

PREMATÜRE YENİDOĞANDA MİKST TİP RENAL TÜBÜLER ASİDOZ

MIXED TYPE RENAL TUBULAR ACIDOSIS IN THE PREMATURE NEONATE

Belma SAYGILI KARAGÖL, Özlem ERDOĞAN, Nilgün KARADAĞ, Arzu DURSUN,
Nurullah OKUMUŞ, Ayşegül ZENCİROĞLU*

ÖZET

Renal tübüler asidoz, böbrek tübüllerinde hidrojen iyonunun atılımında veya bikarbonat emilimindeki defekt sonucu ortaya çıkan ve yenidoğan döneminde nadir görülen bir durumdur. Burada ağır dehidratasyon ve hiperkalsemi ile primer distal renal tübüler asidozun proksimal renal tübüler fonksiyon bozukluğu ile birlikte olduğu mikst tip renal tübüler asidoz tanısı alan bir prematüre yenidoğan olgusu sunulmuştur. Renal tübüler asidozlu olgularda erken tanı ve tedavi ile normal büyümenin yanısıra nefrokalsinozisin ilerlemesi önlenerek böbrek fonksiyonlarının korunması sağlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: renal tübüler asidoz, hiperkalsemi, metabolik asidoz, renal medüller hiperekojenite, yenidoğan

ABSTRACT

Renal tubular acidosis, rarely seen in neonatal period, is a condition resulting from a defect in either hydrogen excretion or bicarbonate reabsorption from renal tubuli. Here, we describe a premature neonate with mixed type renal tubular acidosis associated with both proximal renal tubular dysfunction and primary distal renal tubular acidosis presented with severe dehydration and hypercalcemia. Early diagnosis and treatment may induce resumption of normal growth, arrest of nephrocalcinosis and preservation of renal functions.

Key words: renal tubular acidosis, hypercalcemia, metabolic acidosis, renal medullary hyperechogenicity, newborn

GİRİŞ

Renal tübüler asidoz (RTA), böbrekten bikarbonat geri emilimi veya hidrojen atılımında bozukluk sonucu ortaya çıkan metabolik asidoz tablosudur. RTA böbreklerden hidrojen iyon atılım defekti (distal veya tip I RTA), bikarbonat emilim defekti (proksimal veya tip II RTA), her ikisini birlikte içeren defekt (mikst veya tip III RTA) veya aldosteron eksikliği/direnci (tip IV RTA) sonucu oluşan böbrek tübülüslerinde iyon transport bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (4,12).

OLGU

Yirmiyedi günlük erkek bebek uykuya meyil, kusma ve kilo alamama nedenleri araştırılmak üzere yenidoğan kliniğine kabul edildi. Öyküsünden 33 haftalık 2060 g doğduğu, anne ile baba arasında ikinci derece akrabalık bulunduğu, sadece anne sütü alan bebeğin son bir haftadır kusmalarının olduğu, emmek istemediği, hareketlerinin azaldığı ve kilo alamadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 1780 g (%13,6 kayıp), genel durumu kötü, turgor tonusu ileri derecede azalmış, yenidoğan refleksleri zayıf, solunumu yüzeysel, letarjik ve hipoaktif. Laboratuvar incelemesinde; anyon gap normal hipokalemik hiperkloremik metabolik asidoz ve hiperkalsemi saptandı (Tablo 1). İyonize kalsiyum 1.24

mmol/L (N: 1-1.3), C-terminal paratiroid hormon düzeyi (PTH-C) 3 ng/L (N: 12-72), tiroid fonksiyon testleri ve kan aminoasit düzeyleri normal bulundu. İdrar incelemesinde pH 7, dansite 1006, mikroskopik inceleme normal olup jeneralize aminoasidüri ve glukozüri mevcuttu. Tübüler fosfor geri emilimi (TPR) %78.7, idrar anyon gap +14,7 bulundu (Tablo 2). Abdominal ultrasonografik incelemede bilateral böbrek kaliks uçlarında artmış ekojeniteler, meduller nefrokalsinozis saptandı. Diz grafisi, transfontanel ultrasonografi, ekokardiyografi ve beyin sapı uyarılmış yanıt (BAER) incelemeleri normal olarak değerlendirildi.

Olguda serum anyon açığı normal, hiperkloremik hipokalemik metabolik asidoz, jeneralize aminoasidüri, glukozüri, fosfatüri, artmış idrar sodyum ve potasyum atılımı yanısıra ciddi asidoza rağmen alkali idrar pH'sının, pozitif idrar anyon açığının, hiperkalsiürinin ve abdominal ultrasonografide meduller nefrokalsinozisin tespit edilmesi ile mikst tip RTA olabileceği düşünüldü. Uygun sıvı-elektrolit ve alkali desteği ile olgunun hidrasyonu sağlandı, metabolik asidozu, hipopotasemisi ve hiperkalsemisi düzeldi. Mayi tedavisi kademeli olarak azaltılarak potasyumlu Shohl solüsyonu (5 cc/kg/gün) başlandı. Olgunun 3. ay poliklinik kontrolünde serum kalsiyumu 8,6

Date received/Dergiye geldiği tarih: 25.08.2011- Dergiye kabul edildiği tarih: 26.12.2011

* Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara
(İletişim kurulacak yazar: belmakaragol@gmail.com)

Renal tubuler asidoz

mg/dL, potasyum 3,6 mEq/L, pH 7,39, HCO₃ 19,8 mmol/L saptandı (Tablo 1); kontrol ultrasonografide meduller nefrokalsinozide ilerleme yoktu. Olgunun 6. ayındaki kontrolünde, vücut ağırlığı 5800 g olup serum elektrolitleri ve kan gazları normaldi. Abdominal ultrasonografide renal meduller piramislere saptanan hiperekojenitede azalma saptandı.

