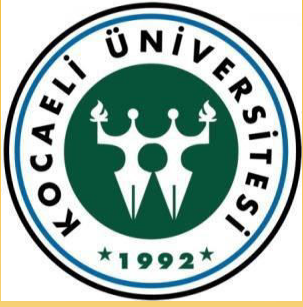




KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK NEFROLOJİ BİLİM DALI

21.10.2021

ARAŞ. GÖR.DR. DUYGU AYDIN
UZM. DR. KENAN DOĞAN, UZM DR MERVE AKTAŞ,
DR ÖĞRT ÜYESİ MEHMET BAHA AYTAÇ, PROF DR KENAN BEK



OLGU

- 6 yaş 4 ay
- Erkek hasta

- Şikayet: ateş, halsizlik

Öykü

- Bilinen hastalık yok
- 1 haftadır olan ateş, halsizlik
- Sefuroksim, ibuprofen ve parasetamol kullanımı öyküsü
- Kreatinin yüksekliği

Özgeçmiş

- Doğum öncesi takiplerinde patoloji saptanmamış.
- Miadında NSVY ile doğmuş. Doğum ağırlığı hatırlanmıyor.
- PN 3.gününde sarılık nedeniyle hastane yatışı olmuş.
- Aşıları takvime uygun yaptırılmış.

Soygeçmiş

- Anne: 27 yaş , sağ, sağlıklı
- Baba: 36 yaş, sağ, sağlıklı
- Akraba evliliği mevcut (amca çocukları).
 - 1.çocuk: 11 yaş, kız, nörolojik hastalık nedeniyle ölmüş
 - 2.çocuk: 8 yaş, erkek, sağ, sağlıklı
 - 3.çocuk: hastamız
 - 4.çocuk: 4 yaş, kız, sağ, sağlıklı
- Annenin babası 30 yaşında böbrek hastalığı nedeniyle ölmüş.

Fizik muayene

- Ateş: 36.8°C
- Nabız: 72/dk
- sPO2: %98
- Solunum sayısı: 24/dk
- TA: 100/60 mmHg (50-90p)
- Tartı: 19 kg (10-25p)
- Boy: 114 cm (10-25p)
- Genel durum iyi. Bilinç açık, koopere, oryante. GKS:15
- Turgor tonus doğal. Döküntü yok.
- Bilateral solunum sesleri eşit ve doğal.
- S1+,S2+, ek ses duyulmadı.
- Batında hassasiyet, defans,rebound yok. Karaciğer, dalak ele gelmiyor.
- Diğer sistem muayeneleri olağan.

Laboratuvar

- AKŞ – 93 mg/dL
- Albumin - 43 g/L
- ALT (SGPT) – 11 U/L
- AST (SGOT) – 28 U/L
- **BUN – 29 mg/dL**
- **Kreatinin - 1,05 mg/dL**
- **Ürea - 62 mg/dL**
- Sodyum (Na) - 137 mEq/L
- K- 3,6 mmol/L
- Cl- 102 mmol/L
- Ca- 9,5 mg/dL
- CRP – 0,54 mg/L
- Fosfor (P) - 5 mg/dL
- Magnezyum (Mg) - 1,9 mg/dL
- Ürik asit – 6 mg/dl
- WBC – $6,53 \times 10^3/\mu\text{L}$
- NEU – $2,66 \times 10^3/\mu\text{L}$
- LYM – $3,19 \times 10^3/\mu\text{L}$
- EOS- %2,6
- EOS- $0,173 \times 10^3/\mu\text{L}$
- HGB – 11,2 g/dL
- HCT - % 33,4
- MCV – 75 fL
- PLT - $387 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Kan gazı:
 - pH – 7,37
 - PCO₂ - 38 mmHg
 - Laktat - 11 mg/dL
 - cHCO₃ – 21,9 mmol/L
 - iCa⁺ - 1,2 mmol/L
- Spot idrarda
- protein/kreatinin: 0,11 mg/mg
- TİT
 - pH - 5,5
 - Dansite - 1,006
 - Kan - NEGATİF(-)
 - Lökosit - NEGATİF(-)
 - Glukoz - NEGATİF(-)
 - Protein - NEGATİF(-)
 - Nitrit - NEGATİF(-)
 - Keton- NEGATİF (-)

