

ERİŞKİN FANCONİ SENDROMU*

A. İlhan Özdemir** O. Gürhan Özdemir*** F. Nurhan Özdemir****

Fanconi sendromu genellikle, normal dozda vitamin D ye dirençli raşitizm veya osteomalasia, glukozüri, yaygın aminoasidüri, hipofosfatemi, kronik asidoz, hipouürisemi, hipokalemi ile seyreden bir hastalıktır. Genetik bir bozukluğa bağlı olarak çocuklarda bulunur ve büyük bir çoğunluğu sistinosis ile birlikte dir. Genetik bir bozukluğa bağlı olmadan da Fanconi sendromu gelişebilmektedir. Bunların çoğunluğu erişkinlerde görülür (19,34). Erişkin tipi Fanconi sendromu denilen bu bozukluk aşağıdaki hastalıklarla birlikte görülür :

- a. Wilson hastalığı (4,33,34,35).
- b. Multipl myelom (9,19,21,25,27).
- c. Ağır metal zehirlenmeleri (5,6,8,15,16,17,19).
- d. Nefrotik sendrom (7,18,19,23,24).
- e. Kullanım süresi geçmiş tetrasiklin alınması (2,3,12).
- f. Sistemik malign hastalıklar (1,10,11,19).
- g. Amiloidozis (20).
- h. Hipomagnezemi (19,26,31).
- i. Sjögren sendromu (13).
- j. Kronik asidoz (19).

Fanconi sendromunda temel bozukluk böbrek proksimal tüplerinde bulunur. Bazı maddelerin geri emilimi, değişik yollarla olan tübüler bozukluğa bağlı olarak, yapılamamaktadır. Hastalarda ağır böbrek yetmezliği olduğu zaman Fanconi sendromunun tanısını koymak güçtür. Üreminin etiyojisi ne olursa olsun hastalığın seyrinde Fanconi sendromunun tanısına götüren bozukluklar vardır. Osteomalasi bulunur. Ayrıca böbrek yetmezliğinde sodyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, ürat, bikarbonatın fraksiyonel atılımı artmıştır (18,19,24,28,30,

** A.Ü. Tıp Fakültesi Nefroloji Bilimdalı Başkanı

*** H.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Stajyeri

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Stajyeri

* Bu inceleme Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Vakfı'nın katkıları ile yapılmıştır.

31). Bu bozukluklar yalnız glomerül filtrasyon değerindeki azalmaya bağlı olmayıp azalmış nefron popülasyonunda, böbreğin proksimal tüplerindeki fizyopatolojik adaptasyondan ileri gelir (14,19,30,31).

Fankoni sendromunda görülen yaygın aminoasidüri üreminin karakteristik bir bulgusu değildir (18,19,23,27,28). Yine Fanconi sendromunda görülen kemik hastalığı, böbrek tüplerindeki nakil bozukluğu sonucu oluşan fosfat klirensinin artmasına bağlıdır. (19,27). Aynı zamanda bu hastalarda bağırsak epitellerinde kalsiyum ve fosfatın geçişinde bozukluk vardır (19).

Fanconi sendromunda böbrek fonksiyon bozukluğu proksimal tübüle aittir. Bu tübül hücrelerindeki en önemli değişiklikler endoplazmik retikulum ve mitokondriada görülür (19). Bu bozukluk primer ve sekonder olarak gelişebilmektedir. Kimyasal toksinler ve anoksi, sekonder olarak, hücrelerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler yaparak, nakil için çalışan enzim sisteminin görevleri için gerekli enerji kaynağını bozmaktadırlar. Öbür nedenler, transport enzim sisteminin içinde olduğu kabul edilen plazmalemmayı, direkt olarak, bozarak Fanconi sendromunun gelişmesine neden olurlar.

Erişkin tipi Fanconi sendromu yapan hastalıklar :

a. Wilson hastalığı : Bu hastalıktaki Fanconi sendromu proksimal tüp hücrelerinde bakır birikmesi sonucu oluşan görev bozukluğuna bağlıdır (4,33,35).

b. Multipl myeloma : Hafif zincir (kappa tipi) proteinürisi ile birlikte renal tübüler bozuklukların olduğu bildirilmiştir. (21,29). Proksimal tüplerin görevleri bozularak komplet Fanconi sendromu oluşabilmektedir. Bu hastalarda osteolitik lezyonlar olmasa da osteomalacia gelişmektedir. Bu durumda, kemik bozukluğunun kronik asidoz ve hipofosfatemiye mi, yoksa bizzat multipl myelomaya mı bağlı olduğunu ortaya koymak çok güçtür. Bu tür proteinlerin tüp hücreleri için toksik olduğu kabul edilmektedir. Bence - Jones proteini- nin tüp hücresi içinde bulunduğu gösterilmiştir (19,25,29).

c. Ağır metal zehirlenmeleri : Kronik kurşun, kadmiyum ve cıva zehirlenmelerinde görülen klinik tablo proteinüri, böbrek yetmezliği ve hipertansiyondur. Bununla beraber, son çalışmalar bu hastalarda erken gelişen tübüler bozuklukların da bulunduğunu göstermiştir. Oluşan tübüler bozukluklar kendini Fanconi sendromu olarak belli eder. Ağır metaller güçlü Na - K ATPaz inhibitörüdür. Ay-

rica bir kısmı mitokondriaya etki ederek ATP sentezini azaltırlar (5, 6,8,15,16,17,19,27). Kurşun zehirlenmesinde proksimal tüp hücrelerinde inklüzyon cisimciği gösterilmiştir (4). Fazla kadmiyum alanlarda da bazen komplet Fanconi sendromu görülmektedir (6,8,17,19).

