

Diffüz Mezengial Skleroz İle Karakterli Konjenital Nefrotik Sendromlu Bir Olgu

Adnan AKÇORAL*, Mehmet İzzet ASLİN**, Özlem ORHAN***,
Nazmi NARİN***, Alev GÜÇLÜ****

D.E.Ü. Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı *

İzmir Devlet Hastanesi, Pediatri Servisi**

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatri Servisi ***

Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ****

ÖZET

Konjenital Nefrotik Sendrom (KNS), hayatın ilk üç ayında nadir görülen, diğer dönemlerde rastlanan nefrotik sendroma nazaran etyopatogenez, klinik, patoloji ve prognoz açısından farklı bir seyir gösteren klinik olgudur. Böbrek biyopsisi Diffüz Mezengial Skleroz (DMS) tanısı alan iki aylık konjenital nefrotik sendromlu olgu, nadir görülmesi, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirtilmesi ve literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi açısından sunulmuştur.

Anahtar sözcükleri: Konjenital nefrotik sendrom

SUMMARY

The nephrotic syndrome appearing in the first year of life which is a rather uncommon condition presents certain clinical and morphological differences from those seen in later childhood. Therefore it is classified as a separate group under the title of "congenital nephrotic syndrome" and further divided into primary and secondary types.

A case of congenital nephrotic syndrome in a 2-month boy was presented with clinical, laboratory and pathological characteristics and the literature under discussion was reviewed.

Key words: Congenital nephrotic syndrome.

KNS, hayatın ilk üç ayında görülen, patoloji ve prognoz açısından diğer nefrotik sendromlardan farklı olan nadir bir hastalıktır(1-4). KNS, primer nefrotik sendromlar grubundadır. Histopatolojik olarak iki ayrı tipi tanımlanmıştır (5-9):

a) Fin tipi KNS

b) DMS ile karakterli KNS

a) Fin tipi KNS, ilk kez Finliler'de gözlenmiştir; ancak ülkemizde ve birçok ırkta da bulunduğu gösterilmiştir. Otozomal resesif geçiş gösteren bu tablonun etyopatogenezi henüz aydınlatılamamıştır. Böbreğin ışık mikroskopik

incelemesinde matür ve immatür glomerüller vardır. Matür glomerüllerde hipersellülerite izlenir. Tubulus değişiklikleri ise preksimal tubulusların kıstık dilatasyonu şeklindedir. Elektron mikroskopik incelemelerde ayakta çıkıntılarla silinmeler gösterilmiştir.

Bu hastalarda klinik olarak gelişme geriliği, karın şişliği ve herni gelişimine eğilim saptanır. Klinik bulgular ilk üç ayda ortaya çıkar. Laboratuvar bulguları ise sürekli proteinüri ve mikroskopik hematüridir. Genellikle BUN normaldir ve nadiren anüri gelişir. Sürekli proteinüri ve ya da alınamamasına rağmen

uygulanan immünesüpresif tedavi, enfeksiyonlara yatkınlığı artırır ve bu nedenle hastalar 1-2 yıl içinde enfeksiyondan kaybedilir(5-9).

b) DMS gösteren KNS, ilk defa 1973'te tanımlanmış, otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir tablodur. Bugüne kadar literatürde 40 olgu tanımlanmıştır(3). Böbreğin ışık mikroskopisiyle incelemeğinde glomerüllerde diffüz mezengial skleroz yanısıra tübülüslerde dilatasyon, atrofi, interstisyumda hücre infiltrasyonu ve fibrosis saptanır(10-14). Elektron mikroskopik veriler immün depozitleri göstermemiştir. Elektron mikroskopik incelemelerin sınırlı olduğu DMS vakalarında veriler oldukça heterojendir. Bunlar mezengial bölgedeki bazı bulgular yanında bazı olgularda gözlenen bazal membrana ait değişikliklerdir. Bir kısım araştırmacı ise, bu elektron mikroskopik bulgularına dayanarak bazal membrandaki bozukluğun esas hastalığa yol açtığını düşünmektedir. İmmünflorasan ve elektron mikroskopik bulguların değişken olması, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasına şimdilik bir katkı sağlamamıştır(10).

DMS olguları, klinik ve laboratuvar olarak tipik NS bulgularına ek olarak erken dönemde böbrek fonksiyon bozuklukları gösterirler. Bir iki yılda son dönem yetmezliğine giren hastalar çoğu kez üçüncü yaştan önce kaybedilirler. Dolayısıyla böbrek yetmezliğinin bu hastalarda klinik tabloya hakim olması, NS'un erken infantil dönemde belirdiği vakalarda Finli tipi konjenital NS'dan ayırmaya yarayabilir(6-10). Olgular, immünesüpresiflere cevap vermez. Tedavi böbrek yetmezliğine yöneliktir ve semptomatiktirler. Literatürde transplantasyon yapılan olguya rastlanmamıştır(1,6,8,11,12).

