

Ağır Hiperkalsemi ve Hiperammoneminin Nadir Bir Nedeni: Distal Renal Tübüler Asidoz

A Rare Cause of Severe Hypercalcemia and Hyperammonemia: Distal Renal Tubular Acidosis

Hakan DÖNERAY,^a
Ayşe ÖZDEN,^a
Serap KETENCİ,^b
Celalettin KOŞAN^c

^aÇocuk Endokrinolojisi BD,
^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^cÇocuk Nefrolojisi BD,
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Erzurum

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hakan DÖNERAY
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi BD, Erzurum,
TÜRKİYE/TURKEY
hdoneray@hotmail.com

ÖZET Distal renal tübüler asidoz (RTA), distal tübülde bozulmuş asit sekresyonu ile karakterize olan bir bozukluktur. Bu yazıda hiperkalsemi ve plazma amonyak yüksekliğinin eşlik ettiği distal RTA'lı bir infant sunulmaktadır. Distal RTA'da nadiren saptanan bu bulgular dehidratasyon ve metabolik asidoz ile ilişkilidir ve dehidratasyon ve metabolik asidozun düzeltilmesi ile hızla normale döner. Distal RTA'nın primer hiperkalsemi ve yenidoğanın kalıtsal metabolizma hastalıklarını taklit edebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Metabolik asidoz; hiperkalsemi; hiperammonemi; renal tübüler asidoz

ABSTRACT Distal renal tubular acidosis (DRTA) is a disorder characterized by impaired net acid secretion by the distal tubule. An infant with concomitant hypercalcemia and hyperammonemia associated with DRTA is presented in this article. These rare laboratory findings in DRTA are associated with dehydration and metabolic acidosis and are normalized rapidly with rectification of metabolic acidosis and dehydration. It should be kept in mind that DRTA may mimic primary hypercalcemia or an inborn error of metabolism.

Key Words: Metabolic acidosis; hypercalcemia; hyperammonemia; renal tubular acidosis

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S30-S33

Distal renal tübüler asidoz (RTA), distal tübülüslerin asit sekresyon fonksiyonundaki bozukluktan kaynaklanan bir böbrek hastalığıdır.¹ Hiperkalsemi ve hiperammonemi distal RTA'da oldukça nadir görülen laboratuvar bulgularıdır. Bu yazıda şiddetli hiperkalsemi ve hiperammoneminin eşlik ettiği distal RTA'lı bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

İki aylık erkek hasta büyüme geriliği, kusma, çok su içme ve çok sık idrar yapma yakınmaları ile getirildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde boy 51 cm (3 .P.), vücut ağırlığı 3,5 kg (< 3 .P.; -2,6 SDS) ve baş çevresi 37 cm (10 .P.) ölçüldü. Vücut kaslarında hipotoni ve orta derecede dehidratasyon bulguları saptandı. Laboratuvar çalışmalarından tam kan sayımında beyaz küre sayısı 16000/mm³, Hb 11,6 g/dl ve trombosit sayısı 403000/mm³ olarak bulundu. Tam idrarda dansite 1006 ve pH 6,5 idi.

Kan biyokimyasında BUN 57,9 mg/dl (Normali 5-17,9), kreatinin 0,6 mg/dl (0,3-0,7), Na 138 mmol/l (135-145), K 3,3 mmol/l (3,5-5,5), Cl 120 mmol/l (98-106), Ca 17,7 mg/dl (8,8-10,8), P 4,3 mg/dl (4,8-8,1), ALP 328 U/l (145-420), CK 36 U/l (<171), AST 212 U/l (0-40), ALT 285 U/l (0-40), NH₃ 138 mg/dl (19-60), iPTH: 0,2 pg/ml (9-52) ve D vitamini 21,2 ng/ml (20-50) olarak ölçüldü. Kan gazında pH 7.21 (7.35-7.45), PCO₂ 24,5 mmHg (35-45) ve HCO₃ 9,5 mmol/l (22-28) idi. Plazma anyon açığı 8.5 mmol/l ile normaldi. İdrar anyon açığı 16 ile pozitif bulundu. Spot idrarda Ca/Cr oranı 1.45 (<0,8) idi. Renal USG de bilateral grade 4 medüller nefrokalsinozis saptandı. EKG'de QT intervalinde kısalma, ST segmentinde yükseklik ve T dalgasında uzama tespit edildi. Viral seroloji negatif olarak bulundu. Hastada distal RTA düşünüldü. Hiperkalsemi ve plazma amonyak yüksekliğinin distal RTA'ya ikincil geliştiği düşünüldü. Hasta serum fizyolojik ile hidrate edildi. Damar yoluyla 1 mg/kg/gün dozunda furosemid ve 0,5 mg/kg/gün dozunda bir kez pamidronat tedavisi verildi. Distal RTA tedavisi için Sholl solüsyonu başlandı. Yatışının üçüncü gününde kan gazı normale döndü ve serum Ca düzeyi 10,3 mg/dl olarak bulundu. Yatışının beşinci gününde karaciğer enzimleri ve plazma amonyak düzeyi normal sınırlarda saptandı. Hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Distal RTA büyüme geriliği, kusma, poliüri, konstipasyon ve kas güçsüzlüğünü içeren temel yakınmalarla sıklıkla yaşamın ilk yılında ortaya çıkan bir böbrek hastalığıdır. Klinikte hipotoni ve dehidratasyon bulguları sıklıkla görülür. Hipopotasemi, hiperkloremi, metabolik asidoz, normal plazma anyon açığı, pozitif idrar anyon açığı, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis distal RTA'yı düşündüren önemli ve tanı koydurucu laboratuvar bulgularıdır.^{1,2}