Patolojik bulgular

- Ateş ve
- ilaç kullanım öyküsü
- Kreatinin yüksekliği
- Akraba evliliği

Ön tanımlar
Ek tetkikler

- Ferritin: 26 ng /ml
- B12: 215 pg/mL
- Parathormon: 66,8 pg/mL

- C3: 1 g/dl (0,9-1,8)
- C4: 0,3 g/dl (0,1-0,4)

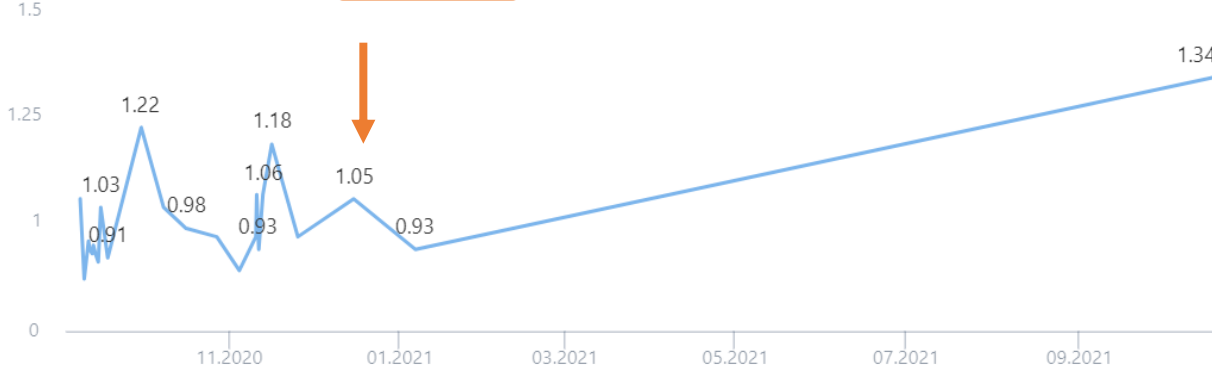
- ANA: negatif
- Anti ds DNA: negatif

Renal Renkli Doppler US

- Her iki **böbrek boyutları artmıştır** (sol böbrek 89mm , sağ böbrek 90mm) konturları düzenlidir. Parankim kalınlıkları normaldir.
- Bilateral böbreklerde taş, kitle, hidronefroz izlenmedi.
- **Bilateral böbrek parankim ekojeniteleri artmıştır.**
- **Sol böbrekte grade 1 hidronefroz izlenmektedir.**
- Renkli Doppler incelemede bilateral renal arter ve ven açık izlendi.

kreatinin

biyopsi



Kreatinin yüksek seyretmeye devam eden hasta için böbrek biyopsisi planlandı.

tarih	Değer mg/dl
07.09.2020	1,05
09.09.2020	0,86
10.09.2020	0,95
11.09.2020	0,93
12.09.2020	0,94
13.09.2020	0,92
14.09.2020	1,03

17.09.2020	0,91
29.09.2020	1,22
07.10.2020	1,03
15.10.2020	0,98
26.10.2020	0,96
03.11.2020	0,88
09.11.2020	0,96

taburculuk

10.11.2020	0,93
11.11.2020	1,06
15.11.2020	1,18
24.11.2020	0,96
14.12.2020	1,05
05.01.2021	0,93
18.10.2021	1,34

biyopsi

Neden biyopsi yapıldı? —

TIN de biyopsi endikasyonları

- 10-12 hafta geçmesine rağmen böbrek fonksiyonlarında düzelme olmaması
- Steroid tedavisi planlanan hastalar
- Steroid tedavisine yanıtı olmayan hastalar
- Kreatininde düşüş olmaması
- Tanı anında nefrotik düzeyde proteinüri olması
- Klinik bulguların TIN ile uyumlu olmaması

- Kreatinin yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle, biyopsi sonrası, 12.11.2020 de metilprednizolon damaryolu ile 3 gün süre ile verilip sonrasında ağızdan steroid ile tedaviye devam edildi.