Bu yazımızda biyopsi ile diffüz mezengial skleroz tanısı koyduğumuz bir konjenital nefrotik sendrom olgusunu literatür bilgileriyle karşılaştırarak sunmaya çalıştık.

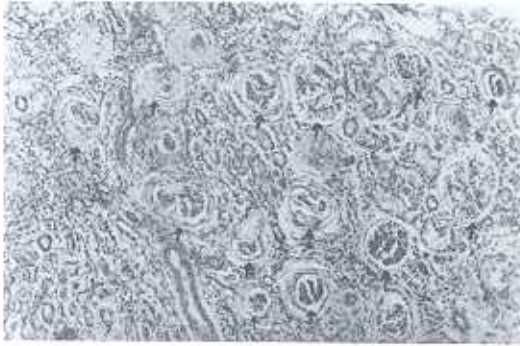
OLGU

E.K. iki aylık erkek hasta, kulak akıntısı, gözlerinde şişlik ve ishal şikayetleriyle hastanemize müracaat etti. Şikayetlerinin doğumdan beri var olduğu öğrenildi. Düşük doğum ağırlıklı olması dışında prenatal ve natal hiçbir sorun olmadığı öğrenildi. Ölü doğan veya düşük kardeş öyküsü yoktu. Anne ve baba ikinci dereceden akrabaydı.

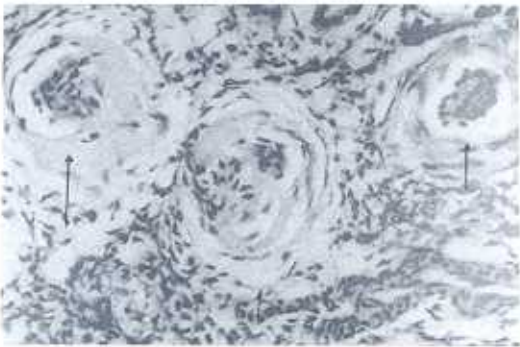
Fizik muayenede; ağırlık: 3200g, boy: 48cm, baş çevresi: 35cm, göğüs çevresi: 34cm bulundu ve bu değerlerin 3 persantilin altında olduğu belirlendi. Kan basıncı 120/90mmHg, nabız 140/dk idi. Gözlerde bifüssür tarzında ödem, akciğer seslerinde kabalaşma, kalpte tüm odaklarda 1/6°den fonksiyonel üfürüm, umbilikal herni ve hipospadias saptandı. Diğer sistem bakıları olağandı.

Laboratuvar tetkiklerinde sedimantasyon 120mm/saat, Hb 8.5g/dl, hematokrit %27, beyaz küre 8200/mm³'ü. Formülde sola kayma görüldü. Eritrositler normokrom, normositer olup trombositler yeterli idi. İdrar görünümü bulanık, dansite 1025, pH 5.6, protein (+++++) olup mikroskopisinde bol eritrosit, 8-10 lökosit, granüle ve hiyalen silendirler görüldü. Kanda BUN 23mg/dl, kreatinin 1.2mg/dl bulundu. Kreatinin klirensi 40ml/dk/1.73m² ve 24 saatlik idrarda 6g protein saptandı. Kan iyon, ürik asit, trigliserid, kompleman C₃ düzeyleri normal bulundu. Hemogloblin ve lipid elektroforezi, hemorajik diatez testlerinde patolojik bir bulgu yoktu. Kan demiri ve demir bağlama kapasitesi normal olmasına karşın, T₃ 1.76 nmol/L, T₄ 53 nmol/L, TSH 1.52nmol/L olarak saptandı. Serbest T₃ 5pmol/L, serbest T₄ 100nmol/L'lik normal değerlerde saptandı. TORCHES enfeksiyonları açısından yapılan çalışmalar ve PPD ile grup aglütinasyon testleri negatif olarak saptandı. Boğaz, idrar ve kan kültürlerinde patojen bakteri üretilmemesine karşın, kulak akıntısından alınan kültürde koagülaz pozitif stafilokoküs aureus üretildi.

