



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUK NEFROLOJİ ANABİLİM DALI OLGU SUNUMU

28.04.2022

Arş.Gör.Dr.Gökberk ÖZCAN
Uzm.Dr.Kenan DOĞAN



OLGU

- 2 yaş 15 günlük erkek hasta
- Kilo alamama şikayeti

Özgeçmiş

Prenatal: Anne gebelik takiplerine düzenli olarak gitmiş, takiplerinde patoloji saptanmamış. Oligohidroamnios öyküsü yok.

Natal: 38 GH'nda, 3330 gram, C/S ile doğum.

Postnatal: Doğum sonrasında Yenidoğanın geçici takipnesi nedeniyle 9 gün YDYBÜ yatış öyküsü mevcut. Fototerapi öyküsü yok.

Aşılar: Rutin aşılarını zamanında ve eksiksiz olmuş.

Allerji öyküsü : Yok

Operasyon öyküsü : Yok.

Özgeçmiş

- Bilinen bir hastalığı yok.
- Anne sütü ile yeterli kilo alımı yok.
- Doğum tartısından 100 gr fazla.
- Mama Takviyesi sonuç alınamamış.
- İlaç kullanım öyküsü yok.
- Geçirilmiş enfeksiyon öyküsü yok.

SOYGEÇMİŞ

Anne: 32 yaş, sağ-sağlıklı

Baba: 31 yaş, sağ-sağlıklı

Anne ve baba arasında akrabalık yok.

Düşük, ölü doğum öyküsü yok.

1. çocuk: 7 yaş, kız, sağ-sağlıklı (Büyüme Gelişme Normal)

2. çocuk: Hastamız

Ailede taş hastalığı yok.

Kronik böbrek hastalığı yok.

LABORATUVAR:

Vücut ağırlığı: 3500 gr (-2,85 SDS)

Boy: 62 cm (-0,4 SDS)

Vital bulgular:

Kan basıncı: 80/50 mmHg (90 th 90/53 mmHg)

KTA: 94/ dk

SS: 32/dk

Vücut ısı: 36,0 °C

- Cilt: Turgor-tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi-purpura, pigmentasyon bozukluğu yok.
- Baş-boyun: Dismorfik yüz görünümü yok. Orofarenks doğal. Mukozalar hafif kuru.
- Gözler: Işık refleksi bilateral mevcut.
- Kardiyovasküler: S1, S2 doğal. S3 yok, üfürüm yok.
- Solunum sistemi: her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Retraksiyon yok. Dinlemekle ral, ronküs, ekspiryum uzunluğu yok.
- Gastrointestinal sistem: batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. Hepatomegali ve splenomegali yok.
- Genitoüriner sistem: Haricen erkek. Anomali yok.
- Nöromusküler sistem: Doğal
- Ekstremiteler: kas kitlesi ve tonusu doğal. Deformite yok.

- Total Protein - 67,1 g/L
- Albumin - 47 g/L
- ALT (SGPT) - 16,5 U/L
- AST (SGOT) - 30,6 U/L
- ALP - 204 U/L
- GGT - 37 U/L
- LDH - 202 U/L
- Total Bilirubin - 0,67 mg/dL
- Direkt Bilirubin - 0,27 mg/dL
- İndirekt Bilirubin - 0,4 mg/dL

- Ürea - 28,2 mg/dL
- BUN - 13,18 mg/dL
- Kreatinin - 0,24 mg/dL
- Açlık Kan Şekeri - 92,2 mg/dL
- Düzeltilmiş Sodyum - 137,9 mmol/L
- Potasyum - 2,27 mmol/L
- Klor - 107 mmol/L
- Düzeltilmiş Kalsiyum - 12,95 mg/dL
- Fosfor - 5,24 mg/dL
- Magnezyum - 3,55 mg/dL
- Ürik asit - 3,6 mg/dL
- CRP : 0,6 mg/L
- Sedimentasyon : 2 mm/H

- WBC: 8780 /mm³
- ANS: 7546/mm³
- HGB: 10,0 g/dl
- PLT: 190,000 /mm³
- MCV: 81 fl
- Ph:7,26
- PCO₂: 39 mm/Hg
- HCO₃st: 15,4 mmol/L
- Anyon gap : 12 mmol / L

- Tam idrar Tetkiki
 - ph: 6.0
 - Lökosit : Negatif
 - Kan : Negatif
 - Nitrit : Negatif
 - Dansite : 1015
 - Protein: Negatif



Ek tetkik? Ön Tanı ?

