

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Çocuklarda Nörolojik Komplikasyonlar

*Yrd.Doç.Dr.Faruk İNCECIK**
*Yrd.Doç.Dr.Kenan ÖZCAN**
*Arş.Gör.Dr.Göksele LEBLEBİSATAN***

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) sistemik ve nörolojik disfonksiyonlarla olan ilişkisi bir yüzyılı aşkın süredir bilinmektedir. Son 10 yılda, psikolojik bozukluk, ensefalopati ve epileptik nöbetler en sık tanımlanan santral sinir sistemi bozuklukları arasında yer almaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan adultlarda yapılan nörofizyolojik çalışmalarda performans skorunda azalmayla korele IQ'da değişiklikler gözlemlenmiştir. Ayrıca kısa süreli görme, işitme defektleri ve konuşma bozuklukları da tariflenmiştir¹. Çocuklarda yapılan çalışmalarda KBY'nin başlangıç yaşının erken olması performans skorunda düşüklüğe neden olmaktadır. Böbrek yetmezliğe bağlı olarak ensefalopati gelişenlerde mental retardasyonda görülebilmektedir².

Her bir milyon çocuktan 18'inde KBY, 1.5'ğunda ise End Stage Renal Yetmezlik saptanmıştır. KBY'li hastalarda nörolojik komplikasyonların doğru olarak tanımlanması ve tedavisi halen güçtür. Akut böbrek yetmezliğinde görülen akut üremik ve hipertansif kriz gibi komplikasyonlar KBY'de de görülebilmekle birlikte subakut nörolojik disfonksiyon gibi komplikasyonlar daha fazla görülmektedir.

KBY'de komplikasyonlar genellikle hastalığın son döneminde (GFR<2,9 cc/m²/dk) ortaya çıkarlar. Görülen komplikasyonlar arasında konjenital üremik ensefalopati, progresif dializ ensefalopatisi, başağrısı, dializle ilişkili nöbetler, disequilibrium sendromu, Wernicke ensefalopatisi, serebral kanama ve üremik nöropati yer almaktadır.

*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, HATAY
**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA

Konjenital üremik ensefalopati

İlk defa Foley ve arkadaşları tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır³. Bir yaşından önce ciddi kronik üremi (GFR<10%) gelişen durumlarda ortaya çıkar. Genellikle şiddetli subakut progresif ensefalopati şeklinde kendini gösterir. Birkaç yıl içinde çocukta epilepsi(jeneralize ya da fokal), ağır motor, kognitif, dil ve psikososyal gecikme gelişir⁴. Hastaların %65-75'inde sekonder mikrosefali ve daha az bir kısmında ise kraniyosinostoz görülmektedir. Görülen diğer bulgular arasında ataksi, koreoatetoz, fasiyal miyoklonus, hipotonisite, disartri, dil apraksisi yer alır. Bir yaşından küçük hastalardaki en önemli ölüm nedeni progresif bulbar yetmezlik⁵. McGraw ve arkadaşları renal transplantasyonun dahi konjenital üremik ensefalopati progresyonuna etki etmediğini bildirmişlerdir⁴.

Konjenital üremik ensefalopatisi olan KBY'li hastaların EEG traselerinde, önce yavaşlama daha sonra ise paroksizmal sivri ritmik yavaş dalga ya da polispike dalga deşarjları görülebilir. Santral sinir sisteminin görüntülemesinde genellikle serebral atrofi saptanmaktadır^{4,6}.

Patolojik incelemede sulkus ve ventriküllerde genişleme, serebral korteks, beyin sapı duyu nükleusları ve retiküler formasyon bölgelerinde nedeni henüz belirlenemeyen nöronal kayıp saptanmıştır. Ancak aliminyum toksisitesi, hiperparatiroidi, hipertansiyon, malnutrisyon, psikososyal gerilik ve orta moleküller (dializle temizlenemeyen toksik moleküller) suçlanan faktörler arasında yer almaktadır⁷.

Hastalığın en sık görüldüğü dönem beyin gelişiminin hızlandığı geç gestasyon ile yaşamın ilk yılı arasındadır.

