

# Glomerüler Bazal Membranda İncelmesi Olan Bir Erkek Çocuk- Olgu Sunumu

Emrah Can<sup>1</sup>, Seyhun Solakoğlu<sup>2</sup>, Ahmet Nayır<sup>1</sup>

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji

Yazışma Adresi : Çapa- İstanbul – Türkiye Cep: 0 532 512 36 06 e-mail: canemrahcan@yahoo.com

## ÖZET :

*İnce glomerüler bazal membran hastalığı (IGBMH) ve Alport sendromu (AS), çocukların tekrarlayan hematürilerinin araştırılmasında düşünülmesi gereken herediter nefropatilerdendir. Her ikisinde de hastalığın tanısı, klinik belirtilerin yanı sıra aile üyelerinin çok dikkatli incelenmesine ve bazal membran yapısının elektron mikroskop ile değerlendirilmesine dayanır. Bu yazıda tekrarlayan makroskopik hematüri nedeni ile tetkik edilen 13 yaşındaki bir erkek çocukta, elektron mikroskopisinde saptanan glomerüler membranda incelleme bulgusu tartışılacaktır.*

**Anahtar Kelimeler:** Alport sendromu, çocuk, makroskopik hematüri, ince glomerüler bazal membran hastalığı.

## SUMMARY :

***A boy with thinning of glomerular basement membrane - case report***

*Thin glomerular basement membrane disease and Alport syndrome are two hereditary nephropathies responsible for recurrent macroscopic haematuria in children. Diagnosis of the both diseases usually depends on careful examination of both the clinical features of the patient and those of the family members, and evaluation of the basal membrane via electron microscopy. In this article a 13 year-old boy with recurrent macroscopic haematuria, whose renal biopsy revealed thinning of glomerular basement membrane, was discussed.*

**Key words:** Alport syndrome, child, macroscopic haematuria, thin glomerular basement membrane disease

## GİRİŞ

İdrarda normalden fazla sayıda eritrosit bulunması şeklinde tanımlanan hematüri; bir böbrek hastalığının veya renal pelvisten distal üretraya kadar olan üriner yolun herhangi bir bölgesindeki lezyonun bulgusu olabileceği gibi, böbrek ve üriner sistemi sekonder olarak tutan sistemik bir bozukluğun belirtisi de olabilir. Hematüri çeşitli özelliklerine göre tanımlanabilir. İdrarın rengi ve görünümüne bağlı olarak; eğer idrar belirgin bir şekilde kırmızı veya kahverengi görünüm almışsa makroskopik veya gross hematüri şeklinde adlandırılır. İdrarın görünümünün normal olmasına karşılık mikroskopik incelemesinde normalden fazla sayıda eritrosit bulunması mikroskopik hematüri şeklinde tanımlanmaktadır. Hematürinin, incelenen tüm idrar örneklerinde saptanması durumunda persistan hematüri, yalnızca bazı örneklerde bulunması halinde ise intermittan ya da tekrarlayan hematüriden söz edilebilir. Hematüri

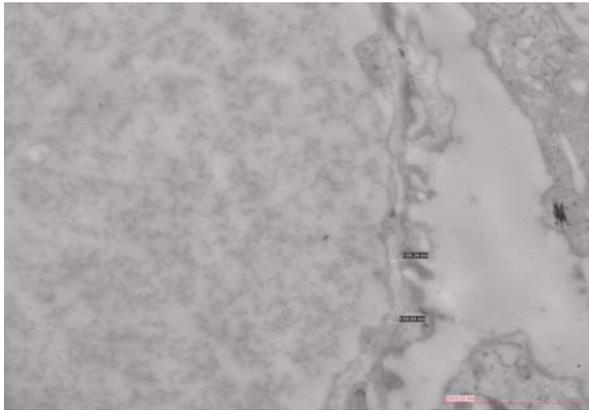
ayrıca, böbrek ve üriner yola ait başka klinik veya laboratuvar bulguların eşlik etmesine göre de semptomatik veya asemptomatik hematüri olarak da tanımlanabilmektedir. Makroskopik hematüri ciddi bir yakınmadır ve sebebi mutlaka aydınlatılmalıdır. Çocukluk çağında tekrarlayıcı karakterde olan hematürilerde başta glomerüler patolojiler olmak üzere tüm hematüri nedenlerini düşünmek gerekir. Yapılacak incelemeler, basitten komplekse doğru planlanmalı ve gereğinde renal biyopsi ve elektron mikroskopik inceleme tetkiklere eklenmelidir

