



MERKEZİMİZDE SİSTİNÜRİ TANISIYLA İZLENEN ÇOCUK HASTALARIN UZUN DÖNEM RENAL SONUÇLARI

Serra SÜRMEİİ DÖVEN¹, Ali DELİBAŞ¹, Hakan TAŞKINLAR²,
Ali NAYCI²

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi 1-Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
2-Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, MERSİN

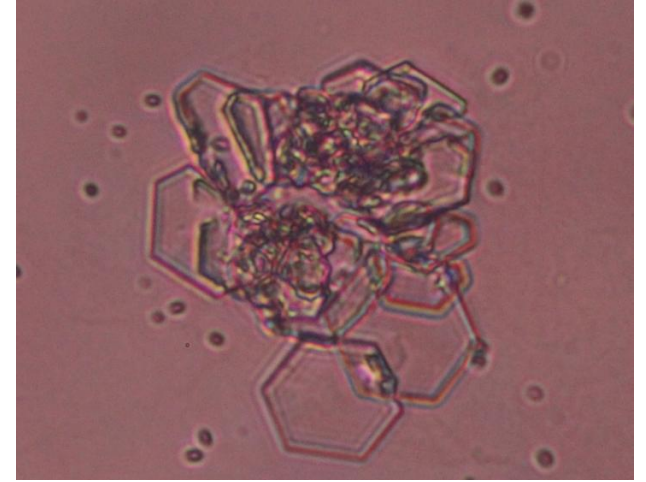
Giriş

- Sistinüri, sistin ve dibazik aminoasitler olan arginin, lizin ve ornitinin renal ve intestinal taşınmasında soruna bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.
- Sistinin, idrarın fizyolojik pH'ında çözünürlüğü düşük olduğu için, sistinürlü hastalar, yaşamları boyunca üriner sistemde taş oluşumu açısından risk taşırlar.

- Literatürde daha çok sistinürinin farmakolojik tedavisi ve genetik temeli üzerinde durulsa da uzun dönem sonuçlarıyla ilgili az sayıda çalışma yayınlanmıştır.
- Sistinüri, erken tanı alıp tedavi edilmezse, üriner sistemde obstruksiyon, infeksiyon ve tekrarlayan cerrahi girişimlere sebep olan üriner sistem taşlarına yol açmaktadır.

Hastalar ve Yöntem

- Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği
- Ocak 2004-Ağustos 2016
- Sistinüri: 12 hasta
- Sistinüri tanısı:
 - İdrar mikroskopisinde sistin kristalleri (+)
 - İdrar aminoasit kromatografisinde sistin atılımının artışıyla konulmuştur.



Sistinüri tanısı alan hastaların medikal kayıtlarından;

- Tanı yaşı
- Hastalığın başlangıç belirtileri
- Anne-baba akrabalığı
- Ailede taş oluşumu öyküsü
- İdrarda metabolik taramalar
- Ultrasonografik ve sintigrafik inceleme sonuçları ($^{99m}\text{Tc-DMSA}$)
- Uygulanan medikal tedavi ve cerrahi girişimler
- Cerrahi girişim sonrası taşın tekrar etmesi
- Taş analizi
- Takip süresi

Hastalar ve Yöntem

- İdrar yolu enfeksiyonu: Mikroskopi >5 lökosit, nitrit (+), lökosit (+) ve idrar kültüründe $>10^5$ cfu/ml mikroorganizma üremesi ile konuldu.
- Hiperkalsiüri tanısı: Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranlarının yüksek saptanmasıyla konuldu.
 - 0-7 ay arası $> 0,76$
 - 8-18 ay arası $> 0,6$
 - 19 ay- 6 yaş arası $> 0,69$
 - 7-14 yaş arası $> 0,24$
- Spot idrarda ürik asit/kreatinin oranı her glomeruler filtrasyon oranı için $0,56$ mg/dl'nin üstündeyse hiperürikozüri tanısı konuldu.
- Taş boyutu 3 mm'nin altındaysa mikrokalküli, 3 mm ve üstündeyse makrokalküli olarak isimlendirildi.

