



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.

Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Olgu Sunumu 05.01.2021

Dr.Merve Aktaş Özgür
Dr.Kenan Doğan
Dr. Mehmet Baha Aytaç
Prof.Dr.Kenan Bek



- Beş yaş 9 ay erkek hasta

Yakınma

- Kanlı idrar yapma

Öykü

- Yirmi gün önce başlayan günde 1 kez olan makroskopik hematüri atakları
- Daha önce bilinen bir hastalığı yok

Özgeçmiş

- **Doğum öncesi:** Özellik yok
- **Doğum :** Zamanında 3800 gr NSVD
- **Doğum sonrası:** Özellik yok

Soy-geçmiş

- Anne 35 yaş SS
- Baba 37 yaş SS
- 1. Çocuk: Hastamız
- Akraba evliliği yok.
- Ailede bilinen böbrek hastalığı yok.

Fizik Bakı

Tartı: 24 kg (90p)

Boy: 125 cm (97p)

Ateş:36,8 C

SS:24/dk

Spo2:98

Nabız:72/dk

Tansiyon:100/65 mmHg 50p 114/74 mmHg
95p 117/76 mmHg

Sistem muayeneleri doğal.

Laboratuvar

Tam idrar incelemesi

- Ph:6,0
- Dansite:1010
- Kan: +++
- Lökosit: negatif
- Protein: negatif
- Nitrit : negatif

