

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİKLİ ÇOCUK OLGUDA GASTRİK MUKOZA KALSİFİKASYONU

GASTRIC MUCOSAL CALCIFICATION IN A PEDIATRIC PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Çağla Serpil DOĞAN*, Elif ÇOMAK**, Arife USLU GÖKCEOĞLU**, Ali İŞLEK***, Ersin SAYAR***,
Gülsüm Özlem ELPEK****, Mustafa KOYUN**, Sema AKMAN**

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı ile diyaliz programında izlenen hastalarda vasküler ve diğer yumuşak doku kalsifikasyonları, sekonder hiperparatiroidizm ve kalsiyum-fosfor metabolizması bozukluklarına ikincil gelişir. Bu hastalarda damar duvarında meydana gelen kalsifikasyonlar, mortalite ve morbiditenin başlıca nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların gelişimine önemli derecede katkıda bulunur.

Bu yazıda, uzun süreli hemodiyaliz programında izlediğimiz ve gastrik mukozasında kalsifikasyon odakları saptadığımız bir hasta sunulmakta, KBY'li çocuk hastalarda gelişen yumuşak doku kalsifikasyonlarının tanı ve tedavisi gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sekonder hiperparatiroidizm, yumuşak doku kalsifikasyonu, çocukluk dönemi böbrek yetmezliği, diyaliz

ABSTRACT

In chronic hemodialysis patients, vascular and soft tissue calcifications occur secondary to hyperparathyroidism and disturbances in calcium- phosphate metabolism. In these patients, vascular calcifications significantly contribute to cardiovascular events, which is the main cause of morbidity and mortality.

In this report, we present a pediatric patient on hemodialysis who developed gastric mucosa calcifications and review diagnosis and treatment of soft tissue calcifications.

Keywords: Secondary hyperparathyroidism, soft tissue calcification, childhood renal failure, dialysis

GİRİŞ

Yumuşak doku kalsifikasyonları; kronik böbrek yetersizliği (KBY) tanısı ile izlenen hastalarda kan damarları, akciğer, böbrek, miyokard, koroner arterler, santral sinir sistemi ve gastrik mukozada meydana gelen mineral çökeltileridir. Yumuşak doku kalsifikasyonları sekonder hiperparatiroidizm, kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluklarına bağlı gelişen, yetişkin üremik hastalarda iyi tanımlanmış bir komplikasyon olmakla birlikte pediatrik yaş grubunda sık değildir (9). Vasküler kalsifikasyonlar diğer organlardaki mineral birikimlerine eşlik eder ve neden olduğu kardiyovasküler olaylar KBY'li hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir (4,9).

Pediatrik yaş grubunda kalsitriol tedavisi, kalsiyumfosfor çarpanı değeri (CaxPi), böbrek yetersizliğinin başlangıç yaşı ve erkek cinsiyet, kalsinozisle ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır (9).

Bu yazıda, KBY tanısı ile uzun süre hemodiyalizde izlenen, bu dönemde medikal tedavi ile kontrol altına alnamayan sekonder hiperparatiroidisi nedeni ile paratiroidektomi uygulanan ve böbrek nakli sonrası dispepsi yakınmaları ile yapılan endoskopide alınan biyopsi materyalinin incelenmesi ile gastrik mukozada kalsifikasyon odakları saptanan bir hasta literatür eşliğinde tartışıldı.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 02.07.2012 - Dergiye kabul edildiği tarih: 08.04.2013

Şanlıurfa Çocuk Hastalıkları Hastanesi, * Pediatrik Nefroloji Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, **Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, *** Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı,

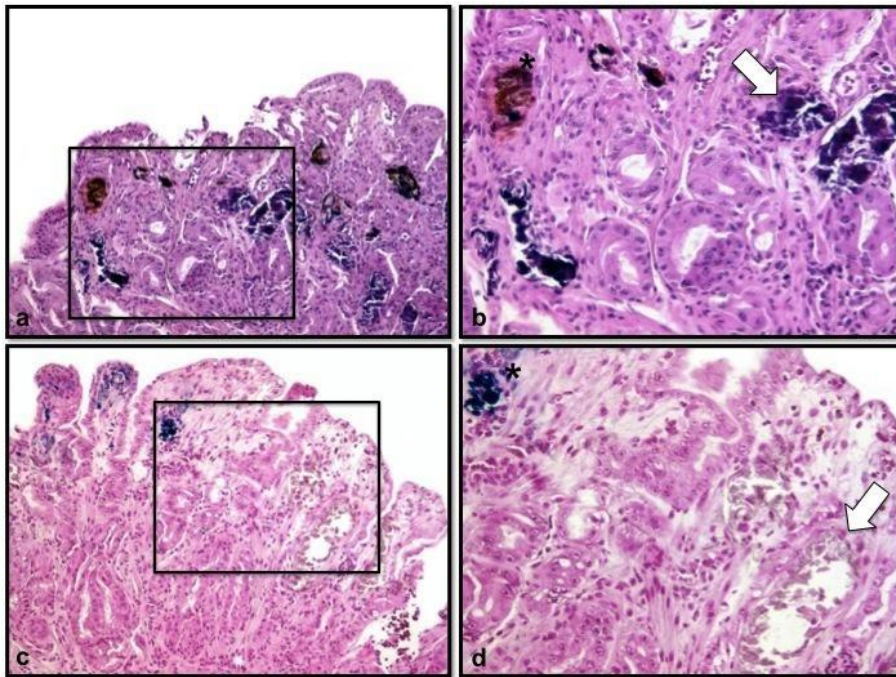
**** Patoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

