

PRİMER HIPEROKSALÜRİLİ İKİ KARDEŞTE TANI VE İZLEM

THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP IN TWO BROTHERS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA

Alper Soylu, Salih Kavukçu, Mehmet Türkmen, Şebnem Yılmaz, *Kutsal Yörükoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
*Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Son dönem böbrek hastalığına ulaşmış, bilateral böbrek taş hastalığı saptanan 16 yaşında erkek hastaya kronik hemodiyaliz tedavisi başlandıktan sonra, böbrek taş hastalığı ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları nedeni ile total nefrektomi uygulandı. Nefrektomi materyali oksalozis ile uyumlu bulundu. Olgunun dörtbuçuk yaşındaki erkek kardeşi incelendiğinde, idrarda yüksek oksalat atılımı bulundu ve primer hiperoksalüri tanısı aldı. Özellikle soygeçmişinde böbrek taş hastalığı olan, kronik böbrek yetmezliği nedeni ile böbrek transplantasyonuna hazırlanan hastalarda, ülkemizde akraba evliliğinin sıklığı da gözönüne alınarak primer hiperoksalüri için daha yakından inceleme yapılması gerekmektedir.

Primer hiperoksalüri ile ilişkili klinik ve laboratuvar verilerin kısıtlılığı nedeni ile, kronik hemodiyaliz programında bulunan nefrokalsinozis ve/veya böbrek taş hastalığı olan olgularda doku incelemesi etyolojinin aydınlatılmasını sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler : Primer hiperoksalüri

GİRİŞ

Primer hiperoksalüri tip 1 (PH1) peroksizomal alanin: glikoksilat aminotransferazın (AGT) karaciğer hücrelerindeki eksikliğine veya AGT'nin mitokondriyumda bulunmasına bağlıdır. Nadir görülen, glikoksilat metabolizmasının otozomal resesif kalıtılan bir bozukluğudur [1]. AGT karaciğer hücrelerinde glikoksilatın glisine transaminasyonunu katalize eder. Glikoksilatın aminasyon yetersizliği sonucunda peroksizomda glikoksilat oksidaz veya sitozolda laktat

SUMMARY

A 16 year old boy with end stage renal disease secondary to bilateral urolithiasis underwent bilateral nephrectomy because of recurrent urinary tract infections. Histopathologic examination of the renal tissue was compatible with oxalosis. After that, the younger brother of the patient was found to excrete high levels of oxalate in the urine. Thus, the diagnosis of primary hyperoxaluria was made in these siblings.

We think that the patients being evaluated for renal transplantation due to end stage renal disease and having a family history of urolithiasis should also be evaluated for primary hyperoxaluria, taking the high rate of consanguineous marriage in our population into consideration. However, it is difficult to make the diagnosis of primary renal disease after end stage renal disease ensues. Thus, in the patients with nephrocalcinosis and / or renal stones undergoing to chronic hemodialysis, evaluation of the renal tissue could be considered in revealing the underlying etiology, since the clinical and laboratory data related to primary hyperoxaluria are limited.

Key Words: Primary hyperoxaluria

dehidrogenaz enzimi ile aşırı oksalat oluşur. Artmış renal oksalat atılımı ile idrarda kalsiyum oksalat kristalleri meydana gelir, bunların çözünürlüğü düşüktür. Tekrarlayan üriner sistem taşları, nefrokalsinozis ve progresif renal yetmezlik ortaya çıkar [2]. Renal fonksiyon yetersizliği belirdiğinde, yalnızca böbrekten atılabilen oksalat kemikler, kaslar, arterler, gözler, cilt, sinirler ve diğer dokularda birikir. Bu tabloya oksalozis denir ve çeşitli klinik belirtilere yol açar [3,4], Primer hiperoksalüri tip 2'de (PH2) ise

