

ARJİNİNOSÜKSİNİK ASİDÜRİDE İDRAR YOLU TAŞ HASTALIĞI: BİR OLGU SUNUMU

UROLITHIASIS IN ARGININOSUCCINIC ACIDURIA: A CASE REPORT

Onur SAKALLIOĞLU*, Hasan Cem IRKILATA**, Süleyman KALMAN*, Faysal GÖK*, Murat DAYANÇ**

* *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, ANKARA*

** *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA*

ABSTRACT

Introduction: Argininosuccinic aciduria develops due to the deficiency of one of the six enzymes, argininosuccinate lyase, required at urea cycle. Urolithiasis has not already been reported in argininosuccinic aciduria. The authors describe and discuss the first case of urolithiasis in this rare disorder.

Key words: Argininosuccinic acid, Urolithiasis, Calcium oxalate, Children

ÖZET

Üre döngüsünde görevli altı enzimden biri olan arjininosüksinat liyaz eksikliği sonucu ortaya çıkan arjininosüksinik asidemide üriner sistem taş hastalığı şimdiye kadar bildirilmemiştir. Yazarlar ender görülen bu hastalıkta taş oluşumunu tartışmaktadır.

Anahtar kelimeler: Arjininosüksinik asid, Ürolitiyazis, Kalsiyum okzalat, Çocuk

GİRİŞ

Çocuk yaş grubunda üriner sistem taş hastalığı yetişkinlere göre daha enderdir. En sık kalsiyum okzalat taşları görülürken (%45-60), ürik asit, sistin ve enfeksiyon taşları %5-10'dan sorumludur. Hastaların %40'da mutlaka belirlenebilen bir metabolik sebep bulunur¹.

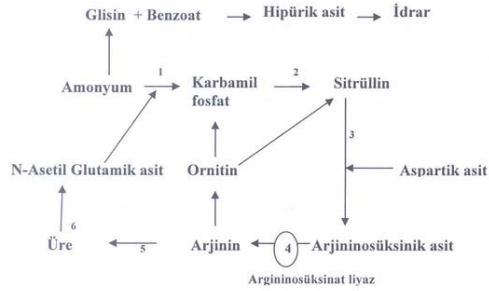
Aminoasit metabolizması son ürünü olan serbest amonyak, Krebs-Henseleit veya üre döngüsü olarak adlandırılan bir seri reaksiyonun ardından üreye dönüştürülerek detoksifiye edilir. Üre döngüsünde görevli altı enzimden biri olan arjininosüksinat liyaz eksikliği sonucu Arjininosüksinik asidemi (ASA) ortaya çıkar (Resim 1). ASA, çocukluk yaş grubunda görülen ender bir hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir ve sıklığı 1/70.000 canlı doğumdur². ASA birlikteliğinde üriner sistem taş hastalığı şimdiye kadar bildirilmemiştir.

OLGU SUNUMU

Hasta ilk kez, 9 aylık iken, kontrol ultrasonografisinde çapları 2 mm'yi geçmeyen, iki taraflı çok sayıda böbrek taşları tespit edilmesi üzerine gönderildi. Öyküsünden, 20 günlük iken kusma ve dispne şikayetleri ile başvurduğu merkezde, kan amonyak düzeyinin yüksek olduğu tespit edilerek yapılan ileri incelemelerde, üre döngüsü bozukluğu olan ASA tanısı aldığı öğrenildi. Tedavi amacıyla diyetinde protein kısıtlaması, esansiyel aminoasit,

maltodekstrin ve L-arjinin (300 mg/kg/gün) içeren mamalar ile üre siklus defektlerinde biriken amonyumun alternatif yoldan (glisinin) itrahını sağlamak amacıyla sodyum benzoat (250 mg/kg/gün) kullanıyordu. Daha önce yapılan tetkiklerinde, hematüri dahil, üriner sistemde taş varlığını düşündürecek herhangi bir pozitif bulgusunun olmadığı görüldü. Bölümümüze başvurduğunda yapılan fiziksel incelemesinde; büyüme ve gelişme geriliği (boy ve kilo persentilleri <%3) dışında, tansiyon arteriyel de dahil olmak üzere diğer sistem incelemeleri normaldi. Laboratuvar sonuçlarından kan ve idrar değerleri Tablo 1'de verildi. ASA'ya bağlı yükselen ALT (SGPT) ve GGT değerleri dışındaki biyokimyasal analizleri ile kan gazı, tam idrar analizi ve idrar kültürü normaldi. İdrar elektrolitleri incelemesinde idrar kalsiyumu ve okzalatı yüksek, idrar sitratı ise düşüktü. İdrar amino asit tarama testinde dibazik amino asitler (sistin, ornitin, arjinin, lizin) tespit edilmedi. Hatanın çekilen opaksız bilgisayarlı tomografisinde iki taraflı böbrek taşları izlendi (Resim 2). Düşürdüğü taş örneğinden yapılan analizde, taşın kimyasal içeriğinin kalsiyum okzalat (*whewellite*) olduğu belirlendi. Bilgisayarlı tomografi ve DTPA sintigrafisinde üriner sistem obstrüksiyonuna ilişkin bulgu yoktu. İdrar kalsiyum ve okzalat itrahına yönelik diyet, hidrasyon ve idrar alkalinizasyonu gibi metafilaktik tedaviler başlanarak, izleme alındı. Yaklaşık bir senelik izle-

