



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Yenidoğan BD
Olgu Sunumu

18 Mayıs 2018 Cuma

Dr. Mert Şengün



Yenidoğan Olgu Sunumu

Arş. Gör. Dr. Mert ŞENGÜN

Olgu

- 15 günlük kız bebek
- Göz çevresinde ödem

Olgu

- G5P4Y3D0K1 27 yaşındaki sol nefrektomili anneden 35+5 GH'da NSVY ile doğan kız bebek 15 günlükken ödem nedeniyle başka bir sağlık merkezinden çocuk nefroloji polikliniğine yönlendirilmiş.
- Ailenin 2. çocuğunda 1 aylıkken benzer şikayetler gelişmiş, başka bir merkezden izlenmiş. Altı yıl önce 15 aylıkken ex olmuş.

Özgeçmiş

- Doğum öncesi öyküde, fetal USG'sinde polihidramnios olduğu söylenmiş.
- Erken doğum eylemi sonrası 35+5 GH'da NSVY ile doğmuş. Küvöz bakımı almamış.
- Aşıları tam.
- İşitme testi normal.

Soygeçmiş

- Anne 27 yaşında, ev hanımı, sağ/sağlıklı
- Baba 33 yaşında, elektrikçi, sağ/sağlıklı
- 1. çocuk 8 yaşında, erkek, sağ/sağlıklı
- 2. çocuk 26 günlükten itibaren benzer şikayetleri nedeni ile izlenmiş, 15 aylıkken ex olmuş
- 3. çocuk 2 yaşında, erkek, sağ/sağlıklı
- 4. çocuk hastamız
- Anne ve baba kuzenler
- Ailede benzer şikayeti olan yok

Fizik Bakı

- Baş çevresi: 32 cm (50-90p)
- Boy: 47 cm (50-90)
- Doğum ağırlığı: 2190 gr (10-50p)
- Şimdiki ağırlığı: 2250 gr (3-10p)

- Solunum sayısı: 56/dk
- Kalp tepe atımı: 154/dk
- Vücut ısısı: 36,2°C
- Kan basıncı: Sağ kol: 84/60 (68)
Sol kol: 94/54 (67)
(95p: 90/60 (70))
Sağ bacak: 83/53 (63)
Sol bacak: 86/56 (66)

Fizik Bakı

- Genel durumu orta-iyi
- Turgor tonusu doğal, göz çevresinde ödem mevcut, her iki yanakta milia+
- Ön fontanel 4x5 cm, bombe, arka fontanel 4x4 cm, bombe
- Kranial sütürler palpe ediliyor, açıklığı artmış
- Konjunktiva/skleralar doğal, IR +/+
- Kulak anomalisi yok, orofarinks doğal
- Kalp sesleri doğal, S1/S2 doğal, üfürüm yok
- Solunum sesleri doğal, HiHTSEK, ral, ronküs, ekspiryum uzaması yok, retraksiyon yok
- Batın hafif distandü, palpasyonla rahat, barsak sesleri doğal. HSM yok.
- Haricen kız, kuşkulu genitalya yok
- Meningeal irritasyon bulgusu yok. Yenidoğan refleksleri canlı.

Laboratuvar

- AKŞ: 105 mg/dl
- BUN: 3 mg/dl
- Kreatinin: 0,12 mg/dl
- AST: 45,8 U/l
- ALT: 6,2 U/l
- ALP: 200 U/l
- LDH: 628 U/l
- Na: 136,2 mEq/l
- **Albumin: 0,86 g/dl**
- K: 4,41 mEq/l
- Cl: 107,6 mEq/l
- Ca: 8,2 mg/dl
- P: 6,05 mg/dl
- Mg: 1,8 mg/dl
- TSH: 10,23 uIU/ml
- sT4: 1,0 ng/dl
- sT3: 2,63 pg/ml
- WBC: 13700
- NEU: 6500
- LYM: 5200
- RBC: 5,53
- HGB: 19,1
- MCV: 101,3
- PLT: 322000
- **Trigliserid: 366 mg/dl**
- **Total kolesterol: 304 mg/dl**
- **HDL: 50 mg/dl**
- **LDL: 181 mg/dl**
- **VLDL: 73 mg/dl**
- CRP: 1,35