SONUÇLAR

- 12 hasta (10 erkek, 2 kız)
- Erkek/kız oranı :5
- Ortalama tanı yaşı: 20,9 ay (4-60 ay)
- Ortalama takip süresi 57,7 ay (7-100 ay)
- Taşın yeri:- 10 hasta üst üriner sistemde taş
 - 2 hasta hem üst hem alt üriner sistemde taşlar saptandı
- Taş büyüklüğü: Makrokalküli 9 hasta, mikrokalküli 3 hasta
- Tüm hastalarda taşlar çok sayıda idi
- Taş analizi 7 hastaya uygulandı: 3 hasta sistin taşı, 2 hasta kalsiyum taşı, 2 hasta kompleks taş
- Ortalama idrarda sistin konsantrasyonları 3906 mcmol/gr creatinine (593-6811 μ mol/gr creatinine).
- 12 hastanın 5'inde hidronefroz (+)

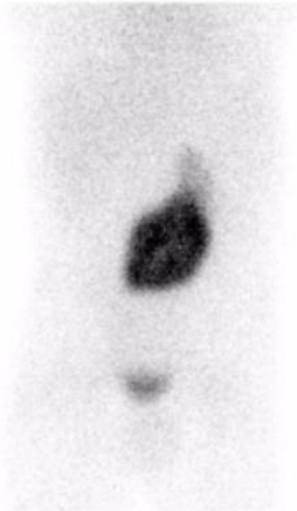
Hasta	Tanı yaşı (ay)/cins	Klinik	Akraba evliliği	Aile öyküsü	Hiper-kalsiüri	Hiper-ürikozüri	Üriner Sistin (µmol/g/ Creatinine)
1	22/erkek	Karın ağrısı	-	+	-	+	5406
2	15/erkek	Dizüri	+	+	-	+	3943
3	8/erkek	Huzursuzluk	+	-	-	+	1890
4	60/erkek	Hematüri	-	-	-	-	593
5	45/erkek	Dizüri	+	+	-	-	5423
6	22/erkek	Kusma	+	+	-	-	6740
7	4/erkek	Hematüri	+	+	-	+	4086
8	36/erkek	Karın ağrısı	-	-	-	-	2876
9	7/erkek	Hematüri	-	-	-	-	1875
10	19/kız	Kusma	+	+	-	+	2941
11	5/erkek	Huzursuzluk	+	+	-	-	6811
12	8/kız	Kusma	+	+	-	-	4299

SONUÇLAR-2

- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu: 1 hastada gözlemlendi.
VSUG: Normal
- Hastaların son poliklinik kontrollerinde bakılan kreatinin değerinin ortalaması 0,44 mg/dl (0,21-0,91)
- Tedavi:
 - 3 hastaya sadece medikal tedavi: Hidrasyon, idrar alkalinizasyonu kaptopril ve tiopronin
 - 9 hastaya hem medikal hem cerrahi tedavi
 - Bir hastada tiopronin yan etkisi olarak nefrotik sendrom gelişti .
 - 9/12 hastaya son yapılan ultrasonografide taş saptanmadı.

Sistinürili Hastaların Renal Sonuçları

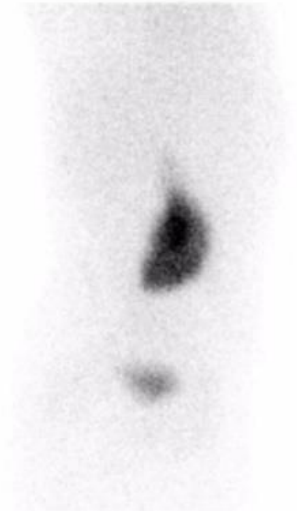
Hasta No	Obstrüksiyona bağlı Böbrek yetmezliği	Tekrarlayan İYE	Renal skar	Cerrahi	Cerrahi sonrası relaps	Son vizitte Taş
1	-	-	-	+	-	-
2	-	-	+	+	+	-
3	-	-	+	+	-	-
4	+	-	+	+	+	-
5	-	-	+	+	-	-
6	-	-	+	+	+	-
7	-	-	-	-	-	+
8	-	-	-	+	+	+
9	-	+	+	-	-	+
10	-	-	+	+	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	+	+	+	-