Konjenital üremik ensefalopatili hastalarda aliminyum normalin 25 katı daha fazla saptanmıştır. Birçok epidemiyolojik çalışmada herhangi bir yaş grubunda ensefalopati için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Endüstriyel aliminyum kullanımı ile demans görülme sıklığında artma görüldüğü, Alzheimer hastalığının etyolojisinde aliminyumun rolü olduğu, aliminyumun hücresel onarım mekanizmasını bozduğu, nörotransmitter ve vasküler reaktivitede bozulmaya neden olduğu ve dolaşımdaki toksinler için adjuvan

olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir⁸.

Kalori ihtiyacının karşılanmasına rağmen bu hastalarda malnütrisyon görülmektedir. Malnütrisyonun beyin gelişiminde, diferansiyasyonunda ve fonksiyonlarında gerilemeye neden olduğu bildirilmektedir^{9,10}.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen komplikasyonlar arasında renal osteodistrofi ve hiperparatiroidide yer alır. Osteodistrofi motor fonksiyonlarda azalmaya neden olurken hiperparatiroidi kalsiyumda artış ya da azalmayla sinir sistemi hasarına yol açar. Hastalarda serebral kalsifikasyonlar ve EEG de yavaşlama saptanabilir. Paratiroid hormonu ayrıca nörotransmitterleri direk olarak da etkiler. Paratiroidektomi ile bu etkiler tersine döner. Ayrıca tedavide sentetik Vit D-3 preparatları da kullanılır.

Üremik nöropati

İlk olarak 1962 yılında Hegstrom tarafından tanımlanmıştır¹¹. (GFR) azaldıkça nöropati gelişme riski artmakta olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Genellikle görülen ilk semptomlar özellikle bacaklarda gelişen yorgunluk ve akşamları artan künt ağrılardır. Bu ağrılar bacakların hareket ettirilmesi ve klonazepam ile düzelir. Derin tendon refleksi ve vibrasyon duyu kaybı ilk görülen nörolojik muayene bulguları olarak karşımıza çıkabilir. Nöropati tablosu tam geliştiğinde distal simetrik motor ve duyu kaybı şeklinde kendini gösterir. Duyu kaybı eldiven çorap tarzındadır. Distoni, nokturnal kalf krampları, distal güçsüzlük ve atrofi, otonomik nöropatiye bağlı postural hipotansiyon diğer semptomlar arasında yer alır. Gelişen nöropati genellikle hafif derecede olup daha az sıklıkla şiddetli formu da görülebilir. Nöropatili hastaların yapılan EMG'lerinde sinir ileti hızında yavaşlama, patoloji olarak ise primer aksonopati ile sekonder segmental demyelinizasyon ve remyelinizasyon saptanabilir.

Dializ komplikasyonları

Dializin güvenilirliği ve etkinliği son 20 yılda oldukça artsa da halen komplikasyonları gözlenebilmektedir. Görülen komplikasyonlar; başağrısı, diseqüilibrium sendromu, dializle ilgili nöbetler, intrakraniyal kanama,

progresif dializ ensefalopati şeklindedir.

Başağrısı; erişkin hastalarda dialize bağlı başağrısı %2-70 arasında değişmektedir. Ancak dialize giren çocuklarda sıklığı ile ilgili güvenilir bilgi yoktur. Çocuklarda görülen başağrısı 3 sınıfa ayrılmaktadır. Çocukların yaklaşık yarısında görülen dializ esnasındaki baş ağrısı migrenözdür. Bazen dializ dışında da görülebilir. Aile hikayesi, hemikraniyal ağrı, uyku ile şikayetlerin düzelmesi tanıyı güçlendirir. Dializin başlangıcından birkaç saat sonra ortaya çıkar ve künt vasıfıdır. Ergot, butalbital ya da dinlenme ile geçer. Migren gelişmeyen hastalarda ise dializin 3. ya da 4. saatlerinde şiddeti değişen derecelerde başağrısı olabilir. Asetaminofene iyi yanıt verir. Ayrıca hipernatremik dehidratasyon, su intoksikasyonu, hipertansiyon ve subdural kanama gibi durumlarda da başağrısı gözlenebilmektedir. Dializ baş ağrısının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber su-elektrolit şiftinden dolayı geliştiği düşünülmektedir. Dializde sabit diasilat Na kullanımı yerine Na modeling programları ile önlenir¹².