(İletişim kurulacak yazar: d.caglaserpil@yahoo.com)

OLGU

Bir yıl önce kadavradan böbrek nakli olan ve 8 aylıktan itibaren bölümümüzde izlenen 14 yaşında kız hasta epigastriumda ağrı, yanma yakınmaları ile başvurdu. Sekiz aylıkken dış merkezde meningomyelosel tanısı ile opere edilen ve nörojen mesane gelişen hasta nörojen mesaneye bağlı kronik böbrek yetersizliği nedeniyle ilk 2 yıl periton diyalizi ve 8 yıl hemodiyaliz olmak üzere toplam 10 yıl diyaliz programında izlendi ve 13 yaşında kadavradan böbrek nakli yapıldı. Nakilden bir yıl sonra dispepsi yakınmaları ile pediatrik gastroenteroloji bölümü tarafından değerlendirildi ve endoskopi uygulandı. Endoskopide alınan biyopsi materyalinin histolojik incelemesinde hafif şiddette kronik atrofik gastrit zemininde kalsifikasyon odakları saptanan hastanın tıbbi kayıtları tekrar incelendi. Hemodiyalizin yedinci yılında yaklaşık 6 ay süre ile sekonder hiperparatiroidizm nedeni ile takip edildiği, bu dönemde PTH: 1000-1200 pg/ml, Ca²⁺: 9-9.5 mg/dl, P: 4.7- 5 mg/dl seviyelerinde ve ortalama CaxPi: 45 mg²/dL² civarında olduğu öğrenildi. Kullanılan diyalizat sıvısının Ca²⁺ içeriği 1.25mmol/L idi. Sekonder hiperparatiroidizmin tedavisi için önce oral 0,5 µg/gün 2 ay, daha sonra parenteral 2µg/haftada 3 kez kalsitriol 6 ay süre ile kullanılmış ancak yanıt alınmamıştı. Yapılan paratiroid metoksi isobutil isonitrit (MIBI)

sintigrafisi paratiroid hiperplazisi ile uyumlu olarak değerlendirilen ve medikal tedaviye yanıt alınamayan hastaya subtotal paratiroidektomi uygulandı. Operasyon sonrası hipokalsemi ve hipofosfatemi nedeni ile 2000 mg/gün elementer kalsiyum, 0.5mg/gün dibazik sodyum fosfat verilmesine rağmen normal serum seviyeleri sağlanamayan hastaya tekrar oral 0,5 µg/gün kalsitriol başlandı. Hastanın bu dönemde serum PTH seviyeleri 1.2 -10.7 pg/ml aralığında seyretti (normal değerler:15-65 pg/ml). Paratiroidektomiden 1 yıl sonra kadavradan böbrek nakli yapıldı. Ameliyat sonrası muhtemelen takrolimus kullanımına bağlı ağır hipomagnezemiye eşlik eden hipokalsemi nedeni ile Ca²⁺ ve Mg²⁺ desteğine ek olarak, serum Ca²⁺ düzeyini normal sınırlarda devam ettirebilmek için 1x0.5µg/gün kalsitriol tedavisine 10 ay devam edildi. Naklin birinci yılında dispepsi yakınmaları ile yapılan endoskopide alınan biyopsi materyalinde gastrik mukozada kalsifikasyon odakları saptanması nedeniyle (Şekil 1) koroner bilgisayarlı tomografi çekilerek Agatston skoruna göre değerlendirildi, koroner arterlerde kalsifikasyon saptanmadı. Yapılan ekokardiyografisinde valvüler kalsifikasyonu olmayan hasta halen mineral desteği ile ve aktif vitamin D tedavisine ihtiyaç duymaksızın izlenmektedir.



Şekil 1: a. Midenin yüzey epiteli altında, lamina propriada gastrik bezler arasında sarı-kahve renkte hemosiderinle yüklü makrofajlar ve bazofilik boyanan kalsifikasyon alanları. b. Önceki resimde çerçeve içerisindeki alanın daha büyük büyütmedeki görünümü. Hemosiderin asterisk, kalsifikasyonlar ise ok ile işaretlidir. c. Prusya mavisini boyamada makrofajlar içerisindeki mavi renkte hemosiderin birikimi ile kalsifikasyon alanlarının boyanmadığı izlenmektedir. d. Önceki resimde çerçeve içerisindeki alanın daha büyük büyütmedeki görünümü. Hemosiderin asterisk, kalsifikasyonlar ise ok ile işaretlidir. (a ve b hematoxylin ve eozin; c ve d prusya mavisini, büyütme a ve c: x100, b ve d : x200)

