



Çocuklarda Ürolitiazisin Nadir Nedeni: Ksantinüri

Rare Cause of Pediatric Urolithiasis: Xanthinuria

Ebru Yılmaz, Kadriye Özdemir, Cemaliye Başaran, Şükran Gözmen, Pınar Erturgut, Erkin Serdaroğlu

Dr. Behçet Uz Çocuk Cerrahisi ve Hastalıkları Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Klasik ksantinüri, ksantin dehidrogenaz enzimi eksikliği ile oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Klasik ksantinüri tanısı alan, üriner sistem taş obstrüksiyonu nedeniyle girişim gerektiren dört olgumuzu nadir görülmesi nedeniyle sunduk. Olgu 1: Üç aylık erkek hasta, kanlı idrar yakınmasıyla başvuran, iki kez ksantin taşının üreter obstrüksiyonuna yol açması nedeniyle anüri ve böbrek yetmezliğine girdi. Olgu 2: Üç yaşında kız hasta kusma, ateş ve kanlı idrar ile başvurduğunda renal pelviste taş saptanıp, izlemde obstruktif üreter taşı geliştirdi. Olgu 1 ve olgu 2 üçüncü dereceden akrabaydı. Olgu 3: Altı yaşında erkek hasta kanlı idrar yapma ve karın ağrısı ile başvurusunda üreter alt uç taşı saptandı. Olgu 4: On sekiz aylık erkek hasta akut pyelonefrit nedeniyle yatışı sırasında bilateral renal pelvis taşları saptandı. Dört olgumuzun da üriner taşları nonopak olup, serum ve üriner ürik asit atımları belirlenemeyecek kadar düşük bulundu. Taş analiz sonuçlarında ksantin ve hipoksantin taşları olduğu saptandı. Klasik ksantinüri tanısını konularak, pürinden kısıtlı diyet ve bol sıvı alımını kapsayan tedavi başlandı. Sonuç olarak; nonopak taş, hipoürisemi ve hipoürikozüri varlığında ksantinüri akla gelmelidir. Ksantinürinin erken tanınmasıyla olası böbrek hasarı önlenebilir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2015; 53: 171-4)

Anahtar Sözcükler: Ürolitiazis, ksantinüri, çocuk

Abstract

Classical xanthinuria is one of the autosomal recessive inherited xanthine dehydrogenase (XDH) deficiencies. Here, we report the rare case of xanthinuria with obstructive urolithiasis in four children. The first patient was a 3-month-old boy who presented with repeated episodes of hematuria and obstructive xanthine stone that resulted in anuria and renal failure. The second case was a 3-year-old girl who was admitted with vomiting and hematuria. She was detected to have a pelvic stone causing urethral obstruction during follow-up. Case 1 and case 2 were third-degree relatives. The third case, a 6-year-old boy referred to our clinic because of hematuria and colicky abdominal pain, was found to have an obstructing ureteral stone. The fourth case was an 18-month-old boy hospitalized for acute pyelonephritis and was diagnosed as having pelvic stones. All the patients had non-opaque stones and screening for metabolic disorders detected markedly decreased urine and plasma uric acid concentrations. High fluid intake and a low-purine diet were recommended for treatment. The examination of the extracted stones with infrared spectrophotometry revealed xanthine and hypoxanthine content. In conclusion, xanthinuria should be considered in patients with non-opaque stone, decreased uric acid concentrations in the urine and plasma. Early diagnosis of xanthinuria may prevent renal damage. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2015; 53: 171-4)