Organik civa ile olan kronik zehirlenmelerde tübüler bozukluk gösterilmiştir. Civa tüplerde fonksiyonel değişiklikler yapması bunun sonucu elektrolit bozukluğu olmaktadır (6,15). Ayrıca civa transfer ATP azın güçlü bir inhibitörüdür (16,19).

d. Nefrotik sendrom : Etiyolojisi ne olursa olsun nefrotik sendromla seyreden bazı böbrek hastalıklarında Fanconi sendromu görülmektedir (7,18,19,23,24).

e. Tetrasiklin : Kullanma süresi geçmiş tetrasiklin alanlarda poliüri, polidipsi, kusma, uykusuzluk, glukozüri, aminoasidüri, hiperkalsiüri ve asidozun geliştiği ortaya konulmuştur. Verilen ilaç kesilince oluşan bozukluk düzelmektedir. Proksimal tüpde oluşan bozukluğa anhidro - 4- epitetrasiklin'in neden olduğu ileri sürülmüştür (2, 3,12,19).

Ayrıca metil - 3- Krom alanlarda da Fanconi sendromu görülmüştür (3).

f. Sistemik malign hastalıklar : Sistemik malign hastalıklarının seyirinde çeşitli renal tübüler bozukluklar ortaya konulmuştur : Lösemi, multipl myeloma, hiperglobulinemia ve hiperkalsemi ile seyreden çeşitli tümörler. Bunlarda proksimal tüplerdeki bozukluğun nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Özel bir tedavi yöntemi de yoktur (1,10, 11,19).

g. Amiloidozis : Multiple myeloma ile oluşan amiloidoziste proksimal tüplerde bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (11,20).

h. Hipomagnezemia : Magnezyum kaybı olanlarda Fanconi sendromu olabilir. Bu hastalarda idrarla potasyum atılımında artma vardır. Bozukluk fonksiyonel olmaktadır. Bu durumda ATP veya onun ön ürünlerinde yetmezlik olmaktadır (19,26,27).

i. Sjögren sendromu : Bu sendromdaki böbrek bozukluğunun, başında tübüler disfonksiyon gelir ve bazen Fanconi sendromu olarak ortaya çıkar.

j. Kronik asidoz : Fanconi sendromu ile birlikte kronik asidoz bulunabilir. Bununla birlikte asidoz olmadan da Fanconi sendromu

olmaktadır. Asidoza neden olan bazı hastalıkların seyrinde gelişen sekonder hiperparatiroidi tüp hücrelerindeki nakil olaylarında bozukluğa neden olurlar (19,22). Fanconi sendromunda oluşan osteomalasinin görülmesinde asidozun etkisi açık değildir. Asidoz ve fosfat kaybı arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir. Asidoz, kemik resorpsiyonunu direkt olarak veya PTH stimüle ederek artırmaktadır. Asidozun primer bir etkisi olmayıp yardımcı bir faktördür (19,30).

Sonuç olarak, adı geçen patolojik durumlar ATP'yi veya onun ara maddelerinde yetmezliği neden olarak veya Na - K ATP azı inhibe ederek Fanconi sendromuna neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Afzal-Mir, D, Delozore IW : Hiporuricemia and proximal renal tubular dysfunction in acute myleoid leukemia. Brit Med J 3 : 775, 1974.
2. Appel GB, Neu HC : The nephrotoxicity of antimicrobial agents. N Eng J Med 296 : 663-722-784, 1977.
3. Auquier L ve ark. : Syndrome de Fanconi -Debres- de Toni reversible de l'adulte d'origine medicamenteuse (methyl-3 chromone). Nouv Pres Med 2 : 679, 1973.
4. Bearn AG : Wilson's disease. In Stanbury, JB Wyngaarden, and Fredrickton, DC (Eds) : The Metabolic Basis of Inherited Disease, McGraw-Hill Book Company, Inc, New York, 1966, p : 770.
5. Chisholm JM Jr ve ark. : Aminoaciduria, hypophostatemia and rickets in lead poisoning. Amer J Dis Child 89 : 159, 1955.
6. Clarkson TW, Kench JE : Urinary excretion of amino acids by men absorbing heavy metals. Biochem J 62 : 361, 1956.
7. Doolan PD, Morris MD, Harper HA : Aminoaciduria in an elderly man with the nephrotic syndrome and in a young man with a of the Fanconi syndrome. Ann Intern Med 56 : 448, 1962.
8. Emmerson BT : «Ouch-ouch» disease : The osteomalacia of the cadmium nephropathy. Ann Intern Med 73 : 854, 1970.
9. Engle RL, Wallis LA : Multiple myeloma and adult Fanconi syndrome. L. Report of a case with crystal-like deposits in the tumor cells and in the epithelial cells of the kidney. Am J Med 22 : 5, 1957.