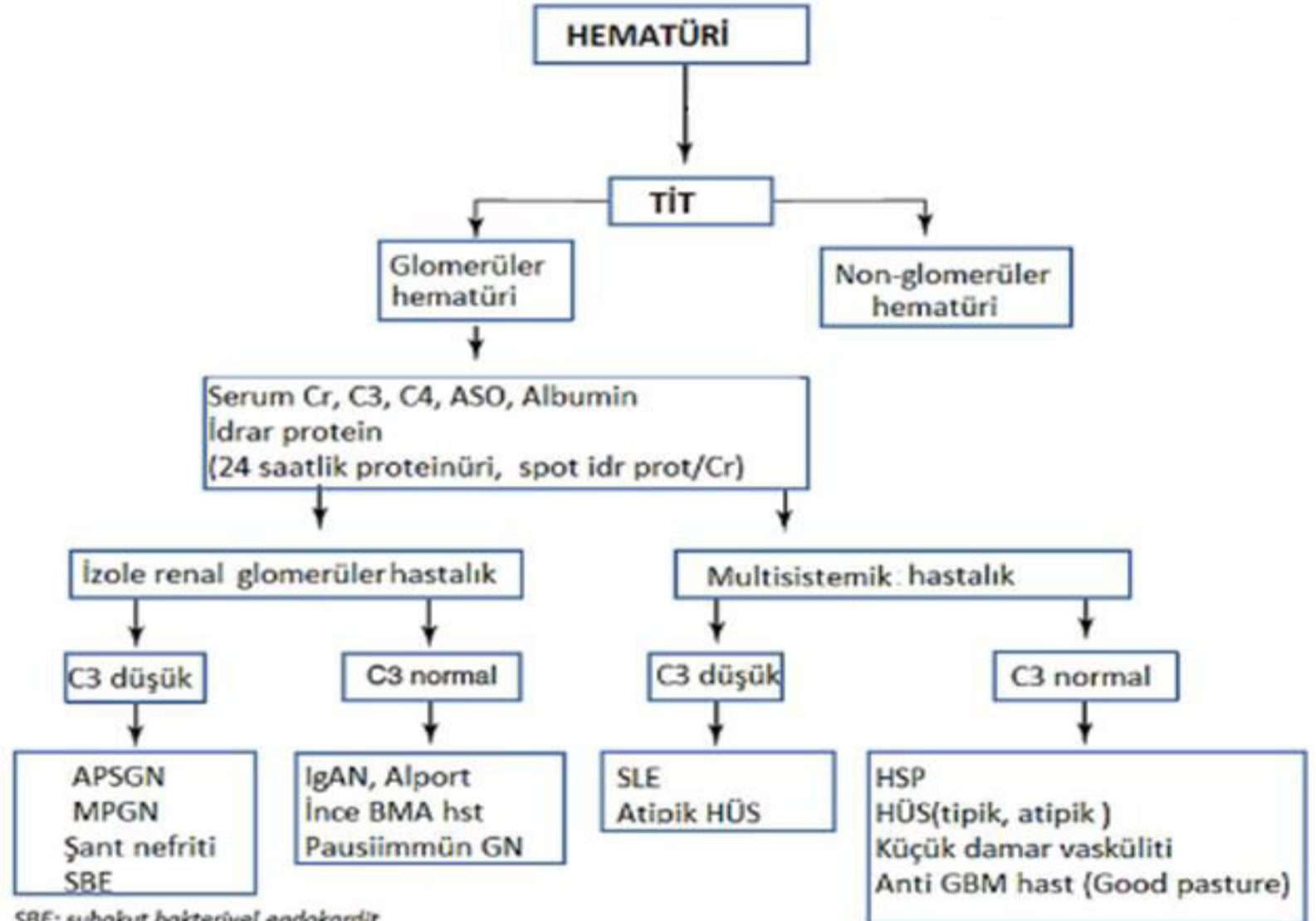
Laboratuvar

- Üre: 22 mg/dl(17-43)
- BUN: 8 mg/dl (7-20)
- Kreatinin: 0,29 mg/dl
- Albumin: 45 g/L(35-52)
- Na:138,8 mmol/L(136-146)
- K: 4,5 mmol/L(3,5-5,1)
- Cl:106 mmol/L(101-109)
- Ca:9,3 mg/dl (8,8-10,6)
- P: 5,3 mg/dl (3,7-5,6)
- Mg:2,4 mg/dl(1,8-2,6)
- Ürik asit: 4,2 mg/dl(3,5-7,2)
- WBC:7900/mm³
- Hgb:12 g/dl
- MCV: 81,9
- PLT: 375000/mm³

ÖN TANI ?

EK TETKİK ?

HEMATÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

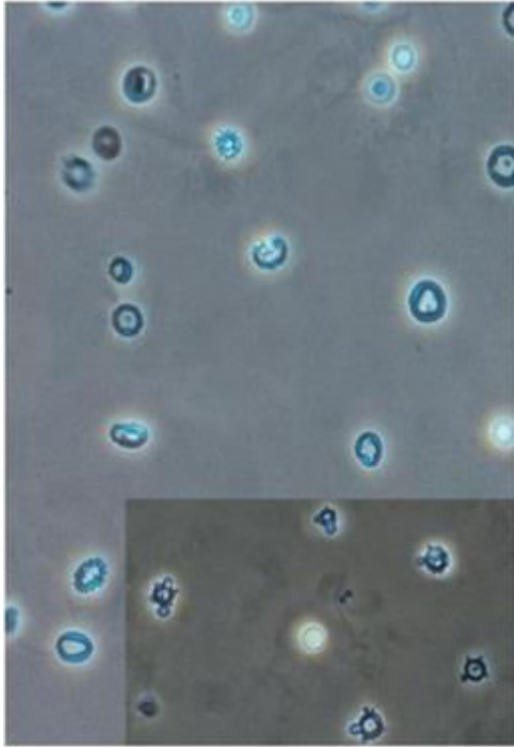


HEMATÜRİ NEDENLERİ

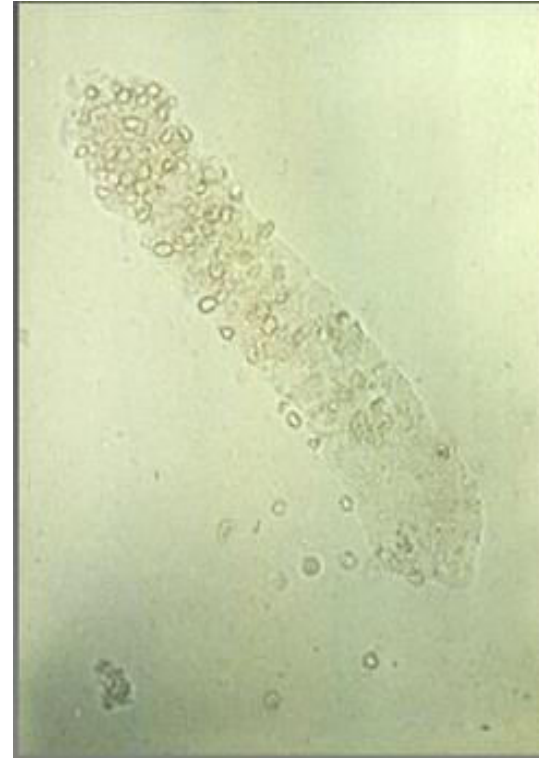
Glomerüler nedenler	• Akut postenfeksiyöz glomerülo nefrit (APSGN) • IgA nefriti • Membranoproliferatif GN (MPGN) • FSGS • İnce bazal membran nefropati ve benign ailesel hematurî • Alport sendromu • Sistemik ve immünolojik nedenler: SLE, HÜS, HSP, anti GBM nefriti, Good-Pasture hast., infektif endokardit, şant nefriti
Glomerül dışı nedenler	• Nefrolitiyazis, hiperkalsiüri • Enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, paraziter) • Tümör, malignite • Kistik böbrek hastalıkları • Hematolojik nedenler (orak hücre anemisi, hemofili, yaygın damar içi pıhtılaşma) • Vasküler anomaliler • İlaçlar • Travma • Fizyolojik (egzersiz, ateş)
Nadir nedenler	• Genç kızlarda; istismar, yabancı cisim • Loin-pain hematurî sendromu • Nutcracker sendromu (sol renal venin superior mezenterik arter ve abdominal aorta arasında sıkışması)
Yenidoğan	• Renal ven ve arter trombozu • Otozomal resesif polikistik böbrek • Enfeksiyonlar • Obstrüktif üropati • Kanama bozuklukları
Hematuriyi taklit eden koyu renkli idrar	• İlaçlar; rifampisin, nitrofurantoin, metronidazol, metil dopa, levodopa • Pigmentler: Hemoglobin, miyogloblin, bilirubin, urat • Besinler: pancar, böğürtlen

- Üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında hematüri atakları.. ?
- Egzersiz ile ilişki.. ?
- Ailede hematüri.. ?
- Cilt döküntüleri.. ?
- Eklem ağrısı.. ?
- Solunum yolu semptomları.. ?

- İdrar sedimenti inceleme: Dismorfik eritrositler
- Spot idrar kalsiyum/kreatinin : 0,05 (<0,28)
- İdrar kültüründe üreme yok
- Sabah ilk idrarda protein/kreatinin: 0,11 (<0,2)



Dismorfik
eritrositler



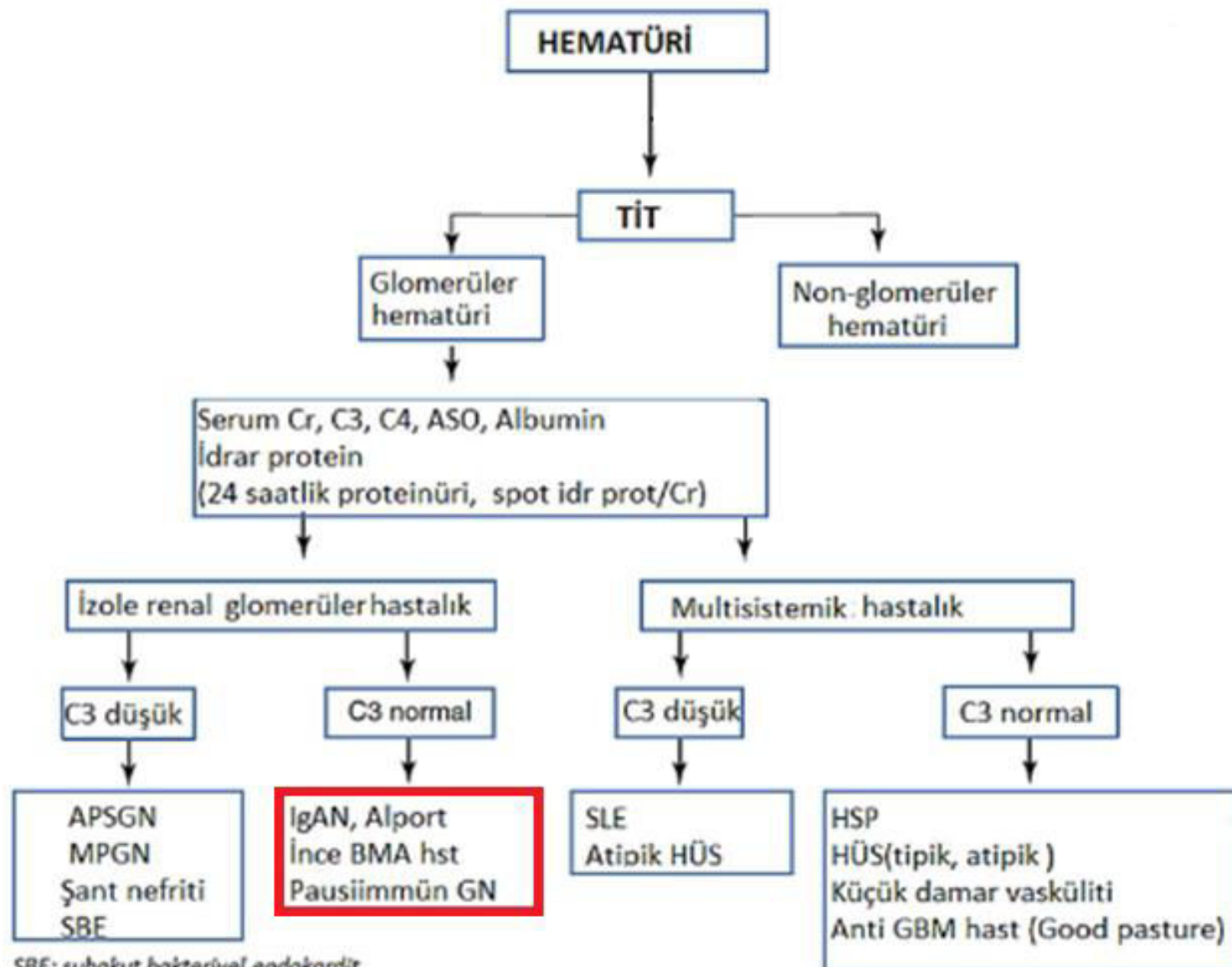
Eritrosit
silendiri

USG

- Her iki böbrek boyutu, parankim eko ve kalınlıkları normal.
- Taş , kitle, hidronefroz saptanmadı.
- Her iki taraf renal arter ve venleri normal olarak değerlendirildi.