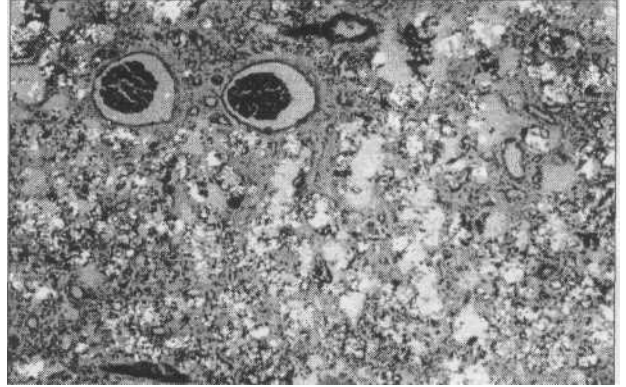
karaciğerde D-gliserat dehidrogenaz enzimi eksiktir; bu enzim gliyoksilat redüktaz ile özdeş olup, hiperoksalürinin yanında L-gliserik asidüriye neden olur[5]. PHI'e göre çok nadirdir ve hiperoksalürili hastaların %9-20'sinde görülür [1]. İdrar oksalat düzeyi daha düşüktür, sistemik oksalozis daha nadir görülür [5].

OLGU SUNUMLARI

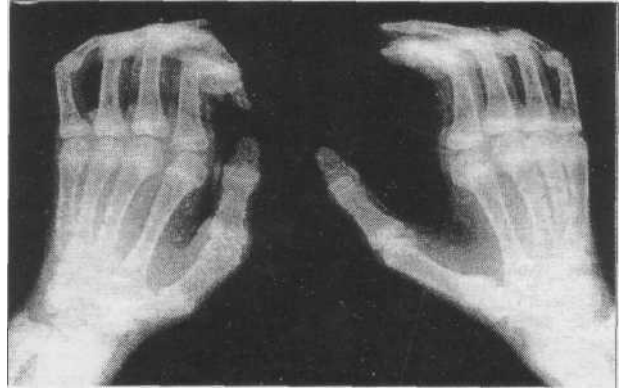
Olgu 1

Onaltı yaşındaki erkek olgu başka bir hastanede böbrek taş hastalığı tanısı ile opere edilerek sağ böbrekten ve üreterden taş alınmasından ve böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi başlanmasından sonra ileri tetkik ve tedavisi için merkezimize gönderildi. Dört yıl önce taş düşürme öyküsü mevcuttu. Anne, baba, dayı ve amcalarında böbrek taş hastalığı öyküsü olduğu öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Vücut ağırlığı üç persantilin altında, boyu 3-10 persantil arasında bulundu. Bilateral kostovertebral açı hassasiyeti dışında patolojik muayene bulgusu yoktu. Ultrasonografisinde bilateral multiple böbrek taşı izlendi, idrar ve kan aminoasit kromatografisi normal bulundu. Kan üre azotu 125 mg/dl, kreatinini 9,7 mg/dl ve idrar miktarı yaklaşık 200cc/gün olan olgu kronik diyaliz programına alındı. Böbrek transplantasyonu için kliniğimize sevk edilen olgunun soygeçmişinde böbrek taş hastalığı olduğundan taş etyolojisinin aydınlatılması planlandı. Olgunun hemodiyaliz programında olması ve klinik açıdan başka bir bulgu vermemesi nedeni ile hiperoksalüri yönünden yeterli değerlendirme yapılamadı. Ancak olguda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile total nefrektomi endikasyonu konarak elde edilen böbrek dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde; böbrek tübüllerinde polarize ışığı çift kıran kristal depozitleri içeren multinükleer dev hücreler görüldü ve oksalozis ile uyumlu bulundu (**Resim 1**). Piridoksin tedavisi başlandı. Göz değerlendirmesinde retinada kalsiyum oksalat depozitlerine rastlanmadı. İzleminin ikinci yılında sol ayak dorsifleksiyonunda güç kaybı ve derin tendon reflekslerinde azalma saptandı. Elektromyografisinde üst ve alt ekstremitelerinde ağır aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyonla seyreden sensori-motor polinöropati ile uyumlu bulgular mevcuttu. İki buçuk yıl sonra dirsek, el proksimal interfalangiyal, metakarpofalangiyal, ayak bileği, servikal ve lomber eklemlerinde ağrı ve kısıtlılık ortaya çıktı. Sağ el ikinci parmağında pregangrenöz lezyon gelişti. Direkt grafilerinde el - ayak kemiklerinde osteopeni ve normal trabeküler paternde bozulma ve kabalaşma görüldü. Sağ ulnar ve radial epifizlerin metafizler ile ilişkisinin bozulduğu, yumuşak doku ve

vasküler yapılarda yoğun kalsifikasyonlar, distal uçlarda yumuşak dokularda belirgin inceltme izlendi. Ayak ve ayak bileği grafilerinde de benzer özellikler mevcuttu (**Resim 2**).