Anterior



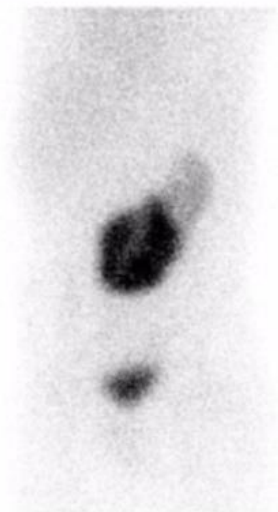
Posterior



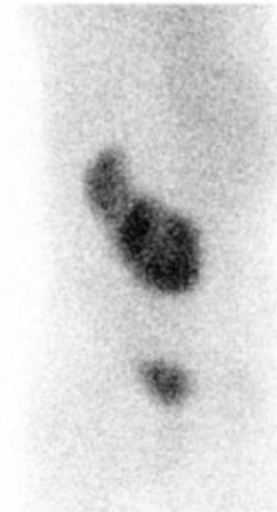
Sag on oblik



Sol Arka Oblik



sol on oblik



Sag Arka Oblik

TARTIŐMA

- Sistinürinin uzun dönem sonuçları arasında renal fonksiyonlarda bozulma, nefrektomi ve düşük yaşam kalitesi sayılabilir
- Sadece medikal tedaviyle bile hasta uyumunun iyi olmaması sebebiyle uzun dönem sonuçları iyi olmamaktadır
- Ayrıca çoğu sistinüri hastası medikal tedavilere rağmen yaşamları boyunca tekrarlayan ürolojik girişimlere maruz kalmaktadır.

- Türkiye’de yapılan bir çok çalışmada ürolitiazisi olan çocuklarda erkek cinsiyetin baskın olduğu yayınlanmıştır.

Öner A, et al .Eur Urol 1997; 31:453-8.

Alpay H, et al.Pediatr Nephrol 2009;24:2203–9.

Gürgöze MK, et al. Pediatr Nephrol 2011;26:933–7.

- Bizim çalışmamızda da sistinürili hastaların çoğu erkekti (10/12).
- Sistinürili hastalarda taş oluşumu her yaşta görülebildiği gibi 80%’inden fazlasında taş oluşumu yaşamın ilk iki dekadında saptanmaktadır.

Leusmann DB, et al. Scand J Urol Nephrol 1990;24:205–10.

Dello SL, et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:2547–53.

- Sistinürili hastalarda kombine metabolik anormallikler sıklıkla gözlenmektedir. Shen ve ark , Çin'de sistin taşı olan hastalarda en sık görülen metabolik anormalliklerin hiperkalsiüri (%46.7), hiperoksalüri (%40) ve hipositratüri (%33,3) olduğunu saptamıştır.

Shen L, et al. World J Urol 2013;31:1219–23.

- Bizim hastalarımızın 5/12'sinde (%41,6) hiperürikozüri saptandı. Hiperkalsiüri hiçbir hastada gözlenmedi.
- Bu sonuçların farklı olması farklı toplumların beslenme alışkanlıklarının da farklı olmasına (yüksek protein, meyve alımının az olması) bağlanabilir.

- Resnick ve ark. heterozigot sistinürili hastalarda kalsiyum oksalat taşlarının daha sık görüldüğünü saptamışlardır.
Resnick MI, et al. J Urol 1979; 122(1):524.
- Başka bir çalışmada heterojen sistinürili hastalarda kalsiyum oksalat %51,4, ürik asit %20 ve sistin taşlarının %8,6 oranında oluştuğu bildirilmiştir.
Mohamed A, et al J. Urology 2012;80:795-9.
- Taş analizi yapılabilen 7 hastanın 3'ünde sistin taşı saptanmıştır.
- Hiperkalsiüri, hiçbir hastamızda saptanmamasına rağmen, iki hastamızda kalsiyum taşı görülmüştür.
- Bu değişiklikler, genetik defektlerle (Homojen, heterojen olma) ya da beslenme değişiklikleriyle (proteinden zengin, meyveden fakir) ilişkili olabilir.