Laboratuvar

- Spot idrarda:
- Protein: 149,88 mg/dl
- Kreatinin: 3,9 mg/dl
- Protein/Kreatinin oranı: 38,4
- Tam idrar incelemesi
- pH: 6,0
- Dansite: 1002
- Lökosit: -
- Protein: +
- Kan: +++
- Glukoz: -
- Keton: -
- Bilirubin: -
- Ürobilinojen: Normal
- Sedimentte her alanda 1 lökosit, 2 eritrosit görüldü

Pozitif bulgular

- Göz çevresinde ödem, fontanel bombeliği, batın distansiyonu
- Prematürite
- Benzer şikayetler ile ex kardeş öyküsü
- Hipoalbuminemi, hiperlipidemi
- İdrarda proteinüri

Ön tanı?

Olgu

- Hastada konjenital nefrotik sendrom düşünöldü. Çocuk nefrolojisi tarafından günlük albumin 0,5 gr/kg verilmesi, aldığı çıkardığı takibi, vital bulgu takibi önerildi. Hasta YDYBÜ'ne yatırıldı.

Olgu

- 2. çocuğun 6 yıl önce 26 günlükken hastanın kilo alımı fazlaymış, bacaklarında periferik ödem mevcutmuş, dış merkezde konjenital nefrotik sendrom tanısı ile hastanede yatarak izlendiği öğrenildi. Hastanın albumin düzeyleri ağır derecede düşük seyretmesi nedeniyle sıkça albumin verilmiş.
- 15 aylıkken annesinden böbrek nakli yapılmış. Nakil sonrası 4. günde ex olmuş.

Olgu

- 2. çocuk genetik test sonucu:
 - NPHS1 homozigot mutasyon
 - c1223G>A gen değişikliği
 - pR408Q protein değişikliği
 - Ebeveynlerin her ikisi de heterozigot mutasyon
- **Fin tipi nefrotik sendrom**

Olgu

- Hastanın takibinde albumin değerleri sırasıyla
 - 1,26 mg/dl
 - 1,08 mg/dlşeklinde seyretmesi üzerine albumin günlük 1 gr/kg verilmesi önerildi.
- İdrar çıkışı günde 3 cc/kg/sa şeklinde izlendi
- Akut faz reaktanları pozitif gelen hastanın kontrol idrar incelemesinde lökosit: +++ kan: +++ protein: ++ ve idrar sedimentinde lökosit kümesi görülmesi üzerine idrar yolu enfeksiyonu tanısı ile sefotaksim başlandı.
- Takibinin devamında takipne ve retraksiyonu gelişen hasta NCPAP ile izlendi, ertesi gün oda havasına alınan hastanın şikayeti tekrar etmedi.

Olgu

- 24 saatlik idrar sonuçları
 - Protein: 2034,46 mg/gün
 - Kreatinin: 30,9 mg/gün
 - Proteinüri: 498,6 mg/m²/sa

Konjenital Nefrotik Sendrom

(KNS)

- Nefrotik sendrom, glomerüler filtrasyon bariyerinin permeabilitesini arttıran böbrek hastalıklarından kaynaklanır.
- Temelde dört klinik bulgu ile karakterizedir:
 - Nefrotik düzeyde proteinüri: 50 mg/kg/gün, 40 mg/m²/sa
 - Hipoalbuminemi: Serum albumin < 3 g/dl
 - Ödem: Genellikle periorbital ödem ilk görülür, yerçekimi etkisi ile alt ekstremiteler, skrotum, labia ve sakrumda daha sonra gözlenir. Anasarka şeklinde ödem görülebilir.
 - Hiperlipidemi
 - Tanı ilk ikisinin varlığı ile konur.

- Konjenital nefrotik sendrom (KNS), doğumda veya hayatın ilk 3 ayında var olan hastalığı tanımlar.
- 3 ay ila 1 yıl arasında gelişen hastalık infantil nefrotik sendrom olarak isimlendirilir.



