan aminoasit taramasında ise özellik yoktu. Spot idrarda üç gün üstüste bakılan Ca/Cr oranı 0,31-0,28-0,36 mg/mg (normal <0,2 mg/mg) bulunan çocuğun yapılan böbrek ultrasonografisinde patolojiye rastlanmadı.

Hastanın diğer iki kardeşi ve anne-babası tarandığında erkek kardeşinde ve annesinde de (++++) gluközürü tespit edildi. Annenin ve erkek kardeşin yapılan tetkiklerinde kan glüköz, HbA1c, insülin, C-peptid ve ağızdan glüköz yükleme testi normal bulundu. Annede sınırda şişmanlık dışında hiçbir sağlık sorunu görülmedi. Ailede böbrek taşı dışında herhangi bir böbrek hastalığı ya da diyabet öyküsü yoktu. İki yıldır polikliniğimizde izlenmekte olan hastanın gluközürü ve idiyopatik hiperkalsiüri dışında hiçbir patolojik bulgusu yoktur. Boy ve kilo olarak da 25-50 persantil arasında seyretmektedir.

Glüközün hücre içi ve dışı arasındaki değişiminde taşıyıcı proteinler görev almaktadır. Sodyum-glüköz transporter tip1(SGLT1), sodyum-glüköz transporter tip2 (SGLT2), glüköz transporter 1 (GLUT1), glüköz transporter 2 (GLUT2) olarak adlandırılan bu glüköz taşıyıcı proteinlerdeki gen mutasyonları sonucu farklı hastalıklar oluşur. Sodyum-glüköz transporter tip1'deki gen mutasyonu sonucu glüköz-galaktoz malabsorpsiyonu, SGLT2'deki mutasyon sonucu ailesel böbrek gluközürü, GLUT2'deki mutasyon sonucu Fankoni-Bickel sendromu meydana gelir

(4). Ailesel renal glükozüride birincil transport bozukluğu, proksimal böbrek tübül hücrelerinin apikal membran S1 segmentindeki sodyum-glükoz transport tip 2 (SGLT2) proteinindedir. Sodyum-glükoz transport tip 2 karaciğer hücreleri, böbrek epitel hücreleri, pankreas beta hücreleri ve ince bağırsak bazal membranda bulunur (5). Sodyum-glükoz transport tip 2 proteinini kodlayan SLC5A2 genindeki mutasyonlar sonucu hafif glükozüriden (<10g/ 1,73m² /gün), ağır glükozüriye (>10 g/ 1,73m² /gün) kadar değişik derecelerde glükoz kaybına neden olan böbrek glükozüri olguları görülmektedir. Bu hastalarda günlük ortalama idrar glükoz kaybı 20-150 g arasında değişmektedir (6). Olgumuzun 24 saatlik idrarında da 17 gr/L glükoz saptandı.

Böbrek glükozüri benin bir durum olmasına rağmen nadir olsa da hipovolemi, hipoglisemi, poliüri, enürezis, hafif ya da orta derecede büyüme geriliği ve pubertal olgunlaşma gecikmesine neden olabilmektedir. Ağır ailesel renal glükozüri olgularında özellikle gebelik döneminde aralıklı su kaybı ve ketozis de görülebilmektedir (7). Bu hastalarda otoimmün hastalıklara ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına eğilim artmıştır (8). Seçici aminoasidürinin görüldüğü renal glükozüri olguları da bildirilmiştir. Aspartik asit, glutamik asit, sitrülün, alanin, arginin ve taurinin idrar atılımının arttığı olgular bildirilmiştir. Bu olguların izleminde seçici aminoasidürinin herhangi bir klinik hastalığa neden olmadığı görülmüştür (9). Seçici argininüri saptanan hastamızın kan aminoasit değerleri normal olarak bulundu.

Glükozürisi olan hastalar öncelikle diabetes mellitus olarak kabul edilmeli ve tetkik edilmelidir. Aynı anda bakılan serum glükoz seviyesi, sabah açlık kan glikoz ve idrar testi, ağızdan glükoz tolerans testi ve glikolize hemoglobin düzeyi ile diabetes mellitus ile ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılabilir. Hastamızda idrar glükozunu (++++) saptadığımızda acil yaptırdığımız kan şekeri değeri normal sınırlarda bulundu. Düzenli biyokimya laboratuvarlarında kullanılan idrar dipstikleri glükoz oksidaz/peroksidaz reaksiyonu ile çalışıldığından sadece glükoz için özgüdür. Diğer idrar şekerlerini göstermez. HbA1c ve ağızdan glükoz yükleme testi normal olan hastanın hiperkalsiürisi olması nedeni ile diğer böbrek tübülopatileri dışlamak için idrar elektrolit ve aminoasit değerlerine bakıldı. Yaygın aminoasidüri, hiperkalsiüri, hiperfosfatüri, bikarbonatüri, poliüri, glükozüri, gelişme geriliği ve raşitizm ile birlikte böbrek tübül asidoza neden olan Fankoni-Bickel sendromu ile ayırıcı tanısı yapıldı. Kan gazı normal bulunan hastanın hiperkalsiürisi dışında artan bir elektrolit atılımı yoktu.

Benin renal glükozüri kendini sınırlayan, çoğu zaman bulgusuz, medikal tedaviye veya diyet kısıtlanmasına gereksinim olmayan seyri iyi bir hastalıktır. Diabetes Mellitustan ve diğer böbrek tübül hastalıklarının ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Yaş ilerledikçe ateroskleroz nedeniyle glomerüler filtrasyondaki azalmadan dolayı glükozüri hafiflemekle birlikte yaşam boyu süren, ancak böbrek işlevlerinin bozmayan bir durumdur. Bu çocukların büyüme ve gelişmesinin yıllık izlenmesi ve aç kalmamaları önerilmektedir.

**Aysel Vehapoğlu Türkmen, Mustafa Atilla Nursoy* ,
Serdar Türkmen, Mehmet Yazıcı**

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
İstanbul, Türkiye*

**Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
İstanbul, Türkiye*

Kaynaklar

1. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 133-41.
2. Marble A. Incidence of glycosuria and diabetes. Med Clin N Am 1947; 31: 313.
3. Wilgen U, Cobb H. An unusual cause of glycosuria in a 5-year -old child. SAJCH 2008; 2: 134-5.
4. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). Kidney Int Suppl 2011: 7-13. PMID: 21358700.
5. Lee H, Han KH, Park HW, et al. Familial renal glucosuria: a clinicogenetic study of 23 additional cases. Pediatr Nephrol 2012; 27: 1091-5.
6. Calado J, Sznajer Y, Metzger D, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3874-9.
7. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med 2007; 261: 32-43.
8. De Marchi S, Cecchin E, Basile A, et al. Is renal glycosuria a benin condition? Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983; 20: 681-5.
9. Sankarasubaiyan S, Cooper C, Heilig CW. Identification of a novel form of renal glucosuria with overexcretion of arginine, carnosine, and taurine. Am J Kidney Dis 2001; 37: 1039-43.