Tablo 1. Olgunun serum laboratuvar bulguları

	Kan	
	Yatış	3. ay
Üre (mg/dL)	22	9
Kreatinin (mg/dL)	0,57	0,36
Albumin (g/dL)	3,6	3,4
Glukoz (mg/dL)	92	89
Na (mEq/L)	139	133
K (mEq/L)	1,4	3,6
Cl (mEq/L)	116	103
Ca (mg/dL)	14,4	8,6
P (mg/dL)	4,2	3,5
ALP (IU/L)	294	273
Mg (mEq/L)	1,5	0,9
Ürik asit (mg/dL)	4,3	2,9
pH	7,16	7,39
HCO ₃ (mmol/L)	9,9	19,8
Serum anyon açığı	14,5	
PTH-C (ng/L)	3	48
25-OH vitamin D (µg/L)	67	-

Tablo 2. Olgunun spot idrar bulguları

Spot idrar	Yatış değerleri
Kreatinin (mg/dL) (N:0)	9,5
Na (mmol/L) (N:0)	68,7
K (mmol/L) (N:26-123)	8,3
Cl (mmol/L) (N:0)	62,3
Ca (mg/dL) (N:0)	18,2
P (mg/dL) (N:0)	14,9
Mg (mmol/L) (N:0)	0,54
Ürik asit (mg/dL) (N:0)	25,5
Sitrat (0-150mg/gün kreatinin)	106
İdrar anyon açığı (-20-0)	+14,7
Spot idrarda Ca/kreatinin (N<0.69)	1,92
TPR (%86-97)	%78,7

TARTIŞMA

Distal RTA, böbreğin distal tübüllerinde idrar asidifikasyonunda bozukluk sonucu oluşur ve hiperkloremik metabolik asidoz, asidoza rağmen idrar pH'sının 5,5'in altına düşürülememesi ve idrarda yoğun bikarbonat atılımının olmaması ile karakterizedir. Hipokalemi, hiperkalsiüri yanı sıra nefrokalsinoz ve nefrolithiazis distal

RTA'da görülen diğer bulgulardır. Kronik metabolik asidoz sonucu idrarla sitrat atılımı azalmıştır. Bu durum böbrek tübüllerinde kalsiyum depolanması için risk oluşturur (9,10,15). Son yıllarda otozomal dominant ve resesif geçişli primer distal RTA olgularının saptanması patogeneze de açıklık getirmiştir (1,11). Otozomal dominant distal RTA'nın kromozom 17q 21-22'de lokalize AE1 genindeki, otozomal resesif distal RTA'nın ise kromozom 7q 33-34'de mutasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). İnterkalate hücrelerin apikal H-ATPaz pompasındaki B subunitini kodlayan ATP6B1 genindeki mutasyonun ise sensorial nöral işitme kaybıyla birlikte olan otozomal resesif distal RTA'ya neden olduğu bildirilmiştir (1).

Proksimal RTA'da böbrek proksimal tübüllerinde bikarbonat geri emilimi bozulmuştur ve tübüler bozukluk sonucunda büyük miktarlarda bikarbonat, sodyum, potasyum, glukoz, fosfat ve aminoasitler idrarla kaybedilir. Eğer distal tübülüste fonksiyon bozukluğu yoksa asidemide ya da asit yüklenmesi ile idrar pH'sı 5,5'in altına düşebilir. Proksimal RTA'da distal RTA'dan farklı olarak ağır bikarbonat ve fosfat kaybı görülürken nefrokalsinoz ya da nefrolithiazise rastlanmaz (7,14).

Olgumuzun laboratuvar incelemelerinde; serum anyon açığı normal, hipokalemik, hiperkloremik metabolik asidoz, jeneralize aminoasidüri, glukozüri, fosfatüri yanısıra asidoza rağmen alkali idrar pH'sının pozitif idrar anyon açığının, hiperkalsiürinin ve ultrasonografik incelemede her iki böbrek medullasında ekojenite artışının olması nedeniyle, primer distal RTA'nın proksimal renal tübüler fonksiyon bozukluğu ile birlikte olduğu mikst tip RTA düşünüldü. Hiperkalsemiye yönelik araştırmalarda, PTH düzeyinin düşük bulunması, hiperkalsemi nedeniyle PTH'nın baskılanmış olduğunu düşündürdü ve hiperkalsemi düzeldikten sonra PTH seviyesi normale döndü. Başlangıçtaki hiperkalseminin dehidratasyona bağlı olduğu düşünüldü ve hidrasyonla düzeldi. Olgumuzda anne baba arasında ikinci derece akrabalık öyküsünün bulunmasına karşın, işitme testlerinin normal olması ve klinik bulguların olmaması nedeni ile sendromik bir RTA durumu düşünülmüdü. Ancak sporadik olguların da olabileceği akıld tutularak RTA için genetik mutasyon çalışması gönderilmesi planlandı.