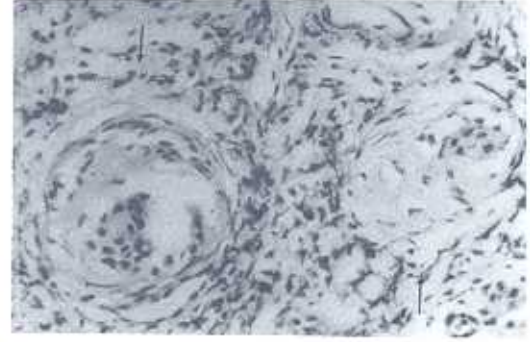
Intravenöz pyelografide süzmede gecikme ve ultrasonografide her iki böbrekte ikinci devreye uyan böbrek parankimasi değişiklikleri saptandı. Klinik izlemde inatçı hipertansiyon, hematüri, hipotalbüminemi ve masif proteinüri olması nedeniyle açık böbrek biyopsisine karar verildi. Biyopsi materyalindeki 50 kadar glomerülün yaklaşık yarısında değişik derecelerde skleroz, kresent oluşumu, periglomerüler fibrozis, interstisyumda bağ dokusu artımı, tubuler atrofi ve mononükleer hücre artımı vardı. İmmünofloresan çalışmada immün depolanmaya rastlanmadı. Bu bulgular başlangıç halinde diffüz mezengial skleroz gösteren nefrotik sendrom ile uyum göstermekteydi(Şekil 1-3).



Şekil 1. Diffüz Mezengial Skleroz ile karakterli konjenital nefrotik sendromlu olgunun biyopsisinin histopatolojik görüntüsü, Hematoksilen-Eozin, 10x.



Şekil 2. Diffüz Mezengial Skleroz ile karakterli konjenital nefrotik sendromlu olgunun biyopsisinin histopatolojik görüntüsü, Hematoksilen-Eozin, 40x.



Şekil 3. Diffüz Mezengial Skleroz ile karakterli konjenital nefrotik sendromlu olgunun biyopsisinin histopatolojik görüntüsü, Hematoksilen-Eozin, 40x

Hastaya 1mg/kg/G propranolol, 1mg/kg/G furosemid antihipertansif olarak başlandı. Kulak enfeksiyonu için Sefazolin sodyum 75mg/kg/G ve amikasin sülfat 15mg/kg/G verildi. Biyopsi tanısı belirlendikten sonra 2mg/kg/G prednizolon oral olarak başlandı. Kulak enfeksiyonu kontrol altına alındı. Ancak antihipertansif tedaviye rağmen, kan basıncı 110/90mmHg'nin altına düşürülemedi. Prednizolona rağmen proteinüride azalma olmadığı için ikinci haftanın sonunda prednizolon uygulaması sonlandırıldı. Hasta antihipertansifler ile taburcu edildi. Bir ay sonra kontrole gelen hastada kan basıncı 120/95mmHg bulundu. İdrar mikroskopisinde bol eritrosit, hyalen ve granüle silindirler görüldü. 7g/L/G düzeyinde proteinüri devam ediyordu. BUN 56mg/dl, kreatinin 1.8/mg/dl düzeylerine yükselmişti. Daha sonraki kontrollerinde yoğun hematüri ve hematürinin devam ettiği ve kreatinin klirensinin 5ml/dk/1.73m² olduğu saptandı. Bu bulgular ile hastanın yeniden yatması istendi, ancak aile yatışı kabul etmedi. Hasta ilk yatışından beş ay sonra yüksek ateş, solunum sıkıntısı ve yaygın peteşiyal döküntülerle hastanemize tekrar müracaat etti. Sepsis ve pnömoni ön tanılarıyla yatırılan hasta ampicilin ve gentamisin ile tedaviye alındı. Ancak yatışından bir gün sonra eksitus oldu.

TARTIŞMA

KNS, çocukluk çağı hastalıkları arasında ender rastlanan bir gruptur. Etyopatogenezi, kliniği ve prognozu açısından diğer yaş gruplarında görülen NS'den farklı bir antitedir(4). Gebeliğin seyri genellikle normal olmasına rağmen, KNS'lu bebeklerin çoğunluğu prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir(8). Prezantasyon anomalisi ve fetal asfiksi siktir. Kranial sütürler doğumda geniş ve açıktır. Burun küçük, gözler birbirinden ayrıktır, kulaklar düşük yerleşimlidir. Olguların %50'den fazlasında yaşamın ilk günlerinde ödem vardır. Umbilikal herni ve abdominal distansiyon siktir(8). Fetal asfiksi dışında, tüm bu özellikler bizim olgumuzla uyumludur.

KNS'lu olgularda pilor stenozu, gastroözofagal reflü insidansının sık olduğu bildirilmektedir(13). Olgumuzda bu patolojiler gösterilememiştir. Ciddi enfeksiyonlar sık olup özellikle Fin tipi KNS'da %85 oranında görülür. DMS tanı olgumuzda da kronik otitis media mevcuttu. Eksitus öncesinde de ağır bir bronkopnömoni gözlemlendi. Benzer enfeksiyon tabloları DMS'lu olgularda da tarif edilmiştir(8).

