

Yenidoğan Döneminde Hiperkalsemi ve Nefrokalsinozis ile Gelen Bir Distal Renal Tubuler Asidoz Olgusu

Distal Renal Tubular Acidosis Associated with Hypercalcemia and Nephrocalcinosis in An Infant

Tuba Tuncel

Önder Yavaşcan

Halil Aydınhoğlu

Nejat Aksu

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri

ÖZET

Distal renal tübüler asidoz (dRTA) hidrojen iyonunun distal nefrondan yetersiz salınımı sonucunda oluşan, sıklıkla hipokaleminin eşlik ettiği, hiperkloremik metabolik asidoz tablosudur. Hiperkalsemi ve nefrokalsinozis ise erken bebeklikte genellikle beklenmeyen bir bulgudur.

Bu yazıda, beslenememe ve hareketlerinde azalma yakınması ile gelen ve hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipopotasemi, hiperkloremi ve ağır metabolik asidoza rağmen alkali idrar bulguları ile nefrokalsinozis saptanan 19 günlük dRTA'lu bir erkek olgu sunulmuştur.

Bu hasta, hiperkalsemili yenidoğanın ayırıcı tanısında dRTA'u hatırlatmak ve erken tanının önemini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Distal renal tubuler asidoz, hiperkalsemi, nefrokalsinozis

SUMMARY

Distal renal tubular acidosis (dRTA) results from ineffective addition of hydrogen ions into the lumen of the distal nephron. The syndrome is manifested by hyperchloremic metabolic acidosis often associated with hypokalemia. Also, hypercalcemia and nephrocalcinosis are usually unexpected in infancy.

We describe a 19- day- old full-term boy presented with poor feeding and inactivation. Laboratory investigation revealed hypercalcemia (12.9 mg/dl) and nephrocalcinosis secondary to distal renal tubular acidosis.

In conclusion, dRTA should be included in the differential diagnosis of hypercalcemia that may accelerate the development of nephrocalcinosis in the neonate.

Key Words: Distal renal tubular acidosis, hypercalcemia, nephrocalcinosis

Başvuru tarihi: 18.01.2005

İzmir Tepecik Hast Derg 2005;15(1):57-61

Distal renal tübüler asidoz (dRTA), böbreğin distal tübüllerinde ve kollektör kanallarında proton pompasının parsiyel yokluğu veya defekti (sekretuar defekt), hidrojen iyonunun geri difüzyonu (permeabilite defekti) veya hidrojen iyonu sekresyonu için elektriksel basınç farkının bozulması (voltaj defekti) sonucu gelişen ve sürekli bikarbonat kaybının neden olduğu bir metabolik asidoz tablosudur. Hipopotasemik hiperkloremik metabolik asidoz, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve nefrolitiyazise neden olmakta ve bu hastalarda nefrokalsinozisin ilerlemesi ile son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişebilmektedir (1,2). Hiperkalseminin bu tabloya nadiren eşlik ettiği, nefrokalsinozisin ise genelde daha ileri yaşlarda kliniğe eklendiği bildirilmektedir (1,3-6). Hiperkalseminin yenidoğan döneminde görülmesi nefrokalsinozis gelişimini hızlandırmaktadır (3).

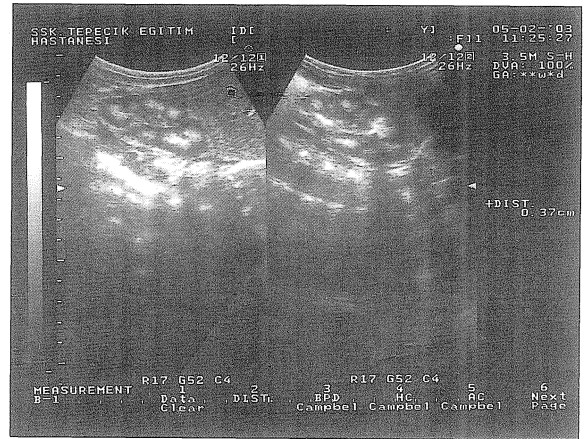
Bu yazıda nadir görülmesi nedeniyle, yenidoğan döneminde hem hiperkalsemi hem de nefrokalsinozis saptanan dRTA'lu bir hasta sunulmuştur.