TARTIŞMA

Diyaliz programında izlenen KBY hastalarının bir kısmında, sekonder hiperparatiroidizm ve Ca-Pi metabolizması bozukluklarının güncel tedavi yöntemleri

ile yönetimindeki zorluklar, damar duvarında ve diğer yumuşak dokularda kalsifikasyonlara neden olabilir. Çocukluk döneminden itibaren, son dönem böbrek yetersizliği nedeni ile diyaliz programında izlenen ergen

hastalarda koroner arter kalsifikasyonu, yaşamın ilk on yılında, yani erken dönemden itibaren gelişebilir ve artan mortalite ve morbidite riski ile birlikte tanımlanmaktadır (3,4,8,10,12). Literatürde vasküler kalsifikasyonun diğer organlardaki mineral birikimine eşlik ettiği bildirilmekle birlikte (1,9) sunulan olguda koroner ve valvüler kalsifikasyon saptanmamıştır.

Tedavide kullanılan aktif D vitamini, kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar, günlük elementer Ca dozu, uzun süreli diyaliz tedavisi, diyaliz başlama yaşı, yüksek Ca x Pi, yüksek serum Pi düzeyleri farklı çalışmalarda risk faktörleri olarak bildirilmektedir (3,4,8,10,12). Ağır sekonder hiperparatiroidizm ve yüksek kemik döngüsüne sahip KBY'li hastalarda uygulanan cerrahi paratiroidektomi ile parathormon seviyelerinin hızla düşürülmesi, Ca ve Pi'un kemik (aç kemik sendromu) ve yumuşak dokuda çökmesine neden olarak yumuşak doku kalsifikasyonuna katkıda bulunabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, KBY'li hastalarda saptanan yüksek fibroblast growth faktör 23 (FGF23) ve düşük Klotho proteini seviyeleri de vasküler ve muhtemelen diğer yumuşak doku kalsifikasyonlarının gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (2,5,7,13). Bizim hastamızda Ca⁺² ve Pi değerleri ve CaxPi normal sınırlarda olmasına rağmen yumuşak doku kalsifikasyonu gelişti. Bu olguda medikal tedaviye yanıtız hiperparatiroidi, cerrahi paratiroidektomi sonrası gelişen ağır hipoparatiroidi, nakil öncesi ve sonrası devam eden uzun süreli kalsitriol tedavisi ve kalsiyum desteğinin gastrik mukoza kalsifikasyonunun gelişiminde risk faktörleri olduğunu düşünmekteyiz. Hastanın nakil öncesi kalsifikasyon varlığına ilişkin verileri olmadığı için böbrek naklinin kalsifikasyon seyri üzerine etkilerini değerlendiremedik.

KBY'li hasta grubunda yumuşak doku kalsifikasyonlarının gelişimini önlemek için Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) çalışma grubunun 2009 yılında yayınladığı rehberde diyaliz programında izlenen KBY'li hastalarda serum fosfor ve kalsiyumun düzeyinin normal sınırlarda, PTH seviyesinin normalin üst sınırının 2-9 katı arasında tutulacak şekilde tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir (6).

Sonuç olarak uzun süre diyaliz programında izlenen KBY'li hastaların vasküler ve diğer yumuşak doku kalsifikasyonları açısından dikkatli izlenmesi gereklidir. Düşük fosfor içeren diyet, düşük kalsiyum içeren diyalizat sıvısı ve hiperfosfateminin tedavisinde kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı ilaçların tercih edilmesi, sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde kalsitriolün dikkatli kullanımı morbidite ve mortalite riskini azaltabilir. Çocuklarda sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde ya da yumuşak doku kalsifikasyonu gibi komplikasyonlarının tedavisinde sinekalset gibi kalsimimetiklerin kullanımı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (1,11).

KAYNAKLAR

1. Aladrén Regidor MJ: Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary

- hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009; 71: 207-213
2. Balcı M, Kırkpantur A, Gulbay M, Gurbuz OA: Plasma fibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 425-432
3. Briese S, Wiesner S, Will JC, Lembcke A, Opgen-Rhein B, Nissel R, Wernecke KD, Andreae J, Haffner D, Querfeld U: Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease-impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1906-1914
4. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Kuruoglu S, Arisoy N: Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1426-333
5. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW: Klotho and kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23 (Suppl 16) S:136-144
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; (suppl 113) S1-130
7. Kuro-O M: Phosphate and Klotho. *Kidney Int* 2011; 121 (Suppl 21) S:20-23
8. Lumpaopong A, Mathew AV, John E, Jelnin V, Benedetti E, Testa G, Oberholzer J, Sankary H, Ruiz C: Early coronary calcification in children and young adults with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 2007; 39: 37-39
9. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B: Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 931-936
10. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-105
11. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J: ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 1327-39
12. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D, Ellins EA, Storry C, Ridout D, Deanfield J, Rees L: Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2996-3003
13. Srivaths PR, Goldstein SL, Silverstein DM, Krishnamurthy R, Brewer ED: Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 945-951