Metabolik asidozun ayırıcı tanısında plazma anyon açığının [Plazma Na-(Cl+HCO₃)] formülü ile hesaplanması gereklidir. Metabolik asidoz, plazma anyon açığının normal veya artmış olmasına göre iki grupta değerlendirilir. Normal plazma anyon açığı 8-16 mmol/l arasındadır. Plazma anyon açığı-

nın 16 mmol/l'den daha yüksek olmasına artmış plazma anyon açığı denir. Laktik asidoz, ketoasidoz, açlık, tolüen alımı, metanol, etilen glikol ve asetil salisilik asit entoksikasyonları artmış plazma anyon açığına neden olurken, ishal veya diğer intestinal kayıplar, proksimal veya distal RTA, karbonik anhidraz enzim inhibitörlerinin kullanımı ve üreteral diversiyon uygulamaları ise normal plazma anyon açığına neden olur. Normal plazma anyon açığı varlığında idrar anyon açığının da [idrar (Na+K)-Cl] formülü ile hesaplanması gerekir. Normal plazma anyon açığına yol açan tüm etiyolojik nedenler arasında distal RTA'nın pozitif idrar anyon açığına sahip olan tek hastalık olduğunun bilinmesi önemlidir. Distal RTA, distal tübülüslerde tübül lümenine doğru olan hidrojen iyon sekresyonundaki bozukluktan kaynaklanır. Hidrojen iyonu sekrete edilemediği için metabolik asidoz gelişirken idrar pH'ı uygunsuz biçimde alkali (pH>5,5) olarak saptanır. Bu bulgu amonyum (NH₄⁺) atılımının azalmış olduğunu düşündürür.^{1,3} Hastamıza klinik bulgularla birlikte hipokalemi, hiperkloremi, metabolik asidoz, normal plazma anyon açığı, pozitif idrar anyon açığı, alkali idrar, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisi içeren laboratuvar bulguları ile distal RTA tanısı konuldu.

Distal RTA ile hiperkalsemi birlikteliği ilk kez bir yenidoğanda Rodriguez ve ark. tarafından rapor edilmiştir.⁴ Bu ilişkinin sadece yenidoğan döneminde değil diğer yaş gruplarında da var olduğu vaka raporları ile ortaya konulmuştur.^{5,6} Bağırsaklarda kalsiyum emilimindeki artış, böbreklerde kalsiyum atılımındaki azalma ve artmış kemik yıkımı hiperkalsemiye yol açan temel mekanizmalardır (Tablo 1). Süt çocuklarında böbrek maturasyonundaki yetersizlik, kusma ve dehidratasyona ikincil glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmaya bağlı proksimal tübül kalsiyum geri emiliminde meydana gelen artış ve metabolik asidozu kompanse etmeye yönelik kemik dokusundaki yıkım distal RTA ile ilişkili hiperkalsemi için ileri sürülen muhtemel mekanizmalardır.^{2,5,6}

Hiperkalsemi asemptomatik olabilir ya da kötü beslenme, büyüme geriliği, letarji, konstipasyon ve poliüri gibi özgün olmayan semptomlara yol açabilir. EKG'de olgumuzda da olduğu gibi kısa QT in-

TABLO 1: Hiperkalsemi nedenleri.^{2,11}

1. Artmış kemik yıkımı Hiperparatiroidizm Hipertiroidizm A vitamini entoksikasyonu Fosfat eksikliği Kanserlerin kemik metastazları İmmobilizasyon
2. Kalsiyumun artmış bağırsak absorpsiyonu Kalsiyumdan zengin beslenme D vitamini entoksikasyonu Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz vs.)
3. Renal kalsiyum atılımında azalma Tiazid diüretikleri Ailevi hipokalsürik hiperkalsemi
4. Diğer Williams sendromu Deri altı yağ dokusu nekrozu Adrenal yetmezlik Blue diaper Hipofosfatazya Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

