

Son Dönem Böbrek Yetmezliği Gelişen Bir Primer Hiperokzalüri Olgusu

Mehtap AKBALIK*, Kenan BEK**, Şule KARADENİZ*, Ozan ÖZKAYA***, Çiğdem SAĞ TAŞDÖVEN*, M. Kemal BAYSAL****

- ✓ Primer hiperokzalüri, otozomal resesif geçiş gösteren, tekrarlayan üriner sistem taşları, nefrokalsinozis ve tüm vücutta okzalat birikimi ile karakterize nadir bir hastalıktır. Burada erken dönemde nefrokalsinozis ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen primer hiperokzalüri 45 günlük bir erkek bebek sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Primer hiperokzalüri, nefrokalsinozis, böbrek yetmezliği

- ✓ **A case of primary hyperoxaluria developing end stage renal failure in infancy**
Primary hyperoxaluria is a rare, autosomal recessive inherited disease which is characterised by recurrent urolithiasis, nephrocalcinosis and oxalate deposition throughout the body. We present here 45 days old male infant with early onset nephrocalcinosis and end stage renal disease due to primary hyperoxaluria.

Key words: Primary hyperoxaluria, nephrocalcinosis, renal failure

GİRİŞ

Primer hiperokzalüri, otozomal resesif geçiş gösteren, vücutta okzalat yapımının artmasıyla karakterize metabolik bir hastalıktır⁽¹⁾. Hastalık karaciğerde peroksizomlarda alanin:glioksilat aminotransferaz (AGAT) enziminin eksikliği nedeni ile oluşur. Hastalığa neden olan gen 2q37.3 de tanımlanmıştır⁽²⁻⁴⁾. Hastalığın üç tipi vardır. Karaciğere spesifik enzim olan alanin:glioksilat aminotransferaz (AGAT) eksikliğinde primer hiperokzalüri tip-I, glioksilat redüktaz/ D-gliserat dehidrogenaz eksikliğinde ise primer hiperokzalüri tip-II ortaya çıkar. Primer hiperokzalüri tip-III'de ise

primer hiperabsorbsiyon vardır^(4,5). Enzim eksikliği sonucu üriner sistem taşları, nefrokalsinozis ve son dönem böbrek yetmezliği gelişir⁽⁶⁾. Vücutta okzalat birikimi sonucu sistemik okzalozis tablosu ve buna bağlı etkilenen organlara ait klinik bulgular görülür. Okzalatın idrarla atılımının azalması sonucu birçok organda okzalat birikimine bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Böbrek parankimi, arteriyoller ve tüm organların muskuler arterleri, rete testis, retina, miyokard, subkutan doku, sinovya, kemik ve kemik iliği okzalat birikiminin başlıca görülme yerleridir. Buna bağlı olarak, mononöritis multipleks, ciltte ülserler, dilate kardiyomiopati, disritmi, kalp bloğu, gözde kristalin retinopati ve optik nöropati, sinovyal birikime bağlı kristalin artropati ve tenosinovit

*Araş.Gör.Dr., **Yrd.Doç.Dr., ***Doç.Dr., ****Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

görülebilir⁽⁷⁻⁹⁾. Primer hiperokzalüride kemik tutulumu nadirdir. İskelet anomalileri okzalatin kemik iliğinde birikimi sonucu görülür. Tanı, idrarda okzalat, glikolat ve plazmada okzalat artışının gösterilmesi ve/veya karaciğer biyopsisinde AGAT ölçümü ile konur⁽¹⁰⁾. Hastalığın kesin tedavisi kombine karaciğer-böbrek naklidir⁽¹¹⁾.

