



Konjenital Nefrotik Sendrom: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Congenital Nephrotic Syndrome: Case Report and Review of Literature

Murat Konak¹, Ali Annagür², Altunhan H³, Bülent Ataş¹, Rahmi Örs¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA,

²Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

³İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, BOLU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Cukurova University Faculty of Medicine) 2012; 37(2):112-115

ÖZET

Konjenital nefrotik sendrom (KNS), doğumdan sonra kendini belli eden ciddi proteinüri, hipoalbuminemi ve ödeme karakterize nadir bir böbrek hastalığıdır. Özellikle nefrin ve podocin adlı genlerde oluşan mutasyon sonucu glomerular filtrasyon bariyerinin bozulmasıyla ortaya çıkan genetik bir bozukluktur. KNS perinatal enfeksiyonların sonucunda olabileceği gibi, genetik bir sendromunda parçası da olabilir. İmmün süpresif tedavi genetik kaynaklı KNS'de etkisizdir ancak böbrek transplantasyonu küratif tedavi sağlamaktadır. Birçok vakada hayatı tehdit eden ödemden korumak için günlük albumin infüzyonu gerekmektedir. Ek olarak yüksek kalorili diyet, tiroksin ve mineral desteği uygulanır. Tromboembolik komplikasyonların ve immünite yetersizliğinden dolayı gelişebilecek fırsatçı infeksiyonların profilaksisi gerekmektedir. Yazımızda ödemi olmayan ancak sebat eden hipoalbuminemi ve proteinüri nedeniyle KNS tanısı alan bir yenidoğan olgusunu sunarak hastalığı literatür eşliğinde tartıştık.

Anahtar Kelimeler: Konjenital nefrotik sendrom, hipoalbuminemi, proteinüri, yenidoğan

ABSTRACT

Congenital nephrotic syndrome (CNS) is a rare kidney disease which reveals itself after birth and characterized with severe proteinuria, hypoalbuminemia and edema. It is a genetic disorder that occurs with deterioration of glomerular filtration barrier especially as a result of mutation that develops in genes called nephrin and podocin. CNS could be as a result of perinatal infection as well as a part of a genetic syndrome. Immune suppressive treatment is ineffective in genetically originated CNS, however renal transplantation yields curative treatment. In many cases to prevent from life threatening edema, daily albumin infusion is needed. Additionally, high caloric diet, thyroxin and mineral supply are applied. Also prophylaxis of thrombotic complications and opportunistic infection that could develop due to immune deficiency is needed. In this report we discussed a case with the review of literature by reporting a newborn which had CNS diagnosis as a result of persistent hypoalbuminemia and proteinuria without edema.

Keywords: Congenital nephrotic syndrome, hypoalbuminemia, proteinuria, neonatal

GİRİŞ

İlk bir yaşta nefrotik sendrom (NS) nadirdir. İlk üç aydaki NS konjenital nefrotik sendrom (KNS) olarak isimlendirilirken, 4ay-1 yaş arası infantil NS olarak adlandırılır¹. Konjenital nefrotik sendrom primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer nedenlerde Fin tipi Konjenital nefrotik sendrom, Diffüz mezengial sklerozis, Drash sendromu sayılabilirken sekonder nedenlerde Konjenital enfeksiyonlar (Toxo, Sifiliz, CMV, hepatit, HIV) ve Sistemik lupus eritamatozus vardır².

Konjenital nefrotik sendromun (KNS) en önemli gurubunu NPHS1 genindeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan ve otozomal resesif olarak kalıtılan Fin tipi KNS oluşturur. NPHS1, nefrini kodlar. Nefrin, glomerüler podosit tarafından sentezlenir ve Slit diagramın önemli bir bileşenidir Finlandiya'da NPHS1'in sıklığı 1/8000 canlı doğumdur ve yayınlanan vakaların yaklaşık yarısının Finli olduğu dikkati çekmektedir³. Bu çocukların çoğu prematüre olup (35-38 hafta) doğum tartıları 1500-3500 g arasındadır. Plasenta ağırlığı, hemen hemen tüm olgularda yenidoğan ağırlığının % 25'inin üzerindedir. NPHS1 infantlarda ekstrarenal malformasyonlar yoktur. Ancak musküler hipotoni ve kardiyak hipertrofi gibi minör fonksiyonel bozukluklar, nefrotik aşamada yaygın olarak görülür. Proteinüri anne karnında başlar ve doğumdan sonra ilk idrar örneğinde saptanabilir. Fakat NS bulguları ilk 3 ay içinde ortaya çıkar. Eğer tedavi edilmezse masif protein kaybı (>100 g/L) oligüri ve yaygın ödemle sonuçlanır. Malnütrisyon ve aside bağlı karın şişliği, umbilikal herni görülür. Steroid ve immünoşüpresiflere cevap vermeyen kalıcı proteinüri ortaya çıkar. Renal fonksiyonlar (BUN, kreatinin) normaldir. Hastaların 3/4'ü ilk 5 yaşta enfeksiyon veya tromboembolik olaylar nedeniyle kaybedilir. Bu olgularda hiponatremi, hipokalemi, T3 ve T4 düşüklüğü, hipogammaglobülinemi, hiperlipidemi saptanabilir.