- Hiperkalsemi
- Hipokalemi
- Asidoz
- Kilo alamama

LABORATUVAR

- Spot idrar kalsiyum/kreatinin : 2,0 mg/mg
- TSH : 1,99 mIU/L
- T4 :1,29 ng/dL
- İdrar anyon açığı : 41 meq/ L
- 25-OHD: 48 ng/ml
- PTH : 1,2 ng/L
- ALP : 172 mg/dl
- İdrar oksalat/sitrat/sistin atılımı normal

TETKİKLER

- Periferik Yayma : Atipik Hücre yok
- PA Akciğer : Mediasten normal genişlikte
- Batın USG : Patolojik bulgu yok.
- Üriner Sistem USG : Bilateral böbrek boyutları solda 56x22 mm, sağda 55x23 mm ölçülmüş olup normaldir, konturları düzenlidir. Bilateral parankim eko ve kalınlıkları normaldir. Bilateral böbreklerde taş, hidronefroz izlenmemektedir.
- Bilateral böbrek medullalarında yoğun ekojen kalsifikasyon alanları izlenmiş olup görünüm medüller nefrokalsinozis ile uyumludur.

Distal Renal Tübüler Asidoz

- Distal tübülde amonyum salgılamakta yetersizlik var.
- Distal RTA'nın temel özelliği sistemik asidoza rağmen idrar pH'sının 5,5'in altına düşürülememesidir.
- Kortikal ve medüller toplayıcı kanallardaki bozulmuş H iyon salgılanması titre edilebilir, asit salınımını azaltarak bikarbonat atılımını arttırır.

- Kronik metabolik asidoz sonucunda H iyonları kemik tarafından tamponlanır, kemik mineralizasyonu bozulur ve çocuklarda raşitizm, erişkinde ise osteomalazi ortaya çıkar.
- Asidoz aynı zamanda renal sitrat yapımında azalmaya neden olur, hipositratüri ise idrar kalsiyum atılımında artışa ve buna bağlı olarak nefrokalsinozis ve nefrolitiazise yol açar.
- Ekstraselüler sıvının azalması sonucunda renin-aldosteron seviyelerinde artış olması da hipopotasemiye neden olmaktadır.

Kan gazı: Normal anyon açıklı metabolik asidoz

İdrar pH: >5.5 (metabolik asidoza rağmen)

Serum potasyum: düşük veya normal

İdrar Anyon açığı = İdrar $[Na + K - Cl]$ Pozitif değer, çünkü distal asidifikasyonda yetersizlik vardır, düşük idrar NH_4^+ neden olmaktadır.

Fraksiyone bikarbonat atılımı(FE- HCO_3):

$<5\%$: Distal RTA

$>15\%$: Proksimal RTA

Characteristics of the different types of renal tubular acidosis (RTA)

	Hypokalemic RTA		Hyperkalemic RTA	
	Type 1 RTA (distal RTA)	Type 2 RTA (proximal RTA)	Type 4 RTA (hypoaldosteronism)	Distal tubule sodium transport defects
Primary defect	Impaired distal tubule/collecting duct acidification.	Reduced proximal HCO_3 reabsorption.	Decreased aldosterone secretion or aldosterone resistance.	Reduced sodium reabsorption unrelated to aldosterone.
Plasma HCO_3	Variable. May be below 10 mEq/L.	Usually 12 to 20 mEq/L.	Usually greater than 17 mEq/L.	Usually greater than 17 mEq/L.
Urine pH	Always >5.3.	Variable. Greater than 5.3 during periods of bicarbonaturia usually related to therapeutic increases in serum $[\text{HCO}_3]$. Otherwise <5.3.	Variable. Usually greater than 5.3.	Variable. Usually greater than 5.3.
Plasma potassium	Usually reduced and generally corrects with alkali therapy.	May be normal or reduced; worsened by bicarbonaturia induced by alkali therapy.	Increased.	Increased.
Urine anion gap (UAG)/urine osmolal gap (UOG)	UAG >20 mEq/L or UOG <150 mosm/kg. Consistent with low urine ammonium concentration.	Variable.	UAG >20 mEq/L or UOG <150 mosm/kg. Consistent with low urine ammonium concentration.	UAG >20 mEq/L or UOG <150 mosm/kg. Consistent with low urine ammonium concentration.
Urine Ca/Cr ratio	Increased	Normal	Normal	Normal
Nephrolithiasis/nephrocalcinosis	Yes	No	No	No

HCO_3 : bicarbonate; Ca/Cr: calcium/creatinine.