Renal medüller ekojenite artışı, renal papillalarda presipitat birikimine bağlı olarak distal RTA'da, Bartter sendromunda, kretinizmde, oksalozisde ve steroid tedavisi alanlarda tanımlanmıştır (2,5,8). Ayrıca furosemid, D vitamini veya kalsiyum tedavisi alan yenidoğanlarda da doğumdan sonraki bir hafta içerisinde nefrokalsinozise bağlı hiperekoik görünümler izlenebilmektedir (5). Bu görünümlere renal tübüllerde Tamm-Horsfall proteinlerinin presipitasyonu sonucu gelişen geçici tübüler blokajın da sebep olabileceği ileri sürülmüştür (6,13). Böbrek fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve diürezin sağlanması ile birlikte idrarda büyük miktarda Tamm-Horsfall proteini atılımını gösteren yayınlar bulunmaktadır (13). Çelik ve ark.nın çalışmasında (3), geçici renal hiperekojenitenin dehidratasyon ve böbrek yetmezliği olan yenidoğanlarda, serum biyokimya değerleri normal saptananlara göre daha uzun sürede düzeldiği bildirilmiştir. Olgumuzdaki renal medüller ekojenite artışının distal RTA'ya ve ağır dehidratasyona bağlı Tamm-Horsfall proteininin çökmesi ve bu çökeltinin urat, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat kristallerini tutması sonucunda oluştuğu düşünülmüştür. Takipde renal meduller ekojenite artışı azalmakla beraber devam ettiği saptanmıştır.

Renal tubular asidosis

RTA'lı olgularda erken yaşta tanı konulması, alkali tedavi ile asidozun düzeltilmesi ile normal büyüme ve nefrokalsinozis ilerlemesi önlenerek böbrek fonksiyonlarının korunması sağlanabilmektedir. Olgumuzda tanının yenidoğan döneminde konulmuş olması nedeni ile uzun dönemde renal komplikasyonlardan sakınmak mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Andreucci E, Bianchi B, Carboni I, Lavoratti G, Mortilla M, Fonda C, Bigozzi M, Genuardi M, Giglio S, Pela I. Inner ear abnormalities in four patients with dRTA and SNHL: clinical and genetic heterogeneity. *Pediatr Nephrol* 24: 2147-2153, 2009.
2. Bateson EM, Chander S. Nephrocalcinosis in cretenuism. *Br J Radiol* 38:581-584, 1965.
3. Çelik T, Fırat AK, Kahraman AS, Erdem G, Karakaş HM, Yakıncı C. Akut böbrek yetmezlikli ve dehidratasyonlu yenidoğanların geçici renal medüller hiperekostenitesi: ultrasonografi izlemi. *CSHD* 49:291-295, 2006.
4. Herrin JT. Renal tubular acidosis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 757-776, 2004.
5. Howlett DC, Greenwood KL, Jarotsz JM, MacDonald LM, Saunders AJ. The incidence of transient renal medullary hyperechogenicity in neonatal ultrasound examination. *Br J Radiol* 70:140-143, 1997.
6. Makhoul IR, Soudack M, Smolkin T. Neonatal transient renal failure with renal medullary hyperechogenicity: clinical and laboratory features. *Pediatr Nephrol* 20: 904-909, 2005.
7. Marshansky V, Ausiello DA, Brown D. Physiological importance of endosomal acidification: potential role in proximal tubulopathies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:527-537, 2002.
8. Matsumoto J, Han BK, de Roverto C, Welch TR. Hypercalciuric Bartter syndrome: resolution of nephrocalcinosis with indomethacin. *AJR* 1989; 152: 1251-1253, 1989.
9. Rodriguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 14:1121-1136, 2000.
10. Roth KS, Chan JC. Renal tubular acidosis: A new look at an old problem. *Clin Pediatr (Phila)* 40:10533-43, 2001.
11. Shayakula C, Alper SL. Inherited renal tubular acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 541-546, 2000.
12. Topaloğlu R, Rosa FC. Renal tubular acidosis. In: Cochat P (ed). *European Society for Pediatric Nephrology Handbook*. Medcom, Lyon 221-224, 2002.
13. US Ali, Sengupta K, Andankar P, Saraf S, Chawla A, Deshpande S. Reversible renal medullary hyperechogenicity in neonatal hypernatremic dehydration. *Pediatr Nephrol* 19: 1050-1052, 2004.
14. Watanabe T. Proximal renal tubular dysfunction in primary distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 20:86-88, 2005.
15. Yüksel S, Dönmez O, Durmaz O. Distal renal tübüler asidozun nadir bir bulgusu; ağır hiperkalsemi. *Türk Ped Arş* 45:380-383, 2010.