KNS'lu olgularda anemi, hematüri, lökositüri ve steroide cevap vermeyen anormal proteinüri vardır. Olgumuzda da bu bulguların tümü saptanmıştır. Hipoproteinemisi de bulunan olgumuzda albümin globülin oranının 1 olması

nedeniyle belirgin ödem gelişmediği düşünüldü. Albümin globülin oranı izlemde de 1 civarında seyretti. Bu oran bir kaç kez enfeksiyonların belirgin olduğu dönemlerde bozuldu. Hipoproteinemiye bağlı olarak spesifik proteinlerin düşük olması sonucu T₃, T₄, demir, demir bağlama kapasitesi düşük saptanabilir. Olgumuzda, serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin normal olmasının yanısıra, T₃ ve T₄'ün düşük değerlerde olduğu saptandı. Ancak serbest T₃ ve T₄'ün normal değerlerde bulunması olguda hipotiroidi bulunmayıp, hastalığın özelliği olarak nitelendirildi.

Proteinüri kalıcı olup immünosupresif tedaviye cevap vermedi (15-17). Olgumuzda da prednizolon tedavisi başarılı olmamıştır.

Hastamıza klinik olarak konjenital nefrotik sendrom tanısı konulduktan sonra, primer ve sekonder ayırımına gidildi. Enfeksiyöz ve toksik nedenler ile diğer KNS nedenleri saf dışı edildikten sonra primer nedenlerden hangisi olduğunu belirlemek amacıyla yapılan böbrek biyopsisinde hiç kistik dilatasyonun ve immatür glomerülün olmayışı ile Fin tipi KNS ekarte edildi. Tipik biyopsi bulguları ile hasta DMS ile karakterli KNS olarak tanımlandı.

Hastalığın son derece nadir olması, yaşarken tanının konulması ve olgunun üç aydan küçük olması nedeniyle sunulması uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kaplan BS, Drummond KN. The nephrotic syndrome in infancy. In: Hamburger J, Crosnier S, Grünfeld JP Eds Nephrology, Newyork: Johns Wiley 1979; 985-91.
2. Habib R, Bois E. Hétérogénéité de syndromes néphrotiques à début précoce du nourrisson syndrome néphrotique "infantile". Helv Paediatr Acta 1973; 28: 91-107.
3. Hallman N, Norio R, Konvalsinen K. Main features of the congenital nephrotic syndrome. Acta Paediatr Scand Suppl 1967; 172: 75.
4. Huttunen NP. Congenital nephrotic syndrome of Finish type. Arch Dis Child 1976; 51: 344..
5. Hoyer JR, Anderson CE. Congenital nephrotic syndrome. Clin Perinatol 1981; 8: 333.

6. Rapola J. Congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 441-6.
7. Mahan JD, Vernier RL. Congenital nephrotic syndrome. In: Holiday MA, Barrat IM, Vernier RL. Eds *Pediatr Nephrology*, Second Edition, Baltimore: Williams-Wilkin 1987; 457-62.
8. Özen S, Tınaztepe B. Infantil nefrotik sendrom. *Çocuk Hast. Dergisi* 1988; 3: 53-61.
9. Drummond KN. The Kidney. In: Behran R, Vaughan V, Nelson WE Eds *Nelson Textbook of Pediatrics*, Thirteenth Edition, Philadelphia: VB Saunders Co 1987; 1111-69.
10. Kituta Y, Yoshimura Y, Saito T. Fetal nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis in identical twins. *J Pediatr* 1983; 102: 586-9.
11. Kristal H, Lichtig C. Infantil nephrotic syndrome-clinicopathological study of 11 cases. *Isr J Med Sci* 1983; 19: 626-30.
12. Mc Kusick VA, ed. *Mendelian inheritance in Man-Catalogues of autosomal recessive and x-linked phenotypes*. Seventh Edition, Baltimore: John Hopkins University Press 1986; 1156.
13. Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK et al. Congenital nephrotic syndrome: The evaluation of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr* 1984; 105: 549.
14. Hallman N, Rapola J. Congenital nephrotic syndrome In: Edelman CM, Ed. *Pediatric Kidney Disease*, Boston: Little Brown and Co 1978; (2): 711-18.
15. Tınaztepe K, Erdem G, Güllü Z, Tınaztepe B. Konjenital nefrotik sendrom. XVII. Türk Pediatri Kongre Tebliğler Kitabı. İstanbul Işık Matbaacılık 1979; 408-15.
16. Halman N, Norio R, Rapola J. Congenital nephrotic syndrome. *Nephron* 1973; 11: 101-10.
17. Huttunen NP. Congenital nephrotic syndrome of Finish type. *Arch Dis Child* 1976; 51: 344.