

Bir yaşındaki bir çocukta böbrekte taş nedeni olarak sistinüri

Arzu Özgür¹, Fatoş Tanzer², Levent Cankorkmaz³, Gökhan Köylüoğlu⁴

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Araştırma Görevlisi, ²Pediyatri Profesörü, ³Pediyatrik Cerrahi Uzmanı, ⁴Pediyatrik Cerrahi Doçenti

SUMMARY: Özgür A, Tanzer F, Cankorkmaz L, Köylüoğlu G. (Departments of Pediatrics and Pediatric Surgery, Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Sivas, Turkey). Cystinuria: cause of renal stones in a one-year-old girl. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 158-163.

Cytinuria is an inherited disorder of cystine and dibasic amino acids involving renal and intestinal transport mechanisms. The only clinical manifestation of this disease is the development of urinary tract cystine stones. Cystine stones frequently occur in the second or third decade of life, with an occasional occurrence in infancy and in old age. In this article, a one-year old girl with cystinuria and urolithiasis is presented. This infant was hospitalized because of body trauma. Ultrasound examination revealed an unexpected finding of kidney multiple stones in the right kidney. A positive cyanide – nitroprusside test suggested cystinuria as a cause of nephrolithiasis. We studied M467T and M467K mutations (exon 8) in rBAT gene and 231T/A polymorphism (exon 1). Our patient was heterozygous for the M467T mutations. We emphasize the significance of treatment in recurrent stones.

Key words: cystinuria, urolithiasis.

ÖZET: Sistinüri, sistin ve dibazik amino asitlerin böbrekler ve gastrointestinal sistemden taşınmasındaki defekt sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir bozukluktur. Bu hastalığın başlıca klinik bulgusu üriner sistemde sistin taşlarının oluşmasıdır. Sistin taşları sıklıkla hayatın ikinci veya üçüncü on yıllarında oluşur. Küçük çocuklarda ve yaşlılıkta seyrek görülür. Bu makalede sistinürisi ve böbrek taşı olan bir yaşındaki kız çocuğu sunuldu. Vücut travması nedeniyle hastaneye yatırılan çocukta ultrasonografik incelemede sağ böbrekte çok sayıda taş saptandı. Pozitif nitroprusit testi ve diğer testlerle sistinüri tanısı kondu. Mutasyon analizinde rBAT geninin sekizinci ekzonunda M467T ve M467K mutasyonu ile ekzon 1 deki 231T/A polimorfizmi incelendi. Hastamız M467T mutasyonu için heterozigot olarak saptandı (+/-). Tekrarlayan taşlarda önerilen tedaviler vurgulandı.

Anahtar kelimeler: sistinüri, üriner taş.

Sistinüri, sistin, lizin, arjinin ve ornitinin ince barsak ve böbrek tubulus epitel hücrelerinden taşınmasındaki defekt sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik hastalıktır¹⁻⁵. Hastalarda sistinin idrardaki çözünürlüğünün azlığı nedeniyle tekrarlayan üriner sistem taşları ve buna bağlı olarak obstrüksiyon, enfeksiyon ve böbrek yetmezliği gelişmektedir.

Bütün Dünya’da yaklaşık prevalansı 1:7000’dir⁶. Türkiye’de yüksek riskli 6050 bebeğin metabolik hastalık açısından tarandığı bir çalışmada sistinüri prevalansı 1:1000 olarak

belirlenmiştir⁷. Diğer iki farklı çalışmada prevalans 1:2155 ve 1:2065 olarak bulunmuştur^{8,9}. Sivas’ta ilk ve orta öğretim okullarında yapılan bir çalışmada (Tanzer ve arkadaşları, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu Projesi) bu oran 1:772 olarak saptanmıştır. Bu oranlar bir çok ülkede saptananlardan daha yüksektir⁶. Sistinüride taş oluşumu ve buna bağlı komplikasyonlara sıklıkla 20-30’lu yaşlarda rastlanmaktadır¹⁰. Bu nedenle bir yaş gibi çok küçük yaşta sistinüri ile beraber böbrek taşı saptadığımız bir vakayı sunmayı uygun gördük.

