



Classical xanthinuria: a rare cause of pediatric urolithiasis

Klasik ksantinüri: Çocuklarda ürolitiyazisin nadir bir nedeni

Nurver Akıncı¹, Advie Çakıl², Ayşe Öner³

ABSTRACT

Xanthine dehydrogenase catalyzes the oxidation of hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid in the final two steps of purine degradation. Xanthine oxidase deficiency is an uncommon cause of pediatric urinary stone formation and classical xanthinuria. A ten-month-old boy presented with a seven-month history of nausea, vomiting, discomfort during urination, gross hematuria and passage of stones. His renal and liver function tests and electrolytes were normal, but serum and urine uric acid were undetectable. Ultrasonographic evaluation of the urinary tract revealed the presence of multiple bilateral renal stones. The renal stones were analyzed using an X-ray diffractometer and were found to be composed of hypoxanthine-xanthine. High fluid intake, alkalization and a low-purine diet were prescribed, and extracorporeal shock wave lithotripsy was performed. Recurrent renal stone formation was not observed during 18 months of follow-up. This case is reported to highlight the nature of this rare condition.

Key words: Urolithiasis; xanthinuria, xanthine dehydrogenase.

ÖZET

Klasik ksantinüri, pürin metabolizmasının son basamağındaki hipoksantin ve ksantini ürik aside çeviren ksantin dehidrogenaz enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkan, çocuklardaki ürolitiyazisin çok nadir bir nedenidir. On aylık erkek hasta yedi aydır devam eden bulantı, kusma, idrarda renk değişikliği, idrar yaparken ağlama ve bezinde taş görülme yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolit değerleri normal; kan ve idrar ürik asit düzeyi çok düşüktü. Üriner sistem ultrasonografisinde böbreklerde çok sayıda taş görülmesine rağmen direkt radyografide opasite olmaması ile klasik ksantinüri düşünüldü. Taşın X ışını ayırıştırma yöntemiyle hipoksantin-ksantin içeriğinin gösterilmesi ile tanı kesinleşti. Ekstrakorporeal şok dalgası ile taş kırma sonrası alkalinizasyon ve pürinden kısıtlı diyet tedavisiyle 18 aylık takipte ürolitiyazis tekrarlamadı. Olgumuz ksantin taşının nadir görülmesi ve kronik böbrek hasarı oluşturmadan tanı koymanın önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Ksantinüri; ksantin dehidrogenaz; ürolitiyazis.

Giriş

Klasik ksantinüri, pürin metabolizmasının son basamağındaki hipoksantin ve ksantini ürik aside çeviren ksantin dehidrogenaz enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Çocuklardaki ürolitiyazisin çok nadir bir nedenidir. İdrar ve kanda ürik asit düzeyi düşerken, hipoksantin ve ksantin düzeylerinin artması nedeni üriner sistem taşları meydana gelir. Doğumdan itibaren ısrar eden kusmalar, kilo alımında yetersizlik, üriner sistem enfeksiyonları ve hematüri gibi şikayetlerle başlayıp kronik böbrek yetersizliğine kadar giden bir klinik tablo yapabilir. Klasik ksantinüri tanısı koyduğumuz olgumuzu, ailesinin de onamını alarak, erken

tanı ve tedavi ile oluşabilecek böbrek hasarının önlenilebileceğine dikkat çekmek amacıyla sunduk.

Olgu sunumu

On aylık erkek hasta huzursuzluk, idrar yaparken ağlama, idrarda renk değişikliği ve bezinde taş görülmesi şikayeti ile başvurdu. Hikayesinden huzursuzluk ve iştahsızlık şikayetlerinin olduğu, bir ay önce idrar yolu enfeksiyonu tanısı aldığı, on beş gün önce taş düşürdüğü ve 400 İÜ/gün D vitamini kullandığı öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık vardı. Ailede bilinen ürolitiyazis öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde boy ve ağırlık 25. persantil, sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar

¹Department of Pediatric Nephrology, Şişli Etfal Education and Training Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Maltepe University, İstanbul, Turkey

³Department of Pediatric Nephrology and Rheumatology, Akademi Hospital, İstanbul, Turkey

Submitted:
13.03.2013

Accepted:
24.04.2013

Correspondence:
Nurver Akıncı
Tepegöz Sok. Çınar Apt. No: 9/28 Çifte Havuzlar 34730
İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 373 50 00
E-mail: nurverakinci@hotmail.com

