

BİR OLGU NEDENİYLE KLASİK KSANTİNÜRİ**Erkin SERDAROĞLU¹, Rana URAL¹, Şebnem ÇALKAVUR¹, Hasan AĞIN¹, Mustafa BAK¹****ÖZET**

Pürin metabolizmasının kalıtsal bir bozukluğu olan ksantinüri, ürolitiyazisin nadir görülen bir nedenidir. Üç aylıktan itibaren kum dökme ve kanlı idrar yapma yakınmaları olan, ilk kez 9 aylıkken anuri ve böbrek yetmezliği bulguları ile başvurduğu bir merkezde, her iki böbreğinde çok sayıda opak olmayan taşlar saptanarak çift taraflı perkütan nefrostomi açılan ve tekrarlayan nefrolitiyazis nedeniyle iki kez nefrolitotomi uygulanan olgu, 30 aylıkken hastanemize başvurdu. Yapılan metabolik tetkikler sonucu "Klasik Ksantinüri" saptanan olgu nadir görülmesi ve geç tanı almış olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: klasik ksantinüri, ksantin taşı, ürolitiyazis.

Classical Xanthinuria: A Case Report**SUMMARY**

Xanthinuria, an inherited disorder of purine metabolism, is a rare cause of urolithiasis. Our case presented with hematuria and crystalluria since 3 months of age. He had been hospitalized for the first time at 9 months of age with anuria and renal failure. Bilateral multiple nonopaque stones had been detected and he had undergone nephrolithotomy twice since then. He was admitted to our hospital when he was 30-months-old. He was screened for metabolic abnormalities and the diagnosis of classical xanthinuria was established. This case is reported because of its rare occurrence and of late diagnosis

Key Words: classical xanthinuria, xanthin stone, urolithiasis

Klasik ksantinüri, pürin metabolizmasının son basamağındaki ksantini ürik aside çeviren ksantin dehidrogenaz enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkan otozomal resesif (OR) geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Doğumdan itibaren ısrar eden kusmalar, kilo alımında yetersizlik, üriner sistem enfeksiyonları, irritabilite, uykusuzluk ve hematüri gibi şikayetlerle seyreden bu hastalıkta, ksantin dehidrogenaz enzim eksikliği nedeniyle ürik aside çevrilemeyerek kan düzeyi yükselen, böylece idrarla atılımı artan ve çözünürlüğü oldukça düşük olan ksantinün üriner sistemde birikimi sonucu üriner sistem taşları meydana gelir.¹ İdrar ve kanda hipoksantin ve ksantin artışı yanı sıra, hipoürisemi ve hipoürikozüride saptanan bu olgularda, erken tanı ve tedavi ile, oluşabilecek böbrek hasarı önenebilmektedir.^{2,3}

OLGU SUNUMU

Otuz aylık erkek olgunun öyküsünden, 3 aylık olduğu dönemden itibaren kum dökme ve kanlı idrar yapma şikayetinin olduğu, ilk kez 9 aylıkken anuri ve böbrek yetmezliği tablosu ile bir merkeze başvurduğu, çekilen batın ultrasonografisinde (USG) her iki böbrek kortikomedüller bileşkede kalsifikasyon, sağ böbrek orta ve alt kaliksde en büyüğü 8 mm çapta 3 adet, sol böbrek orta ve alt kaliksde en büyüğü 9 mm çapta 3 adet opak olmayan taşlar saptanarak perkütan nefrostomi uygulandığı, ardından çift taraflı perkütan nefrostomi açıldığı, nefrostomi kateteri çekildikten sonra çift taraflı double J kateteri takıldığı, 2 kez extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) uygulandığı, izlemde 3'er mm çapta 2 adet taş

düşürdüğü ve 15 aylıkken sol nefrolitotomi ile 3 adet taş çıkartıldığı belirlenmiştir. Kimyasal yöntem kullanılarak değerlendirildiği öğrenilen taş analizi sonucunun "kalsiyum-oksalat taşı" olduğu, 6 aylık takip boyunca tıbbi ve cerrahi müdahalelere rağmen tekrarlayan nefrolitiyazis gelişmesi üzerine, metabolik bir etiyolojiden şüphelenilerek 24 saatlik idrarda bakılan oksalat ve sitrat düzeyinin normal, sistin nitroprussid testinin negatif ve kan ürik asid düzeyinin 0,3mg/dl (Normali:2-5,5mg/dl) saptandığı tespit edilmiştir. Onaltı aylıkken anuri gelişmesi üzerine nefrostomi açıldığı, 24 aylıkken oligüri saptanması üzerine sol nefrolitotomi ile 11 ve 9 mm çaplı 2 adet taş çıkartıldığı, tüm bu izlem süresi boyunca 1'i piyelonefrit şeklinde olmak üzere toplam 7 kez idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği öğrenilen olgu 30 aylıkken ateş yüksekliği, karın ağrısı, kanlı idrar yapma ve kusma şikayetleri ile hastanemize başvurdu.

