

A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü

SİSTİNÜRİ

(İki kardeşte tespit edilen hereditör sistinüri vakası nedeni ile)

Dr. Güneş Akgün,*

Dr. Akif Berki,***

Dr. Özdemir Erdem,**

Dr. Muzaffer Erman ****

Hereditör sistinüri, idrarda yüksek konsantrasyonlarda dibasik amino asitlerinin bulunması ile karakterlenen bir hastalıktır. İlk defa 1876'da Nieman tarafından tarif edilen bu metabolizma hastalığında sistin, arginin, lisin ve ornithin gibi dbasik amino asitlerin böbrek tubuluslarından spesifik reabsorbsiyonları bozulmuştur (1, 2). Hastalığın seyri esnasında tekrarlayan böbrek taşlarına ait klinik bulgulara sık rastlanmasına rağmen, sadece sistinüri ile tezahür eden ve asemptomatik olan vak'alar da mevcuttur. Tekrarlayan nefrolithiaz vak'alarının % 1.4 - 3.8 inde sistinürinin sorumlu olmasına rağmen, normal populasyonun 1/50000 de sistin taşı teşekkül etmektedir (1). Nefrolithiaz pratik hayatta sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. Urologlar kadar iç hastalıkları uzmanlarını da muhtelif yönleri ile alakadar eder. Sistinürinin erken diyagnoz ve medikal tedavisi ile böbrek taşlarının teşekkül ve tekrarlamasına mani olunabileceğinden, nispeten nadir rastlanan bu hereditör metabolizma hastalığının daima akılda tutulması lazımdır (1, 2, 3). Kliniğimizde yatan iki kardeşte tespit edilen sistinüri vak'alarını ilginç bularak takdim ediyoruz.

VAK'A TAKTİMİ :

Vak'a 1. yaşındaki erkek hastamız 6.10.1969 tarihinde, 24779/A protokol no. sı ile kliniğimize, üç senedir devam eden idrar tutukluğu, hematüri ve bel ağrısı şikâyetleri ile yatırılmıştır. Hasta iki sene evvel, iki taraflı böbrek

* A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Asistanı.

** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Uzman asistanı.

*** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Profesörü.

**** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Profesörü.

ve mesane taşı ameliyatı olmuş ve ameliyattan sonrada böbrek taşı düşürmeğe devam etmiştir.

Hastanın öz geçmişinde başka önemli malumat yoktur. Soy geçmişinde bir kardeşinin de kendisi gibi rahatsız olduğunu ve bir nefroktomi ameliyatı geçirdiğini bildiriyor.

Fizik muayenede kan basıncı 120/80 mm. Hg. ve nabız dolgun ve dakikada 80 attığı tespit edildi. Bilateral böbrek ve mesane ameliyat nedbelerinden başka bir patolojik bulguya rastlanmadı. Böbrekler ele geliyordu.

Laboratuvar muayenelerinde eritosit, lökosit, formül ve sedimantasyon normal bulundu. İdrarın mükerrer tetkiklerinde, idrar reaksiyonunun asit, dansitesi- nin 1012-1018 arasında olduğu müşahade edildi. Albuminüri eser müspet ve glukozüri menfi idi. İdrarın mikroskopik tetkikinde tek tük lökosit ve epitel hücresi bulundu. Karaciğer fonksiyon testleri, bilirubinemi, açlık kan şekeri, kan proteinleri, kolesterolemi ve kan üresi normal değerlerde idi. Protein elektrofozezi normal bulundu. İdrardan yapılan kültür araştırmaları negatif sonuç verdi. İdrarda yapılan Sullivan reaksiyonu (cyanid-nitroprussid testi) müspetti. Sabah idrarının mikroskopik tetkikinde heksagonal sistin kristalleri görüldü. Ayrıca, kalsemi değerleri 4.1-4.5 mEq/l. ve kan inorganik fosfor kıymetleri 3.6-4.2 mEq/l. arasında bulundu. Kan elektrolitleri (sodyum, potasyum ve klor) normal idi. Alkalen fosfataz 8.4 Ü. ve asit fosfataz 0.96 Ü. tespit edildi. İdrarla itrah edilen kalsium ve inorganik fosfor değerleri 34 mg./100 cc. (40.8 gr./24 saat) ve 1.82 mg./100 cc. (2.18 gr./24 saat) olarak normal hudutlarda bulundu. 24 saatlik idrarda itrah edilen sistin 585 mg., aspartik asit 20 mg., ornithin 15 mg. ve arginin 30 mg. gibi yüksek değerler müşahade edildi. Hastanın E.K.G. si normaldi ve direkt uriner sistem ile intravenöz pyelografisinde iki taraflı opasiteler tespit edildi (nephrolithiaz). Kafa, el bilekleri ve iki yönlü femur grafileri normal bulundu.