Vaka Takdimi

Bir yaşındaki kız çocuğu Ekim 2003'te merdivenden yuvarlanma şikayeti ile getirildi. Hastanın acil servise getirilmeden iki saat önce 7-8 basamaklı merdivenden yuvarlandığı, kusmasının, konvülsiyonunun olmadığı, ancak ailenin kontrol amaçlı getirdiği öğrenildi. Özgeçmişinden; prenatal, natal, postnatal'de özellik olmadığı, sekiz ay anne sütü aldığı sekizinci aydan sonra kusmaları ve ateşinin olduğu sık tekrarlayan bu şikayetleri ile doktora başvurduğu, üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisi aldığı, hiç idrar incelemesi yapılmadığı, aşılarının tam olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde annede ve annenin babasında böbrek taşı olduğu öğrenildi.

Gözlem amaçlı yatırılan hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 7100 gr (üçüncü persentil), boy 74 cm (50-75. persentil), baş çevresi 50 cm (90. persentil) olup diğer sistem bulguları doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 12.5 gr/dl, hematokrit %37.4, lökosit sayısı 9.110/mm³, MCV 68.9 fL, trombosit sayısı 382.000/mm³, BUN 16 mg/dl, serum kreatinin 0.7 mg/dl, alkalen fosfataz 178 U/L, AST 24U/L, ALT 44U/L, klor 96 mEq/L, sodyum 135 mEq/L, potasyum 4.4 mEq/L, kalsiyum 9.5 mg/dl idi. Travma nedeni ile çekilen dört yönlü kafa grafisi normaldi. Karın ultrasonografisinde sağ

böbrekte pelvik yerleşimli ortalama 5 mm çapında birbirlerine komşu çok sayıda taş saptandı. Sağ böbrek üst polde minimal kaliektazi olup, sol böbrekte pelvikalisiyel sistemler normal olarak değerlendirildi (Şekil 1). IVP'de "staghorn" tipi taş tanımlandı. Postkontrast incelemede sağ böbrek minimal büyümüşü. Kontrast itrahi eş zaman ve yoğunlukta idi. Sağ böbrek kalisiyel fornikslerinde küntleşme ve yer yer ektazi ile birlikte renal pelvis ve kalikslerde taşlara ait dolun defektleri izlendi (Şekil 2).

Erken yaşta taş oluşumu nedeni ile sistinüri olabileceği düşünülerek sodyum nitroprussit testi yapıldı; 4+ bulundu. Sülfür içeren ve bu testle pozitif reaksiyon veren amino asitleri ayırmak için yapılan sistin-homosistin kromatografisinde geniş sistin lekesi izlendi. İdrarda sistin 923.08 µg/ml olarak bulundu. Annenin ve babanın sodyum nitroprussit testi negatifti. Hastaya bu bulgularla tip I sistinüri tanısı kondu. Hastamızda rBAT geninin sekizinci ekzonunda Akdeniz bölgesindeki en sık mutasyonlar olan M467T, M467K mutasyonları ile ekzon 1'deki 231T/A polimorfizmi araştırıldı. M467T mutasyonu için heterozigot olarak saptandı. M467K mutasyonu ve 231T/A polimorfizmine rastlanmadı (Şekil 3).

İdrar kültüründe 10⁵ E. coli üremesi olan hastaya uygun antibiyotik tedavisi başlandı.



Şekil 1a



Şekil 1b

Şekil 1. Karın ultrasonografisinde sağ böbrekte pelvik yerleşimli taşlar görülmektedir.

