

Tip 1 Glikojen Depo Hastalığı Olan Bir Çocukta Distal Renal Tübüler Disfonksiyon ve Kalsiyum Taş Hastalığı: Vaka Sunumu

Yeşim Öztürk, Uluç Yiş, Alper Soylu, Mehmet Türkmen, Salih Kavukçu, Benal Büyükgebiz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İzmir

ÖZET

Tip 1 glikojen depo hastalığı glukoz-6-fosfataz eksikliği sonucu oluşur ve nefrolitiazis en sık renal komplikasyonudur. Ürat taşları en sık görülen taş tipi olsa da, bu vakalarda meydana gelen metabolik değişiklikler sonucu kalsiyum taşları da bildirilmektedir. Bu yazıda tip 1 glikojen depo hastalığı tanısı ile izlenen, tekrarlayan makroskopik hematüri nedeni ile kliniğimize başvuran ve kalsiyum taş hastalığı saptanan bir vaka sunulmaktadır. Vakada aynı zamanda hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri ve hipomagnezüriyi içeren birçok metabolik anormallik de saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Glikojen depo hastalığı, hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri, hipomagnezüri, nefrolitiazis

ABSTRACT

Type 1 glycogen storage disease is caused by glucose-6-phosphatase deficiency and nephrolithiasis is the most common renal complication. Although urate stones are the most common stone type, metabolic alterations favoring calcium nephrolithiasis has also been described in these patients. We report a pediatric case with type 1 glycogen storage disease presenting with recurrent macroscopic hematuria that was diagnosed to have calcium stone disease. The patient had multiple metabolic abnormalities including hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia and hypomagnesuria.

Keywords: Glycogen storage disease, hypercalciuria, hyperoxaluria, hypocitraturia, hypomagnesuria, nephrolithiasis

Nefroloji Dergisi 2004;13 (3) 182-185

Giriş

Renal hastalık, glukoz-6-fosfataz eksikliği sonucu oluşan tip 1 glikojen depo hastalığının (GDH-1) geç bir komplikasyonu olup, nefrolitiazis en sık saptanan bozukluktur (1). Ürat taşları bu hastalıkta görülen en sık taş tipi olsa da, kalsiyum taş hastalığı da tanımlanmıştır (2).

Bu yazıda GDH-1 tanısı ile izlenirken, tekrarlayan makroskopik hematüri nedeni ile kliniğimize başvuran ve kalsiyum taş hastalığı saptanan bir vaka sunulmaktadır. Vakada aynı zamanda hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri ve hipomagnezüriyi içeren birçok metabolik anormallik de saptanmıştır.

Olgu Sunumu

İdrar yolu enfeksiyonu, sepsis, laktik asidoz ve

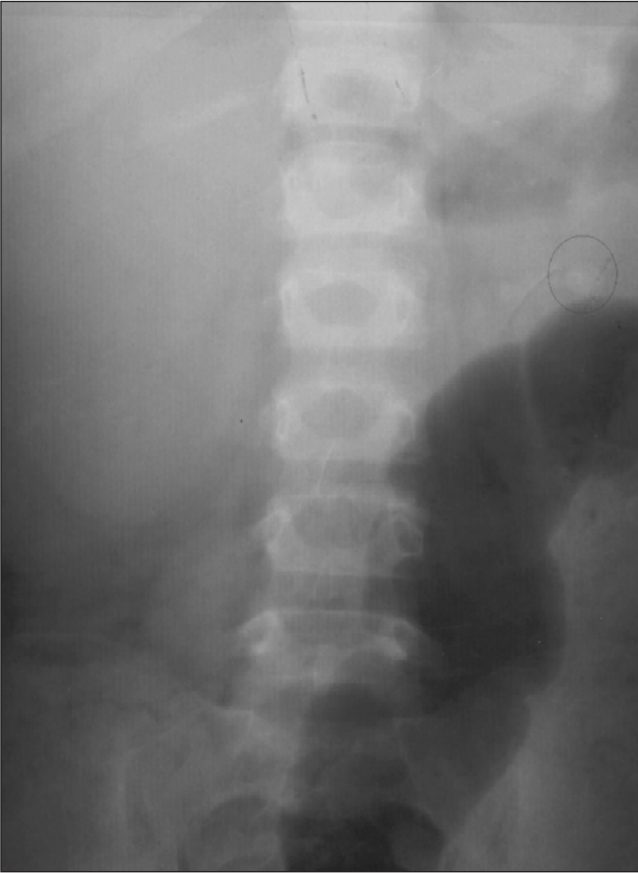
hipoglisemi atakları nedeni ile araştırılırken GDH-1 tanısı aldığı öğrenilen 5 yaşında kız hasta, tedavi ve izlem için hastanemize kabul edildi. Başvurusunda hiperürisemi, hiperlipidemi, düşük serum bikarbonatı ve karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bir bozukluk saptandı. Gün boyunca sık beslenme, dört saatte bir pişmemiş mısır nişastası ve laktozdan kısıtlı süt önerilen hastaya 100 mg/gün allopurinol, 1 mmol/kg/gün Shohl solüsyonu ve balıkyağı takviyesi başlandı (1,3).