Resim 1: Polarize ışıkta tübüler lümenleri dolduran, parankim içine ilerlemiş, tüm korteks ve medullada yaygın olarak bulunan oksalat kristallerinin görünümü



Resim 2: Osteopeni, epifiz-metafiz ilişkisinin yitirilmesi ve damar cidarlarında kalsiyum oksalat akümülyasyonuna bağlı izlenebilen damar yapıları içeren direkt radyografi

Olguda söz konusu gelişmeler yaklaşık 5 yıl içinde belirginleşmiş olup, olgu kombine karaciğer / böbrek transplantasyonu için beklemektedir.

Olgu 2

Yakınması olmayan dörtbuçuk yaşındaki erkek kardeşin fizik muayenesi normal bulundu, ancak mikroskopik hematürisi vardı. Kan üre azotu 13 mg/dl, kreatinini 1,1 mg/dl, glomerüler filtrasyon hızı 63,5 ml/dk/1,73m² ve idrar oksalat atılımı 553 mikromol/24 saat olarak saptandı (Normal değeri: 140 -420 mikromol/24saat). Ultrasonografisinde bilateral böbreklerde multiple taş izlendi. Bol hidrasyon, magnezyum hidroksit, piridoksin ve tekrarlayan idrar

yolu enfeksiyonu nedeni ile supresyon dozunda trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlandı. İzlemede 3x3 mm'lik bir taş düşüren olgunun yapılan taş analizinde kalsiyum oksalat-kalsiyum fosfat bileşik taşı olduğu saptandı. Olgu 5 yıllık dönem içinde izlenmekte olup, izole karaciğer transplantasyonu için beklemektedir.

TARTIŞMA

PHI'in prevalansı 0,12/1.000.000 olup, ortalama tanı yaşının beş yaş olduğu bildirilmektedir. Başlangıç semptomları olguların %82'sinde üriner sistem ile ilgilidir[1]. İnfantil dönemde ağır akut renal yetmezlik tablosu ile de ortaya çıkabilir[7]. İlk olguda 12 yaşında taş düşürme ile ilk semptom ortaya çıkarken ; ikincisinde dörtbuçuk yaşında semptom olmaksızın, kardeşinde hastalığın saptanması nedeni ile yapılan ultrasonografi ile bilateral böbrek taşı saptandı. On yaşındaki diğer erkek ve 13 ile 18 yaşlarındaki iki kız kardeşinde böbrek taşı hastalığına rastlanmadı. PHI'in Avrupa'da 15 yaşından önce renal replasman tedavisi alan hastaların %1,6'sı ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,7'sinde saptandığı bildirilmektedir [1]. Ülkemizde akraba evliliğinin sıklığı gözönüne alındığında bu oranın daha fazla olabileceği düşünülebilir. Nefrokalsinozisli çocukların %7-14'ünde PHI bulunur [1]. Hastalığın tanısı idrarla yüksek oksalat atılımı, belirgin artmış plazma oksalat konsantrasyonu, dokularda kalsiyum oksalat kristallerinin gösterilmesi, karaciğerde peroksizomal AGT aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesi ile konur.

Birinci olguda tanı nefrektomi materyalinde kalsiyum oksalat kristallerinin görülmesi ile konmuştur. Hemodiyaliz programı ile oksalat klirensi yeterince sağlanamadığından ilerleyen yıllar içinde yumuşak dokularda ve vasküler yapılarda kalsifikasyonların görülmesi beklenen bulgulardır. Olguda vasküler yapılardaki kalsiyum oksalat depozitleri nedeni ile iskemik hasarlar ve polinörit bulguları saptandı. İlerleyen kemik ve eklem hasar bulguları izlenirken, retinal lezyonlar ortaya çıkmadı. İkinci olguda idrarla yüksek oksalat atılımı ve bilateral böbrek taşı izlenmesi ile tanı kondu. AGT aktivitesinin kofaktörü olan piridoksinin eksikliği, diyet ile aşırı oksalat alımı, etilen glikol entoksikasyonu ve farklı etyolojilerle ortaya çıkan ileri böbrek yetmezliği sekonder hiperoksalüriye neden olur. Her iki olguda söz konusu nedenler bulunmadığından primer hiperoksalüri tanısı düşünülmüştür. PH olgularında hemodiyaliz ile replasman tedavisi veya izole renal transplantasyon olumsuz sonuçlar doğurur. Hemodiyaliz endojen oksalat yapımına eşit hızla oksalatı uzaklaştırmadığı için