Major causes of type 1 (distal) renal tubular acidosis (RTA)

Primary
Idiopathic (sporadic)
Familial
Autosomal dominant (mainly due to mutations causing defects in the kidney anion exchanger [kAE1] in distal tubule/collecting duct intercalated cells)
Autosomal recessive (due to a variety of mutations causing defects in one of the multiple subunits of V-ATPase in distal tubule/collecting duct intercalated cells)
Secondary
Autoimmune disorders
Sjögren's syndrome
Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis
Systemic lupus erythematosus (also can generate hyperkalemic RTA)
Rheumatoid arthritis
Drugs
Ifosfamide (also can cause proximal RTA with Fanconi syndrome)
Amphotericin B
Lithium carbonate
Ibuprofen
Hypercalciuric conditions
Hyperparathyroidism
Vitamin D intoxication
Sarcoidosis
Idiopathic hypercalciuria
Other
Medullary sponge kidney
Obstructive uropathy
Kidney transplant rejection
Wilson disease

Inherited primary causes of renal tubular acidosis (RTA)

	Gene	Gene location	Protein	Features
Type 1 (distal) RTA				
Autosomal recessive with deafness	<i>ATP6V1B1</i>	2p13	B1 subunit of H-ATPase	Presents in infancy with severe metabolic acidosis, poor growth, rickets, and nephrocalcinosis.
	<i>FOXI1</i>	5q35	FOXI1	Presents with metabolic acidosis, nephrocalcinosis, and development of medullary cysts.
Autosomal recessive without deafness	<i>ATP6V0A4</i>	7q33-q34	A4 subunit of H-ATPase	Presents in infancy with severe metabolic acidosis, poor growth, rickets, and nephrocalcinosis.
	<i>WDR72</i>	15q21	WDR72	Poor growth, some individuals with abnormal tooth enamel formation (amelogenesis imperfecta).
Autosomal dominant	<i>SLC4A1</i>	17q21-q22	Chloride-bicarbonate exchanger	Presents later in life (eg, adolescence and adulthood) with mild/moderate metabolic acidosis, hypercalciuria, nephrolithiasis or nephrocalcinosis, osteomalacia, and erythrocytosis; may be associated with hereditary spherocytosis and ovalocytosis.
Type 2 (proximal) RTA				
Autosomal recessive	<i>SLC4A4</i>	4q21	Sodium bicarbonate cotransporter	Severe hypokalemic, hyperchloremic, metabolic acidosis, growth retardation, and ocular abnormalities (glaucoma, cataracts, and band keratopathy).
Autosomal dominant	Unknown	Unknown	Unknown	Short stature and metabolic acidosis.
Type 3 (mixed) RTA				
Autosomal recessive	Carbonic anhydrase II	8q22	Carbonic anhydrase II	Mixed RTA, osteopetrosis, cerebral calcification, and mental retardation.

- Distal RTA'nın genetik birincil nedenleri klorür-bikarbonat değiştirici(AE1 gibi), H-ATPaz pompasının alt birimleri gibi membran taşıma proteinlerini doğrudan etkileyen genlerin ya da intraselüler trafiği dolaylı olarak etkileyen genlerin mutasyonlarını içerir.
- Distal RTA'nın resesif formu genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkar ve genellikle ciddi klinik belirtilerle ilişkilidir.
- Bu klinik belirtiler: Şiddetli hiperkloremik metabolik asidoz (serum bikarbonat seviyeleri 10 mEq/L'nin altına düşebilir), şiddetli hipokalemi(serum potasyum $\leq$ 3.0 mEq/L), nefrokalsinoz, kusma, dehidrasyon, büyüme geriliği, raşitizm, bilateral sensörinöral işitme kaybı olabilmektedir.