Vak'a 2 : 10 yaşındaki erkek hastamız 27.11.1969 tarihinde 24875 protokol no. ile kliniğimize, birinci vak'anın kardeşi olduğu ve mükerrer taş düşürme anemnezi vermesi nedeni ile tetkik edilmek için yatırılmıştır. Hikayesinde iki aylık iken geçirilmiş bir ureter taşı operasyonu ve tekrarlayan taş düşürmeleri mevcut idi

Fizik muayenesinde ameliyat nedbesinden başka bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Kan basıncı 120/80 mm. Hg. idi. Laboratuvar muayenelerinde rutin kan ve idrar tetkikleri normal bulunmuştur. Kalsemi, fosfatemî, asit ve alkalen fosfataz seviyeleri ve kan elektrolitleri normal değerlerde tespit edildi. İdrarda sistin kristalleri mevcuttu ve Sullivan tseti kuvvetle müspetti. İdrarda itrah edilen dibasik amina asidleri normale nazaran çok yükselmışti (aspartik asid 25 mg./24 saat, ornithin 14 mg./24 saat, arginin 32 mg./24 saat ve sistin 640 mg./24 saat)

MÜNAKAŞA

Vak'alarımızda sık tekrarlayan böbrek taşı hikayeleri karşısında Tablo 1'de gösterilen sebebler düşünüldü (4). İlk akla gelen primer hiperparatiroidi ihtimali üzerinde durularak kan kalsium, fosfor ve alkalen fosfataz tayinleri bir çok kereler yapıldı ve her seferinde normal değerler bulundu. Ayrıca adelelerde hipotonisite, konstipasyon, bulantı, kusma gibi semptomlar ve göz belirtilerini (band keratopati ve konjktival kalsifikasyon) yokluğu bizi bu ihtimalden uzaklaştırdı. İdrar yollarının anomali ve enfeksiyonlarına bağlı olarak ortaya çıkabilecek nefrolithiaz ihtimali, yapılan IVP tetkikleri ve sayısız mikroskopik ve bakteriyolojik idrar araştırmaları ile bertaraf edilmiştir. İdrarda cyanid - nitroprussid testinin şiddetle müspet olması, idrar sedimentinde heksagonal sistin kristallerinin görülmesi ve günlük idrarda fazla miktarda dibasik amino asitlerinin itrah edilmesinin tespiti ile hereditör sistinüri tanısı konulmuştur.

Sistinüri hereditör olarak geçen bir metabolizma hastalığıdır (1, 2, 3, 5). Dibasik amino asitlerden solubl olan arginin, ornithin, lizin'in yanında insolubl olan sistin yüksek miktarlarda idrarla itrah edilmektedir. Bu dört amino asit, renal reabsorbsiyonlarındaki bir defekt ebebi ile idrarla bl miktarda atıldığı gibi, aynı genetik defektin barsak mukoza membranında da bulunması nedeni ile bu amino asitlerin barsaktan absorbsiyonları da bozuktur (6, 7, 8). Bu iki sebebdan dolayı kan dibasik amino asit seviyesi düşüktür.

İntestinal transport sistemindeki defekte göre sistinüri üç tip-te mütalaa edilebilir :

Tip 1 — Barsak biyopsilerinde lizin, arginin ve sistin'e ait bir aktif transport görülmemiş ve oral sistin yüklemelerinden sonra plazma sistin seviyesi yükselmemiştir.

Tip 2 — Sistin transportu için hafif bir aktivite görülmüş fakat lizin için görülmemiştir.

Tip 3 — Sistin, lizin ve arginin için normale nazaran daha az oranda aktif bir transport tespit edilmiştir. Bu sebebdan oral yüklemelerde kanda ancak hafif bir yükselme gözlenmiştir.

TABLO : 1

BÖBREK TAŞLARININ SEBEBLERİNİ GÖSTEREN TABLO
E. Hunt'dan alınmıştır (4)).