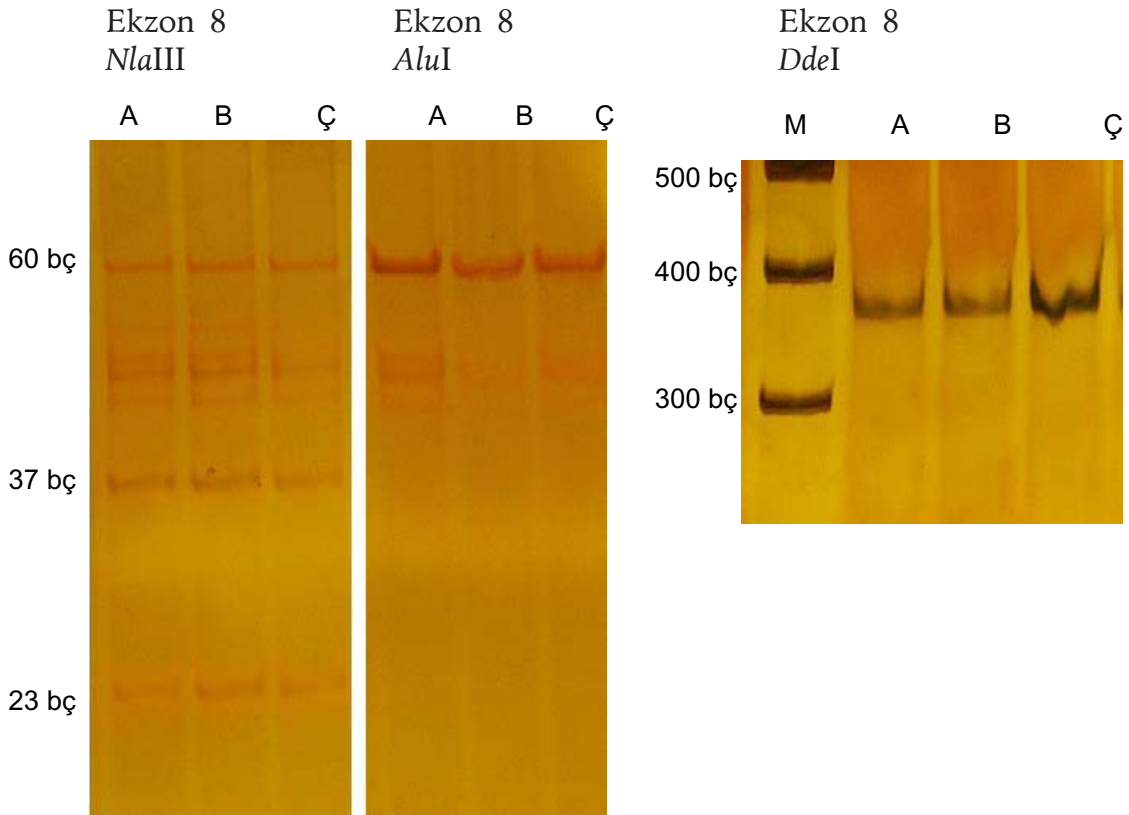


Şekil 2a



Şekil 2b

Şekil 2. IVP'de sağ böbrekte renal pelvik ve kaliklerde taşlara ait dolun defektleri görülmektedir.



Şekil 3. rBAT geni ekzon 8'de vaka ve anne-babadan görülen M467T mutasyonu (*Nla*III ile restriksiyon sindirimi) görülmektedir. Ailede ve çocukta ekzon 8'de M467K mutasyonu (*Alu*I restriksiyon sindirimi) ve ekzon 1'de 231T/A polimorfizmine (*Dde*I restriksiyon sindirimi) rastlanmamıştır. M moleküler marker, A anne, B baba, Ç çocuk.

İhtiyacı olan metionin ve sistini kapsayan diyet verildi. Ayrıca idrar yollarında asit ortamda hemen kristalleşme özelliği gösteren sistinin süratle idrarla atılmasının kolaylaştırmak için hidrasyon ve idrarın alkalinizasyonu önerildi. Bunun için idrar pH'sını 7.5 dolayında tutmak amacı ile 80 mEq/gün potasyum sitrat başlandı. Cerrahi olarak taş çıkartıldı ve hasta konservatif tedavilere cevap yönünden izlenmesi ve gerekirse şeletör ajanların kullanılması için izleme alındı.