OLGU

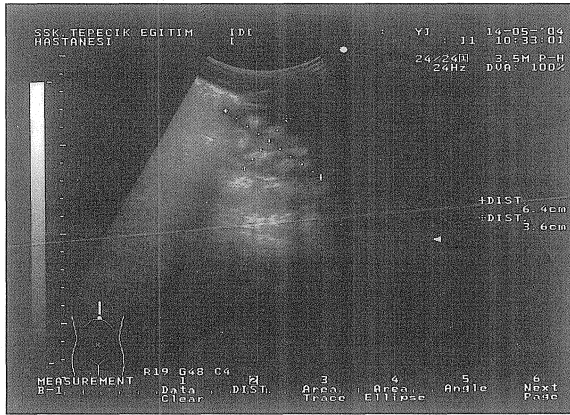
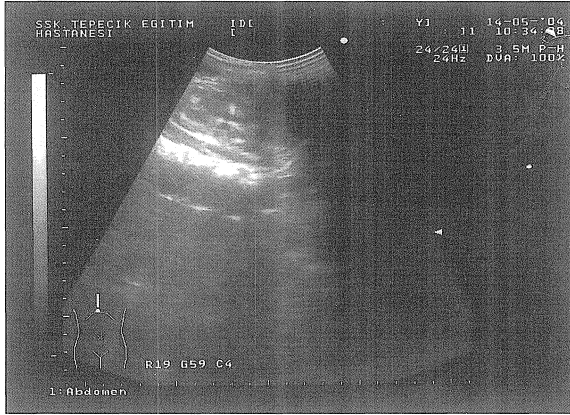
F.K. (Prot. No: 69179). Miyadında normal spontan yolla 3600 gram doğan 19 günlük erkek olgu iki gündür emmede ve hareketlerinde azalma yakınması ile getirildi. Anne ve baba arasında akrabalık olmadığı, annenin gebeliğinde herhangi bir ilaç almadığı, babadaki nefrolitiyazise dışında ailede herhangi bir hastalık bulunmadığı ve bebeğin doğduğundan beri sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi.

Fizik bakıda; Genel durum iyi, aktivitesi azalmış ve hafif dehidrate, ağırlık: 3350 gr (10 p), boy: 55 cm (50-75p), baş çevresi: 33 cm (3p), KTA: 132/dk, SS: 30/dk, vücut ısısı: 36.3°C, KB: 80/48 mmHg saptandı. Diğer sistem bakıları ise olağan olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde; Hb: 13 gr/dl, BKH: 10200/mm³, KKH: 3830000/mm³, Trombosit: 648000/mm³, Eritrosit sedimentasyon hızı: 30 mm/saat bulundu. Periferik kan yaymasında %76 PMN lökosit ve %24 lenfosit görüldü. Trombositler kümeli idi. Rutin idrar tetkikinde; görünüm:

bulanık, renk: koyu sarı, pH: 6.5, nitrit: (-), dansite: 1010, protein: 150 mg/dl, glikoz: (-), keton: (-) olarak değerlendirildi. İdrar mikroskopisinde her sahada 10-15 lökosit saptandı. Kan biyokimyasında Üre: 38 mg/dl, Kreatinin: 0.4 mg/dl, Na :131 mEq/L, Cl: 131 mEq/L, K: 2.4 mEq/L, Ca: 12.9 mg/dl, fosfor: 2.1 mg/dl, ALP: 318 U/L saptandı. Diğer parametreleri ise normal olarak değerlendirildi. Günlük idrar çıkışı normal sınırlarda seyreden olguda aminoasidüri, glikozüri, ketonüri, proteinüri ve hiperoksalüri saptanmadı. İlk değerlendirmede idrar yolu enfeksiyonu ve olası yenidoğan sepsisi olarak düşünülen hastaya kültürleri alınarak sıvı tedavisi (200 cc/kg/gün, İV) yanı sıra Ampisilin (100 mg/kg/gün, İV) ve Amikasin (10 mg/kg/gün, İV) tedavisi başlandı. Tekrarlayan ölçümlerinde serum Ca değeri (12.9-13.5 mg/dl) yüksek, idrar pH'ı ise alkali (6.5-6.8) olarak devam etti. Hiperkalsemi ayırıcı tanısı açısından bakılan kan parathormon (PTH) düzeyi 0.1 pg/mL (N: 10-66 pg/mL) saptandı. İdrarda Ca atılımı ise 13 mg/kg/gün olarak tespit edildi. Kan gazı değerleri (pH: 6.9, pCO₂: 19.3, pO₂: 100, HCO₃: 4, BE: -27.1) dekompanze metabolik asidoz olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografisinde bilateral meduller nefrokalsinozis saptandı (Resim 1). Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipopotasemi, hiperkloremi ve metabolik asidozu yanında, idrar pH'ı ağır asidoza rağmen 6.5'in altına inmeyen, idrar anyon açığı (Na+K-Cl) +31 olan ve tubuler fos-