Herhangi bir ilaç kullanımı tanımlanmayan olgunun aralarında 3. derece akrabalık olan anne ve babasında, ayrıca hala ve halasının çocuklarında da taş düşürme öyküsünün olduğu ancak hiç birinde herhangi bir tıbbi araştırma yapılmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 13kg (%25-50), boyu 94cm (%75) ve tansiyon arteriyel basıncı 85/55 mmHg olarak saptandı. Sol lomber alanda nefrostomi kanülü ve lomberotomi insizyon skarları dışında patolojik fizik muayene bulgusuna rastlanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinden kan sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, magnezyum, protein, glikoz düzeyleri ve kan gazı normal olarak belirlenirken, ürik asid düzeyi oldukça düşük (0,3

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İZMİR

mg/dl, Normali 2-5,5mg/dl) saptandı. Rutin idrar tetkikinde hematüri ve piyüri tespit edilen ve enfeksiyon kriterleri pozitif saptanan olgu idrar yolu enfeksiyonu tanısı aldı ve idrar kültüründe üreyen *Klebsiella sp.* yönelik uygun antibiyotik tedavisi başlandı. Batın USG sinde sağ böbrekte 17 ve 9 mm çapında 2 adet, sol böbrekte 11 ve 8 mm çapında 2 adet opak olmayan taş saptandı.

İzlemede diürezinin yeterli seyretmesi üzerine hastanemize sol nefrostomi kateteri ile gönderilen hastanın nefrostomi kateteri çıkartıldı. İdrar yolu enfeksiyonuna hakim olunduktan sonra taş oluşumunun metabolik nedenlerine yönelik tetkiklerin yapılması planlandı ve 24 saatlik idrarda bakılan kreatinin düzeyi, üriner sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum atılımı yanısıra oksalat ve sitrat düzeyi normal, sistin nitroprussid testi negatif tespit edilirken, üriner ürik asid atılımı belirlenemeyecek kadar düşük düzeyde (0mg/dl) saptandı. Tekrarlanan tetkiklerle hipourisemi (0,5mg/dl) ve hipourikozü rinin (0mg/dl) doğrulanması üzerine Ksantinüriden şüphelenilerek yüksek performanslı likit kromatografik (HPLC) yöntem ile çalışılan kantitatif idrar ve kan aminoasid kromatografi tetkikinin uygulanması planlandı. Belçika-Brüksel Cliniques St. Luc. Metabolizma Hastalıkları Laboratuvarına gönderilen bu tetkiklerin sonuçları beklenirken hastaya 24 aylıkken uygulanan sol nefrolitotomi sonucu çıkartılan 2 adet taşın, Ankara Maden Tetkik Arama Enstitüsü'nde, X ray-difraksiyon metodu ile bakılan taş analizi sonucu "Ksantin taşı ($C_5H_4N_4O_2$)" olarak belirlendi. Ardından kantitatif kan aminoasid kromatografisinde, hipoksantin 30mmol/ml (Normali <5mmol/ml), ksantin 18 mmol/ml (Normali <1mmol/ml); idrar aminoasid kromatografisinde, hipourikozüri yanısıra yüksek düzeyde ksantin ve hipoksantin atılımı (ürük asid 0 mmol/mol kreatinin, hipoksantin 27 mmol/mol kreatinin, ksantin 249 mmol/mol kreatinin) saptanarak olguya "Klasik Ksantinüri" tanısı konmuştur. Pürinden kısıtlı diyet ve bol sıvı alımını kapsayan tedavisine başlanan olgunun ileri tetkikleri sosyo-ekonomik nedenlerden yaptırılmamıştır.

TARTIŞMA

Ksantinüri ilk tanımlanan kalıtsal pürin bozukluğu olup, 1954 yılında klinik olarak tanımlanmış, 1959 yılında biyokimyasal tanımlanması yapılmış, 1964 yılında ise enzim defekti belirlenmiştir. Ksantin taşı ise ilk defa 1817'de Marcet tarafından tanımlanmıştır. Klasik ksantinüride insidans 1/6000- 1/69000 gibi oldukça geniş bir aralıkta belirlenmiştir.¹ Hastanemiz nefroloji polikliniğinde ürolitiazis tanısı ile izlenmekte olan 72 olgudan sadece birinde ksantinüri saptanmıştır. Herediter ksantinüri saptanan olguların 2/3' ünün erkek olduğu bildirilmiştir. Otozomal resesif (OR) kalıtıldığı saptanan bu hastalıkta belirtilerin

doğumdan itibaren ısrarlı kusmalar, kilo alımında yetersizlik, üriner sistem enfeksiyonları, irritabilite, kristalüri ve hematüri olduğu; nefrotoksisitenin ortaya çıkış yaşının çocukluk çağından 80'li yaşlara dek değişim gösterdiği ancak vakaların %50' sinden fazlasının 10 yaşın altında olduğu rapor edilmiştir.¹ Sunulan olgunun da kristalüri ve hematüri şikayetleri 3 aylıktan itibaren mevcut olup, anne ve babasının yanısıra hala ve halasının çocuklarında da taş düşürme öyküsü saptanarak, ksantin taşlarının herediter bir bozukluk sonucu oluştuğu düşünüldü.