OLGU

21 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 34 haftalık iken ileri derecede oligohidramnioz nedeniyle sezaryan ile doğurtulan hasta prematürite nedeniyle yenidoğan yoğun kakım ünitesine yatırıldı. 1 ve 5. dakika APGAR skoru sırasıyla 5 ve 8 idi. Plasentanın makroskopik incelemesinde normalden büyük olduğu gözlemlendi. Anne baba arasında 2. derece akrabalık mevcuttu. Hastanın ilk kardeşi *harlequin baby* tanısı almış ve 4 günlükken ölmüş idi. Fizik muayenesinde; ağırlık 2300gr (%50-75 persentil), boy 46cm (%50-75 persentil), baş çevresi 32cm (% 50-75 persentil), sistem muayenesinde özellik yoktu. Servise kabulünde alınan tetkiklerinde glukoz 50mg/dl, kalsiyum 9,6 mg/dl, magnezyum 2mg/dl, albümin 2gr/dl olarak saptandı. Hastaya albümin desteği yapıldı ve kontrol albümin değeri tekrar düşük geldi. Ürogramda protein 100mg/dl olarak gelmesi üzerine spot idrardan mikroprotein: 1844mg/dl, kreatinin 13.62mg/dl bulundu ve protein/kreatinin oranı 135,3 (normal<2) olarak tespit edildi. Elde edilen bulgular eşliğinde olguya konjenital nefrotik sendrom tanısı konuldu. Böbreklerin ultrasonografik incelemesi normaldi. TORCH, sifiliz, hepatit, HIV tarama testlerinde özellik yoktu. Nefrin gen mutasyonu ekonomik nedenlerden dolayı çalıştırılmadı. Hastanın tromboza eğilimi olabileceği için aspirin ve dipiridamol sağaltımı başlandı. Enfeksiyon profilaksisi için amoksisilin verildi. Albümin değeri kontrol altında tutabilmek için 2x1gr/kg/doz günlük albümin desteği ve yüksek proteinli enteral besleme ayarlandı. Protein atılımını azaltmak amacıyla enapril başlandı. Ancak hasta izleminin 15. gününde sepsis nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Konjenital nefrotik sendromlar; fin tipi KNS gibi idiyopatik ya da civa zehirlenmesine, intrauterine sitomegalovirüs veya sifiliz enfeksiyonlarına sekonder gelişebilir. Yaşamın ilk

günlerinden başlayarak, kendini mental - motor gerilik, tekrarlayıcı enfeksiyonlarla gösterir⁵. Çocukluk çağı NS'lu pek çok vakanın aksine KNS'lu olgularda steroid tedavisi veya diğer immünsupresif ilaçlara cevap vermez. İlk ay boyunca tedavinin amacı, ödemi ve olası üremiyi kontrol etmek, enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyonları önlemek ve mümkün olan normal büyüme ve gelişme için en uygun beslenmeyi sağlamaktır.

Bu olgular doğumda asemptomatik olabilir ve yenidoğan döneminden sonra tanı alır. Ancak büyük plasenta ya da prematüritenin sorunları nedeniyle takip ve tedavi edilirken veya ağır formlarda jeneralize ödem, idrar proteini >20 gr/L ve serum albümini <10g/L olduğunda yenidoğan döneminde tanınır⁶. Bizim hastamız beslenememe nedeniyle servise yatırıldı ve hipoalbuminemi ve proteinüri varlığı ile tanı konuldu.

NPHS1'de böbrek fonksiyonları ilk aylarda genellikle normaldir, ama diğer formlarda böbrek fonksiyonları hızla bozulabilir. Hipoproteinemi hipotansiyona neden olurken böbrek yetersizliği gelişirse hipertansiyon gözlenir. Böbrekler, ultrasonda normal veya normalden büyük olabilir, renal korteks sıklıkla hiperekojendir. Hastamıza yapılan renal USG normaldi ve böbrek fonksiyonları takibinde patoloji gözlenmedi.