Hasta 12 yaşında iken, son bir ay içerisinde ortaya çıkan ağrısız makroskopik hematüri atakları nedeni ile nefroloji polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde belirgin büyüme geriliği, yuvarlak bebek yüz görünümü olan hastanın batını gergindi ve karaciğeri kot kavsinden itibaren yaklaşık 8-9 santim ele geliyordu. Kan basıncı normal olup, ödem saptanmayan hastanın diğer sistem bulguları normaldi.

İdrar analizinde protein negatif olup, mikroskopik incelemede her sahada 40-50 eritrosit ve bol miktarda kalsiyum oksalat kristali saptanırken, idrar

Yazma adresi: Doç. Dr. Alper Soylu
Vali Hüseyin Ögütçen Cad. No: 17/5 35340 Balçova, İzmir
Tel: (0232) 278 57 50
E-posta: alper.soylu@deu.edu.tr

kültürü sterilildi. Biyokimyasal analizlerinde kanda şeker, kreatinin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz ve elektrolitler normal sınırlarda, ürik asit ise artmıştı (10.9 mg/dl; N:<7). Kan bikarbonat düzeyi düşük olmasına rağmen (19.5 mmol/L), pH normal sınırlardaydı (7.43). Kreatinin klirensi 86 mL/dk/1.73 m² olup, hafif miktarda proteinüri (7.3 mg/m²/saat) vardı. Yirmi dört saatlik idrar incelemesinde hiperkalsiüri (7.76 mg/kg/gün, N:<4), hipositratri (1.7 mg/kg/gün, N:>2), hiperoksalüri (1.1 mg/kg/gün, N:<0.57) ve hipomagnezüri (0,19 mg/kg/gün, N:>1.2) saptandı. Ürik asit ekskresyonu, tübüler fosfor reabsorpsiyonu ve fraksiyonel sodyum ekskresyonu normal sınırlardaydı (sırası ile 10 mg/kg/gün, %86 ve %1). İdrar aminoasit kromatografisi normal bulunan hastanın, üriner sistem ultrasonografisinde bilateral olarak büyümüş böbrek boyutları haricinde özellik saptanmadı. Taş düşürme öyküsü olmayan hastada glomerüler kökenli hematüriye yönelik istenen ASO, C3, C4 ve IgA düzeyleri normal, antinükleer antikorları negatif



Resim 1. Direkt üriner sistem grafisinde sol böbrek alt polde nefrolitiazis.

bulundu. İdrarın faz kontrast mikroskopik incelemesinde izomorfik eritrositler görüldüğü için glomerüler kaynaklı hematüri nedenlerine yönelik daha ileri araştırmalar yapılmadan önce ikinci bir ultrasonografik değerlendirme istendi. Bu incelemede sol böbrek alt pol kaliksinde 8 mm çapında taş saptandı. Hidronefroz veya hidrokalikozis bulgusu yoktu. Direkt üriner sistem grafisinde aynı lokalizasyonda radyo-opak taş gözlemlendi (Resim 1). Almakta olduğu tedavilerin kesilmesi ve düşük oksalatlı diyet başlanmasından sonra tekrar edilen 24 saatlik idrar incelemesinde hiperkalsiüri, hipositratri ve hipomagnezürinin devam ettiği görüldü.

Hastadan analiz edilebilecek bir üriner sistem taşı elde edilememekle birlikte, idrar analizinde bol miktarda kalsiyum oksalat kristali olması, 24 saatlik idrar incelemesinde hiperkalsiüri, hipositratri ve hipomagnezüri saptanması ve direkt üriner sistem grafisinde taşın radyoopak olması nedeniyle hastada kalsiyum taş hastalığı düşünüldü (2). Hastaya bol sıvı alması, sodyum ve oksalattan fakir diyet önerildi. Almakta olduğu allopurinol ve Shohl solüsyonunun yanına potasyum sitrat eklendi (2,4).