- C3 :0,99 g/L (0,9-1,8)
- C4 : 0,2 g/L (0,1-0,4)
- ASO: 180
- ANA: Negatif
- Anti ds DNA: Negatif
- ANCA: Negatif

HEMATÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM



- Genetik analiz sonucunda ;
 - COL4A5 missense mutasyon saptandı.

TANI

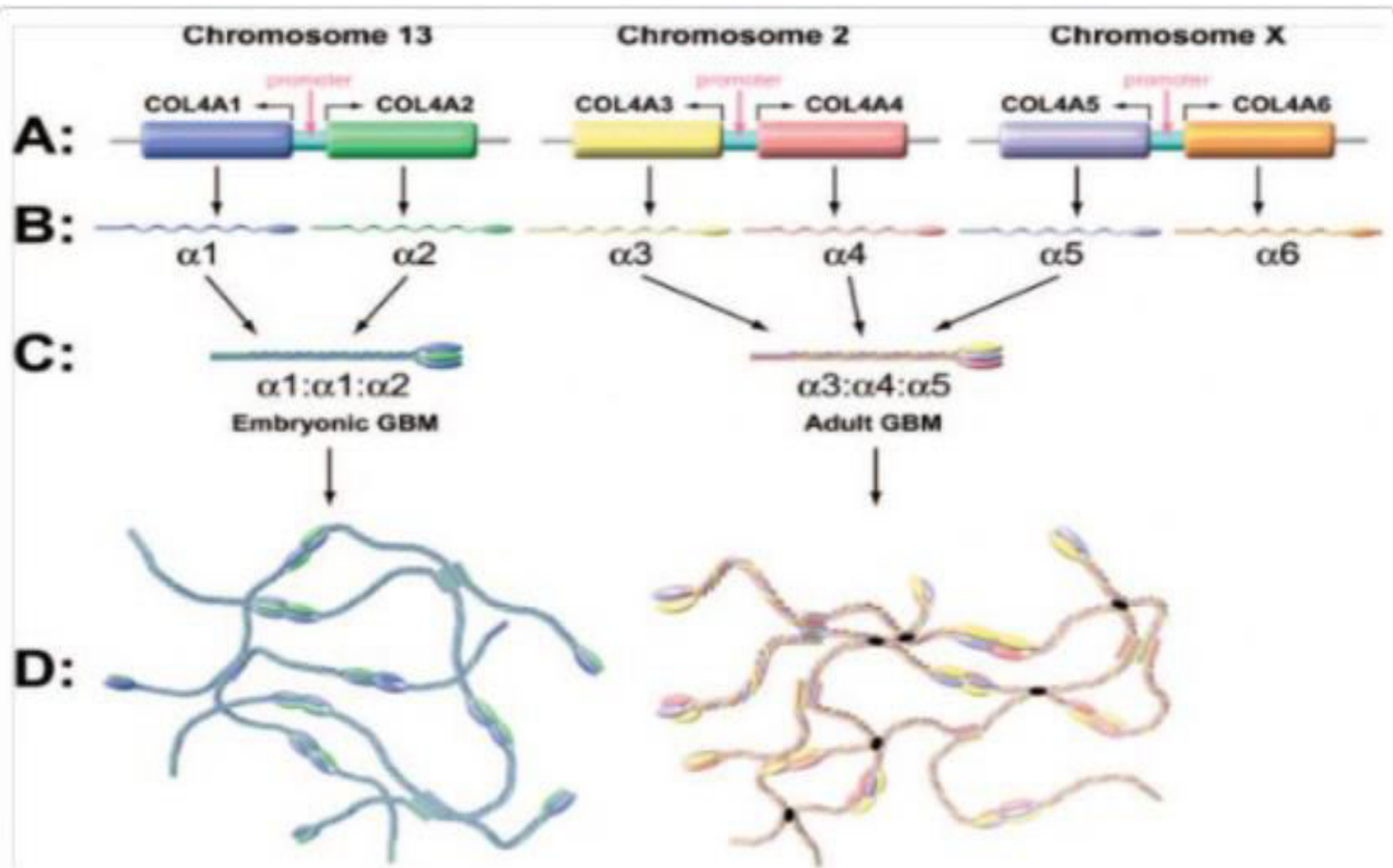
ALPORT SENDROMU

Alport Sendromu (AS)

- Glomerüler bazal membranın (GBM) yapısal bozukluğu
- Kalıtsal bir hastalık
- Hematüri ve işitme kaybı ile seyreder
- Göz tutulumu olabilir
- İlerleyici bir hastalıktır ve son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ile sonuçlanabilir
- Prevelansı 1/50,000

Patofizyoloji

- GBM ve diğer dokulardaki tip 4 kollajen sentezi bozukluğu
- Tip 4 kollajeni oluşturan proteinlerin 6 tip izo-formu vardır ($\alpha 1 - \alpha 6$)
- Bu izo-formlar 6 gende kodlanır (COL4A1 – COL4A6)
- α zincirleri kendi etraflarında dolanarak 3 lü sarmallar oluşturur.