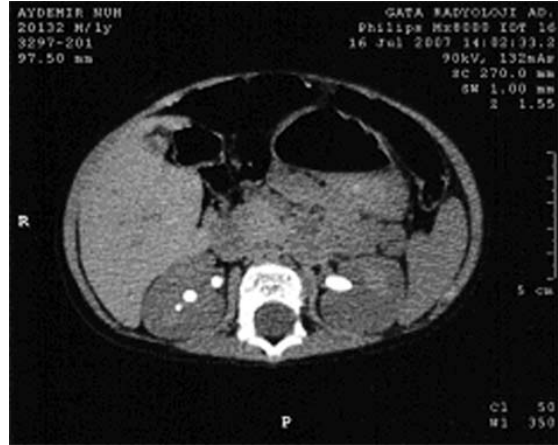
ARJİNİNOSÜKSİNİK ASİDÜRİDE İDRAR YOLU TAŞ HASTALIĞI (Urolithiasis in Argininosuccinic Aciduria)



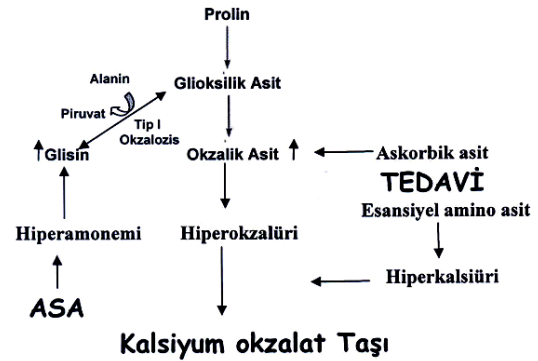
Enzim No	Enzim İsmi	Eksikliğinde Oluşan Hastalık
1	Karbamil fosfat sentetaz	Karbamil fosfat sentetaz eksikliği
2	Ornitin transkarbamilaz	Ornitin transkarbamilaz eksikliği
3	Argininosüksinat sentetaz	Sitrülinemi
4	Argininosüksinat liyaz	Argininosüksinik asidüri
5	Arginaz	Argininemi
6	N-asetilglutamat sentetaz	N-asetilglutamat sentetaz eksikliği

Resim 1. Üre döngüsünün şematik görünümü, üre döngüsünde rol oynayan enzimler ve bozukluklarında ortaya çıkan klinik tablolar

Tablo 1. Olgunun kan ve idrar değerleri	
Kan pH	7.46
Bikarbonat	24.4 mmol/L
Üre	17 mg/dl
Kreatinin	0.32 mg/dl
Ürik asit	2.26 mg/dl
ALT	257 U/L (10-40)
GGT	72 U/L (10-50)
Alkalenfosfataz	318 U/L
Total protein	6.22 g/dl
Albümin	3.9 g/dl
Magnezyum	2.19 mg/dl
Kalsiyum	9.8 mg/dl
Fosfor	5.28 mg/dl
Sodyum	137 mmol/L
Potasyum	4.38 mmol/L
Paratiroid hormon	25.4 pg/ml
İdrar pH	5
İdrar dansitesi	1027
İdrar protein, glukoz	(-)
Mikroskopi	Her sahada 1-2 lökosit, 1-2 eritrosit
İdrar kalsiyum/kreatinin	0.74 (kendi yaş grubunda 0.6'a kadar normal)
İdrar sitrat/kreatinin	<0.12 (normal 0.12 mmol/mmol kreatinin)
İdrar okalat/kreatinin	1.2 (normali <0.3 mg/mg kreatinin)



Resim 2. Kontrastsız BT ile hastamızdaki iki taraflı böbrek taşlarının görünümü



Resim 3. ASA ve tedavi esnasında taş oluşumunda etkili olduğu düşünülen mekanizmalar

mimizde olan hastada bir-iki kez aynı kimyasal özellikleri gösteren taşların düşürülmesi dışında cerrahi girişim gerektirecek bir klinik tablo gelişmedi.