Tartışma

GDH-1'de kural olarak renal tutulum görülür. Fibrozis ve renal yetmezlik gelişmediği sürece, glikojen birikimine bağlı renomegali beklenen bir ultrasonografik bulgudur (4). GDH-1'deki renal komplikasyonlar fokal segmental glomerüloskleroz, nefrolitiazis, Fanconi sendromu ve amiloidozdur (1,2,4). GDH-1'deki glomerüler patoloji glomerüler hiperfiltrasyon, hipertrofi, proteinüri ve skleroz gibi bir seri olayı takip eder. İmmünolojik hasara işaret eden bir ipucu olmaksızın gelişen fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve yaygın glomerüler skleroz bu vakalarda saptanan değişmez bulgulardır (4). Proteinüri, adolesan dönem gibi çok erken bir evrede ortaya çıkabilir (5). İyi kontrol edilmeyen GDH-1'de proteinürinin kendisi renal biyopsi gerektirmeyen, hematüri veya hipertansiyon gibi inflamatuvar bulgular varlığında dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır (4). Olgumuz tekrarlayan ağrısız makroskopik hematüri atakları ile başvurmuştu. Hastanın ilk ultrasonografik değerlendirmesinde nefrolitiazis gösterilemediği için glomerüler kökenli hematüri nedenleri araştırılmış, ancak hafif proteinüri dışında bir bulgu saptanmamıştır. Ek olarak, tekrarlayan makroskopik hematüri atakları sırasında eritrositlerin izomorfik olduğunun gösterilme-

si ikinci bir ultrasonografik inceleme istememize neden oldu ve bu kez nefrolitiazis belirlendi. Bu da göstermektedir ki, ultrasonografinin doğruluğu tetkiki yapan kişinin beceri ve tecrübesine bağlı olduğundan, bir vakada klinik ve radyolojik bulgular arasında uyumsuzluk olduğunda, klinisyenler tek bir ultrasonografik incelemenin sonucuna güvenmemelidir. Ayrıca GDH-1'de glomerüler nedenlere bağlı makroskopik hematüri çok nadirdir ve bu vakalarda ısrarla nefrolitiazis aranmalıdır.

GDH-1'de renal tübüler bozukluklar hem proksimal hem de distal tübülleri etkileyip renal tübüler asidifikasyon defektlerinin oluşmasına neden olabilir. Nefrolitiazis tanımlanmış en sık komplikasyondur. Fazla glukoz-6-fosfat, pentoz fosfat şantı ile metabolize edilip hiperürisemi oluşturmakta, bu nedenle de ürat taşlarının bu hastalarda nefrolitiazisin en sık nedeni olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte nadir de olsa bu hastalarda kalsiyum taşları tanımlanmıştır (2,4,6). Elimizde analiz için taş olmadığından, idrar analizinde bol miktarda kalsiyum oksalat kristali olması, 24 saatlik idrar incelemesinde hiperkalsiüri, hipositatüri ve hipomagnezüri saptanması ve direkt üriner sistem incelemesinde taşın radyopak olması nedeniyle hastada kalsiyum taş hastalığı düşünülmüştür (2,6).

GDH-1'de daha önceden hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis bildirilmiştir (6,7). Bunlar distal renal tübüler asidozun inkomplet bir formu ile birlikte bulunabilir (4,5). Hiperkalsiüri kronik asidoza da bağlı olabilir (6). Bununla birlikte hastada belirgin bir metabolik asidoz olmadığından ve bu hastalarda asit yüklemesi testi ile kolaylıkla sistemik asidoz gelişebileceğinden, inkomplet distal tübüler asidozu ekarte etmek için bu test yapılmamıştır. Diğer yandan, hastada hiperkalsiüriye katkıda bulunabilecek bir hiperkalsemi de yoktu.

İdrardaki sitrat, kalsiyumun tübüllerde presipite olup, taş oluşturmasını engelleyen önemli bir endojen şelatördür. Restonia ve arkadaşları, renal taş ile komplike olan 5 tane GDH-1 hastasında hipositatüri bildirmişlerdir (6). Sitrat ekskresyonu asidoz durumlarında azalmaktadır. Bununla birlikte hastamızda metabolik asidoz olmaması, hipositatürinin inkomplet distal renal tübüler asidoza bağlı olabileceğini düşündürmektedir. GDH-1 ve tekrarlayan nefrolitiazis olan erişkin bir hastada hipositatüri ile beraber distal renal tübüler asidoz bildirilmiştir (8).