Alport Sendromu

- $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$; Bütün bazal membranlarda
- $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$; GBM , bowman kapsülü, distal ve toplayıcı tubuller, alveoller, iç kulak, göz
 - Proteazlara dirençli
- $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$; Bowman kapsülü, distal ve toplayıcı kanallar, sindirim kanalı ve vasküler bazal membran (GBM da bulunmaz)

- $\alpha3\alpha4\alpha5$ sarmalının yokluğu ya da yapısal bozukluğunda GBM Tip 4 kollajenini embriyonal $\alpha1\alpha1\alpha2$ devam ettirir
- GBM yapısı ve işlevi bozulur

Genetik

- 3 tip genetik form
 - X e bağlı geçiş (COL4A5 mut.) %80
 - Otozomal Resesif (COL4A3-COL4A4 mut.)
 - Otozomal Dominant (COL4A3-COL4A4 heterozigot mut.) Çok nadir
- COL4A5 de yaklaşık %10-15 oranında spontan mutasyon oluşur. Bu hastalarda aile öyküsü yoktur.

Klinik Bulguları

Böbrek tutulumu

- Mikroskopik hematüri altın standart bulgu
 - X'e bağlı geçiş gösteren AS (XLAS)
 - Erkeklerde %100
 - Kadınlarda %90
 - Otozomal resesif AS (ARAS) %100
- Aralıklı makroskopik hematüri sıklıkla görülür

- Mikroalbuminüri
- Proteinüri
- İlerleyici böbrek fonksiyon kaybı
- Son dönem böbrek yetmezliği

- COL4A5 deki mutasyon $\alpha3\alpha4\alpha5$ sarmal yapıda kayıp ile sonuçlanıyorsa ciddi klinik bulgular ve son dönem böbrek yetmezliğine hızlı ilerleme
 - Erkeklerde 30 yaşına kadar %90 SDBH
- COL4A5 missense mutasyon var ve sarmalda sadece yapısal bozukluğa sebep oluyorsa daha ılımlı bir klinik gösterir.
 - Erkeklerde 30 yaşına kadar %50 SDBH

- COL4A5 mutasyonu taşıyan kadınlarda
 - 40 yaşına kadar %12 SDBH
 - 60 yaşına kadar %30 SDBH
- Kadınlarda hastalık şiddeti X-inaktivasyonu ya da bilinmeyen faktörler nedeni ile değişkenlik gösteriyor.

Kokhlear tutulum

- Geç çocukluk çağında yüksek frekanslarda (2000-8000 Hz) işitme kaybı
- Yenidoğan işitme taramaları normal
- XLAS erkek 40 yaşında %80-90 işitme kaybı
- XLAS kadın 40 yaş %10, 60 yaş %20 işitme kaybı
- ARAS ise %66 işitme kaybı