Bu makalede erken dönemde nefrokalsinosis ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen bir primer hiperokzalüri olgusu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Huzursuzluk, kusma ve tüm vücutta kasılma şikayetleri ile hastanemize getirilen 45 günlük erkek bebeğin öyküsünden sorunsuz, fakat takipsiz bir gebelik sonrası hastanede 2900 gr olarak doğduğu ve sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi. 22 yaşındaki anne ile 30 yaşındaki baba arasında üçüncü dereceden akrabalık vardı. Ayrıca hastamızın 4 yaşında sağlıklı bir ablası olduğu öğrenildi. Hastanın fizik incelemesinde büyüme/gelişme parametreleri normal sınırlardaydı [ağırlık: 3200 gr (25p), boy: 54 cm (90p), baş çevresi: 36 cm (50p)]. Cilt ve mukozalar soluk, karaciğer kosta kenarını 2 cm geçiyordu. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 7,9 gr/dl, hematokrit %22, lökosit sayısı 18900/mm³, trombosit sayısı 538,000/mm³, MCV:86 fL bulundu. Hastanın biyokimyasal parametrelerinde patolojik olarak Na: 117 mEq/L Ca: 6,3 mg/dl, BUN: 129 mg/dl, Kreatinin (Cre): 5 mg/dl, P: 11 mg/dl, ALP: 2039 U/L, total protein: 5,3 gr/dl, albumin: 2,3 gr/dl, PTH düzeyi 1318 pg/ml (9-78) idi. Kan gazında pH: 7.11, HCO₃: 5.8 mmol/L, BE: -21.6 mmol/L idi. Tam idrar tetkikinde dansite 1010, pH 6 ve mikroskobide her alanda 10-12 lökosit mevcuttu. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Ultrasonografik incelemede her iki böbrekte çok sayıda taş, toplayıcı sistemlerde evre 1 genişleme ve nefrokalsinosis görünümü vardı. Kemik grafileri, idrar-kan aminoasit düzeyleri, kemik iliği ve göz dibi normaldi. İdrarda 24 saatlik kalsiyum atılımı normal, okzalat atılımı ise 2 mmol/m²/gün (Normal: 0,48 mmol/m²/gün) bulun-

du. İdrar okzalik ve glikolik asit atılımında artış tespit edildi (Okzalik asit 4660 mmol/mol cre glikolik asit 348 mmol/mol cre). Primer hiperokzalüri tip-1'e bağlı son dönem böbrek yetmezliği tanısı konan hasta ayaktan periton diyaliz programına alındı. Piridoksin ve potasyum-sitrat tedavisi başlandı. Oral kalsiyum ve aktif vitamin D tedavisi verildi. Aileye periton diyalizi eğitimi verildikten sonra taburcu edilen hasta kontrole getirilmedi ve evde eksitus olduğu öğrenildi.

TARTIŞMA

Primer hiperokzalüri, otozomal resesif geçiş gösteren nadir görülen bir hastalıktır^(12,13). Başlangıç semptomları gelişme geriliği, idrar yolu enfeksiyonu, konvülziyonlar, kusma, metabolik asidoz, dehidratasyon, ödem, poliüri ve üremidir^(12,14). Hastalığın hedef organı olan böbreklerde çok sayıda ve genellikle bilateral taş oluşumu vardır. Nefrokalsinosis gelişen olgularda son dönem böbrek yetmezliğine progresyon görülür^(6,15,16). Bizim hastamızda da kusma, konvülzyon, metabolik asidoz ve erken dönemde böbrek yetmezliği saptanmıştır.

İdrarda kalsiyum-okzalat atılımının artmasına bağlı üriner sistem taşları, nefrokalsinosis ve glomerüler filtrasyonun azalması sonucu vücutta okzalat birikmesi ile sistemik okzalozis tablosu ortaya çıkar⁽⁶⁾. Hastamızda bu açıdan yapılan göz dibi ve kemik iliği incelemeleri normaldi. Bu durumun hastanın yaşının çok küçük olmasından ve okzalat depolanması için yeterince uzun yaşayamamasından kaynaklandığı düşünüldü.

Tanı; klinik bulgular, aile öyküsü, radyolojik bulgular, idrarda okzalat ve glikolat ölçümü, karaciğer dokusunda AGAT aktivitesinin ölçümü ve DNA incelemesi ile konur^(10,17). Prenatal tanı mümkündür. Enzim tayini ve genetik çalışma yapılamayan hastamızda erken başlayan ve ağır seyreden klinik, üriner okzalat ve glikolat atımlarının çok yüksek olması ve böbreklerde nefrokalsinosis nedeniyle klinik tanının primer hiperokzalüri tip-I olabileceği düşünüldü.

Primer hiperokzalüri hastalarda taş oluşumunu engellemek için bol sıvı (2 litre/gün) alımı gerekmektedir. Primer hiperokzalüri tip-I ve tip-II'de düşük okzalat ve kalsiyum içeren diyet, C ve D vitaminleri günlük önerilen dozlarda alınmalıdır. Kristalizasyonu engellemek için magnezyum oksit 150 mg/gün, magnezyum hidroksit 2x100 mg/gün, potasyum ve sodyum sitrat 0,1-0,15 g/kg/gün verilebilir⁽¹⁸⁾. Piridoksin, AGAT enziminin kofaktörüdür. Hastaların %10-40'ında piridoksin duyarlılığı vardır (3-5 mg/kg/gün). Piridoksinin son dönem böbrek yetmezliği gelişimini geciktirdiği bildirilmiştir. Biz de hastamıza potasyum sitrat ve piridoksin tedavisi verdik. Ancak hastamızda erken dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmesi bu tedavilerin yararının sınırlı olduğunu düşündürmektedir.