sistemik oksalozis progresif olarak seyreder. Böbrek fonksiyonları yitirilmeden önce bol sıvı alımı ile idrarın dilüe edilmesi; sitrat, ortofosfat ve magnezyum gibi kristalizasyon inhibitörlerinin kullanımı, piridoksin ve diyet tedavide yer almaktadır. İzole renal transplantasyon total enzim eksikliğinde hemen daima hızlı rekürrens ve greft zedelenmesi ile sonuçlanır. Bu nedenle kombine karaciğer / böbrek transplantasyonu veya son evre böbrek yetmezliğine ulaşmadan izole karaciğer transplantasyonu en iyi yaklaşımdır. Ancak enzim replasman tedavisinden sonra da dokulardaki yoğun oksalat depozitleri transplante böbrekte hasar yaratabilir. Bu dönemde olguların yeterli hidrasyonu önem kazanmaktadır [4].

İlk olguda hemodiyaliz programı başladığı sırada kombine karaciğer/böbrek transplantasyonu uygulama imkanı olsa, hiperoksalürinin diğer sistemik bulguları ortaya çıkmayacaktı. Bu aşamadan sonra gerçekleştirilecek bir kombine karaciğer/böbrek transplantasyonunun hastanın konforuna katkısı daha sınırlı olacaktır. Ancak literatürde sistemik komplikasyonların arttığı olgularda söz konusu kombine transplantasyondan sonra da eklem bulgularında dramatik düzelme olabileceği bildirilmiştir[8]. Öte yandan infant döneminde primer hiperoksalüri tanısı almış, transplantasyon imkanı olmayan hastaların renal replasman tedavisine alınmasının uygun olmadığını öne süren raporlar mevcuttur [9]. İkinci olgu henüz izole karaciğer transplantasyonu açısından uygun aday olmasına karşın, glomerüler filtrasyon hızınının 40 ml/dk/1,73 m²'lik bir değere kadar inmesine izin verilebilir. Bu değer altına indikten sonra yapılan izole karaciğer transplantasyonunun böbrek fonksiyonlarını geri döndürme işleminde yetersiz olduğu öne sürülmüştür [10].

Olgularda karaciğer biyopsisi yapılarak primer hiperoksalüri tiplendirilmesi gerçekleştirilememiştir. Ancak klinik veriler PH1 lehine değerlendirilebilir. Ülkemiz koşullarında kronik böbrek yetmezliği olup, böbrek transplantasyonu için hazırlanan, özellikle öz veya soygeçmişte böbrek taşı hastalığı ve akraba evliliği bildirilen alıcı adaylarında diğer klinik bulgular henüz ortaya çıkmamış ise nefrektomi ile elde edilen "native" böbrek dokusunun analizi ile primer hiperoksalüri tanısı önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10(Suppl 8): 3-7
2. Lhotta K, Rumsby G, Vogel W, Pernthaler H,

- Feichtinger H, König P. Primary hyperoxaluria type 1 caused by peroxisome-to-mitochondrion mistargeting of alanin: glyoxylate aminotransferase. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2296-2298.
3. Latta K, Jamieson N.V., Scheinman J.I., et al. Selection of transplantation procedures and perioperative management in primary hyperoxaluria type 1. *Nephrol Dial Tansplant* 1995; 10(Suppl 8): 53-57.
 4. Broyer M, Jouve P, Niaudet P, Daudon M, Revillon Y. Management of oxalosis. *Kidney Int* 1996;49(Suppl 53): 93-98.
 5. Mansell M.A. Primary hyperoxaluria type 2. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 8):58-60.
 6. Toussant C. Conclusions. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl8): 61-62.
 7. Mahmoud A, Mattoo T, Cochat P. Acute anuric renal failure related to oxalosis in identical twin infants. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 537-539.
 8. Mansell MA., Neild GH. A young man with recurrent stones and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1251-1253.
 9. Cochat P, Koch Nogueira PC, Mahmoud MA, Jamieson NV .Primary hyperoxaluria in the first year of life: a medical and economical challenge an international collaborative study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:68.
 10. Barrat TM., van't Hoff WG. Are there guidelines for a strategy according to glomerular filtration rate, plazma oxalate determination and the risk of oxalate accumulation? *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 (Suppl 8): 22-23.