©Copyright 2013 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

tetkiklerinde kan üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, magnezyum, protein, glikoz düzeyleri ve kan gazı normal olarak saptanırken, ürik asit düzeyi çok düşük (0,01 mg/dL, normal: 2,6-5,5 mg/dL) bulundu. İdrar analizinde dansite 1020, pH 5,5 ve idrar sedimentinin mikroskopik incelemesinde bol eritrosit saptandı. Ayakta direkt batin grafisinde özellik yoktu. Üriner sistem ultrasonografisinde (USG) en büyüğü sağ böbrekte 12 mm ve sol böbrekte 14 mm çapında olmak üzere çok sayıda taş görüldü. Günlük idrarın metabolik incelemesinde kalsiyum, magnezyum, oksalat, sitrat, sistin düzeyleri normal fakat ürik asit atılımı ölçülemeyecek kadar düşük düzeydeydi. Taşın Tübitak Marmara Araştırma Merkezinde X-ray difraksiyon metodu kullanılarak yapılan analizinde hipoksantin-ksantin (C5H4N4O2) taşı olduğu saptandı. Tüm bu bulgularla olguya 'Klasik Ksantinüri' tanısı kondu. Aile taramasında anne, baba ve 2 kardeşte ürolitiazis saptanmadı. Tedavide idrar alkalinizasyonu için potasyum sitrat başlandı, pürinden kısıtlı diyet ve bol sıvı alması önerildi. Extra-corporeal shock wave lithotripsy (ESWL) uygulandı ve taşlar kayboldu. Olgumuzun 18 aylık takibinde sitrat tedavisi altında üriner sistem taşı tekrarlamadı, boy ve kilo 75. persantile yükseldi.

Tartışma

Klasik ksantinüri ilk tanımlanan kalıtsal pürin metabolizması bozukluğudur, ksantin taşı ise ilk defa 1817'de Marcet tarafından bildirilmiştir. Klinik olarak 1954 yılında, biyokimyasal olarak 1959 yılında tanımlanmış; 1964 yılında ise enzim defekti belirlenmiştir.^[1,2]

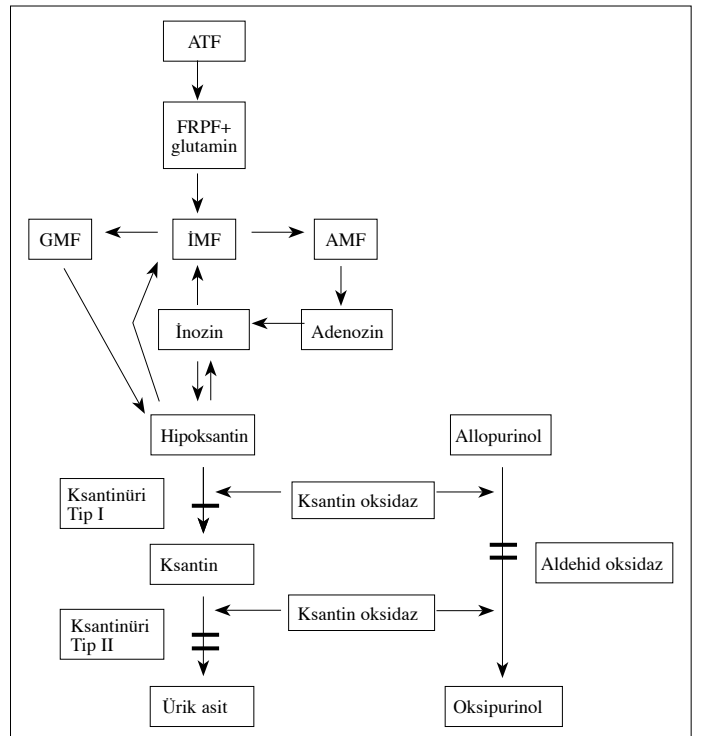
Otozomal resesif (OR) kalıtılan bu metabolik hastalıkta, olguların 2/3'ü erkektir. İnsidansı farklı kaynaklarda 1/6000-1/69000 gibi oldukça geniş bir aralıktadır. Literatürde bildirilen olgu sayısı 150'den azdır, Türkiye'den beş olgu bildirilmiştir.^[2-5] Ermenistan'dan Arikyants ve Sarkissian ksantin taşı oranını %0,1 verirken, Kuveyt'te yapılan bir araştırmada %12 olarak bulunması etnik, coğrafik farklılıklarla beraber akraba evliliğinin fazla olduğu ülkelerde sıklığın arttığını göstermektedir.^[6-8] Bu hastada kliniğimizde tanı koyduğumuz ilk klasik ksantinüri olgusuydu.