Key Words: Urolithiasis, xanthinuria, children

Giriş

Klasik ksantinüri, pürin metabolizması son basamağında ksantini ürik asite dönüştüren ksantin dehidrogenaz enzimi eksikliği nedeniyle oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Ksantin ürik asite dönüşemez ve kan düzeyi yükselir, idrarla atılımı artar. Çözünürlüğü oldukça düşük

olan ksantinün üriner sistemde birikimi sonucu üriner sistem taşları oluşur. İdrar ve kanda hipoksantin ve ksantin artışı olur, hipoürisemi ve hipoürikozüri olur. Tanı ve tedavide gecikme ile böbrek yetmezliğine ilerleyebilen ciddi böbrek hasarına neden olabilir (1). Klasik ksantinüri tanısı alan üriner sistem taş obstrüksiyonu nedeniyle cerrahi girişim gerektiren dört olgumuzu sunduk.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kadriye Özdemir
Dr. Behçet Uz Çocuk Cerrahisi ve Hastalıkları Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 411 62 81 E-posta: kcanturk1@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 20 Kasım 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07 Aralık 2014

8. Pediatrik Nefroloji Kongresi, Poster Bildiri, Ekim 2014, Antalya

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Kusma, ateş yüksekliği ve karın ağrısı yakınması ile başvuran hastanın 3 aylık iken kum dökme ve kanlı idrar yapmaya başladığı, 9 aylıkken obstruktif böbrek taşı nedeniyle anüri ve böbrek yetmezliği tablosu geliştiği öğrenildi. Periton diyalizi ile renal replasman tedavisi uygulanıp çift taraflı nefrostomi açılıp, JJ kateter yerleştirilmesinin ardından 2 kez ekstrakorporal şok dalga litotripsi (ESWL) uygulanmış. On altı aylık ve 24 aylıkken tekrar obstruktif taş nedeniyle anüri geliştiği ve nefrostomi açılarak izlendiği anlaşıldı.

Dış merkezdeki izleminde sol nefrolitotomi ile 11 mm ve 9 mm çaplı 2 adet taş çıkarıldığı öğrenildi. İlk taş analizi kimyasal yöntemle yapılmış ve kalsiyum oksalat taşı olarak sonuçlanmıştı. Olgunun aralarında 3. derece akrabalık olan anne ve babasında, ayrıca hala ve halasının çocuklarında da taş düşürme öyküsü bulunuyordu. Büyüme gelişmesi normal olan hastanın ateş yüksekliği dışında vital bulguları normaldi. Solda nefrostomi kateterinin olması dışında sistemik bakısı olağan sınırlardaydı. Serum sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, magnezyum, protein, glikoz düzeyleri ve kan gazı normaldi. Ürik asit düzeyi çok düşüktü (0,3 mg/dl, normali 2-5,5 mg/dl). Rutin idrar tetkikinde hematüri ve piyürisi vardı. Metabolik incelemelerinde 24 saatlik idrarda bakılan kreatinin düzeyi, üriner sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum atılımı yanı sıra oksalat ve sitrat düzeyi normal, sistin nitroprusid testi negatif tespit edilirken, üriner ürik asit atılımı belirlenemeyecek kadar düşük bulundu (0 mg/dl). Ultrasonografisinde sağ böbrekte 17 mm ve 9 mm çapında 2 adet, sol böbrekte 11 mm ve 8 mm çapında 2 adet opak olmayan taş saptandı.

Klinik izleminde sol nefrostomi kateteri çekildi. Ksantinüri olabileceği düşünülerek 24 aylıkken uygulanan sol nefrolitotomi sonucu çıkartılan 2 adet taşın Ankara Maden Tetkik Arama Enstitüsü'nde, X-ray-difraksiyon metodu analizi sonucu ksantin taşı olarak sonuçlandı. Ardından kantitatif kan aminoasit kromatografisinde hipoksantin 30 mmol/mL (normali <5 mmol/mL), ksantin 18 mmol/mL (normali <1mmol/mL) bulundu. İdrar aminoasit kromatografisinde, hipourikozüri yanısıra yüksek düzeyde ksantin ve hipoksantin atılımı (ürük asit 0 mmol/mol kreatinin, hipoksantin 27 mmol/mol kreatinin, ksantin 249 mmol/mol kreatinin) saptanarak olguya klasik ksantinüri tanısı konuldu.