- Tiopronin tedavisine bağlı nefrotik sendrom gelişen vakalar literatürde de yer almaktadır.

Alvarez Navascués R, et al. Arch Esp Urol 2001;54:438–40
Ferraccioli GF,et al. Clin Exp Rheumatol 1986;4:9–15.

- Ferraccioli et al. tiopronin tedavisine bağlı nefrotik sendrom gelişen 6 hastanın biyopsi sonuçlarını yayınlamışlardır. Hastaların çoğunda membranöz glomerulonefrit saptanırken, bir hastada mezangioproliferatif glomerulonefrit bir hastada da mesangiumda segmental depositlerin olduğu glomerulonefrit gözlenmiş.
- Bir hastamızda tiopronin tedavisine bağlı olarak nefrotik sendrom gelişti. Böbrek biyopsisi minimal değişiklik hastalığıyla uyumluydu. Hastanın tiopronin tedavisi kesilerek kaptopril başlandı ve nefrotik sendroma yönelik steroid tedavisi ile hastanın semptomları düzeldi.

- Her ne kadar böbrek taşları, böbrek yetmezliğinin nadir bir sebebi olsa da herediter hastalığı olanlar (Sistinüri, primer oksalüri, Dent's hastalığı gibi), primer sitrüvit taşları, böbrek yetmezliği açısından risk taşımaktadır.
- Tekrarlayan obstruksiyon atakları ve/veya tübüler epitelyal hücreler ve interstisyel böbrek üzerinde kristal-spesifik biyolojik etkiler, renal parankim kaybına sebep olabilen fibrojenik kaskadı aktive edebilir.
- Klinik olarak taşların sık sık tekrarlaması, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve obstruksiyonları, ürolojik girişimlerin sayısı ve taşların büyük olması böbrek yetmezliği açısından risk oluşturmaktadır.

- Hastalarımızın sadece birinde taş obstrüksiyonuna bağlı olarak böbrek yetmezliği gelişmiştir.
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu sadece bir hastamızda görülmesine rağmen, renal skar, hastalarımızın 8'inde saptanmıştır. Bu hastaların 7'sinde (7/8), taşa yönelik cerrahi girişim uygulanmıştır.
- Bu yüzden, hastalarımızda renal skar oluşumunun, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonundan çok, taşların renal tübüler hücreler üzerindeki kristal-spesifik biyolojik etkilerine, taş relapslarına ve cerrahi girişimlere bağlı olduğu düşünölmüştür.

- Sistinürili hastalarda sık cerrahi girişim gereksinimi daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir. Özellikle çocuk ve adölesanlarda medikal tedaviye uyum sorunu, uyum olsa bile tedavi etkinliği yeterli olamamaktadır.

Varda BK, et al. J P Urol 2016; 12:1067.

- Bizim hastalarımızın 9/12'unda cerrahi girişim uygulanmıştır. Cerrahi sonrası hastaların 5/9'inde taşın tekrar oluştuğu saptanmıştır.
- Bu sonuçlar, hastalığın morbiditesinin yüksek olduğunu ve önleyici tedavilerin uygulanması gerektiğini göstermektedir.

SONUÇ

- Sonuç olarak, sistinüri, beslenme ve medikal tedavi, hatta çoğu zaman cerrahi girişim gerektiren, ömür boyu takip edilmesi gereken bir hastalıktır.
- Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu sadece bir hastamızda görülmesine rağmen, renal skar oluşumu çoğu hastamızda saptanmıştır. Bu durum, taşın kendisinin renal skar oluşumunda etkili olduğunu düşündürmektedir.