Göz tutulumu

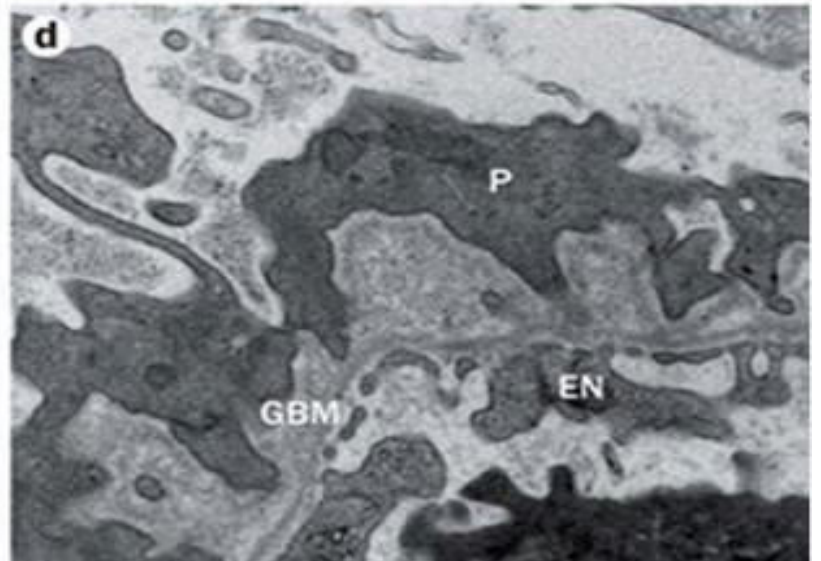
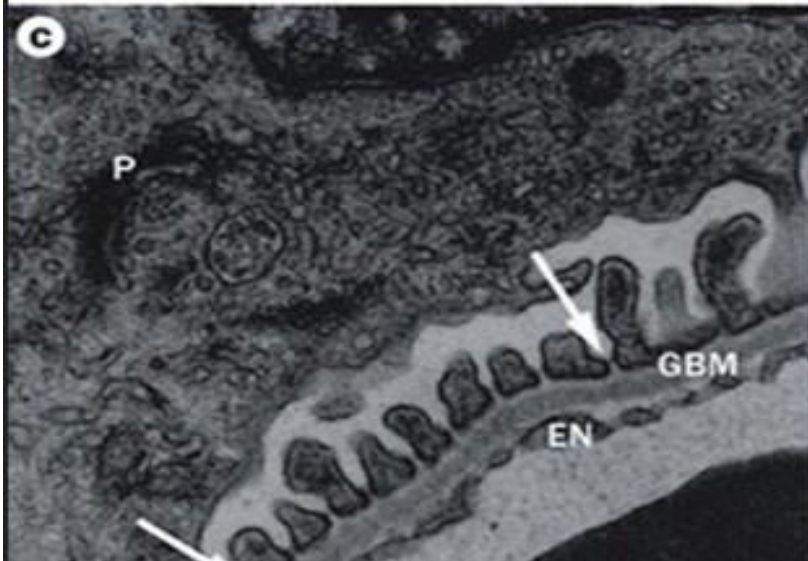
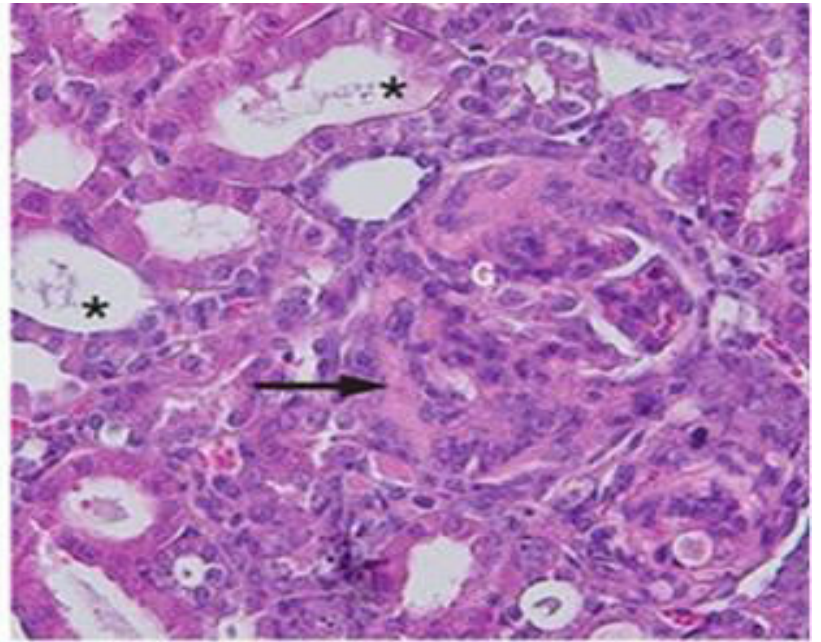
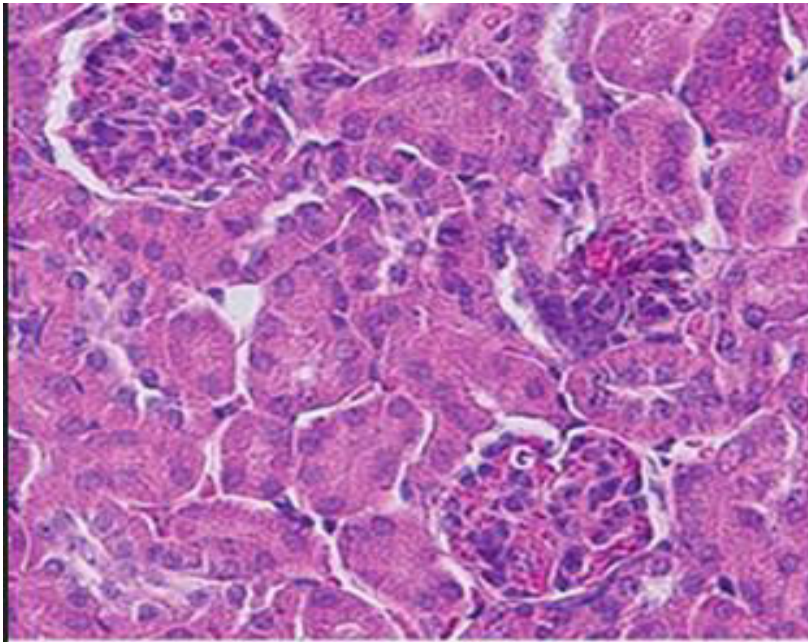
- XLAS ve ARAS da benzer oranda → %40-60
- Anterior lentikonus (%13-25)
 - Patognomonik
 - 2. ve 3. dekada
 - XLAS kadınlarda oldukça nadir
- Makulopati (%14-85)
 - Perimaküler sarı noktalar
 - Görme kaybı yapmaz
- Posterior polimorfoz korneal distrofi