Olgu 2

Yakınması olmayan 3 yaşında kız hasta kanlı idrar yapma, ateş yüksekliği, kusmayla başvurduğu dış merkezde yapılan abdominal ultrasonografik görüntülemesinde sol

renal pelviste 14 mm taş görülmesi üzerine gönderildi. İlk olgumuz ikinci olgumuzun akrabasıydı (ilk olgunun babasının amcasının oğlunun kızıydı). Ayrıca teyzesinde de taş düşürme öyküsü vardı. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olmuştu. Büyüme gelişmesi normal, vital bulguları olağan sınırlardaydı. Sistemik bakısı normaldi. Serum sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, magnezyum, protein, glikoz düzeyleri ve kan gazı normaldi. Ürik asit düzeyi oldukça düşük (0,3 mg/dl, normali 2-5,5 mg/dl) saptandı. Rutin idrar tetkikinde hematüri ve piyürisi vardı. Yirmi dört saatlik idrarda bakılan kreatinin düzeyi, üriner sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum atılımı yanı sıra oksalat ve sitrat düzeyi normal, sistin nitroprusid testi negatif tespit edilirken, üriner ürik asit atılımı çok düşük düzeydeydi (0 mg/dl). Miksiyon sistoüretrografi (MSUG) tetkikinde sol böbrekte grade 3 vesikoureteral reflü ve sol renal pelviste taş ile uyumlu dolmuş defekti vardı. DMSA böbrek sintigrafik görüntülemesinde sol renal pelviste dilatasyon ile uyumlu bulgunun olması dışında özellik yoktu. Klinik izleminde öykü ve laboratuvar bulgularıyla klasik ksantinüri tanısı konulan olgunun taşı ESWL ile kırıldı. Olgunun ilk 3 yıl izleminde taş oluşumu izlenmedi. İzleminin 3. yılında 6 yaşında kanlı idrar yapma yakınması ile başvurusunda sol böbrek toplatıcı sistemi hafif derecede ektazik, sol böbrek pelvisinde 7 mm ve alt polünde 7 mm ve daha küçük boyutta birkaç adet daha taş izlendi. Sol ureter distalde mesane yakınında dilate 9 mm genişlikte ve sol ureter alt uçta taşı tespit edildi. Litotripsi yapıp JJ kateter takıldı ve ESWL yapıldı.

Olgu 3

Başvurusu sırasında yakınması olmayan 6 yaşındaki erkek hastaya, kanlı idrar yapma, karın ağrısı ile başvurduğu dış merkezde 1 yıl önce sol ureter alt uç taşı tespit edilerek ESWL tedavisi uygulandığı öğrenildi. Başvurusunda yapılan renal ultrasonografisinde taş izlenmedi. Hastanın çıkarılan taşı analiz için gönderildi. Serum iyonları ürik asit dışında normaldi, ürik asit düzeyi düşük bulundu (<0,5 mg/dl, normali 2-5,5 mg/dl). Üriner oksalat atılımı ve sitrat düzeyleri normal sınırlardaydı. Üriner sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum atımları normaldi. İdrar sistin analizi ve nitroprusid testi negatif bulundu. İdrar aminoasit kromatografisinde sadece lizin atılımı yüksekti. Maden Tetkik Arama Genel Müdürlüğü'ne gönderilerek analizi yapılan taşın hipoksantin (C5H4ON4) taşı olduğu raporlandı. İki yıllık klinik izleminde uygulanan hidrasyon tedavisi altında yeni taş oluşumu izlenmedi. Olgumuzun ksantin ve hipoksantin kan düzeyi çalıştırılmadı ancak hipourisemi, hipourikozüri ve opak olmayan böbrek taşı varlığında; taş analizinde ksantin, hipoksantin içeriğinin gösterilmesi ile klasik ksantinüri tanısını konularak, pürinden kısıtlı diyet ve bol sıvı alımını kapsayan tedavi başlandı.