Disequilibrium sendromu; dializ programının erken fazında görülen değişken ancak belli nörolojik bulgu ve belirtiler karışımıdır. Dializin erken dönemlerinde erişkinde %10, çocuklarda %30 oranında görülmektedir. İrritabilite, yorgunluk, başağrısı, kas krampları, kusma, deliryum, nöbet, görme kaybı, papilödem ve asteriks görülen semptomlardır. Ölüm nedeni santral sinir sistemi herniasyonudur¹³.

Yeni başlayan, hızlı yapılan ya da ultrafiltrasyon ile yapılan dializ programlarında görülür. Dializ başlangıcının 3. ile 4. saatinden 20. saatine kadar herhangi bir döneminde başlayabilir. Entelektüel disfonksiyon, görme bozuklukları ve psikiyatrik semptomlar birkaç gün devam edebilir.

Mekanizması tam olarak bilinmese de serebral ödemin en önemli neden olduğu düşünülmektedir. Dializ, ozmotik aktif molekülleri kandan hızlı bir şekilde uzaklaştırır. Ancak bu moleküller beyinden aynı hızda uzaklaştırılmazlar. Beyindeki relatif ozmolarite artacağından buraya sıvı hareketi ile beyin ödemi, KİBAS ve ensefalopati gelişebilir. Tanımlanamayan bazı moleküllerin de disequilibrium sendromundan sorumlu olduğu

düşünülmektedir¹⁴.

Tedavi şekli dializin modifikasyonudur. Dializ zamanlamasında ayarlamalar, dializat tuz konsantrasyonunda değişiklikler, dializin %10 kan volümü ile sınırlandırılması, bu modifikasyonlardandır. Gerekirse mannitol da kullanılabilir.

Dializle ilgili nöbetler; son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların %7-10' nunda gözlenir. Jeneralize tonik klonik özellikte olup, dializ esnasında ya da hemen sonrasında görülür. Hemodializ sırasında daha sık gelişir. Kimyasal ya da osmotik disequilibriumu bağlı olduğu düşünülmektedir¹⁵. Daha öncesinden nöbet hikayesi olan, malign hipertansiyonu ve ensefalopatisi olan hastalarda daha sık ortaya çıkabilir. Nöbetler dializin solüt değişikliğinin en fazla olduğu erken fazında daha sıklıkla görülür. Metabolik, elektrolit bozuklukları ve hipoksi nöbet gelişme riskini artırır. EEG'de postiktal yavaşlama ve fotik stimülasyona yanıt gözlenir¹⁶.

Tedavide antikonvülzan ilaçların etkisi yeterli değildir. Dializabl antiepileptik ilaçların kullanımı ile risk artar.

Progresif dializ ensefalopati; Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen progresif ve letal ensefalopati tablosudur. Ortalama dializ süresi 3 yıl olan hasta grubunda gözlenir. Hemodializ, periton dializi ve aliminyum tozu kullanan hastalarda tanımlanmıştır¹⁷. Ortalama 6 ayda hastalar ex olurlar. İlk olarak hastalarda acıcılığı bozulan, emin olunmayan, kesik konuşma bozuklukları ile başlar. Konsantrasyon bozukluğu, hafıza kayıpları ve demans ile devam eder. Yüzde ve üst ekstremitelerde multifokal küçük amplitüdüli miyoklonus hastaların %80'inde görülür. Entelektüel bozukluk, nöbetler, tremor ve asteriksis diğer bulgular arasında yer alır. Son zamanlarda aliminyum şelasyonu yapan ilaçların kullanımı ile klinik olarak düzelmeler gözlenmektedir¹⁸.

İntrakranial kanamalar; Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda subdural kanamalar görülmektedir. İnsidansı erişkinlerde %0.6-10 arasında iken çocuklarda tam bilinmemektedir. Ancak erişkinlere oranla daha az

sıklıkta görüldüğü düşünülmektedir. Kanamanın nedeni olarak hemodializ için kullanılan antikoagülan tedavi ve hipertansiyon suçlanmaktadır. Subdural hematomu olan hastalarda baş ağrısı, kusma, nöbet ve fokal nörolojik bulgu görülür¹⁹.