Tartışma

İlk kez Wollaston tarafından 1810 yılında, bir hastanın mesanesinde bulunan taşın sistin yapısında olduğu gösterilmiştir¹¹. Sistinürinin kalıtsal metabolik bir hastalık olarak tanımlanması ise 1908 yılında Garrod tarafından yapılmış ve bu metabolik hastalıkta idrarla fazlaca atılan sistinin bir enzimin yokluğundan dolayı olduğu ileri sürülmüştür¹¹. Daha sonra yapılan çalışmalar hastalığın sistin ve dibazik amino asitlerin (lizin, arjinin, ornitin) bağırsak ve böbrek epitel hücrelerinden taşınmasındaki bir defektle karakterize olduğunu göstermiştir¹²⁻¹⁶.

Bugün hastalığın patogenezinin anlaşılmasını bir taşıma molekülü olan rBAT'ın ve rBAT proteinin kodlayan genin kromozomunun 2p'ye lokalizasyonunun bulunmasıyla tetiklenen yeni moleküler gelişmeler sağlamıştır¹⁷. 1994'te rBAT proteinini kodlayan SLC₃A₁ genindeki mutasyonun tip I sistinüriden sorumlu olduğu gösterilmiştir¹⁸. Linkage analizi ile genetik heterojenitenin varlığı gösterilmiş olup tip III sistinürinin lokusu 19q 13.1'de haritalanmıştır. Sistinüri tip II'inde bu lokustaki bir defekte bağlı olduğu ileri sürülmüştür¹⁹⁻²¹.

İtalya, İspanya, Ortadoğu, Doğu Avrupa (esas olarak Yahudi kökenlilerde) ve Japonya'da rBAT gen lokusunda 38 tip I sistinüri mutasyonu tanımlanmıştır¹². Bu mutasyonlar yanlış anlamlı, delesyon, insersiyon, anlamsız, "splice site" ve çerçeve kaymasıdır¹³. Sistinüride gözlenen en yaygın mutasyon 467. pozisyondeki M467T mutasyonu olup hastalarda %26 sıklıkla görülür¹⁴. En sık mutasyon olan M467T İtalya'da (%8.7) ve İspanya'da %40, Türkiye'de yapılan çalışmada ise %8.3 olarak bulunmuştur^{4,22,23}. Bu İtalya'daki sonuçlara benzerlik göstermektedir. Bizim hastamızda yapılan mutasyon çalışmasında M467T mutasyonu +/- olarak bulundu. M467K mutasyonu bulunmadı. 231T/A polimorfizmi

bulunmadı. M467T mutasyonunun tüm Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi hastamızda da tespit edilmesi, daha az rastlanılan M467K mutasyonunun bulunmaması, daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Sistin ve dibazik amino asitlerin heterozigot bireylerdeki atılımı ve homozigot bireylerdeki geri emilimi göz önünde bulundurularak sistinüri tip I, tip II ve tip III olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Tip I heterozigotlarda normal, tip II heterozigotlarda yüksek, tip III heterozigotlarda ise idrarla orta derecede sistin ve dibazik amino asitlerin atılımı gözlenir. Oral yolla sistin verilince, tip I ve tip II homozigotlarda plazma sistin düzeyi yükselmez, oysa tip III homozigotlarda yükselir. Tip III'lerde sistin plazma düzeyinin yükselmesi, bağırsaklarda geri emilimin tamamen bozulmadığını gösterir²⁴⁻²⁵.

Hastamızın iki yönlü kağıt kromatografisi incelemesinde sistin ve dibazik amino asitlerde geniş derecede artma izlenmesi, annenin ve babanın iki yönlü kağıt kromatografilerinin normal olması nedeniyle tip I sistinüri olarak kabul edildi.

Tip I heterozigot vakalarda sistinin normal üriner atılımı vardır ve asemptomatik kalırlar. Tip II ve tip III heterozigotlar, üriner sistin atılımının önemli ölçüde artması nedeniyle homozigotlarla ayırt edilemeyen semptomlar gösterebilir. Homozigotların çoğu semptomatikdir. Ancak anormal üriner sistin atılımı her zaman klinik taş hastalığıyla beraber değildir. "Acalculus" sistinüri terimi anormal üriner sistini olan ve hiçbir ürolitiazis bulgusu olmayan bir grup hastayı tanımlar²⁶.