Olgu 4

On sekiz aylık erkek hasta 3. olgunun erkek kardeşiydi. On aylık iken ateş yüksekliği nedeniyle başvurusunda akut pyelonefrit nedeniyle yatırıldı. Yatışı sırasında sağ böbrek üst polde 5 mm taşı olduğu anlaşıldı. Olgunun taş etiyojisine yönelik yapılan incelemelerinde serum ürik asit düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olması dışında anormallik yoktu. Klinik izleminde sol renal pelviste 14 mm, sağ renal pelviste 10 mm ve 5 mm taş geliştiren olgunun taşları ESWL ile kırıldı. Bu olgumuzun taş analizi de hipoksantin taşı olarak sonuçlandı.

Tartışma

Ksantinüri çocukluk çağında nadir görülür. Radyo opak olmayan taş oluşumuna yol açan nadir metabolik bozukluklardan birisidir. Ksantinürisi olan çocukların çok az bir kısmında çocukluk çağında böbrek taşı ve nefrokalsinoz gelişir. Çocukluk çağında çoğunlukla asemptomatiktir ve etkilenen olgularda hafif klinik gidiş gösterir. Bazı olgular hayatları boyunca asemptomatik kalabilirler. Radyopak olmayan üriner taş oluşumu olguların üçte birinde görülür. Nadiren artropati, myopati, duodenal ülser oluşumuna yol açar. Bizim bir olgumuz 18 aylık iken oldukça küçük yaşta klasik ksantinüri tanısını nefrolitiazis geliştirmesi sonrasında aldı. Tüm olgularımızda taş nedeniyle yapılan rutin laboratuvar tarama testlerinde hipouriseminin görülmesiyle ksantinüri olabilecekleri akla geldi (1-4).

Klasik ksantinüri kromozom 2p23'de olan otozomal resesif mutasyonlar sonucunda oluşur. Gerçek insidansın 1: 6000 ve 1: 69000 arasında olduğu düşünülmektedir. Olgu 2 olgu 1'in amcasının torunuydu. Olgu 3 ve 4 kardeşiler.

Klasik ksantinüri iki tiptedir. Klasik ksantinüri tip 1, ksantinüri olarak isimlendirilir ve izole ksantin dehidrogenaz enzim (XDH) eksikliği söz konusudur. Ksantinüri tip 1'in ayırıcı tanısı ksantin dehidrogenaz ve aldehit oksidaz enzimlerinin birlikte eksikliğinin olduğu ksantinüri tip 2 ile yapılır (5,6).

Ksantin dehidrogenaz enzimi pürin yıkımında son iki basamak olan hipoksantin ksantine ve ksantin de ürik asite oksidasyonunu katalize eder (7-9). Tip 2 ksantinüride molibden kofaktör sülfür az gen mutasyonu vardır ve bu durum XDH eksikliği yanında aldehit dehidrogenaz eksikliğinde de söz konusudur. Sonuçta her iki tipte de allopürinölün oksipürinole dönüşümü bozulmuştur (5,6). Tip 1 ksantinüride plazma ürik asit düzeyi çok düşüktür, ksantin ve hipoksantin düzeyi yüksektir.

Enzim kusurunun gösterilmesi nadiren yapılmaktadır çünkü barsak ve karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlerle yapılmaktadır. Olgularımızın taş analizlerinin yapılması ile ksantin hipoksantinden oluşan taşlarının gösterilmesi ile ksantinüri kabul edilip tedavilerine başlandı. Her iki tipte

de klinik ve tedavi yöntemi benzerdir. Enzim düzeylerini göstermek son derece invaziv olması ve sosyo-ekonomik koşullar nedeniyle gerçekleştirilemedi.

Her iki tipte de ksantinüri tedavisinde temel ve en etkili izlenecek olan yol sıvı alımının artırılması ve bunun yanında pürinden fakir beslenmenin sağlanmasıdır (3). Alkali idrarda ksantin çözünürlüğü artar ve idrar alkalizasyonu ile bir miktar taş oluşumu azaltılabilir. Hipoksantin tüm pH değerlerinde ksantine göre idrarda daha iyi çözünür. Bu nedenle yüksek dozlarda allopürinölün ksantin/hipoksantin oranını tersine çevirmek için ksantin oksidaz enzim aktivitesi az miktarda olan hastalarda kullanılabileceği söylenmektedir (3). Olgularımızın tedavilerinde etkin hidrasyon yapılmasının ne kadar önemli olduğu bilinci aileler eğitilerek verildi ve pürinden fakir beslenmeleri düzenlendi.