GDH-1 olan hastalarda hiperoksalüri de bildirilmiştir. Üriner oksalat ekskresyonu sadece yüksek

miktarlarda oksalat alımına bağlı olmayıp, kalsiyum alımının kısıtlanması da ekskresyonunu artırabilir (2). Bununla birlikte biz hastamıza kalsiyumdan kısıtlanmamış, düşük oksalat içerikli bir diyet verdik.

İdrardaki magnezyum kristalizasyonun bir inhibitörü olup, hipomagnezüri kalsiyum taşı gelişimi için bir risk faktörüdür (4). Hastamızda hipomagnezüri ile beraber hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hipositatüri gibi ek risk faktörleri de vardı. Ürolitiazisli hastaların %6.7'sinde hipomagnezüri varlığı gösterilmiş olsa da (9), olgumuz literatürde GDH-1, nefrolitiazis ve hipomagnezüri birlikteliği gösterilmiş ilk vaka olma özelliğini taşımaktadır.

Fanconi sendromu ile karakterize olan proksimal tübül disfonksiyonu GDH-1'de bilinen bir bulgudur. Her ne kadar hastamızda proksimal tübül hasarının güvenilir bir göstergesi olan idrar N-acetyl-β-D-glucosamine miktarını ölçmesek de, hastamızda proksimal tübül disfonksiyonunu düşündürecek jeneralize aminoasidüri, fosfatüri veya glukozüri gibi bulgular yoktu.

Hastamızın tedavisi başlangıçta bol hidrasyon, oksalattan kısıtlı diyet, allopurinol, Shohl solüsyonu ve potasyum sitrat şeklinde düzenlenmiştir (2). Tiiazid grubu diüretiklerin hiperürisemi, hiperkalsemi ve hipositatüriyi artırabilmesi ve total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserid düzeylerinde daha fazla yükselmeye neden olabilmesi gerekçesi ile bu hastalarda önerilmemesine karşın (10), iki aylık tedavi sonrasında halen hiperkalsiürik ve hiperoksalürik olan hastamızın tedavisine eklemek zorunda kaldık. Bununla birlikte, olguda eşzamanlı olarak bakılan üriner sitrat düzeyleri normal sınırlarda idi ve ultrasonografide taş boyutlarında artış yoktu.

Sonuç olarak, GDH-1'de glomerüler hastalık hematüriden ziyade proteinüri ile kendini göstereceğinden, makroskopik hematüri ile başvuran GDH-1 hastasında ilk laboratuvar incelemeleri ürolitiazise işaret etmese de, alta yatabilecek renal taş hastalığı açısından klinisyen dikkatli olmalıdır. Ayrıca vakaların çoğunda ürik asit taşları olsa da, bu vaka hiperkalsiüri, hiperoksalüri ve hipositatürisi ile beraber GDH-1'de nadir görülen kalsiyum taşları için iyi bir örnektir. Dahası, bu hasta grubunda kalsiyum presipitasyonu için bir risk faktörü olarak hipomagnezüri ilk kez bu vaka ile birlikte bildirilmektedir.

Kaynaklar

1. Chen YT. Defects in metabolism of carbohydrates. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook

- of Pediatrics, 16th Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, p:405-420.
2. Simões A, Domingos F, Fortes A, Prata MM. Type 1 glycogen storage disease and recurrent calcium urolithiasis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1277-1279.
 3. Levy E, Thibault L, Turgeon J, Roy CC, Gurbindo C, Lepage G, et al. Beneficial effects of fish-oil supplements on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase in patients with glycogen storage disease type I. *Am J Clin Nutr* 1993;57:922-929.
 4. Scheinman JI. Glycogen storage disease. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (eds), *Pediatric Nephrology*, 4th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 1999, p: 621-624.
 5. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type 1 glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1988; 318:7-11.
 6. Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L. Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease. *J Pediatr* 1993; 122:392-6.
 7. Lee PJ, Dalton RN, Shah V, Hindmarsh PC, Leonard JV. Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:705-10.
 8. Iida S, Matsuoka K, Inoue M, Tomiyasu K, Noda S. Calcium nephrolithiasis and distal tubular acidosis in type 1 glycogen storage disease. *Int J Urol* 2003; 10:56-58.
 9. del Valle E, Spivacow R, Zanchetta JR. Metabolic changes in 2612 patients with nephrolithiasis (abstract). *Medicina (B Aires)* 1999; 59:417-422.
 10. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000; 319:10-24.