Resim 1. Hastamızın yenidoğan döneminde çekilen USG'de bilateral nefrokalsinozis.



Resim 2. 18 aylık iken çekilen USG'de nefrokalsinozis devam ettiği görülmekte.

for reabsorbsiyonu ise normal sınırlarda saptanan hastada dRTA düşünüldü. Olguda sıvı (150 cc/kg/gün, İV) tedavisine devam edilerek, sodyum bikarbonat (NaHCO_3) (5 mEq/kg/gün, İV) ve potasyum klorür (KCl) (2 mEq/kg/gün, İV) replasmanı başlandı. Sepsis yönünden alınan tüm kültürlerinde üreme saptanmadı. Sıvı, NaHCO_3 ve KCl replasmanı ile genel durumu düzeldi ve kan gazı değerleri normale döndü. Olgu KCl (2 mEq/kg, PO) ve NaHCO_3 (3 mEq/kg, PO) tedavisi ile izleminin 26. gününde taburcu edildi. Şu an 18 aylık olan, boyu ve kilosu 3-10 persentilde devam eden hasta altı kez kusma ve dehidratasyon nedeniyle hastaneye yatılarak izlendi. Bu dönemlerde serum üre, kreatinin ve kalsiyum değerleri normal sınırlarda olan olgunun asidozunun tekrarladığı gözlemlendi. Bu yatışlarının ikisinde taş düşürdü. Kontrol batın ultrasonografilerinde nefrokalsinozis devam ettiği ancak ilerleme olmadığı görüldü (Resim 2). Hastanın üre (18 mg/dl), kreatinin (0.5 mg/dl) ve kal-

siyum (9.2 mg/dl) değerleri ise normal sınırlarda seyretmektedir.

TARTIŞMA

Renal tubuler asidoz idrarın asidifikasyonunun bozulması sonucunda gelişen sistemik hiperkloremik metabolik asidoz durumu olarak tanımlanmaktadır (1). Distal renal tubuler asidozda, esas mekanizma distal tübül ve kollektör kanallarda hidrojen iyonu sekresyonundaki eksiklik ve buna eşlik eden amonyumun bozulmuş ekskresyonu olarak bildirilmektedir (2,3). Çocuklarda hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtılan bir hastalık olarak görülmekle birlikte erişkinlerde genellikle immun aracılı mekanizmayla gelişen edinsel bir hastalıktır (3). Son yıllarda moleküler genetik çalışmalar hastalığın genetik kökenini ortaya koymuştur. Otozomal dominant dRTA'nın 17q21-22 kromozomunda lokalize anyon değiştirici AE1 (SLC4A1) geninde mutasyon sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Distal renal tubuler asidozun nörosensoryel işitme kaybı ile birlikte olan otozomal resesif formunda apikal proton pompası B1 ünitesini kodlayan ATP6B1 geninde mutasyonlar bildirilirken, işitme kaybının görülmediği tipinde ise ATP6N1B geninde mutasyonlar tanımlanmıştır (2,7).