## OLGU SUNUMU

13 yaşında erkek çocuk kanlı idrar yapma, bel ağrısı ve bulantı yakınmalarıyla nefroloji polikliniğine başvurdu. Hikayesinde başvurusundan 3 ay önce bir kez daha kanlı idrar yakınması olduğu ve üriner sistem

infeksiyonu tanısını alarak antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Tedaviden sonra yakınması tekrar düzelen hastanın daha sonra yakınması tekrar etmemiştir. Özgeçmişinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü yoktu ve ailede hematüri ya da böbrek hastalığı hikayesi yoktu. Anne-baba arasında akrabalık yoktu ve bakılan idrar analizleri normaldi. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Kan basıncı 100/70 mm Hg idi. Olgunun laboratuvar değerlendirmesinde Hb:11.9g/dl, hct:%38, trombosit: 203 000/mm<sup>3</sup> idi. Üre:12 mg/dl, kreatinin: 0,5 mg/dl olarak saptandı. Kanama pıhtılaşma tetkikleri normaldi. İdrar eritrosit morfolojisinde %60 oranında dismorfik, %40 morfik eritrositler mevcuttu. İdrarda arka arkaya 3 gün bakılan kalsiyum/kreatinin değerleri normal sınırlarda idi.

**Resim 1 :** Elektron mikroskopik incelemede tespit edilen glomerüler bazal membranda incelme ve lamina densada lamellasyon .Bazal membran kalınlığı 2 nm lik ölçümde 156.26nm ve 159.89 nm olarak ölçülmüştür.



Renal USG normaldi. PPD testinin 16 mm saptanması üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde tüberküloz ile uyumlu bulgular yoktu. 24 saatlik idrar proteini 200mg/gün olarak tespit edildi. Gözün retina ve kornea muayeneleri ve kulağın odyometrik muayenesi normaldi. C3,C4 değerleri normal olarak tespit edildi. ANA, antids DNA, ANCA negatif bulundu. Böbrek iğne biyopsisinde ışık ve immunfloresan mikroskopisinde patoloji saptanmadı. Böbrek biyopsisinin elektron mikroskopik değerlendirmesinde ise glomerüler bazal membranda incelme ve lamina densada lamellasyon tespit edildi.

## TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunda hematürinin en sık nedenleri alt üriner sistem enfeksiyonları, hiperkalsüri, nutcracker fenomeni, primer ve sekonder glomerulonefritler (akut poststreptokoksik glomerulonefrit (APSGN), membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN),fokal glomerulonefrit(FGN), IgA nefropatisi), herediter nefropatiler (İGBMH ve AS) ve daha nadir olarak da travmadır. Olguda; tam idrar tahlili ve idrar kültürü sonucu üriner sistem enfeksiyonu, arka arkaya 3 gün bakılan Ca/Cr oranının normal olması nedeniyle hiperkalsüri, idrar eritrosit morfolojisi değerlendirmesinde dismorfik eritrositlerin görülmesi ve dopler USG’de normal bulgular nedeniyle nutcracker fenomeni, böbrek biyopsisinin normal olması nedeniyle MPGN, immunflerasyon mikroskopisi incelemesinin normal olması sebebiyle de IgA nefropatisi düşünülmüdü.