MAKROSKOPİ	Büyüğü 1,7 cm, küçüğü 1,5 cm uzunluğunda 3 adet doku parçası. DIF inceleme için glomerül seçilemediği için normal takibe alındı. 2/Y
MİKROSKOPİ	Kesitler Hematoksilen-Eozin, PAS, Masson Trikrom ve Kongo Kırmızısı ile boyanarak değerlendirildi. Böbreğe ait kesitlerde ortalama 35 glomerül izlenmektedir. Glomerüllerin 16'sında global skleroz ve 4'ünde periglomerüler fibrozis izlenmiş olup kalan glomerüllerde hafif mezangial hücre artışı ve fokal minimal bazal membran kalınlığı izlenmiştir. Tübüllerde fokal atrofi, tübül lümenlerinde bazı alanlarında tübüleri genişleten hyalen silendirler izlenmiştir. İnterstisyumda fokal alanlarda belirginleşen, seyrek eozinofil lökositlerin eşlik ettiği yoğun lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu ve belirgin fibrozis vardır. Vasküler yapılar doğal görünümündedir. Kongo kırmızısı ile amiloid depolanması saptanmamıştır.
TANI	BÖBREK, İĞNE BİOPSİSİ : Fokal global skleroz ve yaygın kronik tübülointerstisyel değişiklikler ile karakterli böbrek parankimi.

Şimdi ne yapalım ?

Steroid tedavisi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme izlenmedi.

- Nefronofitizis ön tanısı ile genetik inceleme planlandı.