Distal renal tubuler asidozda büyüme geriliği, kusma, dehidratasyon atakları, poliüri, hiperkalsiüri ve hipopotasemi tanı sırasında en sık bildirilen bulgulardır (1,3). Nefrokalsinozis ve nefrolitiyazis ise daha ileri yaşlarda ortaya çıkan ve hastanın SDBY'ne gidişine neden olan, daha ziyade hastalığın sonuç bulguları olarak bildirilmektedir (1,4). Hastamızda hipopotasemi, hiperkloremik metabolik asidoz ve hiperkalsiüri olması nedeniyle dRTA düşünülmüştür. Distal renal tubuler asidozda defektin doğası gereği idrar pH'ı ağır sistemik asidoza rağmen 5.5'un altına indirilememektedir. Hastamızda da kan pH'sının 6.9 gibi çok düşük değerlerde olduğu dönemlerde bile idrar pH'sı 6'nın üzerinde seyretmiştir. Aynı zamanda idrarda amonyumun yetersiz atılımını gösteren idrar anyon açığının pozitif olması da hastamızdaki bir diğer önemli laboratuvar bulgusudur. Bilindiği gibi pozitif idrar anyon

açığı distal tübüler asidifikasyon defektinin en önemli tanısal bulgularından birisidir (1).

Distal renal tübüler asidozlu olgularda erken dönemde nefrokalsinozis ve nefrolitiazis beklenen bir bulgu değildir (4,8). Ancak tabloya hiperkalsemi de eşlik ediyorsa, nefrokalsinozis yenidoğan döneminden itibaren görülebilmektedir (9). Nitekim hastamızda görülen nefrokalsinozis hiperkalsemiye bağlı olabilir. Daha çok geç dönemde ortaya çıkabilen nefrokalsinozis gelişiminde hiperkalsiüri, alkali idrar nedeniyle kalsiyumun idrarda çözünürlüğünün azalması ve hipositratürinin etkili olduğu bildirilmektedir (1,3). Hipositratürinin, asidozun mitokondri düzeyinde sitrat oksidasyonunu uyarması sonucunda sitratın böbreklerden atılımının azalması nedeniyle oluştuğu belirtilmektedir (4,8). Tedavi edilmeyen olgularda nefrokalsinozis ilerleyerek SDBY'ne neden olabilmektedir. Ancak hastalığın yaşamın erken dönemlerinde tanınması ve asidozun düzeltilmesi ile normal büyümenin sağlanabildiği, nefrokalsinozisin ilerlemesinin durdurularak renal fonksiyonların korunabildiği de bildirilmektedir (1-6). Literatürde bildirilen nefrokalsinozis gelişmiş en küçük hasta 23 günlük tür (5). Hastamız ise 19 günlük iken başvurmuş ve nefrokalsinozis yenidoğan döneminde saptanmıştır.

Distal renal tübüler asidozlu hastalarda hiperkalsiüri mevcut olmasına rağmen kan kalsiyum düzeyi genelde normal sınırlardadır (1). Ancak yenidoğan döneminde bile hiperkalsemi saptanan hastalar bildirilmiştir (4,6). Hastamızda da yenidoğan döneminde daha klinik bulguların başlangıç döneminde hiperkalseminin gelişmiş olması önemlidir. Distal renal tübüler asidozda, kronik metabolik asidoz nedeniyle ekstrasellüler bikarbonat ve diğer tampon mekanizmaların tükenmesiyle birlikte kemiklerden kalsiyum tuzlarının salınımı artmaktadır. Bunun sonucunda kalsiyumun idrarla atılımı artmakta, bir yandan da kan kalsiyum değerinin normal sınırlarda kalması sağlanmaktadır (1). Yenidoğan döneminde nadir görülen hiperkalseminin gelişiminde ise glomerüler fonksiyonların yeterince gelişmemiş olması nedeniyle fazla kalsiyumun idrarla yeterince atılamamasının sorumlu olabile-

ceği bildirilmektedir (10). Nitekim, hastamızda yenidoğan döneminden sonra serum kalsiyum düzeylerinin normal olması bu görüşü desteklemektedir. Ancak hiperkalseminin neden bazı olgularda olaya eşlik ettiği ise bilinmemektedir. Distal renal tübüler asidozda kan PTH düzeylerinin ise normal veya düşük olabileceği ifade edilmektedir (11). Hastamızda da hiperkalsemi sırasında alınan PTH düzeyi çok düşük bulunmuştur. Bu durum hiperkalseminin kan PTH üzerine baskılayıcı etkisi yanı sıra PTH sekresyonunu arttıran en önemli mekanizmanın, yani hiperfosfateminin de olmaması ile açıklanabilmektedir.

