

Distal renal tübüler asidozun nadir bir bulgusu; ağır hiperkalsemi *Severe hypercalcemia; as an unusual presenting feature of distal renal tubular acidosis*

Selçuk Yüksel, Osman Dönmez*, Oğuzhan Durmaz*

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Distal renal tübüler asidozlu hastalarda nefrokalsinoz sık bir bulgu olmasına rağmen, bu hastalar genellikle normokalsemiktir. Çocukluk çağında hiperkalseminin bir nedeni olarak distal renal tübüler asidoz nadir bir durumdur. Bu yazımızda hiperkalsemi ve distal renal tübüler asidozlu dört aylık bir süt çocuğu tanımlandı ve literatür bilgileri eşliğinde patojenezi gözden geçirildi. Süt çocuklarında hiperkalseminin nedenine yönelik değerlendirmede distal renal tübüler asidozun da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 380-3*)

Anahtar sözcükler: Distal renal tubuler asidoz, hiperkalsemi, nefrokalsinoz, süt çocuğu

Summary

Although nephrocalcinosis is a common finding in patients with distal renal tubular acidosis, the patients are usually normocalcemic. Distal renal tubular acidosis in childhood as a cause of hypercalcemia is very rare. We presented a four month-old infant with distal renal tubular acidosis and hypercalcemia, and reviewed the literature for its pathogenesis. We suggest that distal renal tubular acidosis should also be considered in the assessment of the etiology of hypercalcemia in infancy though it is very rare. (*Türk Arch Ped 2010; 45: 380-3*)

Key words: Distal renal tubular acidosis, hypercalcemia, infancy, nephrocalcinosis

Giriş

Hiperkalsemi çocukluk çağında nadir görülen, ancak böbrek ve kalp komplikasyonlar yönünden oldukça ciddi sorunlar ortaya çıkarabilen bir durumdur. Çocukluk çağında görülen hiperkalseminin en sık nedenleri aşırı D vitamini, kalsiyum ve A vitamini alımı başta olmak üzere “iyatrojenik” kökenli sorunlardır. İdyopatik infantil hiperkalsemi, Williams sendromu, ailevi selim hipokalsiürik hiperkalsemi, hiperparatiroidizm, tiroid hastalıkları, yenidoğanda cilt altı yağ dokusu nekrozu, hipofosfatazya, doğuştan laktaz eksikliği, birincil okzalozis ve granümatöz hastalıklar diğer nedenler olarak sıralanabilir (1-4). Süt çocukların bir nedeni olarak distal renal tübüler asidoz

(dRTA) nadir görülen bir durumdur. Çok farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen hiperkalseminin başarılı tedavisi ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi doğru tanıya bağlıdır. Bu olgu sunumunda çocukluk çağındaki hiperkalseminin nadir ancak önemli bir nedeni olan dRTA'ya dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Dört aylık kız hasta piyüri ve ciddi hiperkalsemi nedeni araştırılmak üzere hastanemize kabul edildi. Öyküsünde 39 haftalık 3100 g olarak sorunsuz bir gebelik sonrası doğduğu, annenin gebeliğinin üçüncü döneminde 1000 mg/gün kalsiyum ve 1000 mg/gün vitamin C aldığı öğrenildi.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Böbrek Hastalıkları Bilim Dalı, Denizli, Türkiye E-posta: selcukyüksel.nephrology@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.09.2009

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Bebeğin anne ve babası birinci derece kuzendi. Doğduğundan beri anne sütü almakta olan bebeğin ilk iki ayında bir sorunu olmazken, sonraki dönemde önemli ölçüde ağırlık kazanımının ve hareketlerinin yavaşladığı, çoğu zaman beslenmede isteksiz olduğu belirtildi. Fizik muayenesinde tartısı ve boyu yaşına göre [3800 g (< %5), 53 cm (<%5)] geriydi, dehidratasyon yoktu ve kan basıncı (78/38 mmHg) yaşına göre normaldi. Halsiz görünümde olan hasta hafif hipotonikti. Laboratuvar incelemelerinde ciddi hiperkalsemi, hipokalemi ve hiperkloremi saptandı (Tablo 1). Arteriyel kan gazı değerlendirmesinde metabolik asidoz (pH 7,29, PCO₂ 28 mmHg, plazma bikarbonat 12,9 mmol/l, ve baz fazlası -11,1 mmol/l) varken idrar incelemesinde pH 6,5, dansite 1010 ve lökositüri (18-20/her sahada) saptandı. Serum C-terminal paratiroid hormon düşüktü (Tablo 1). Tübüler fosfor geri emilimi %92 ile normal, idrar anyon açığı (Na⁺+K⁺-Cl) +18,7 bulundu. Tiroid

işlev testleri, idrar kan aminoasit düzeyleri ve diğer biyokimyasal değerler normaldi. Böbreğin ultrasonografik incelemesinde belirgin olarak medüller nefrokalsinoz görüldü. Beyin sapı uyarılmış yanıt (BAER), transfontanel ultrasonografi, ekokardiyografi ve el bilek grafisi bulguları normaldi.