Vitamin ve kofaktör eksiklikleri; B vitaminleri suda çözünenler ve diazabil moleküllerdir. Tek bir dializde plazma tiamin konsantrasyonu %40 kadar azalır. Bu yüzden nadiren de olsa tiamin eksikliği semptomatik olarak saptanmıştır. Wernicke ensefalopatisi çocuklarda tanımlanmıştır. Oftalmopleji, ensefalopati ve ataksi triadı görülür. Pridoksin eksikliğine bağlı nöbetler periton dializli bir çocukta tanımlanmıştır. Nadiren de olsa komplikasyondan kaçınmak için B vitaminleri verilmelidir²⁰.

Kaynaklar

1. Osberg JW, Meares GJ, Mckee DC, et al. Intellectual functioning in renal failure and chronic dialysis. J Chronic Dis 1982;35:445.
2. Fennell RS, Fennell EB, Mings EL, et al. Cognitive performance of children with renal insufficiency. Pediatr Res 1986;20:450.
3. Foley CM, Polinsky MS, Graskin AB, et al. Encephalopathy in infants and children with chronic renal disease. Arch Neurol 1981;38:656.
4. McGraw ME, Haka-İkse K. Neurologic-developmental sequelae of chronic renal failure in infancy. J Pediatr 1985;106:579.
5. Rotundo A, Nevins TE, Lipson M, et al. Progressive encephalopathy in children with chronic renal failure. Kidney Int 1982;21:586.
6. Baluarte HJ, Gruski AB, Hiner LB, et al. Encephalopathy in children with chronic renal failure. Proc Clin Dial Transpl Forum 1977;7:95.
7. Papageorgiou C, Ziroyannis P, Vathylakis J, et al. A comparative study of brain atrophy by computerized tomography in chronic renal failure and chronic hemodialysis. Acta Neurol Scand 1982;66:378.
8. Polinsky MS, Kaiser BA, Stover JR, et al. Neurologic development of children with severe chronic renal failure in infancy. Pediatr Nephrol 1987;1:157.

9. Chantler C, Broyer M, Donckerwolke RA, et al. Growth and rehabilitation of long term survivors of treatment for end stage renal failure in childhood. *Proc Eur Dial Transpl Assoc* 1981;18:339.
10. Holliday MA. Calorie deficiency in children with uremia: effect upon growth. *Pediatrics* 1972;50:590.
11. Hegstrom RM, Murray JS, Pendras JP, et al. Two years experience with periodic dialysis in treatment of chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Org* 1962;8:266.
12. Sadowski RH, Allred En, Jabs K. Sodium modeling ameliorates intradialytic and interdialytic symptoms in young hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1192.
13. Milutinovich J, Warren J, Graefe U. Death caused by brain herniation during hemodialysis. *South Med J* 1979;72:418.
14. Arief AI, Massry SG, Barriendos A, et al. Brain water and electrolyte metabolism in uremia: effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney Int* 1973;4:177.
15. Gruskin CM, Korsch BM, Fine RN. Hemodialysis in small children. *JAMA* 1972;221:869.
16. Polinsky MS. Neurologic manifestations of renal disease. In: Berg BO, ed. *Neurologic aspects of pediatrics*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992.
17. Cumming AD, Simpson G, Bell G, et al. Acute aluminum intoxication in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1982;1:103.
18. Andreoli SP, Dunn D, DeMyer W, et al. Intraperitoneal deferoxamine therapy for aluminum intoxication in a child undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr* 1985;107:760.
19. Bechar M, Lakke JPWF, van der Hem GK, et al. Subdural hematoma during long-term dialysis. *Arch Neurol* 1972;26:513.
20. Joshioka T, Iitaka K, Kasai N, et al. Uncontrollable convulsions responsive to pyridoxal phosphate in a uremic child. *Int J Pediatr Nephrol* 1984;5:221.

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.Faruk İNCECİK
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Balcalı-ADANA