Tedavide en önemli unsurlar bol sıvı desteği yanı sıra yeterli alkali ve potasyum desteğinin sağlanmasıdır (1,3). Distal renal tübüler asidozda ortalama 3-5 mEq/kg/gün alkali desteğinin yeterli olduğu belirtilmektedir (3). Replasmanda NaHCO₃ kullanılabilirdiği gibi tadının daha güzel olması nedeniyle Shohl (sitrik asit ve sodyum sitrat) ve Policitra K (potasyum sitrat) solüsyonları da tercih edilebilmektedir (3). Hastamızda alkalizasyonun sağlanması amacıyla günlük 8 mEq/kg NaHCO₃ ve 2 mEq/kg KCl yeterli olmuştur.

Prognozu etkileyen en önemli faktör ise tanının erken dönemde konması ve tedavinin nefrokalsinozis gelişmeden başlanmasıdır (3). Hastamızda her ne kadar tanı sırasında nefrokalsinozis saptansa da, erken tanı alması ve gerekli destek tedavinin başlanması sayesinde USG'de nefrokalsinozis bulgularında ilerleme görülmemiştir. Bu durum SDBY'ne gidiş sürecinin en azından şimdilik önlendiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, klinik bulguların bazen belirsiz olmasına rağmen dRTA'lu yenidoğan bebeklerde hiperkalsemi görülebilmektedir ve hiperkalsemili bir yenidoğanda ayırıcı tanıda dRTA da mutlaka düşünülmelidir. Bu hastalarda erken tanı ve tedavinin SDBY'ne gidişi yavaşlatacak tek yol olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Herrin J T. Renal Tubular Acidosis. In: Fogo A (eds) Pediatric Nephrology 4 th Ed. Lippincott Williams and Wilkins 1999, p:565-81.

2. Topalođlu R, Coelho Rosa F. Renal tubular acidosis. In: Cochat P(ed). European Society for Paediatric Nephrology Handbook. 2002, p:221-24.
3. Chan JCM, Scheinman JI, Roth KS. Renal tubular acidosis. *Pediatr Rev* 2001;22:277-85.
4. Maruyama K, Shinohara M, Hatakeyama S, Onigata K. Distal renal tubular acidosis associated with hypercalcemia and nephrocalcinosis in an infant. *Pediatr Nephrol* 2002;17:977-8.
5. Üçsel R, Çoban A, Kadiođlu A, Bilge I, Metin F, Yücer G, et al. Nephrocalcinosis in the newborn. *Acta Pediatr Jpn* 1995;37:174-6.
6. Rodriguez-Soriano J, Fuentes MG, Vallo A, Alvarez JL. Hypercalcemia in neonatal distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:354-5.
7. Zelikovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. *Pediatr Nephrol* 2001;16:919-35.
8. Rodriguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis from functional to molecular studies. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1121-36.
9. Pela I, Seracini D, Lavoratti G, Materassi M. Hypercalcemia and distal renal tubular acidosis: an association not only in the newborn. *Pediatr Nephrol* 2003;18:850.
10. Chabara JM, Levi-Setti RL, Bushinsky DA. Alteration in surface ion composition of cultured bone during metabolic, but not respiratory acidosis. *Am J Physiol* 1991;261:76-84.
11. Caldas A, Broyer M, Dechaus M. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992;121:233-41.

Yazışma adresi:

Dr. Tuba TUNCEL
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenişehir, İzmir
GSM: 0 505 237 14 75
e mail:t_cerci_tuncel@hotmail.com