Metabolik asidoz, yüksek idrar pH'sı, hiperkloremi, hipokalemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz bulguları ile hastada distal renal tübüler asidoz düşünüldü. Potasyum sitrat 3 mEq/kg/gün ile tedaviye başlandı. Hipokalemi ve metabolik asidoz tedavinin ikinci haftası sonunda düzeldi. Tedavinin dördüncü haftasında serum total kalsiyum düzeyi 11 mg/dl'ye geriledi. Tedavinin ikinci ayında serum kalsiyumu 10,5 mg/dL ile normale döndü. Hastanın bir yıllık izlemi sonunda bir yakınması yoktu. Beslenmesi iyiydi, 7100 g (<%3) ve 69 cm (%3) vücut ölçülerine sahipti.

Tablo 1. Hastanın başlangıç laboratuvar bulguları

	Örnek		
	Kan	Spot İdrar	24 saatlik idrar
Üre (mg/dl)	19		
Kreatinin (mg/dl)	0,6		
Glükoz (mg/dl)	92		
Total protein (g/dl)	6,6		
Albümin (g/dl)	4,3		
Sodyum (mmol/l)	142		
Potasyum (mmol/l)	2,9		
Klor (mmol/l)	117		
Fosfor (mg/dL)	3,8		
Alkalin fosfataz (IU/l)	492		
İyonize kalsiyum (4,5-5,3 mg/dl)	7,48		
Total kalsiyum (8,8-10,8 mg/dl)	14,3		8 mg/kg (normal < 4mg/kg)
Magnezyum (1,6-2,6 mg/dl)	2,5		1,2 mg/1,73 m ² (normal<88 mg/1,73 m ²)
Ürik asit (1,7-5,8 mg/dL)	2,1		7 mg/kg/gün (normal<15 mg/kg/gün)
Sitrat (normal>2 mg/kg/day)			1,9 mg
Oksalat (0,06-0,17 mmol/mmol kreatinin)		0,06	
Kalsiyum/kreatinin oranı (normal<0.8 mg/mg kreatinin)		1,2	
β ₂ -mikroglobulin (normal<0.3 ng/mL)		0,012	
N-Asetil-beta-D glukozaminidaz (1,5-6,1 u/L)		1,7	
PTH-C (12-72 ng/L)	3		
Kalsitriyol (9,5-52 ng/mL)	14,7		

Laboratuvar incelemelerinde plazma pH 7,37, PCO₂ 37 mmHg, bikarbonat 20,6 mmol/l, baz fazlası -5,1, serum üre 33 mg/dl, kreatinin 0,4 mg/dl, sodyum 137 mEq/l, potasyum 4,6 mEq/L, klor 105 mEq/L, total kalsiyum 9,8 mg/dL, fosfor 3,3 mg/dL, serum alkalin fosfat 176 UI/L ve serum PTH-C 76 ng/L saptandı. Nefrokalsinoz bulgusunda ilerleme yoktu.

Tartışma

Böbreğin toplayıcı kanallarında var olan α -interkale (α -intercalated) hücrelerinin tübüler lümen içine yaptığı asit salgısındaki yetersizlik sonucu ortaya çıkan dRTA, süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği ve metabolik asidoz yapan nadir hastalıklardan biridir. Biyokimyasal tanı ölçütleri hiperkloremik metabolik asidoz, asidoza rağmen idrar pH'sının 5,5'in altına düşmemesi ve yoğun bikarbonatürinin olmaması olarak değerlendirilebilir. Sık görülen diğer bulgular ise hipokalemi, hiperkalsiüri ve hipositratürüdür. Gelişme geriliği, poliüri, nefrokalsinoz ve/veya ürolityaz çocuk dRTA'lı hastalarda önemli klinik bulgulardır. Bu hastalarda nefrokalsinoz varlığı ve ilerlemesi kronik böbrek yetersizliğine neden olması nedeniyle ciddi bir sorundur (5-8).

Hastamız acil servise ilk başvurduğundaki laboratuvar incelemelerinde ciddi hiperkalseminin yanında hipokalemi ve hiperkloreminin varlığı dikkat çekiciydi. Daha ileri incelemelerinde ise metabolik asidozu, yüksek idrar pH'sı, pozitif idrar anyon açığı, hiperkalsiürisi ve nefrokalsinozu olduğu belirlendi. İdrar protein ve glükoz düzeyleri ile tübüler fosfor geri emilimi normaldi. Bu bulgular dRTA ile uyumluydu. Diğer taraftan var olan hiperkalsemiye yönelik araştırmalar derinleştirildi. Düşük serum PTH seviyesi saptanması nedeniyle, ağır hiperkalseminin birincil hiperparatiroidizme bağlı olmadığı, PTH'nin ise hiperkalsemiye ikincil baskılandığı düşünüldü. Vitamin D entoksikasyonu, medüller kistik böbrek, osteopetroz ve hipertiroidizm hiperkalsemi ve nefrokalsinoz ile birlikte metabolik asidoza neden olabilen diğer durumlardır (1-4). Hastamızın öyküsü, fizik muayene bulguları, normal düzeydeki kalsitriyol (Tablo 1) ve tiroid işlev testleri, normal kemik grafileri ve böbrek ultrasonografi bulguları dikkate alındığında bu olasılıklar dışlanmış oldu.