Ksantinüri tanısının geç konulması tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek hasarı ile sonuçlanabilir. Olgu 1, olgu 2 ve olgu 4'te tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olmuştur. Olgu 1 çok geç tanı almıştı, hatta izleminde periton diyalizi ihtiyacı gösteren anürik akut böbrek yetmezliği yaşamıştı. İzleminde üreter obstrüksiyonuna yol açan üriner sistem taşı nedeniyle nefrostomi gerektiren ağır klinikte izlendi. Yine olgu 2 ve olgu 3 obstrüktif üreter taşı geliştirmişti. Sıklıkla bu taşlar radyopak olmamaları nedeniyle ürik asit taşları ile karıştırılırlar. Taşın doğru yöntemle analizi ile ksantinüri olgularına tanısı konulabilir. Cerrahi olarak taşın uzaklaştırılması litotripsinin başarısız olduğu durumlarda yapılır (7). Bizim dört olgumuzda da litotripsi ile taş kırılması işleminde başarılı olundu. Sadece ilk olgumuzda taşın uzaklaştırılması için cerrahi yöntemlere başvuruldu.

Sonuç

Ksantinüri nadir görülür ve ksantin taşı oluşumuna yol açabilir. Kronik böbrek hasarı oluşturmadan tanı koymak ve önlem almak önemlidir. Bu nedenle biz klasik ksantinüri nedeniyle izlediğimiz dört olgumuzu sunmak istedik.

Nonopak taş, hipourisemi ve hipourikozüri varlığında ksantinüri akla gelmeli, üriner sistem ultrasonografisi ile taş aranmalıdır. Taş elde edildiğinde taş analizi ile nadir görülen ksantinüri tanısı hızlıca konulabilir. Ksantinürinin erken tanınmasıyla olası böbrek hasarı önenebilir (2,3).

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Simmons A, Reiter S, Nishino T. Hereditary Xan- thinuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrick- son DS (eds). The metabolic and molecular bases of inherited diseases . New York: Mc- Graw- Hill, Inc; 1995. p. 1871-97.

2. Arikyants N, Sarkissian A, Hesse A, Eggermann T, Leumann E, Steinman B. Xanthinuria type I: A rare case of urolithiasis. *Pediatric Nephrol* 2007;22:310-4.
3. Carpenter TO, Lebowitz RL, Nelson D, Bauer S. Hereditary xanthinuria presenting in infancy nephrolithiasis. *J Pediatr* 1986;109:309-19.
4. Kojima T, Nishina T, Kitamura M, Hosoya T, Nishioka K. Biochemical studies on the purine metabolism of four cases with hereditary xanthinuria. *Clin Chim Acta* 1984;137:189-98.
5. Bory C, Chantin C, Boulieu R. Comparison of capillary electrophoretic and liquid chromatographic determination of hypoxanthine and xanthine for the diagnosis of xanthinuria. *Prenat Diag* 1999;19:386-8.
6. Reiter S, Simmonds HA, Zollner N, Braun SL, Knedel M. Demonstration of combined deficiency of xanthine oxidase and aldehyde oxidase in xanthinuric patients not forming oxipurinol. *Clin Chim Acta* 1990;187:221-34.
7. Nicoletta JA, Lande MB. Medical evaluation and treatment of urolithiasis. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:479-91.
8. Harkness RA, McCreanor GM, Simpson D, MacFadyen IR. Pregnancy in and incidence of xanthine oxidase deficiency. *J Inherited Metab Dis* 1986;9:407-8.
9. Minoshima S, Wang Y, Ichida K, Nishino T, Shimizu N. Mapping of the gene for human xanthine dehydrogenase (oxidase) (XDH) to the band p 23 of chromosome 2. *Cytogenet Cell Genet* 1995;68:52-3.