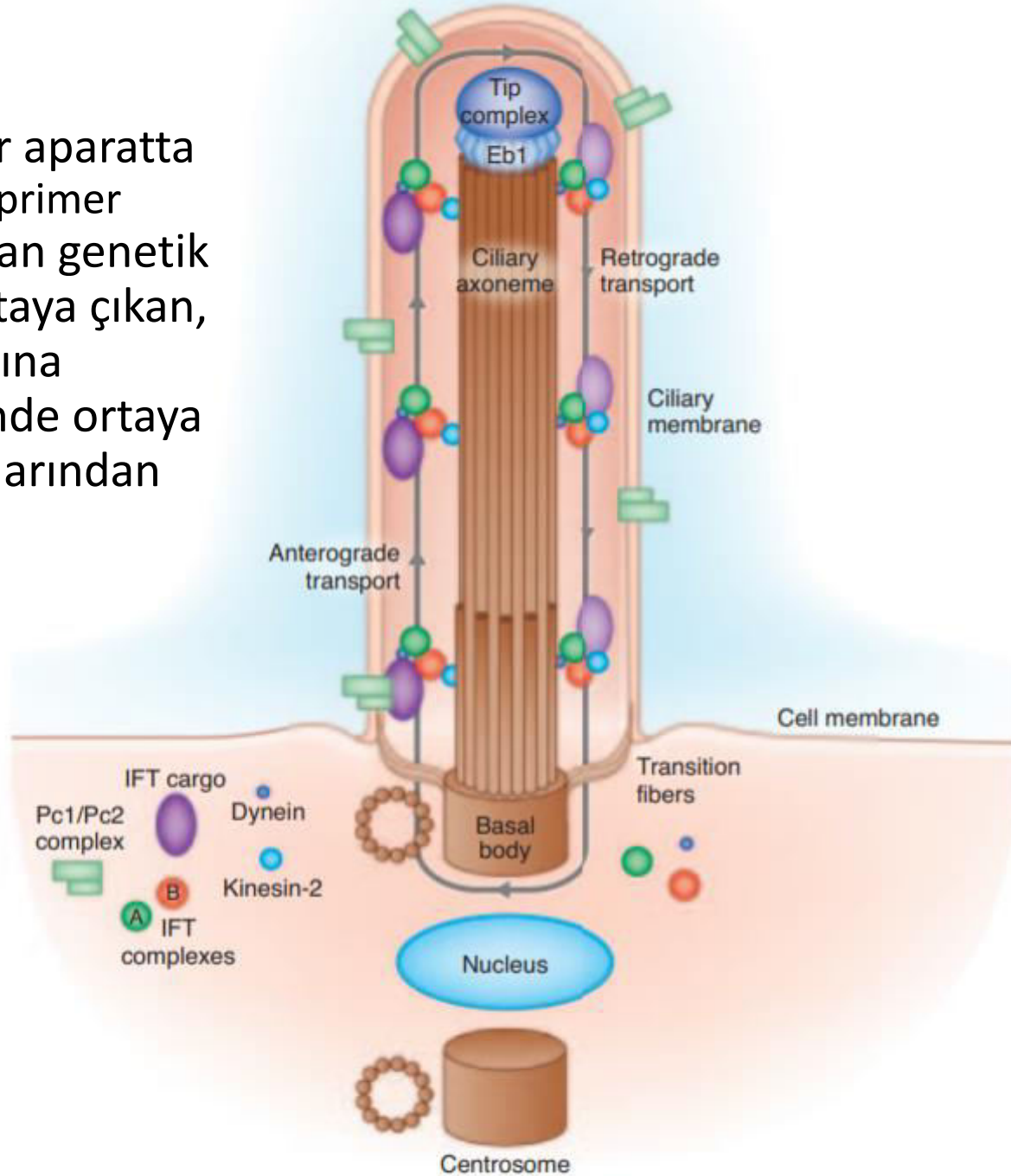


NPHP1 geninde homozigot (delesyon) mutasyon
saptandı.

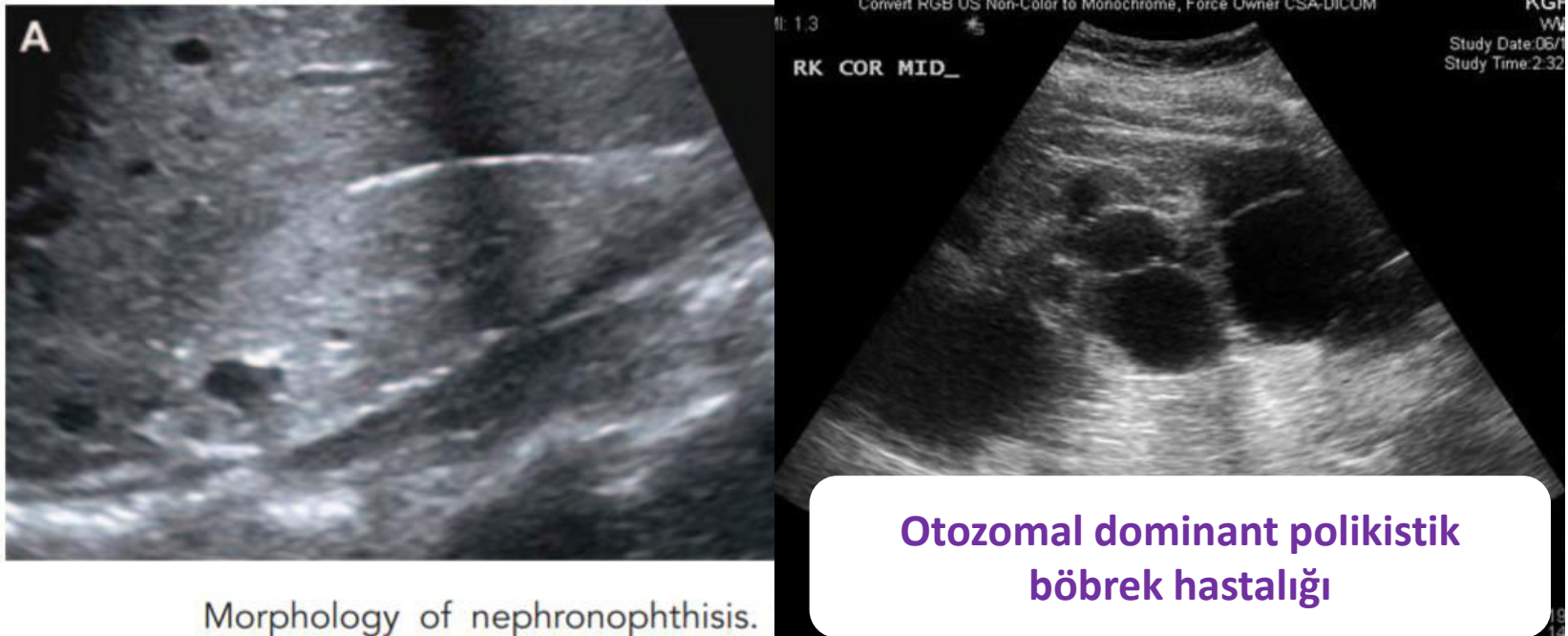
Nefronofitizis

- Nefronofitizis (NPHP) siliyer aparatı (sentrozom, bazal cisimler ve primer silialar) bozulmaya sebep olan genetik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan, son dönem böbrek hastalığına ilerleyen ilk 3 dekad içerisinde ortaya çıkan kistik böbrek hastalıklarından biridir.