Hastamıza böbrek biyopsisi yapılmadı. Bu olguların böbrek biyopsisinde NPHS1'e ait patognomik bir bulgu tespit edilmez. Proksimal ve distal tubullerin ve glomerüler mezangiumun genişlemesi en karakteristik bulgudur. İnterstitiyel fibrozis ve inflamatuvar infiltratlar, özellikle glomerülün etrafında zamanla artarlar. Elektron mikroskopunda ayaksı çıkıntılarının silindiği ve slit diagramın filamentöz görüntüsünün kaybolduğu görülür. Renal biyopsi, KNS'nin etyolojisini açığa çıkaramaz ve kesin tanı için genetik analiz gerekmektedir⁶. KNS için bilinen bir risk durumunda ailede prenatal tanı yapılabilir. Mutasyon biliniyorsa sonuçlar hızla elde edilebilir. NPHS1'de maternal serum ve amniyotik sıvıda AFP düzeyleri yükselebilir. Amniyotik sıvıda AFP

konsantrasyonu çok yüksek ve ultrasonda fetal anensefali veya başka bir malformasyon yoksa tanı büyük olasılıkla NPHS1'dir⁷.

Bu hastalarda ağır ve ısrarcı proteinüri (10-100 gr/L), yaşamı tehdit eden ödem, protein malnutrisyonu, büyümenin azalması ve sekonder komplikasyonların oluşması durumunda parenteral albumin infüzyonu zorunludur⁶. Biz hastamıza günde 2 doz paranteral albumin vererek ciddi hipoalbuminemi ve ödem gelişimini önlenildi. ACE inhibitörleri ve indometazin tedavisi, NPHS1 ve NPHS2 mutasyonu olan hastalarda cevapsızdır, ancak diğer olgularda antiproteinürik sağaltım denenebilir⁸. Hastamıza genetik analiz yapamadığımızdan ACE inhibitörleri denendi ancak ciddi bir yarar sağlanamadı. Bu da Fin tipi konjenital nefrotik sendrom tanısını destekler bir bulguydu.

Protein kaybı bu olgularda serum tiroid bağlayıcı globulin ve tiroksin düzeylerini düşürür. TSH, ilk başlarda normal olabilir, ama zamanla artması tipiktir⁶. Proteinüri, hiperkoagülopati ve artmış tromboz riskine neden olur. Bundan dolayı aspirin ve dipiridamol tedavisi önerilir⁶. Biz hastamıza bu ilaçları kombine olarak kullandık ve tromboz ile ilgili herhangi bir komplikasyon gözlemlenmedi.

İdrardan gama globulin ve kompleman kaybı, kateter kullanımı ve prematüritenin kendisi nefrotik sendromlu hastaları, bakteriyel enfeksiyonlara yatkın kılar⁶. KNS'lu hastalara profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmiştir, ancak yapılan çalışmalarda yararlı olmadığı ve bakteriyel direnci arttırdığı gösterilmiştir⁶. KNS'lu infantlarda, yüksek enerjili (130 kcal/kg/gün) ve yüksek proteinli (3-4 g/kg/gün) diyet uygulanır. Günlük sıvı alımı, 100-130 mL/kg'dır. Pek çok hasta, enerji alımını sağlamak için nazogastrik tüpe ihtiyaç duyar⁹. Bu hastalarda unilateral nefrektomi proteinüriyi azaltabilir. Bilateral nefrektomi yapıp direk olarak periton diyalizi uygulayan merkezlerde vardır. KNS'lu hastalarda böbrek transplantasyonu küratif tedavi sağlar. Ancak bunun için çocuğun uygun kiloya ve yaşa gelmesi beklenir¹⁰.

KAYNAKLAR

1. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol.* 1993; 7:347-53
2. Bakkaloğlu A. Nefrotik Sendrom. *Güncel Pediatri.* 2006; 4:36-40.
3. Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, Scambler P. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet.* 2002; 11:379-88.
4. Patrakka J, Kestilä M, Wartiovaara J, Ruotsalainen V, Tissari P, Lenkkeri U, Männikkö M, Vispää I, Holmberg C, Rapola J, Tryggvason K, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): Features resulting from different mutations in Finnish patients. *Kidney Int.* 2000; 58:972-80.
5. Heptinstall RH. *Pathology of The Kidney.* 11th ed. Boston/Toronto, Little Brown and Company. 1983; 696-99.
6. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2121-8.
7. Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestilä M, Ruotsalainen V, Männikkö M, Ryyänen M, Rapola J, Holmberg C, Tryggvason K, Jalanko H. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet.* 2002; 359:1575-7.
8. Licht C, Eifinger F, Gharib M, Offner G, Michalk D, Querfeld U. A stepwise approach to treatment of early onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:1077-82.
9. Holmberg C, Tryggvason K, Kestila M, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome In: Avner E, Harmon WE, Niaudet P (eds) *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore. 2004; 503-16.
10. Kovacevic L, Reid C, Ridgen S. Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003;18: 426-30.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Murat Konak
 Necmettin Erbakan Üniversitesi,
 Meram Tıp Fakültesi,
 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
 KONYA
 e-mail: drmkonak@hotmail.com

geliş tarihi/received :04.04.2012

kabul tarihi/accepted:13.05.2012