10. Frei E ve ark. : Renal complications of neoplastic disease. *J Chron Dis* 16 : 757, 1963.
11. Friedman EA, Adier AJ : Renal disease due to external malignancy. In *Nephrology*. (Ed) : Hamburger J, Crosnier J, Gruntel J, Wiley Flammarion, London, 1979, P : 813.
12. Fulop M, Drapkin A : Potassium depletion syndrome secondary to nephropathy apparently caused by «outdated tetracycline.» *New Eng J Med* 272 : 986, 1965.
13. Fye KH, Talal N : Renal abnormalities in rheumatoid arthretis and Sjögren's syndrome. In *Nephrology*. (Eds) : Hamburger J, Crosnier J, Gruntel J. Wiley Flammarion, London, 1979, p : 757.
14. Hayslett JP ve ark. : Mechanism of change in the excretion of sodium per nephron when renal mass is reduced. *J Clin Invest* 48 : 1002, 1969.
15. Iesato K ve ark. : Renal tubuler dynsfunction in Minomato disease. *Ann Intern. Med* 86 : 737, 1977.
16. Jones VD, Lockett G, Landon EJ : A cellular action of mercurial diuritics. *J Pharmacol Exp Ther* 147 : 23, 1965.
17. Kazantzis G ve ark. : Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers. *Arch Int Med* 118 : 17, 1966.
18. Lathem W, Baker K, Bradly SE : Urinary amino acid excretion in renal disease with observations on Fanconi syndrome. *Am J Med* 18 : 249, 1955.
19. Lee DB ve ark. : The adult Fanconi syndrome. Observations of etiology, morphology, renal function and mineral metabolism in three patients. *Medicine (Baltimore)* 51 : 107, 1972.
20. Luke RG ve ark. : Hyperkalemia and ranel tubular acidosis due to renal amyloidosis. *Ann Intern Med* 7 : 1211, 1969.
21. Maldonato JE ve ark. : Fanconi syndrome in adults : A manifestitions of a latent form of myeloma. *Am J Med* 58 : 354, 1975.
22. Muldiwney FP : Metabolic bone disease secondary to renal and intestinal disorders. *Calif. Med* 110 : 397, 1969.
23. Peleschuk AP, Nikula TD : The content of free amino acids in the blood serum and urine in chronic renal failure. *Ter. Arch.* 41 : 102, 1969.
24. Popovtzer MM ve ark. Divalent ion excretion in chronic renal disease . relation to degree of renal insufficiency. *Clin Sci* 38 : 297, 1970.

25. Sanchez LM, Borz CA : Renal patterns in myeloma. *Ann Intern Med* 52 : 44, 1960.
26. Shils ME : Experimental human magnesium depletion. *Medicine* 43 : 61, 1969.
27. Sirota JH, Hamerman D : Renal function studies in an adult subject with the Fanconi syndrome. *Am J Med* 16 : 138, 1954.
28. Slatopolsky E ve ark. : Studies on the characteristics of the control system governing sodium excretion in uremic man. *J Clin Invest* 47 : 521, 1968.
29. Smithline N, Kassirer JP, Cohen JJ : Light chain nephropathy : Tubular dysfunction and light chain proteinuria. *New Eng J Med* 294 : 71, 1976.
30. Stanbury SW, Lumb GA : Metabolic studies of renal osteodystrophy. I. Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia, and hypoparathyroidism complicating chronic uremia and the osteomalacia of the adult Fanconi syndrome *Medicine (Balt)* 41 : 1, 1962.
31. Steele TH ve ark. : The contribution of the chronically diseased kidney to magnesium homeostasis in man. *J Lab Clin Med* 71 : 455, 1962.
32. Stickler GB, Rosevear JW, Ulrich JA : Renal tubular dysfunction of complicating the nephrotic syndrome : The disturbance in and phosphorus metabolism. *Proc Staff Meet, Mayo Clinic* 37 : 376, 1962.
33. Strickland GT, Leu ML : Wilson's disease. Clinical and laboratory manifestations of 40 patients. *Medicine (Balt)*, 54 : 113, 1975.
34. Wallis LA, Engle RL Jr : The adult Fanconi syndrome. *Am J Med.* 22 : 13, 1957.
35. Yoshitoshi Y ve ark. : Renal lesions in Wilson's disease. In Bergsma (Ed) : *Wilson's Disease. Birth Defects. Original Article Series. Vol : 4702, April 1968.*