- Otozomal resesif kalıtım vardır. En sık görülen mutasyon NPHP1 genindedir.

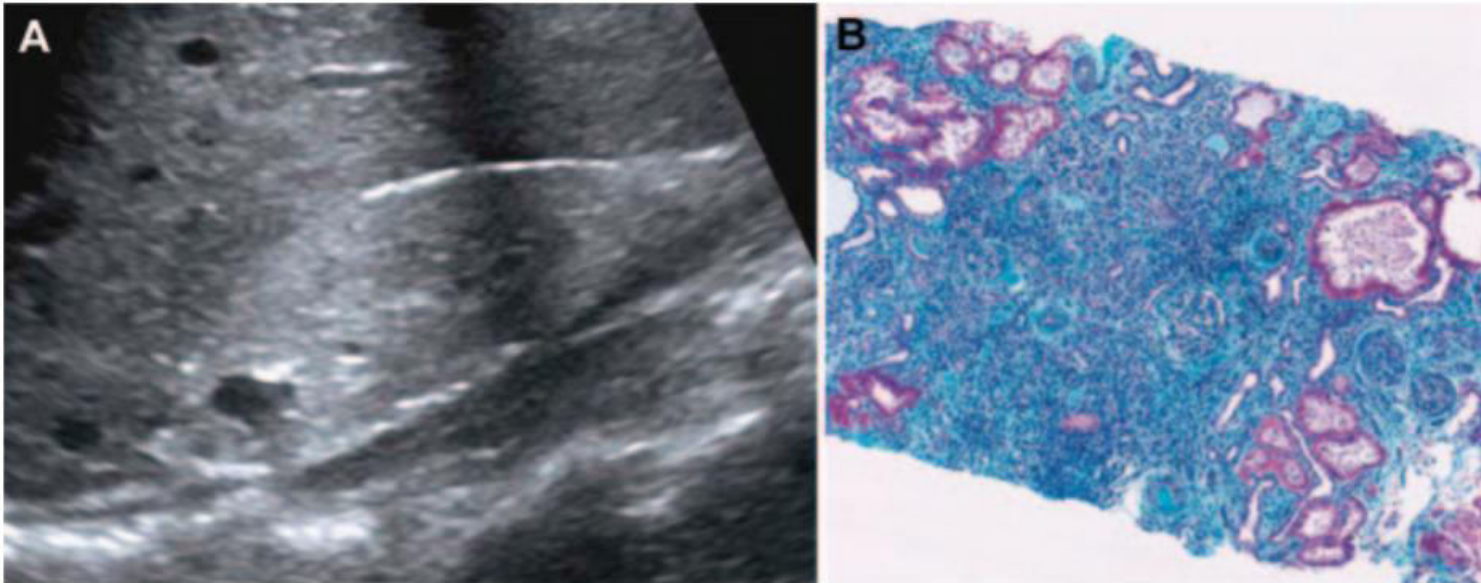


- Histolojisinde karakteristik triadı;
 - Kortikomeduller kistler
 - Tubuler bazal membranda ayrışmalar
 - Tübulointerstisyel nefropatidir.



Morphology of nephronophthisis. creased echogenicity, loss of corticomedullary differentiation, and the presence of corticomedullary cysts. In contrast to PKD, kidneys are not enlarged. (B) Renal histology in NPHP shows the characteristic triad of renal tubular cysts, tubular membrane disruption, and tubulointerstitial cell infiltrates with interstitial fibrosis and periglomerular fibrosis (B is courtesy of D. Bockenhauer, London).

- Histolojisiinde karakteristik triadı;
 - Kortikomeduller kistler
 - Tubuler bazal membranda ayrışmalar
 - Tübulointerstisyel nefropatidir.



Morphology of nephronophthisis. (A) Renal ultrasound demonstrates increased echogenicity, loss of corticomedullary differentiation, and the presence of corticomedullary cysts. In contrast to PKD, kidneys are not enlarged. (B) Renal histology in NPHP shows the characteristic triad of renal tubular cysts, tubular membrane disruption, and tubulointerstitial cell infiltrates with interstitial fibrosis and periglomerular fibrosis (B is courtesy of D. Bockenhauer, London).