A — Radio - opak taşlar

1 — Kalsium taşları

a — Hiperkalsemik hiperkalsiüri

Primer hiperparatiroidi
Sarkoidoz
Berylliosis
D hipervitaminozu
Milk - alkali sendromu

b — Normokalsemik hiperkalsiüri

Primer renal tubuler asidoz
İdiopatik hiperkalsiüri
Hipofosfatemi ile birlikte
Hipofosfatemi olmadan

c — Hiperoksalüri

Primer hiperoksalüri

d — İnfekte, alkalen idrar

Polikistik böbrek
Pyelonefrit ve aşağı idrar yolu infeksiyonu

e — Dehidratasyon ve konsantre idrar

Kronik diyareler, kolit ve enteritler

f — Glisinüri

2 — Sistin taşları

Sistinüri

3 — Silikat taşları

Magnesium bisilikat tedavisi

B — Radio - lucent taşları

1 — Ürik asit taşları

Gut, lösemiler, kronik hemolitik anemiler,
polisitemia vera ve kronik diyareler

2 — Ksantin taşları

Ksantinüri

Sistin'in dokuya transptortundan sonra esas intrasellüler form sistein'dir. Herediter sistinüri vak'alarda barsakta sistein trans-
portu mevcut iken sistin transportunun bulunmaması enteresandır

Bu durum sistin ve sistein'in ayrı mekanizmalarla vücuda girdiğini ve sistin'in sisten'e redüksiyonun intrasellüler olarak husule geldiğini göstermektedir (3, 6). Son yıllardaki araştırmalar bazı hastalarda sistin kleransının glomerüler filtrasyondan ortalama iki misli fazla olduğunu göstermiştir. Bu durumu izahı şu şekilde yapılmaktadır. Böbrek tubuluslarındaki defekt nedeni ile sistin ve dibasik amino asitlerin reabsorbsiyonundaki arızanın yanında, tubulus epitel hücrelerinden sistein eksreyonu husule gelmektedir (3). Tubulus boşluklarında sistein sıratle sistin'e okside olarak idrarla sistin halinde itrah edilmektedir.

Sistinüri'de taş teşekkülü ile günlük idrar miktarı arasında bir ilgi vardır. Günde üç litreden az idrar çıkaranlarda insolubl sistin idrar yollarında çökmektedir. Bu durum bilhassa idrar akımının azaldığı sabahın erken saatlerinde müşahade edilmektedir. Sistinüri tanısı, bu erken saatlerde toplanan idrarın glacial asetik asid ile pH 4 - 4,5'a getirilip muamele edildikten sonra mikroskopta benzen halkasına benzeyen heksagonal kristallerin görülmesi ile konulur. Sullivan testi ile sistinürikler ve aynı zamanda imkomplet heterozigotlar teşhis edilebilirler (1, 2, 3, 5, 6, 7).

ÖZET

Tekrar eden taş düşürme ve hematüri şikayetleri ile kliniğimizde incelenen iki sistinüriili kardeş takdim edilmiştir. Bu vesile ile sistinüriye ait literatür gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Cystinuria (The case reports of two brothers with cystinuria)

In this paper, two brothers, who were diagnosed as cydtinuria. with the manifestations of repetetive nephrolithiasis and hematuria have been presented. Taking the oppurtinint of these hases, the subject of cystinuria has been reviewed.

LİTERATÜR

- 1 — HARRISON, T.: Principles of Internal Medicine, 5 th. edi., McGraw-Hill Comp., New York, Toronto, London, 1966.
- 1 — NELSON, W.: Textbook of Pediatrics, 8 th. edi., Saunders Comp., Philadelphia, London, 1966.
- 3 — BAITTER, F.: Cystinuria, Ann. Intern. Med., 62: 796, 1965.

- 4 — HUTH, E.: Kidney Stones, A Medical Approach to Diagnosis, Med. Clin. N. Amer., **47** : 959, 1963.
- 5 — EDITORIAL : A new look at Cystinuria, New Engl. J. Med., **273** : 613, 1965.
- 6 — ROSENBERG, L., CRAWHALL, J., SEGAL, S. : Intestinal Transport of Cystine and Cystine in Man. J. Clin. Invest., **46** : 1, 1967.
- 7 — THIER, S., SEGAL, S. : Cystinuria, Defective Intestinal Transport of Dibasic Amino Acides and Cystine, J.Clin. Invest., **44** : 442, 1965.
- 8 — MCCARTHY, C., BARLAND, J., LYNCH, H. : Defective Up - Take of Basic amino Acids and L - Cystine by Intestinal Mucosa of Patients with Cysinutria, J. Clin. Invest., **43** : 1518, 1964.

(Mecmuaya geldiği tarih: 2 Kasım 1970)