Etyoloji

- Konjenital nefrotik sendrom hastalarının %80'inden daha fazlasında 5 farklı genin mutasyonunun sorumlu olduğu gösterilmiştir:
 - NPHS1: Nephrin proteinini kodlar, bu protein podosit yarık membranı yapısında önemli yer sahibidir. Mutasyonu Fin tipi KNS gelişiminden sorumludur.
 - NPHS2: Podocin proteinini kodlar, bu protein yarık membranda nephrin ile ilişkilidir. Mutasyonu ailesel fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) gelişiminden sorumludur.

Etyoloji

- NPHS3 (PLCE1): Fosfolipaz C epsilonu kodlar, G protein sinyal mekanizmasında görevlidir. Mutasyonu erken başlangıçlı nefrotik sendrom (diffüz mezengial skleroz) ile ilişkilidir.
- WT1: Tümör süpresör gendir, mutasyonu Denys-Drash sendromu ve beraberinde diffüz mezengial skleroz ile ilişkilidir.
- LAMB2: Laminin beta 2'yi kodlar, glomerül bazal membranı yapısına katılır. Mutasyonu Pierson sendromu ve beraberinde diffüz mezengial skleroz ile ilişkilidir. (mikrokori, NS)

Etyoloji

- Olguların yaklaşık %95'inde olmak üzere NPHS1 ve NPHS2 mutasyonları en sık görülen nedendir.
- Genetik konjenital nefrotik sendrom nedenleri kortikosteroid veya immünsüpresif tedaviye yanıtıdır.
- Genetik olmayan nedenler arasında idiopatik NS, sifiliz ve toksoplazmozis, civa zehirlenmesi yer alır.

Sekonder konjenital nefrotik sendrom

- Sifiliz
- Tokso plazma
- Malarya
- CMV
- Rubella
- Hepatit B
- HIV
- Maternal SLE
- Maternal steroid-klorfeniramin kullanımı

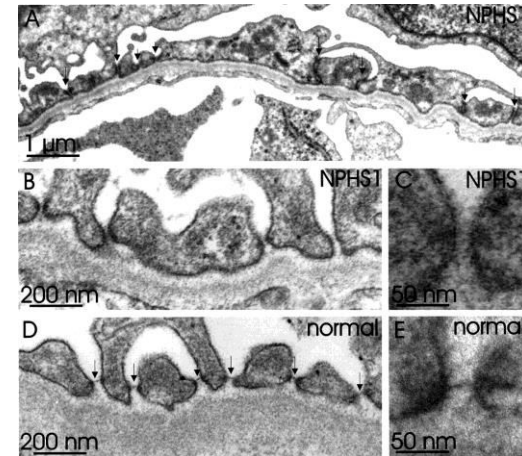
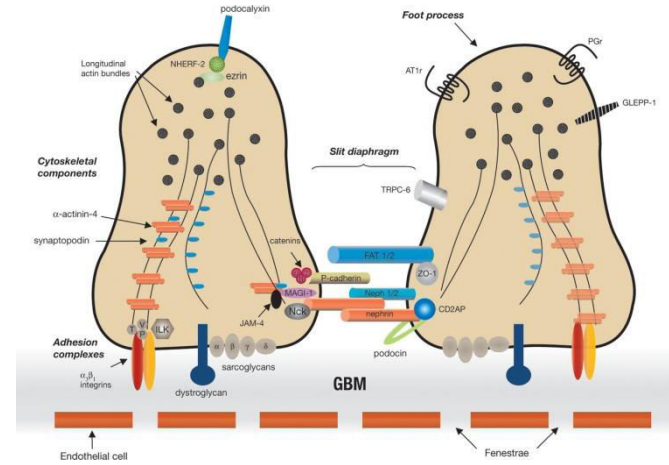