İlk kez 9 aylıkken akut obstrüksiyona bağlı anüri ve akut böbrek yetmezliği tablosuyla bir hastaneye başvuran olgumuza benzer şekilde Bradbury ve arkadaşlarında herediter ksantinüri tanısı koydukları 9 aylık bir olguda akut böbrek yetmezliği saptamışlardır.²

Klasik ksantinürinin 2 tipi bulunur. Tip-1 ksantinüride izole ksantin dehidrogenaz (XDH) enzim eksikliği sözkonusu iken Tip-2' de molibden kofaktör genindeki bir defekt sonucu hem XDH hemde aldehid oksidaz (AOX) enzim aktivitesi etkilenmiştir. Klinik olarak aynı tabloyla seyreden bu 2 tip ksantinürinin ayırımında AOX tarafından metabolize edilen allopürinol, azathiopürin, siklofosamid, metotreksat ve kinin gibi ilaçlar kullanılır. Tip-1' de bu ilaçlar kolayca metabolize edilirken, Tip-2' de AOX enzimi eksik olduğundan metabolize edilemezler.³

Klasik ksantinüri dışında tanımlanan bir diğer ksantinüri tipinde ise molibden kofaktörün konjenital yokluğu sonucu XDH, AOX ve sülfid oksidaz (SOX) enzim aktiviteleri bozulmuştur. Bu tipte yenidoğan döneminde durdurulamayan konvülsiyonlar, oküler lens dislokasyonu, spesifik nörolojik defisitler, mikrosefali gibi belirtiler gözlenir ve 1 yaşından önce hastalar kaybedilir.¹⁻³ Olgumuzda buna benzer bir klinik tablo saptanmaması nedeni ile bu klinik tip ekarte edilmiştir.

Herediter ksantinüride plazma ve idrar ürik asid düzeyleri oldukça düşük saptanır.³ Hastamızda da plazma ürik asid düzeyi çok düşükken, idrarda saptanamayacak kadar az olduğu belirlendi. Ürik asid düşüklüğü ve taş beraberliği ile ksantinüri düşünülmesi gereken olgumuza ayrıca 15 aylıkken uygulanan nefrolitotomi sonucu çıkartılan nonopak taşların kimyasal analizinde kalsiyum-oksalat taşı saptandığı öğrenilmiştir. Ancak kalsiyum oksalat taşlarının opak taşlar olduğu bilinmektedir. Yirmidört aylıkken çıkartılan taşların X-ray difraksiyon metodu ile bakılan analizi ise ksantin taşı olarak belirlenmiştir. Çeşitli kaynaklarda da bildirildiği gibi taş analizinde kimyasal metodların ölçüm sonuçlarının pek güvenilir olmaması, bu farklılığın nedeni olarak gösterilebilir.¹⁻⁴

Herediter ksantinüride böbrek taşı oluşumunu önlemek için pürinden kısıtlı diyet uygulanır ve bol sıvı alımı sağlanarak idrar dilüe edilir. İdrar pH' ndaki değişiklikler ksantin çözünürlüğünü pek az değiştirdiğinden bu yönde bir tedaviden yarar sağlanmaz.^{3,5} Olgumuza uyguladığımız bu tedavinin

sonuçları açısından takibimiz sürmektedir. Bununla birlikte ailenin diğer bireyelerine ulaşılamadığı için tüm aile araştırılamamıştır.

Çocuklarda görülen ürolitiyazisin yaklaşık %25'ini metabolik etiyolojiye sahip taşlar oluşturur ve bunlarında %1' inden azı ksantin taşlarıdır.⁴ İnfantil dönemde ürolitiyazis saptanan, ailede taş öyküsü olan hastalarda metabolik nedenler araştırılmalı, nonopak taşlar yanısıra hipöürisemi ve hipöürikozüri saptanan olgularda ksantinüri düşünölmeli, X-ray difraksiyon metodu gibi güvenilir yöntemler ile taş analizi yanısıra kantitatif idrar-kan aminoasid kromatografisi yapılarak erken dönemde tanıya gidilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Simmonds HA, Reiter S, Nishino T. Hereditary Xanthinüria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly AL, Valle D eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Philadelphia: The Mc Grav-Hill Companies, Inc. Computer program. 1997.
2. Bradbury MG, Henderson M, Brocklebank JT, Simmonds HA. Acute renal failure due to xanthine stones. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 476-477.
3. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 105-118.
4. Jenkins AD. Calculus formation. In: Gillenwater JY, Grathack JT, Howards SS, Duckett JW, eds. *Adult and Pediatric Urology*. St. Louis: Mosby Year Book, 1991: 403-443.
5. Smith LH, Segura JW. Urolithiasis. In: Kelalis P, King L, Belman B, eds. *Clinical Pediatric Urology*. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 1992: 1327-1352.

YAZIřMAADRESİ

Dr. Rana URAL
6348 sokak No: 3 Daire: 5 35540 Bostanlı İZMİR

Ev Tel. No : 0 232 362 12 30

İř Tel : 0 232 365 37 34

GSM : 0 532 684 67 97

E-posta : ranaural@ttnet.net.tr

Geliř Tarihi : 24.01.2003

Kabul Tarihi : 12.10.2003