ATP6V1B1

- H-ATPaz'in B1 alt birimini kodlayan ATP6V1B1 genindeki mutasyonları olan hastalarda distal RTA ve sensörinöral sağırılık vardır.
- Bu gen, distal renal tübül, koklea ve erkek genital yolunun interkalasyonlu hücrelerinde eksprese edilir ve 2p13 kromozomu üzerinde bulunur.
- Tedavi edilmeyen hastalarda bebeklik ve erken çocukluk döneminde büyüme geriliği, raşitizm ve nefrokalsinoz ile birlikte şiddetli metabolik asidoz gelişir.
- Asidoz tedavisi büyüme geriliği, raşitizmi ve nefrokalsinozu önler ancak işitme kaybını iyileştirmez veya önlemez.

FOXI1

- FOXI1 transkripsiyon faktörünü kodlayan FOXI1 genindeki missense mutasyonlar, otozomal resesif distal RTA ve sensörinöral sağırlığa sahip vakalarda bildirilmiştir.
- FOXI1, V-ATPaz proton pompasının B1 ve a4 alt birimlerinin ve anyon değişim proteinleri olan AE1, AE4'nin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür.
- Etkilenen bireylerde nefrokalsinozis vardı ve medüller kistler geliştiği bildirilmiştir.

Sağırlık eşlik etmeyen Resesif Distal RTA

- H-ATPaz'ın $\alpha 4$ alt birimini kodlayan kromozom 7q33-q34 üzerinde bulunan ATP6VOA4 geninde mutasyonları olan hastalarda işitme kaybı olmaksızın distal RTA gelişir.
- Literatürdeki diğer çalışmalarda SLC4AE1 ve WDR72 genleri de sorunlu tutulmaktadır.

Prognoz

- Prognoz deęiřkendir.
- Sekonder nedenlerde; Hastalık stabil seyrinde KBH nadir görölür.
- Genetik; 20-40 yıl içinde KBH %20-40

Tedavi

- Bikarbonat yerine koyma tedavisi: Doz: 1-2 meq/kg/gün, Hedef: > 22 meq/L
- Hipokaleminin tedavisi
- Asidoz önce düzeltilirse hipokalemi derinleşir, bu nedenle şiddetli metabolik asidoz ve hipokalemi ile gelen hastalarda asidozu düzeltmeden önce hipokaleminin düzeltilmesi gerekir.
- Alkali ihtiyacı proksimal RTA'ya göre daha azdır.

KLİNİK SEYİR

- Hasta servisindeki yatışı takibinde iv destek sıvı ve alkalinizasyon tedavisine başlandı.
- İşitme Testi yapıldı: Geçti.
- Mayideki bikarbonat ve potasyum tedavileri kan gazı ve biyokimya tetkikleri ile takip edildi.
- 2 gün sonunda potasyumu normal aralıkta görüldü.
- 3.gün sonunda iv destek kademeli olarak azaltıldı.
- Enteral destek (potasyum sitrat) tedavisine geçilerek takibe alındı.
- Poliklinik kontrollerinde tartı alımı ve elektrolit-bikarbonat takibi yapılacak.

- **Genetik tetkik ;**

- ATP6V0A4 NM C>T heterozigot
- Hastalık otozomal resesif
- Anne,babadan tarama testleri gönderildi.

Epub 2010 Mar 11.

Novel compound heterozygous ATP6V0A4 mutations in an infant with distal renal tubular acidosis

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with distal kidney tubular acidosis

Patient number	Family number	Gender	Age at diagnosis (months)	Duration of follow-up (months)	SNHL	Hypocitraturia	Alkali therapy (mmol/kg/day)	Plasma bicarbonate at last visit	eGFR ^a at last visit	Molecular genetic diagnosis	
										Gene	Mutation
P1	F1	M	5	67	No	N/A	0.3	23	123	N/A	
P2	F2	F	2	43	No	N/A	3	24	128	ATP6V0A4	c.2419C>T
P3	F2	F	3	2	No	No	10.9	18	98	ATP6V0A4	c.2419C>T
P4	F3	F	178	17	Yes	Yes	1.9	21	108	N/A	
P5	F4	M	2	51	No	No	2	23	138	ATP6V0A4	c.1571C>T
P6	F5	F	2.5	237.5	No	Yes	0.4	25	134	ATP6V0A4	c.1030-2A>C (IVS11-2A>C)
P7	F6	M	2.5	113.5	Yes	Yes	0.8	24	114	ATP6V1B1 ^b	c.1037C>G/c.1149_1150insC

Teşekkürler