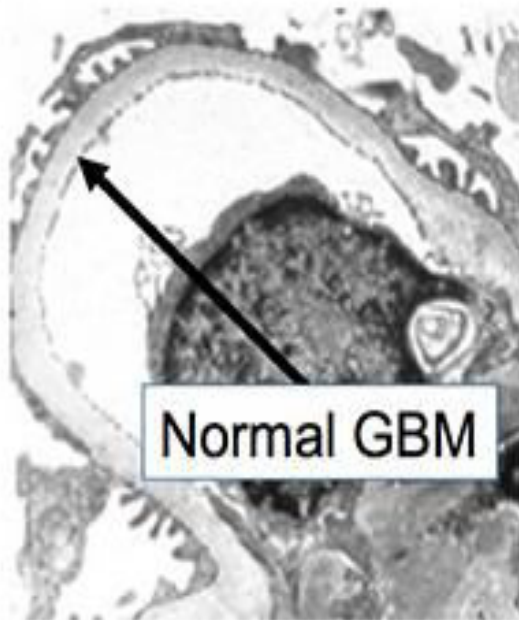
Tanı

- Persistan mikroskopik hematüri ve ailesel hematüri öyküsü sıklıkla Alport Sendromu ya da ince bazal membran nefropati tanısını düşündürür.

Alport Sendromu;

- Ailede AS tanısı ya da böbrek yetmezliği
- Eşlik eden işitme kaybı ve göz bulguları
- Cilt veya böbrek biyopsisinde tip 4 kollajende anormal immün boyanma
- Böbrek biyopsi elektron mikroskopik incelemede GBM'da lamelleşme
- Genetik tanı !!
 - XLAS için %90 duyarlı