Klinik- Böbrek Bulguları

- Yaklaşık 20 yaşından önce son dönem böbrek hastalığı ortaya çıkar
(27-56 yaşları arasında da ortaya çıkan olgular bildirilmiş).
- Kronik böbrek hastalığı gelişen olgularda anemi, metabolik asidoz, halsizlik, bulantı görülebilir.
- Hastaların kan basıncı genellikle normaldir.

- Sodyum geri Emilimi ve idrarı konsantre etme yeterince yapılamadığından çok su içme ve sık idrara çıkma görülür.
- Erken evrelerde proteinüri görülmeyebilir. Geç dönemde glomeruloskleroza bağlı olarak proteinüri görülebilir.

- Ortalama ortaya çıkma yaşlarına göre 3 klinik formu bulunur:

	İNFAÑTİL FORM	JUVENİL FORM	ADÖLESAN FORM
Ortalama yaş	1 yaş	13 yaş	19 yaş
İlişkili gen	NPHP 2 ve 3	NPHP 1 ve spesifik genler	NPHP 1/3
klinik	- En ağır form - Ağır hipertansiyon - Oligohidroamnios öyküsü - Böbrek parankim ekosunda artış ve böbrek boyutunun azalması veya artması	- Normal kan basıncı - Poliüri, polidipsi - Anemi - Böbrek parankim ekosunda artış, böbrek boyutları normal veya hafif azalmış, kortiko-meduller ayrımın yapılamaması	- Normal kan basıncı - Poliüri, polidipsi - Anemi - Böbrek parankim ekosunda artış, böbrek boyutları normal veya hafif azalmış, kortiko-meduller ayrımın yapılamaması - Böbrek dışı tutulum sık değil

- Böbrek dışı tutulum hastaların %20'sinde görülür:
 - ✓ İskelet displazileri (epifizde koni görünümünün olduğu Mainzer-Saldino sendromu, polidaktili, skolyoz vb...)
 - ✓ Hepatosplenomegali, karaciğerde fibrozis
 - ✓ Göz- retinitis pigmentosa (Senior-Loken sendromunda) , nistagmus, klobom (Joubert sendromunda)
 - ✓ mental retardasyon, gelişim geriliği, serebellar ataksi (Joubert sendromunda)
 - ✓ Kalp kapak hastalığı veya septal defekt,
 - ✓ situs inversus görülebilir.

Hastamızda;

- EKO: normal sınırlarda
ekokardiyografik bulgular
- PAAC

Hastamızda;



TANI

- **Genetik-** en sık saptanan mutasyon NPHP1 genindedir. Yaklaşık 20 gen tanımlanmıştır; fakat hala hastaların %30'unda mutasyon saptanamamıştır. Tüm ekzom sekanslama kullanılabilir.
- **Böbrek biyopsisi** - tubuler bazal membranda düzensiz kalınlaşma ve kronik tubulointerstisyel değişiklikler görülür.

Tedavi

- Hastalığın özel bir tedavisi bulunmamaktadır.
- Anemisi gelişen hastalarda demir ve eritropoetin desteği;
- Sekonder hiperparatiroidi gelişen hastalarda aktif D vitamini , fosfat bağlayıcı ajanlar kullanılabilir.
- Böbrek nakli tercih edilen tedavisidir, çünkü hastalık bir nakilde tekrarlamaz.

Nephronophthisis: Disease Mechanisms of a Ciliopathy

Friedhelm Hildebrandt,^{*†‡} Massimo Attanasio,^{*} and Edgar Otto^{*}

Departments of ^{*}Pediatrics and [†]Human Genetics, University of Michigan, and [‡]Howard Hughes Medical Institute, Ann Arbor, Michigan

Güncel Pediatri

The Journal of Current Pediatrics

DERLEME

REVIEW

Kalıtımsal Kistik Böbrek Hastalıklarına Yaklaşım Approach to Inherited Cystic Kidney Disease

Aysel Taktak, Nilgün Çakar

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

UpToDate®

Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com © 2021 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

 Wolters

Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of nephronophthisis

Author: Patrick Niaudet, MD

Section Editors: Tej K Mattoo, MD, DCH, FRCP, Ronald D Perrone, MD

Deputy Editor: Melanie S Kim, MD

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Sep 2021. | **This topic last updated:** Jul 08, 2020.

Teşekkürler