Elektron mikroskopik(EM) incelemede glomerüler bazal membranda incelme saptanması önemli bir bulgu olarak değerlendirildi (Resim 1). Glomerüler bazal membran (GBM) kalınlığı konusunda kesin bir ölçü belirtilmemekte ve pediatrik serilerde kalınlığı 100 ve 200 nm arasında bildirilmektedir. Hastamızda EM’de saptanan GBM inceliği, herediter nefropati grubundan AS ve İGBMH ayırıcı tanısının yapılmasını gerekli kılmıştır. İGBMH ve AS’nin her ikisinde de en önemli klinik bulgu hematüridir. İGBMH hastalığı ve erken dönem AS’unda glomerül bazal membranının ince olması nedeni ile kolay zedelenen bir yapı oluşmakta ve glomerül kapillerlerinde oluşan çatlamlar ile makroskopik hematüriler oluşabilmektedir. Çocuklarda GBM erişkinlere göre relatif olarak daha ince olmakta ve erken dönem AS hastalarında çocukluk çağında görülen makroskopik hematüri yaşın ilerlemesi ve GBM kalınlaşması ile kaybolmaktadır. İGBMH klinik gidişi genellikle selim olup son derece iyi prognozlidir, bu nedenle hastalık klinikte “benign familyal hematüri” olarak da bilinmektedir. AS ise böbrek yetersizliğine neden olan önemli bir nefropatidir. Bu nedenle her iki hastalığın ayırımının yapılması izlem ve prognoz açısından büyük önem taşır.

Her iki hastalığın da sebebi olarak tip 4 kollajen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. AS'undaki mutasyonların tümünün, tip IV kollajenin  $\alpha$ -zincir altünitelerinin herhangi birinde meydana geldiği bilinmektedir. Bazal membranların temel içeriği olan tip IV kollajen, 6 farklı alfa zincirinden oluşan multimerik bir proteindir. Tip IV kollajen glomerül, kornea ve kohleada kendini gösterir ve bu durum hastalığın seyirinde nefrit, korneal anomaliler ve sensorinöral duyma kaybı şeklinde ortaya çıkar. Tip IV kollajenin yapısını oluşturan 6 zincirin genleri klonlanmış, tanımlanmış ve lokalize edilmiştir. COL4A1/COL4A2 genleri 13. kromozomda, COL4A3/COL4A4 2.kromozomda ve COL4A5/COL4A6 X kromozomunda yer almaktadır. Olguların çoğunda (%80-85) mutasyonlar, tip IV kollajende alfa-5 zincirini kodlayan genin COL4A5 olduğunu tanımlamış ve bu gendeki mutasyonların X'e bağlı AS'una neden olduğu gösterilmiştir. X'e bağlı AS'lu hastalarda, tip IV kollajenin alfa-5 geninde bu hastalığa yol açan 300'den fazla mutasyon saptanmıştır. Tip IV kollajenin alfa-3 ve alfa-4 zincirlerinin, hastalığın otozomal resesif ve dominant kalıtım şekline sorumlu olduğu ve kromozom 2q35-37'de yer aldıkları bildirilmiştir. İGBMH'nda da COL4A3 ve COL4A4 mutasyonları görülmektedir. Son çalışmalar AS ve İGBMH'nın tek bir hastalık olduğunu, genetik bozukluk miktarının belirleyicilik taşıdığını ve otozomal resesif AS taşıyıcılarının İGBMH ile karşımıza çıktığını göstermektedir. İGBMH'nın, AS'nun erken dönemleriyle gösterdiği benzerlikler nedeniyle en azından bazı olgularda otozomal resesif AS'nun taşıyıcı evresini temsil ettiği düşünülmektedir. Yapılan moleküler genetik çalışmalarda da İGBMH'nın patogenetik olarak heterojen bir durum olduğu ve 2. kromozom üzerinde ve otozomal tip IV kollajen gen bölgesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Yapılan yeni çalışmalarda İGBMH'da ayrıca S969X mutasyonu tanımlanmıştır. Olgumuzun ailesinde böbrek hastalığı tanımlanmaması nedeniyle, AS'nun otozomal resesif formu, ya da bu formun heterozigot şekli sayılan İGBMH ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Esas olarak bazal membranın etkilendiği bu iki hastalık arasındaki morfolojik ayırıcı tanıda elektron mikroskopik bulgular