Normal GBM

Normal



Abnormally
thin GBM

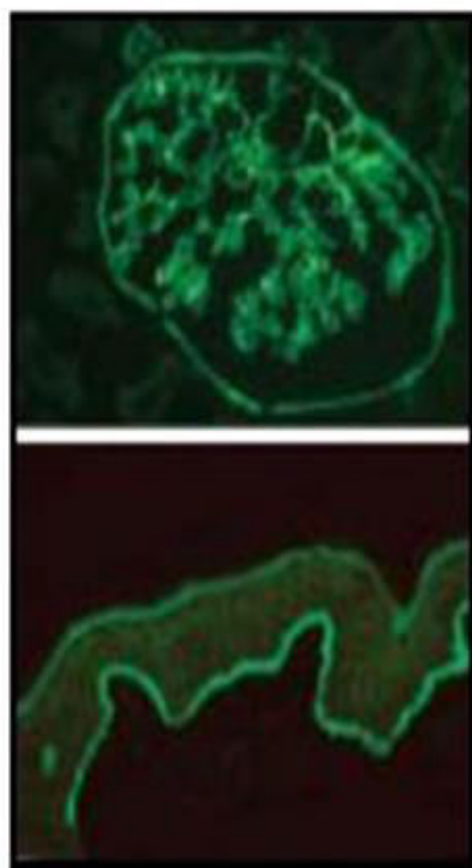
Thin Basement
Membrane Lesion



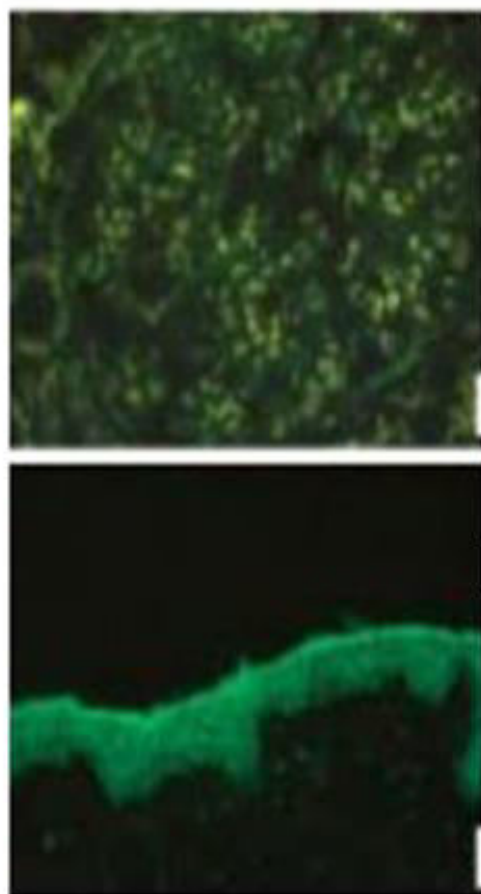
Abnormally split &
laminated GBM

Alport Syndrome

Normal



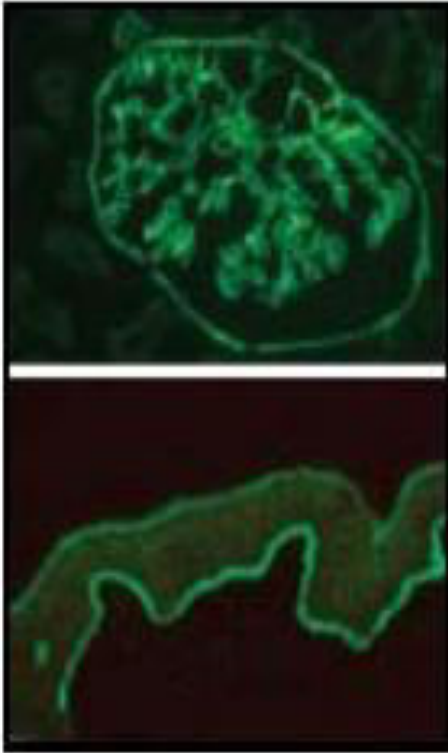
X'e bağı Alport Erkek



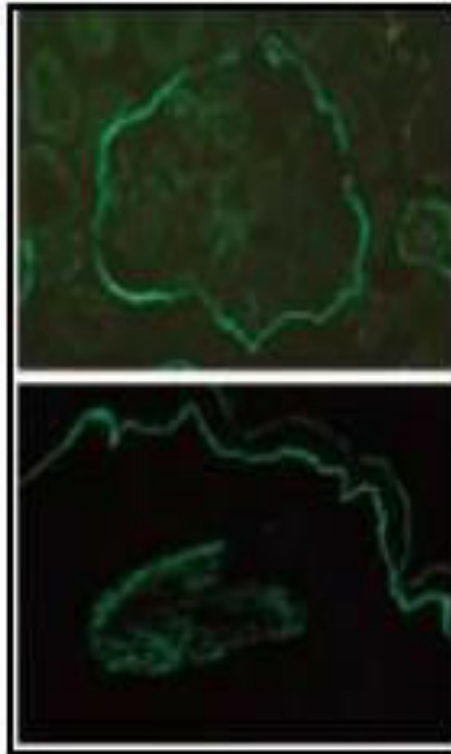
Böbrek: Hiç boyanma
yok

Deri: Epidermiste
nonspesifik floresans

Normal



OR Alport sendromu



Böbrek: GBM'da boyanma yok, Bowman kapsülü ve toplayıcı kanallarda boyanma var

Deri: Epidermal BM'da boyanma var

İnce Bazal Membran Nefropatisi

- İyi seyirli ailesel hematurî
- Prevalansı %1-2
- Böbrek dışı tutulum yok
- Sıklıkla ilerleyici değil
- Nadiren proteinüri ve tansiyon yüksekliği
- Altta yatan genetik neden ?
- Bazı hastalarda COL4A3ve COL4A4 heterozigot mutasyon (ADAS ?)

- İnce bazal membran tanısı için genetik inceleme genellikle gerekli değil
- Genetik inceleme;
 - Proteinüri ya da böbrek tutulumu gelişirse
 - Aile öyksü ile AS dışlanamıyorsa
- Böbrek fonksiyonları, proteinüri ve HT açısından yıllık takip

Takip

- Yeni tanı almış hastanın bütün aile bireyleri en az iki kez tam idrar tahili (TİT) ile hematüri açısından tetkik edilmeli
- Hematüri saptanırsa genetik tetkik istenmeli
- Genetik danışmanlık için yönlendirilmeli

- Göz ve işitme muayenesi
- Mikroalbuminüri, proteinüri, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu açısından takip edilmeli

Tedavi

- Anjiotensin-converting enzim inhibitörü (ACEI)
 - Proteinüri
 - Mikroalbuminüri ve ailesinde 30 yaşından önce SDBH olan
- Sadece mikroskoik hematüri olanlara tedavi önerilmemekte
- Amaç ;
 - Son dönem böbrek hastalığına ilerleyişi yavaşlatmak
 - Renal replisman tedavisini geciktirmek

Hastamızda;

- Aile bireylerinde yapılan idrar tahlil taramasında hematüri izlenmedi.
- İşitme testi normal saptandı
- Göz muayenesi istendi.
- Genetik testi sonucunda COL4A5 geninde missense mutasyon saptandı.
- Genetik danışmanlık için yönlendirme yapıldı

Kaynaklar

- Clinical Pediatric Nephrology
- Çocuk Nefroloji El Kitabı/ Klinik Pediatrik Yaklaşımlar
- www.alportsyndrome.org
- JASN June 2009, 20 (6) 1210-1215; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2008090984>