tervali ve ST değişiklikleri saptanabilir. Plazma kalsiyum düzeyinin 14 mg/dl üzerinde olmasına şiddetli hiperkalsemi denir. Bu metabolik bozukluk hayatı tehdit eden ciddi bir durumdur. Şiddetli veya semptomatik hiperkalseminin medikal tedavisinde idrar kalsiyum atılımını arttırmak ve osteoklastik aktiviteyi baskılamak temel yaklaşımdır.² Glomerüler filtrasyon hızını maksimum düzeyde arttırmak ve dehidratasyonu düzeltmek için serum fizyolojik infüzyonu verilmelidir. Furosemid böbreklerden kalsiyum atılımına yol açan bir loop diüretiktir. Aşırı idrar çıkışı ve dehidratasyon gelişimine neden olabileceği için dikkatle kullanılmalıdır. Osteoklastik aktiviteyi baskılamak ve plazmadaki kalsiyumun kemik dokusuna yapışmasını sağlamak amacıyla bifosfonatlar kullanılabilir.⁷ Distal RTA ile ilişkili hiperkalsemi geçicidir. Çoğu olguda dehidratasyon ve metabolik asidozun dü-

zeltilmesi ile serum kalsiyum düzeyinin hızla normale döndüğü görülür.⁸ Hastamızda serum kalsiyum düzeyi 17 mg/dl idi. Bu düzey günümüze kadar bildirilen distal RTA'lı olgular içinde en yüksek değerdir. Hastamızda hiperkalsemi ile ilişkili EKG bulguları vardı. Sholl solüsyonu temin edilene kadar geçen zamanın olgunun hayatını riske sokacağı endişesi ile serum kalsiyum düzeyini daha hızlı düşürmek için bir doz pamidronat tedavisi verildi. Sholl solüsyonunun başlanması ile birlikte yatışının 3. gününde serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda bulundu.

Distal RTA'da plazma amonyak yüksekliği ve hiperkalsemi birlikteliği literatürde iki olguda bildirilmiştir.^{2,9} Metabolik asidoza yanıt olarak amonyak sentezindeki artış, distal tübülüs disfonksiyonuna bağlı NH_4^+ oluşumundaki azalma ve karaciğerde üre sentez hızındaki azalmanın distal RTA'da plazma amonyak yüksekliğine yol açan mekanizmalar olduğu belirtilmektedir.² Buna ek olarak, GFR'deki azalma ve hiperkalsemi de böbreklerden amonyak atılımını olumsuz yönde etkileyebilir.¹⁰ Metabolik asidoz ve hiperkalseminin düzeltilmesi ile birlikte serum amonyak düzeyinin normale dönmesi bu görüşleri desteklemektedir. Olgumuzda da metabolik asidoz ve serum kalsiyum düzeyinin normale dönmesi ile birlikte karaciğer enzimleri ve serum amonyak düzeyinin normale döndüğü saptandı.

Sonuç olarak; distal RTA süt çocuklarında primer hiperkalsemi ve doğumsal metabolik hastalıkları taklit edebilir. Hiperkalsemi ve/veya plazma amonyak yüksekliği ile ilişkili olan ve normal plazma anyon açığı bulunan metabolik asidozun ayırıcı tanısında distal RTA akılda tutulmalıdır. Distal RTA ile ilişkili olan hiperkalsemi ve plazma amonyak yüksekliği geçici olup metabolik asidoz ve dehidratasyonun düzeltilmesi ile hızla normale dönen bulgulardır.

KAYNAKLAR

1. Sharma S, Gupta A, Saxena S. Comprehensive clinical approach to renal tubular acidosis. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(4):556-61.
2. Saini A, Karmakar SA, Kannikeswaran N. Concomitant hypercalcemia and hyperammonemia associated with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Emerg Care* 2012;28(3):280-2.
3. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(8):2160-70.
4. Rodríguez-Soriano J, García-Fuentes M, Vallo A, Álvarez-Granda JL. Hypercalcemia in neonatal distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2000;14(4):354-5.
5. Maruyama K, Shinohara M, Hatakeyama S, Onigata K. Distal renal tubular acidosis associated with hypercalcemia and nephrocalcinosis in an infant. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(11):977-8.
6. 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(8): 850.
7. Doneray H, Ozkan B, Caner I, Ozkan A, Karakelleoglu C. Intragastric alendronate therapy in two infants with vitamin D intoxication: a new method. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46(4): 300-2.
8. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):508-15.
9. Okan F, Bereket G, Nikain A, Guven G. An unusual cause of hyperammonemia in a newborn infant: question. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(4):553; discussion 555-7.
10. Seracini D, Poggi GM, Pela I. Hyperammonemia in a child with distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1645-7.
11. Doyle DA, DiGeorge AM. Disorders of parathyroid. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p.2345-48.