önemlidir. AS tanısı için lamina densa reduplikasyonuna bağlı gözlenen karakteristik GBM kalınlaşması en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir. Kalınlaşmış GBM'da genellikle "sepet örgüsü" görünümü dikkati çekmekle birlikte, bu görünümün normal, hatta İGBMH'nda da gözlenebildiği bilinmektedir. Ancak AS'lu hastaların tüm biyopsileri bu yapısal değişiklikleri içermemektedir. Yetişkin kadın hastalarda ya da çocuklarda, bazal membranın aşırı incelenmesi bazen elektron mikroskopide görülen temel bozukluk olabileceği için tanıda güçlüklerle karşılaşılabilir. Ultrastrüktürel incelemede tek bulgunun diffüz GBM incelenmesi olduğu hastalarda AS'nu, İGBMH'ndan ayırdetmek önem kazanır. Ayrılma ve katman kalınlığında azalmanın yanı sıra düzensiz dış kontur ya da "sepet örgüsü" görünümünde kısa segmentler içeren ince bir GBM, AS için tanısal kabul edildiği için bu özelliklerin varlığı daha ileri incelemeyi gerektirmektedir. Olgumuzun yaşının henüz 13 olması nedeniyle AS ve İGBMH ayırıcı tanısını; AS'nda da erken evrede GBM'da inceleme olabileceği için EM inceleme ile kesin olarak yapmak mümkün olamamıştır. AS tedavisi günümüzde tartışmalı olmakla birlikte kimi çalışmalarda anti proteinürik tedaviler denemektedir. Bunun nedeni proteinürinin engellenmesiyle son döneme gidiş hızının azaltılması düşüncesidir. Siklosporin tedavisi de son yıllarda Alport sendromlu olgularda kullanılan diğer tedavi edici ajanlardandır. Hastamızda AS ile İGBMH arasında ayırıcı tanı tam olarak yapılamamıştır. Günlük proteinürinin 200 mg düzeyinde olması proteinüri düzeyinin izlenmesini ve antiproteinürik tedavinin başlanılmasını gerekli kılmaktadır. İGBMH'nda klinik seyir çoğunlukla selim iken, AS'nda renal prognoz kötüdür. Hastamızda olduğu gibi klinik ve histopatolojik bulguların ayırıcı tanıda yeterli olmadığı durumlarda moleküler genetik araştırmalar yararlı olacaktır. Moleküler genetik araştırmalardaki gelişmelerin bir sonucu olarak, gelecekte pek çok kalıtsal hastalığın, özellikle AS'nun tedavisinde gen terapisinin gerçekleşme olasılığı yüksek olacaktır.

**KAYNAKLAR**

1. Park YH, Choi JY, Chung HS et al. Haematuria and proteinuria in a mass scholl urine screening test. *Pediatr Nephrol* 2005 ;20:1126-1130
2. Piqueras AI, White RHR, Raafat F et al. Renal biopsy diagnosis in children presenting with haematuria. *Pediatr Nephrol* 1998 ;12:386-391
3. Liapis H, Foster K, Miner JH. Red cell traverse through thin glomerular basement membrane. *Kidney Int* 2002; 61: 762-763
4. Clifford E.Kashtan. Familial haematurias:what we know and what we don't. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1027-1035
5. Kashtan CE. Animal models of Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17: 1359-1361
6. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet*, 1988; 29: 1232-1241.
7. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G et al. X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 649-657.
8. Zhou J, Leinonen A, Tryggvason K. Structure of human type IV collagen COL4A5 gene. *J Biol Chem* 1994; 269: 6608-6614.
- 9.Paassen PV, Peter J.C., Vreisman VB et al .Signs and symptoms of thin basement nephropathy:A prospective regional study on primary glomeruler disease. *Kidney Int* 2004; 66 :909
- 10.Kashtan CE. Alport syndrome. *Kidney Int* 1997; 51(Suppl. 58): 69-71
11. Buza M, Dagher H, Wang YY et al. Mutations in the COL4A4 gene in thin basement membrane disease. *Kidney Int* 2003;63 :447
12. Moghal NE, Milford DV, White RHR et al. Coexistence oh thin membrane and Alport nephropathies in families with haematuria. *Pediatr Nephrol* 1999 ;13:778-781
- 13.Callis L, Villa A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 55: 1051-1056
14. Tryggvason K, Heikkila P, Pettersson E, Tibell A, Thorner P. Can Alport syndrome be treated by gene therapy? *Kidney Int*, 1997; 51: 1493-149