TARTIŞMA

ASA hastalarında olduğu gibi, organizmada amonyak (NH₄) birikimi ile seyreden metabolik hastalıklarda, hiperamonemi ile glisin aminoasiti arasında yakın bir ilişki vardır. Propiyonik asidemi örneğinde olduğu gibi, glisin yıkımının azaldığı hiperglisinemi durumlarına hiperamonemi eşlik etmektedir³. Herhangi bir sebeple ortaya çıkan hiperamonemilerin tedavisinde ise glisin itirahı artırılarak NH₄ düzeylerinin düşürülmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla kullanılan sodyum benzoat ile glisin idrar atılımı artırılmaktadır⁴ (Resim 1). Glisin, aynı zamanda, okalat metabolizmasında da

etkilidir (Resim 3). İdrar yollarından okzalit ve okzalit ön ürün olan glioksilik asit itrahını artırarak hiperokzalüriye neden olur⁵. Nitekim, Campfield ve ark.⁶, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, okzalit prekürsörü olan askorbik asit ve glisin ile beslenmeye bağılı olarak idrar okzalit atımının arttığını ve nefrokalsinozis gelişme riski olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, transüretal rezeksiyonlarda (TUR), irrigasyon sıvısı olarak glisin kullanıldığında kalsiyum okzalit presipitasyonlarının ortaya çıktığı öteden beri bilinmektedir⁷. Diğer taraftan, metabolik hastalıklar gibi özel diyet uygulamaları gerektiren durumlarda kullanılan esansiyel aminoasitlerin, yan etki olarak hiperkalsiüriye sebep olduğu tespit edilmiştir⁸. Uygulanan özel diyetin esansiyel aminoasitleri içermesi yanında ASA'nın hiperamonemi ve hiperglisinemi ile seyretme potansiyelinin olması hastamızdaki artmış idrar kalsiyum ve okzalit itrahını açıklamaktadır.

İdrarda taş oluşumunda bir takım risk etkenleri etkilidir. Kolaylaştırıcı ve engelleyici olarak nitelendirilen bu etkenler dinamik bir süreç içerisinde taşın oluşumunu veya oluşmamasını belirlemektedir. Kalsiyum okzalit yapısındaki taşların süpersaturasyonunda etken olan risk etkenleri arasında düşük idrar akım ve miktarı, hiperkalsiüri, hiperokzalüri, hiperürikozüri, artmış sodyum itrahi ve hipositratüri sayılmaktadır⁹. İdrarda kalsiyum ve okzalit, konsantrasyonları artınca süpersaturasyon yoluyla nidus oluşturarak taş oluşumunda etkili olurken, sitrat ise hem kalsiyumun idrar çözünürlüğünü azaltarak hem de kalsiyum okzalit agregasyonunu engelleyerek etkili olur¹⁰. ASA'da arjinin birikmemesi, idrar aminoasit taramasında dibazik aminoasit olmaması ve taşın analizinde kalsiyum okzalit çıkması hastamızda sistin taşını ekarte ettirmiştir. Yukarıda verdiğimiz genel bilgiler ışığında değerlendirildiğinde, kalsiyum okzalit taşı için geçerli kolaylaştırıcı risk etkenlerinin çoğu

(hiperokzalüri, hiperkalsiüri, hipositratüri ve asidik idrar) olgumuzda mevcuttu (Resim 3).

Sonuç olarak ASA'da gerek fizyopatolojiye gerekse uygulanan tedavilere bağılı olarak taş oluşumu için uygun bir ortam söz konusudur. Şimdiye kadar üriner sistem taş hastalığı bildirilmemiş olması ender bir hastalık olmasından kaynaklanabilir. Hiperamonemi ile seyreden veya tedavi amaçlı esansiyel aminoasit kullanan hastalıklarda, üriner sistem taş hastalığı ile karşılaşılabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Cameron MA, Sakhaee K, Moe OW:** Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 20: 1587-1592, 2005.
- 2- **Rezvani I:** Defects in metabolism of amino acids; in Nelson Textbook of Pediatrics (Eds). Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB.; Sixteenth edition. Part X. Chapter 82: 344-377, W.B. Saunders Comp., 2000.
- 3- **Hsu WC, Lin SP, Huang FY, Wang PA, Hsiao KJ:** Propionic acidemia: Report of a case that is successfully managed by peritoneal dialysis and sodium benzoate therapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 46: 306-310, 1990.
- 4- **Brusilow SW, Valle DL, Batshaw M:** New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet.* 2 (8140): 452-454, 1979.
- 5- **Poldelski V, Johnson A, Wright S, et al:** Ethylene glycol-mediated tubular injury: Identification of critical metabolites and injury pathways. *Am J Kidney Dis.* 38: 339-348, 2001.
- 6- **Campfield T, Braden G:** Urinary oxalate excretion by very low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *Pediatrics* 84: 860-863, 1989.
- 7- **Arvieux CC, Rambeaud JJ, Denis MC, et al:** Calcium oxalate precipitation in urine following TUR with glycine as irrigation fluid. *Urol Res.* 15: 229-233, 1987.
- 8- **Heyman MB:** General and specialized parenteral amino acid formulations for nutrition support. *J Am Diet Assoc.* 90: 401-408, 1990.
- 9- **Sakallioğlu O, Hacıhamdioğlu B, Kalman S ve ark.:** Ürolitiyazisli çocuk hastaların demografik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 49: 137-140, 2007.
- 10- **Finkelstein VA, Goldfarb DS:** Strategies for preventing calcium oxalate stones. *CMAJ.* 174: 1407-1409, 2006.