Klasik ksantinüri, pürin metabolizmasının son basamağındaki hipoksantin ve ksantini ürik aside çeviren ksantin dehidrogenaz (XDH) enziminin eksikliği nedeniyle oluşur.^[9] İki tipi vardır. Tip I (OMIM 278300), 2p22q kromozomundaki XHD-gen mutasyonu sonucu oluşur. Bu gen 36 ekzonlu olup, 1333 aminoasitli bir polipeptidi kodlar.^[7] Tip II (OMIM 603592) ksantinüride XHD ve aldehyd oksidaz (AOX) enzim eksikliği birliktedir, AOX geni 2q33 lokusundadır.^[10] Klinik olarak aynı tablo bu iki tip ksantinürinin ayırımı ancak allopürinol yükleme testi ile yapılabilir. Allopürinol AOX enzimi ile oksipürinole metabolize edilir.^[9] Tip I'de kanda oksipürinol saptanırken, Tip II'de saptanmaz (Şekil 1).^[11,12] İki tip arasında takip

ve tedavi açısından fark olmadığı için, olgumuza allopürinol testi yapılmadı.

Klasik ksantinüri hastaların çoğu asemptomatiktir, %30'da ürolitiazis gelişir.^[1,9] Ksantin dehidrogenaz enzim eksikliği nedeniyle ürik aside çevrilemeyerek kan düzeyi yükselen hipoksantin ve ksantin idrarla atılımı artar, idrarda çözünürlükleri az olduğu için üriner sistemde birikimleri sonucu üriner sistem taşları meydana gelir.^[11] Belirtiler yenidoğan döneminden itibaren başlayabilir: ısrarlı kusmalar, kilo alımında yetersizlik, huzursuzluk, üriner sistem enfeksiyonları, kristalüri ve hematüri olabilir. Üriner sistem taş obstrüksiyonuna bağlı akut böbrek yetmezliğinden, kronik böbrek yetmezliğine kadar giden bir klinik seyir görülebilir. Geç tanı ve tedavi, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve staghorn taşlar nedeniyle nefrektomi gerektirecek kadar ileri derece böbrek hasarı gelişebilir.^[6,7]

Ürolitiazis dışında %6,9 miyopati, %5,1 tekrarlayan poliartrit görülebilir; peptik ülser ile birliktelik bildirilmiştir.^[1] Böbrek hasarının ortaya çıkış yaşı çocukluk çağından 80'li yaşlara dek değişim gösterebilir, ancak %50'sinden fazlası 10 yaşın altında tanı almıştır.^[2] Klasik ksantinüri tanısı alan hastaların yakınları ürolitiazis ve hipourisemi açısından taranmalıdır. Olgumuzda üç aylıktan itibaren iştahsızlık, kilo alamama, huzursuzluk şikayetleri başlamıştı. İdrar yolu enfeksiyonu geçirmişti ve



Şekil 1. Ksantin-ürik asit metabolik yolağında tip I (-) ve tip II (=) ksantinüri ayırımı

(AMF: Adenozin monofosfat, IMF: İnozin monofosfat, GMF: Guanozin monofosfat, FRPF: 5-fosforibozilpirofosfat, ATF: Adenozin Trifosfat)

mikroskopik hematürisi vardı. Üriner sistem USG’de her iki böbrekte çok sayıda taş görüldü. Aile taramasında ürolitiazis veya hipouürisemi saptanmadı.

Klasik ksantinüride kan ve idrar ürik asit düzeyi çok düşüktür (<2 mg/100 mL), kolaylıkla tetkik edilebilir.^[11] Hipoksantin ve ksantin düzeyleri ancak yüksek performanslı likit kromatografik (HPLC) yöntem kullanılarak yapılan idrar ve kan aminoasit kromatografisi ile düzeyleri ölçülebilir.^[7] Ksantinin 24 saatlik idrardaki normal değeri 40 mol’un, hipoksantin ise 70 mol’un altındadır.^[11] Enzim eksikliği, duodonal mukozadan veya karaciğerden alınan örnekte XDH düzeyi bakılarak gösterilebilir.^[6] Fakat invaziv bir işlem olduğu için tanıda çok kullanılmaz. Periferik kan lökositlerinden izole edilen DNA’da mutasyon analizi yapılabilir fakat olguların az bir kısmında yapılabilmiştir.^[3,7] Diğer yöntemlerin zorluğu nedeniyle, taşın X-ray difraksiyon yöntemi ile analiziyle hipoksantin-ksantin içeriğinin gösterilmesi tanıda değerlidir.^[2,3] Olgumuza ksantin-hipoksantin kan düzeyi çalıştırılmadı ancak hipouürisemi, hipouürikozüri ve non-opak böbrek taşı varlığında; taş analizinde ksantin-hipoksantin içeriğinin gösterilmesi ile klasik ksantinüri tanısını konuldu.

Ayrıncı tanıda hipouüriseminin görüldüğü primer veya sekonder Fanconi sendromu, hereditör ürat anyon exchange transporter defekti (URAT I) düşünülebilir.^[7,12] Ayrıca ksantin taşı ürik asit yapımının arttığı Lesch-Nyhan Sendromu, allopurinol tedavisi sırasında da oluşabilir.^[9] Fakat bu durumlarda taş yapısında ksantine ek olarak ürik asit, kalsiyum oksalat ve fosfat da bulunur. Hastamızda bu tanıları destekleyen klinik ve laboratuvar bulguları yoktu.