Diyaliz, son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda uygulanır⁽¹⁹⁾. Böbrek, hastalığın hedef organı olsa da tek başına böbrek nakli, nedeni ile tercih edilmez. Karaciğer ve böbrek nakli hastalığın kesin tedavisidir^(10,20).

Sonuç olarak akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde erken dönemde üriner sistem taşı ve nefrokalsinozis saptanan tüm çocuklarda primer hiperokzalüri mutlaka akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır. Erken tanı konan hastalarda kombine karaciğer-böbrek nakli ile böbrek yetmezliğinin önlenmesi teorik olarak mümkün olmakla birlikte ülkemizin sosyoekonomik koşulları dikkate alındığında, takip eden gebeliklerden doğacak kardeşlerde morbidite ve mortalitenin azaltılması amacıyla prenatal tanı ve genetik danışmaya daha fazla önem verilmesi gerekliliği açıktır.

Geliş Tarihi : 13.06.2005

Yayına kabul tarihi : 24.01.2006

Yazışma adresi :

Dr. Mehtap AKBALIK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupalit / SAMSUN

Tel. : 0362 312 19 19

Fax : 0362 457 60 41

e-posta: mehtaplakbalik@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Kopp N, Leumann E. Changing pattern of primary hyperoxaluria in Switzerland. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 2224-7.
2. Danpure CJ. Primary hyperoxaluria type 1 and peroxisome-to-mitochondrion mistargeting of alanine: glyoxylate aminotransferase. *Biochimie.* 1993; 75: 309-15.
3. Petrarulo M, Vitale C, Facchini P, et al. Biochemical approach to diagnosis and differentiation of primary hyperoxalurias: an update. *J Nephrol.* 1998; 11 Suppl 1: 23-8.
4. Noguera PK, Vuong TS, Bouton O, et al. Partial deletion of the AGXT gene (EX1_EX7del): A new genotype in hyperoxaluria type 1. *Hum Mutat.* 2000; 15: 384-385.
5. Johnson SA, Rumsby G, Cregeen D, et al. Primary hyperoxaluria type 2 in children. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 597-601.
6. Danpure CJ, Jennings PR, Fryer P, et al. Primary hyperoxaluria type 1: genotypic and phenotypic heterogeneity. *J Inher Metab Dis.* 1994; 17: 487-99.
7. Small KW, Letson R, Scheinman J. Ocular findings in primary hyperoxaluria. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108: 89-93.
8. Desmond P, Hennessy O. Skeletal abnormalities in primary oxalosis. *Australas Radiol.* 1993; 37: 83-5.
9. Diaz C, Catalinas FG, Alvaro F, et al. Long daily hemodialysis sessions correct systemic complications of oxalosis prior to combined liver-kidney transplantation: case report. *The Apher Dial.* 2004; 8: 52-5.
10. Pirulli D, Marangella M, Amoroso A. Primary hyperoxaluria: genotype-phenotype correlation. *J Nephrol.* 2003; 16: 297-309.
11. Cochat P, Gaulier JM, Koch Noguera PC, et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr.* 1999; 158: 75-80.
12. Oner A, Demircin G, Tinaztepe K, et al. Fatal outcome of infantile oxalosis: case reports from three families and a review of literature. *Turk J Pediatr.* 1998; 40: 237-243.
13. Danpure CJ. Molecular aetiology of primary hyperoxaluria type 1. *Nephron Exp Nephrol.* 2004; 98: 39-44.
14. Scheinman LI. Primary hyperoxaluria. *Miner Electrolyte Metab.* 1994; 20: 340-351.

15. Chetyrkin SV, Kim D, Belmont JM, et al. Pyridoxamine lowers kidney crystals in experimental hyperoxaluria: a potential therapy for primary hyperoxaluria. *Kidney Int.* 2005; 67: 53–60.
16. Delibaş A, Erdoğan Ö, Bek K ve ark. Çocuklarda primer hiperokzalüriye bağlı kronik böbrek yetmezliği. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi* 2003; 12: 117–121.
17. Cochat P, Basmajian O. Current approaches to the management of primary hyperoxaluria. *Arch Dis Child* 2000; 82: 470–473.
18. Latta K, Brodehl J. Primary hyperoxaluria type I. *Eur J Pediatr.* 1990;149: 518–22.
19. Leuman E, *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 207–211.
20. Uri S, Alon MD. *The Pediatric Clinics Of North America Pediatric Nephrology* 1995; 1397–1413.