Ürik asit ve sistin taşları asidik idrarda oluşur ve bu ikisi sıklıkla karıştırılır. Bununla birlikte sistin taşı, sarı-kahverengi rengi, maple şeker (akça ağaç şekeri) kristal yüzeyi ile ürik asit taşlarından daha sert ve radyopak olması ile ayrılır^{27,28}. Sistinin radyopak görünmesi sülfür moleküllerinin yoğunluğundan dolayıdır. Radyolojik olarak sistin taşları pürüssüz görünür ve kalsiyum taşlarına göre daha az yoğundur. Sistin taşları "staghorn" (geyik boynuzu) veya multipl rekürren taşlar şeklinde ortaya çıkmaya eğilimlidir ve sıklıkla cerrahi tedavi gerektirir. Bizim hastamızda ultrasonografide birbirine komşu çok sayıda, IVP'de ise "staghorn" tipi radyopak taş tanımlandı.

Sistinüri üriner sistemde taş oluşumu ile karakterize kalıtsal hastalıklar arasında en sık

görülenidir. Taş oluşumuna yol açan diğer kalıtsal metabolik hastalıklardan başlıcaları gut, ksantinüri, oksalüri, orotik asidüri ve alkaptonüridir. Biz hastamızda sistinüri saptadığımız için diğer taş nedenleri araştırılmadı.

Sistinürinin tedavisinde amaç metionin alımını kısıtlayarak sistin oluşumunu azaltmak veya düşük sodyumlu diyet uygulayarak idrardaki sistin miktarını azaltmaktır. Ayrıca sistinin çözünürlüğünü arttırmak için hiperdiürez ve idrar pH'sını 7.5 dolayında tutmak için de alkalinizasyon önerilmektedir. Portakal suyu sitrik asit ve potasyum içerdiğinden hem diürez hem de alkali yükü artırır. İdrar pH'sını 7.5 dolayında tutabilmek için 0.2 gr/kg/gün (10-16 gr/gün) sodyum bikarbonat bölünmüş dozlarda kullanılmaktadır. Sodyum yüklemekten kaçınmak için potasyum sitrat da alkalinizasyonda kullanılır (60-80m Eq/gün)²⁹. Konservatif tedavilere yanıt alınmadığında ise sistinin daha çok çözünür bileşiklere dönüştürülmesi için şelatör ajanlar olan D-penisilamin, merkaptopropiyonilglisin (MPG) kullanılır³⁰⁻³². Sülfidril oluşturan ajan olarak kaptopril ile alınan sonuçlar çelişkili olmakla birlikte son yayınlarda önerilmektedir³³⁻³⁵.