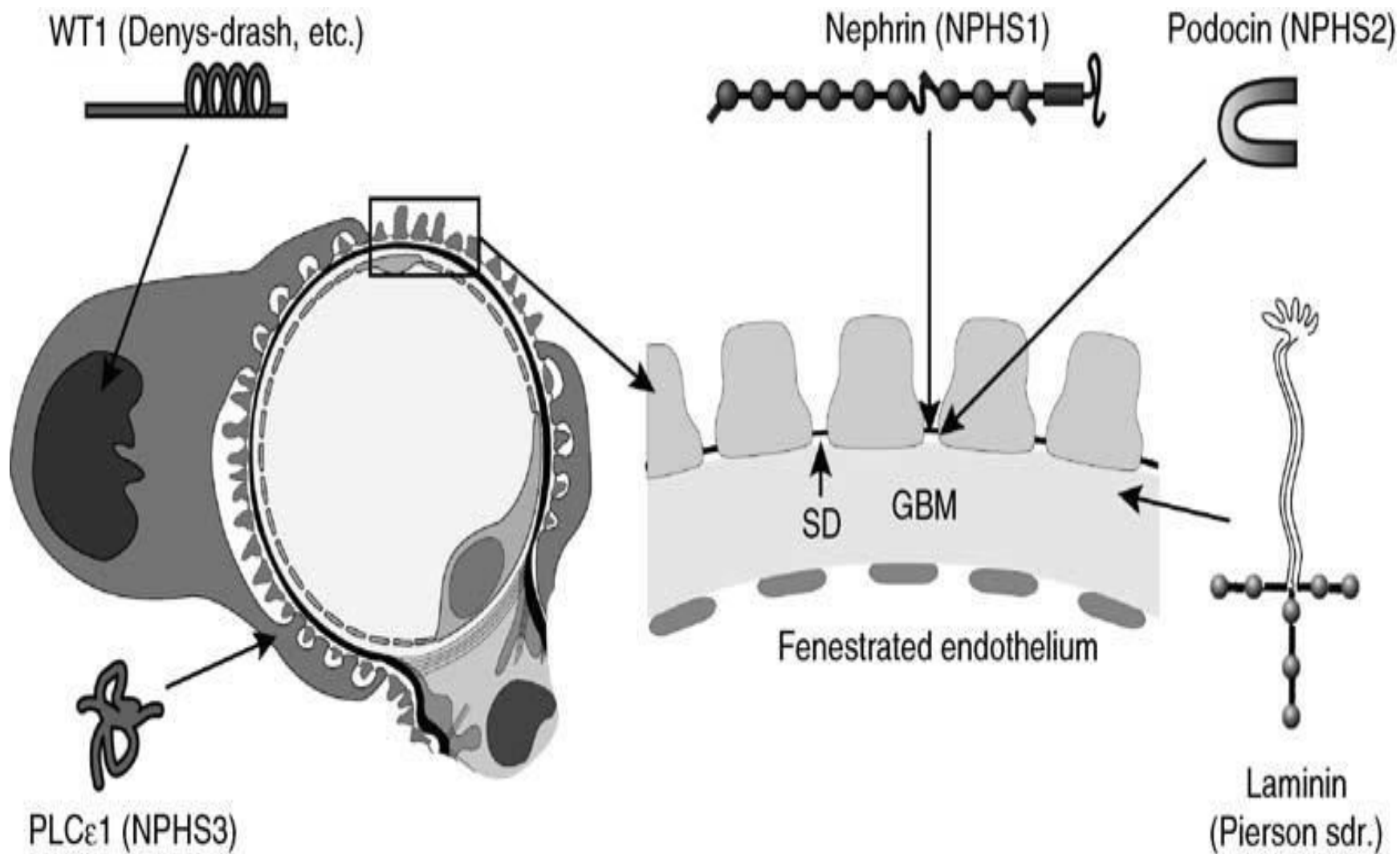
Fin Tipi KNS

- Fin tipi konjenital nefrotik sendrom insidansı 0,9/10000 canlı doğum olmak üzere en sık Finlandiya'da görülmektedir.
- Otozomal resesif geçişlidir. Heterozigot bireylerde hastalık ortaya çıkmamaktadır.
- NPHS1 gen mutasyonu hastalık gelişiminden sorumludur. Gen 19. kromozomun uzun kolunda yer alır (19q13.1).

Fin Tipi KNS

- Renal biyopsi örneklerinde hafif mezengial hipersellülerite, mezengial matrikste artış ve ilerleyici glomeruloskleroz patolojik özellik olarak yer alır. İmmün birikim görülmez.
- NPHS1 gen mutasyonu nephrin transkripsiyonunu etkiler. Nephrin bir transmembran proteindir, hücre adhezyon moleküllerinden immünglobulinler ailesi üyesidir. Glomerüler podositlerin yarık membranında yer almaktadır.
- Mutant nephrin varlığında bu yarık membranlar ve ayakları çıkıntılar oluşmaz.