Spesifik bir medikal tedavisi yoktur. Sıvı alımının artırılması ve pürinden kısıtlı diyet önerilir. İdrar alkalinizasyonu ve sitratın tedavideki etkinliği konusunda karışık görüşler vardır.^[9,11] Nina Arikyants ve arkadaşları, ksantinin çözünürlüğünün idrar pH’ına bağlı olmadığını ve bu nedenle alkalinizasyon tedavisinin etkisiz olduğunu söylemektedirler.^[7,9] Tedavi yaklaşımı taş boyutuna ve obstrüksiyon varlığına göre değişir, ESWL veya cerrahi yöntemler uygulanabilir.^[11] Bizde olgumuza ESWL sonrası sitrat tedavisi başladık, onsekiz aylık takibi süresince alkalinizasyondan fayda gördü ve üriner sistem taşları tekrarlamadı.

Sonuç olarak; çocuklarda görülen ürolitiazisin %1’inden azı ksantin-hipoksantin taşlarıdır. İnfantil dönemde ürolitiazis saptanan, ailede taş öyküsü olan hastalarda metabolik nedenler mutlaka araştırılmalıdır. Nonopak taş, hipouürisemi ve hipouürikozüri varlığında ksantinüri düşünülmeli, üriner sistem USG ile taş aranmalı, X-ray difraksiyon metodu gibi güvenilir yöntemler ile taş analizi yaparak erken dönemde tanıya gidilmelidir. Bu sayede erken tanı ve tedavi ile böbrekte oluşacak hasarın önlenmesi sağlanabilir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Author Contributions

Concept - A.Ö.; Design - N.A.; Supervision - A.Ö.; Funding - N.A., A.Ç.; Analysis and/or Interpretation - A.Ö., N.A.; Literature Review - N.A., A.Ç.; Writer - N.A.; Critical Review - A.Ö.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir - A.Ö.; Tasarım - N.A.; Denetleme - A.Ö.; Kaynaklar - N.A., A.Ç.; Analiz ve/veya yorum - A.Ö., N.A.; Literatür taraması - N.A., A.Ç.; Yazıyı yazan - N.A.; Eleştirel İnceleme - A.Ö.

Kaynaklar

1. Nagae A, Murakami E, Hiwada K, Sato Y, Kawachi M, Kono N. Asymptomatic hereditary xanthinuria: a case report. *Jpn J Med* 1990;29:287-91. [\[CrossRef\]](#)
2. Serdaroglu E, Ural R, Çalkavur Ş, Ağın H, Bak M. Bir olgu nedeniyle klasik ksantinüri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4:29-31.
3. Gok F, Ichida K, Topaloglu R. Mutational analysis of the xanthine dehydrogenase gene in a Turkish family with autosomal recessive classical xanthinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2278-836. [\[CrossRef\]](#)
4. Oner A, Demircin G, Ipekçioğlu H, Bülbül M, Ecin N. Etiological and clinical patterns of urolithiasis in Turkish children. *Eur Urol* 1997;31:453-8.
5. Bak M, Ural R, Agin H, Serdaroglu E, Calkavur S. The metabolic etiology of urolithiasis in Turkish children. *Int Urol Nephrol* 2009;41:453-60. [\[CrossRef\]](#)
6. Gargah T, Essid A, Labassi A, Hamzaoui M, Lakhoua MR. Xanthine urolithiasis. *Saudi Kidney Dis Transpl* 2010;21:328-31.
7. Arikyants N, Sarkissian A, Hesse A, Eggermann T, Leumann E, Steinmann B. Xanthinuria type I: a rare cause of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:310-4. [\[CrossRef\]](#)
8. Al-Eisa AA, Al-Hunayyan A, Gupta R. Pediatric urolithiasis in Kuwait. *International Urology and Nephrology* 2002;33:3-6. [\[CrossRef\]](#)
9. Geary DF, Schaefer F. Comprehensive pediatric nephrology. In: Hoppe B, editor. *Urolithiasis and nephrocalcinosis in childhood*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2003.p.515.
10. Zannolli R, Micheli V, Mazzei MA, Sacco P, Piomboni P, Bruni E, et al. Hereditary xanthinuria type II associated with mental delay, autism, cortical renal cysts, nephrocalcinosis, osteopenia, and hair and teeth defects. *J Med Genet* 2003;40:121. [\[CrossRef\]](#)
11. Müslümanoğlu AY, Esen T, Tefekli A. Üriner Sistem Taş Hastalığı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
12. Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, Dubourg L, Sabot JF, Saban C, et al. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol* 2010;25:415-24. [\[CrossRef\]](#)