KAYNAKLAR

1. Segal S, Their SO. Cystinuria. In: Scriver CH, Beudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (7th ed). New York: Mc Graw-Hill, 1995: 3581-3601.
2. Albers A, Wagner CA, Schmitz C, et al. Molecular biology of cystinuria. *Fortschr Med Orig* 2001; 119: 49-50.
3. Bertran J, Werner A, Chillaron J, et al. Expression cloning of a human renal cDNA that induces high affinity transport of L-cystine shared with dibasic amino acids in *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem* 1993; 268: 14842-14849.
4. Calonge MJ, Gasparini P, Chillaron J, et al. Cystinuria caused by mutations in rBAT, a gene involved in the transport of cystine. *Nat Genet* 1994; 6: 420-425.
5. Desjeux JF. The molecular and genetic base of congenital transport defects. *Gut* 2000; 46: 585-587.
6. Levy HI. Genetic screening. In: Harris H, Hirschhorn K (eds). *Advances in Human Genetics*. New York: Plenum, 1973: 1.
7. Özalp I, Coşkun T, Tokol S, et al. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13: 732-738.
8. Gültekin A, Özalp İ, Tanzer F ve ark. Türk çocuklarında sistinürinin görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1980; 234: 1-8.
9. Aydoğdu S, Kırıl B, Coşkun T ve ark. Eskişehir ilköğretim okulu çocuklarında sistinüri prevalansı 44. *Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı*, Bursa, 2000: 165.
10. Puraht RS, Stoller ML. Laterality of symptomatic cystine calculi. *Urology* 2003; 62: 421-424.
11. Samuel O, Stanton S. Cystinuria. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (3rd ed). New York: McGraw-Hall Book, 1972: 1504.
12. Coady MJ, Jalal F, Chen X, et al. Electrogenic amino acid exchange via the rBAT transporter. *FEBS Lett* 1994; 356: 174-178.
13. Hisano S, Haga H, Miyamoto K, et al. The basic amino acid transporter (rBAT)-like immunoreactivity in paraventricular and supraoptic magnocellular neurons of the rat hypothalamus. *Brain Res* 1996; 710: 299-302.
14. Pickel VM, Nirenberg MJ, Chan J, et al. Ultrastructural localization of a neutral and basic amino acid transporter in rat kidney and intestine. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993; 90: 7779-7783.
15. Palacin M, Esteves R, Bertran J, et al. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters. *Physiol Rev* 1998; 78: 969-1054.
16. Palacin M, Esteves R, Zorzano A. Cystinuria calls for heteromultimeric amino acid transporters. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 455-461.
17. Lahme S, Bichler KH, Eggermann T, et al. Genomic and functional investigations of mutations of the SLC3A1 gene in cystinuria. *Urol Int* 2002; 69: 207-211.
18. Pras E, Arber N, Aksentijevich I, et al. Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. *Nat Genet* 1994; 6: 415-419.
19. Bisceglia L, Calonge MJ, Totaro A et al. Localization by linkage analysis of the cystinuria type III gene to chromosome 19q13.1. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 611-616.
20. Wartenfeld R, Golomb E, Katz G, et al. Molecular analysis of cystinuria in Libyan Jews: exclusion of the SLC3A1 gene and mapping of a new locus on 19q. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 617-624.
21. Egoshi KI, Akakura K, Kodama T, Ito H. Identification of five novel SLC3A1 (rBAT) gene mutations in Japanese cystinuria. *Kidney Int* 2000; 57: 25-32.
22. Sanctis L, Bruno M, Bonetti G, et al. Phenotype characterization and prevalence of rBAT M467T mutation in Italian cystinuric patients. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 243-245.
23. Dayangaç D, Kalkanoğlu HS, Aydoğdu SD, et al. Molecular genetic analyses of cystinuria type in 24 Turkish patients. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 110-113.
24. Rosenberg L, Dowing S, Durant J, et al. Cystinuria: biochemical evidence of three genetically distinct diseases. *J Clin Invest* 1966; 45: 635-671.
25. Leclerc D, Boutros M, Suh D, et al. SLC7A9 mutations in all three cystinuria subtypes. *Kidney Int* 2002; 62: 1550-1559.
26. Stoller ML, McDonald MW, Gentle DL, Bruce J, Low RK. Acalculous cystinuria. *J Endourol* 1997; 11: 233-238.
27. Rivers K. When and how to evaluate a patient with nephrolithiasis. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 203-213.

28. Shekarriz B, Stoller ML. Cystinuria and other noncalcareous calculi. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 951-977.
29. Fjellstedt E, Denneberg T, Jeppsson JO, et al. A comparison of the effects of potassium citrate and sodium bicarbonate in the alkalization of urine in homozygous cystinuria. *Urol Res* 2001; 29: 295-302.
30. King JS. Treatment of cystinuria with α -mercapto-propionylglycine: a preliminary report with some notes on column chromatography of mercaptans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 129: 927-932.
31. Barbey F, Joly D, Rieu P, Mejean A, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: critical reappraisal of long-term results. *J Urol* 2000; 163: 1419-1423.
32. Barbey F, Joly D, Rieu P, N'Guessou K, Daudon M, Jungers P. Medical treatment of cystinuria: evaluation of long-term results in 30 patients. *Presse Med* 2000; 29: 528-532.
33. Tanganaratchakit K, Ariyaprakai W, Tapeneya-olarn W. Cystinuria: cause of recurrent renal stones in a 4-year-old girl. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 1281-1286.
34. Cohen TD, Strem SB, Hall P. Clinical effect of captopril on the formation and growth of cystine calculi. *J Urol* 1995; 154: 164-166.
35. Sloan JA, Izzo JL Jr. Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1409-1412.