Fin tipi KNS - Klinik

- Fin tipi KNS'li çoğu bebek 35 ila 38 haftalık, düşük doğum ağırlığı ile doğar. Plasenta geniştir, doğum ağırlığının %25'inden fazla görülebilir. Fetal distres sıktır.
- İn utero yaygın ödem ve masif proteinüri mevcuttur.
- Kranial sütünler gecikmiş kemikleşmeye bağlı açık ve geniştir. Burun genellikle küçüktür, düşük kulak görülür.
- Kalça, diz ve dirseklerde büyük plasentaya bağlı fleksiyon deformiteleri görülebilir.



Fin tipi KNS - Klinik

- Olguların yarısında doğumda veya 1 hafta içinde ödem görülür. 3 ay içinde belirgin asit her vakada görülür.
- Hematüri nadirdir.
- Ağır proteinüri nedeniyle hipoalbuminemi ve hipogamaglobulinemi mevcuttur.
- Büyüme-gelişme geri kalır, hastalar bakteriyel enfeksiyonlara duyarlıdır (peritonit, solunum yolu enfeksiyonları).
- Kreatinin ilk aylarda normal olabilir.
- Mikroskopik hematüri görülebilir.



Fin tipi KNS - Klinik

- Hastalığın seyri ilerledikçe tromboembolik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.
- Tiroksin bağlayıcı protein kaybına bağlı hipotiroidi sık görülür.
- Böbrek fonksiyon testleri hastalığın erken döneminde normal görülür. Son dönem böbrek yetmezliği genellikle 3-8 yaşlarda izlenir.

Antenatal tanı

- Fin tipi NS, 15-16. gestasyonel haftada kendini gösterir, ilk bulgu fetal proteinüridir.
- Amnion sıvısında 10 kattan fazla alfafetoprotein (AFP) artışı görülebilir.
- Maternal plazma AFP daha az önem arz etmekle birlikte yükselmiş görülebilir.
- Yalancı pozitif sonuçlar olmakla birlikte yüksek riskli ailelerde terminasyon kararı açısından yol gösterebilir.
- Etkilenmiş aile bireylerinde mutasyon saptanması durumunda koryon villus biyopsisi antenatal tanıya olanak sağlar.

Tanı

- USG: Böbreklerde boyut ve kortikal ekojenite artışı
- Biyopsi: Patognomonik bulgu yok.
 - (Işık mikroskop)
 - Mezangial genişleme
 - Tubuler genişleme
 - İnterstisyel fibrozis ve inflamasyon
 - (Elektron mikroskop)
 - Podosit ayakları çıkıntılarında silinme
 - Slit diyaframın filamentöz görüntüsünün kaybı

Tanı

- Renal biyopsi sonuçları özgül olmayabilir ve altta yatan patolojiyi belirlemeyebilir.
- İmmünsüpresif tedavi yanıtsızlığı nedeniyle konjenital ve infantil nefrotik sendrom olgularında genetik inceleme tedavi öncesinde yapılmalıdır.



Tedavi

- Hastalığın immün kökeni olmadığından kortikosteroid ve immünsüpresif tedaviye dirençlidir.
- Standart konservatif tedavi
 - günlük veya gün aşırı albumin infüzyonu,
 - gamaglobulin replasmanı,
 - yüksek protein ve düşük tuz içeren diyet,
 - vitamin ve tiroksin desteği,
 - enfeksiyonların ve tromboemboli komplikasyonlarının önlenmesini içerir.

Tedavi

- Takipte komplikasyon gelişme sıklığı fazladır, büyüme-gelişme genellikle geri seyrederek.
- 3 olguda nefrektomi alternatifi olarak ACE inhibitörü ve indometazin tedavisi ile protein atılımında belirgin azalma ve büyüme-gelişmede anlamlı derecede düzelme izlenmiştir.

Tedavi

- Böbrek yetmezliği gelişmeden önce masif protein kaybını önlemeye yönelik bilateral nefrektomi gereksinimi olabilir.
- Bilateral nefrektomi yapılması durumunda hastaya 8-9 kg ağırlığına gelinceye kadar diyaliz uygulanır.
- Sonrasında ise böbrek nakli planlanabilir.