Çocukluk çağında hiperkalsemi, nefrokalsinoz ve metabolik asidoz kliniği ile karşımıza çıkabilen diğer bir nadir hastalık sükras-izomaltaz eksikliğidir (9). Bu hastalıkta klinik belirtiler genellikle bebeklerin süttten kesildiği, karbonhidratlı gıdalara geçildiği dönemde ortaya çıkar ve

kronik ishal en sık bulgusudur. Hastamızda sükras-izomaltaz eksikliğini düşündürebilecek öykü ve klinik bulgu saptanmadı.

Williams sendromu gelişme geriliği, tipik dismorfik yüz, pulmoner arter darlığı, supravavüler aort darlık, zeka geriliği ve infantil hiperkalsemi ile birlikte ortaya çıkan bir durumdur. Daha önceden RTA ile birlikte Williams sendromu tanımlanmış olmakla birlikte hastamızda sendromun tipik fenotipik ve kalp bulguları yoktu. (10).

Distal RTA'lı hastalarda nefrokalsinoz sık bir bulgudur. Çünkü metabolik asidoz genellikle bir taraftan kalsiyum ve fosfor atılımında artışa neden olurken, sitrat atılımında azalmaya neden olur. Sonuçta dRTA'da alkali idrar, azalmış intraluminal sitrat ve hiperkalsiüri medüller nefrokalsinoza neden olur. Ancak genelde bu hastalar normokalsemiktir. Üstelik bazı RTA'lı hastalarda kalsiyumun sindirim sisteminden emilimi bozulmuştur ve kalsiyumun böbrek atılımı artmıştır. Bu durum hipokalsemiye, hiperparatiroidizme, hipofosfatemiye ve riketse neden olabilir (5).

Literatürde sınırlı sayıda dRTA ile hiperkalsemi birlikteliği bildirilmiştir ve bu hastalarda hiperkalseminin neden olduğu konusu tam açıklığa kavuşturulamamıştır (11-13). Rodriguez-Soriano ve ark.'ları (11) dRTA'lı yenidoğanlarda metabolik asidozun kemiklerden kalsiyum çözünmesini artırdığını ve bu dönemde böbreklerden düşük glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle yetersiz kalsiyum atılımının gerçekleştiğini, böylece hiperkalseminin ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Buna ilave olarak Pela ve ark.'ları (12) dRTA'lı hastalarda tiyazid grubu diüretiklerle tedavide olduğu gibi dehidratasyonla birlikte dRTA'da proksimal tübülüslerden kalsiyum geri emiliminin arttığını ve bunun hiperkalsemiye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sonuç olarak birkaç varsayıma rağmen dRTA'da hiperkalseminin nedeni tam belli değildir. Distal RTA ile birlikte hiperkalsemi varlığı nefrokalsinozun daha hızlı gelişmesine sebep olur. Asidozun düzeltilmesi hiperkalseminin de düzelmesine yol açarken, nefrokalsinoz bulgusu kalıcıdır. Hiperkalsemi küçük çocuklarda nadir görülen bir durum olmakla birlikte dRTA'nın bir bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda nedene yönelik araştırmada dRTA olasılığı göz önünde bulundurularak kan gazı incelemesi yapılması unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 542- 7.
2. Doyle DA, DiGeorge AM. Disorders of the parathyroid. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2007: 2340-8.

3. Root AW. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds). Rudolph's Pediatrics. 21st ed. Newyork: McGraw-Hill, 2002: 2141-62.
4. Heath DA, Shaw NJ. Disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook CDG, Hindmarsh PC (eds). Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford: Blackwell Science, 2001: 390-410.
5. Herrin JT. Renal tubular acidosis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds). Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 757-76.
6. Roth KS, Chan JC. Renal tubular acidosis: a new look at an old problem. Clin Pediatr (Phila) 2001; 40: 1053-43.
7. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. J Pediatr 1992; 12: 233-41.
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. Belmont JW, Reid B, Taylor W, et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. BMC Pediatr 2002; 25: 2-4.
10. De Ferrari ME, Colussi G, Brunati C, et al. Type IV renal tubular acidosis and uric acid nephrolithiasis in William's syndrome-an unusual mode of renal involvement. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1484- 6.
11. Rodríguez-Soriano J, García-Fuentes M, Vallo A, et al. Hypercalcemia in neonatal distal renal tubular acidosis. Pediatr Nephrol 2000; 14: 354-5.
12. Pela I, Seracini D, Lavoratti G, et al. Hypercalcemia and distal renal tubular acidosis: an association not only in the newborn. Pediatr Nephrol 2003; 18: 850.
13. Maruyama K, Shinohara M, Hatakeyama S, et al. Distal renal tubular acidosis associated with hypercalcemia and nephrocalcinosis in an infant. Pediatr Nephrol 2002; 17: 977-8.