



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

20.10.2022
Dr. Kenan Doğan



Olgu

- T.A. 13 aylık kız
- Ateş, öksürük
- Bilinen ,tekrarlayan nebül ihtiyacı (Reaktif hava yolu hastalığı?)
- Mevcut şikayetlerle dış merkezde kreatinin yüksek
- KOÜ Çocuk Nefroloji sevk

- Prenatal: Annenin 1.gebeliği. Antenatal takibi ve USG kontrolü yapılmış.
- Natal: NSVY ile term dođum 3500 gr
- Postnatal: Hastanede yatma ve operasyon öyküsü yok
- Ařılar : Tam

- Anne: 26 yaşında, sağ-sağlıklı
- Baba: 28 yaşında, sağ-sağlıklı
- Anne-baba 1. derece kuzen
 - 1. Çocuk : Hastamız
 - 2. Çocuk 40 günlük SS

Fizik Muayene

- Boy: 79 cm (-0,25 SDS 40 p)
- Vücut ağırlığı: 11,2 kg (0,28 SDS 60 p)
- Vital bulgular:
 - Kan basıncı: 90/50 mmHg (90 th 99/57 mmHg)
 - KTA: 94/ dk
 - SS: 32/dk
 - VS: 36,0 °C
 - SpO₂ : 99 %

Fizik Muayene

- Cilt: Turgor-tonus doğal. Ödem, ikter, siyanoz, peteşi-purpura, pigmentasyon bozukluğu yok.
- Baş-boyun: Dismorfik yüz görünümü yok. Orofarenks doğal.
- Gözler: Işık refleksi bilateral mevcut.
- Kardiyovasküler: S1, S2 doğal. S3 yok, üfürüm yok.
- Solunum sistemi: her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor. Retraksiyon yok. Dinlemekle ral yok, **ronküs var**, **hafif ekspiryum uzunluğu var**.
- Gastrointestinal sistem: batın normal bombelikte. Barsak sesleri doğal. Palpasyonla defans, rebound yok. Hepatomegali ve splenomegali yok.
- Genitoüriner sistem: Haricen kız. Anomali yok.
- Nöromusküler sistem: Doğal
- Ekstremiteler: kas kitlesi ve tonusu doğal. Deformite yok.

Laboratuvar

- WBC: 11200 /mm³
- ANS: 7170/mm³
- HGB: 10,1 g/dl
- PLT: 328,000 /mm³
- MCV: 73 fl
- ESH: 2
- Ph:7,17
- PCO₂: 38 mm/Hg
- HCO₃: 12,9 mmol/L
- iCa: 1,16
- TIT :
 - Lökosit: negatif
 - Kan : negatif
 - Protein : 2+
 - Nitrit : negatif
 - Dansite : 1015
- Glukoz: 86 mg/dl
- Kreatinin: 1,12 mg/dl
- AST: 19 U/L
- ALT: 29 U/L
- Ldh : 129 mg/dL
- ALP: 80 mg/dL
- CPK: 150 mg/dL
- Na: 140 mEq/L
- K: 3.98 mEq/L
- Ca: 7.9 mg/dL
- Albümin: 3.9 g/dl
- Mg :2.1 mg/dL
- Crp : <0,5 mg/L
- P : 4,8 mg/dL

- GFR azalma
- Akraba evliliđi
- Hafif hipokalsemi ve hiperfosfatemi
- Metabolik asidoz
- Proteinüri

- Ne düşünelim ?
- Ne sorgulayalım ?
- Ne isteyelim ?

- Yakın zamanda antibiyotik ve parasetamol-klorfeniramin kullanım öyküsü
- Bir kuzeni böbrek yetmezliğine bağlı kaybedilmiş.

- PTH : 264 (15-65) ng/L
- ALP : 249 U/L
- C3 : 1,1 g/dl (0,9-1,8)
- C4: 0,3 g/dl (0,1-0,4)
- 25-OHD vit : 25 ng /ml
- 4 ay önce bakılan dış merkez kreatinin : 0,56 mg/dl
- CMV virüs yükü : 16500 pozitif
- CMV IGM : 1,97 pozitif
- CMV IGG: >250 pozitif

- Spot idrar Prt/ krea : 1,8 mg / mg

- PA AC : infiltrasyon yok. Patolojik bulgu yok
- EKO : EF normal. Konjenital anomali yok
- Batın - Renal USG : İntrahepatik safra yollarında belirgin dilate izlenmiş olup kistik görünümündedir. Bilateral böbrek parankim ekosu g2-3 artmıştır.
- Göz muayenesi : ön kompartman sineşi. Geçirilmiş üveit
- İşitme testi normal

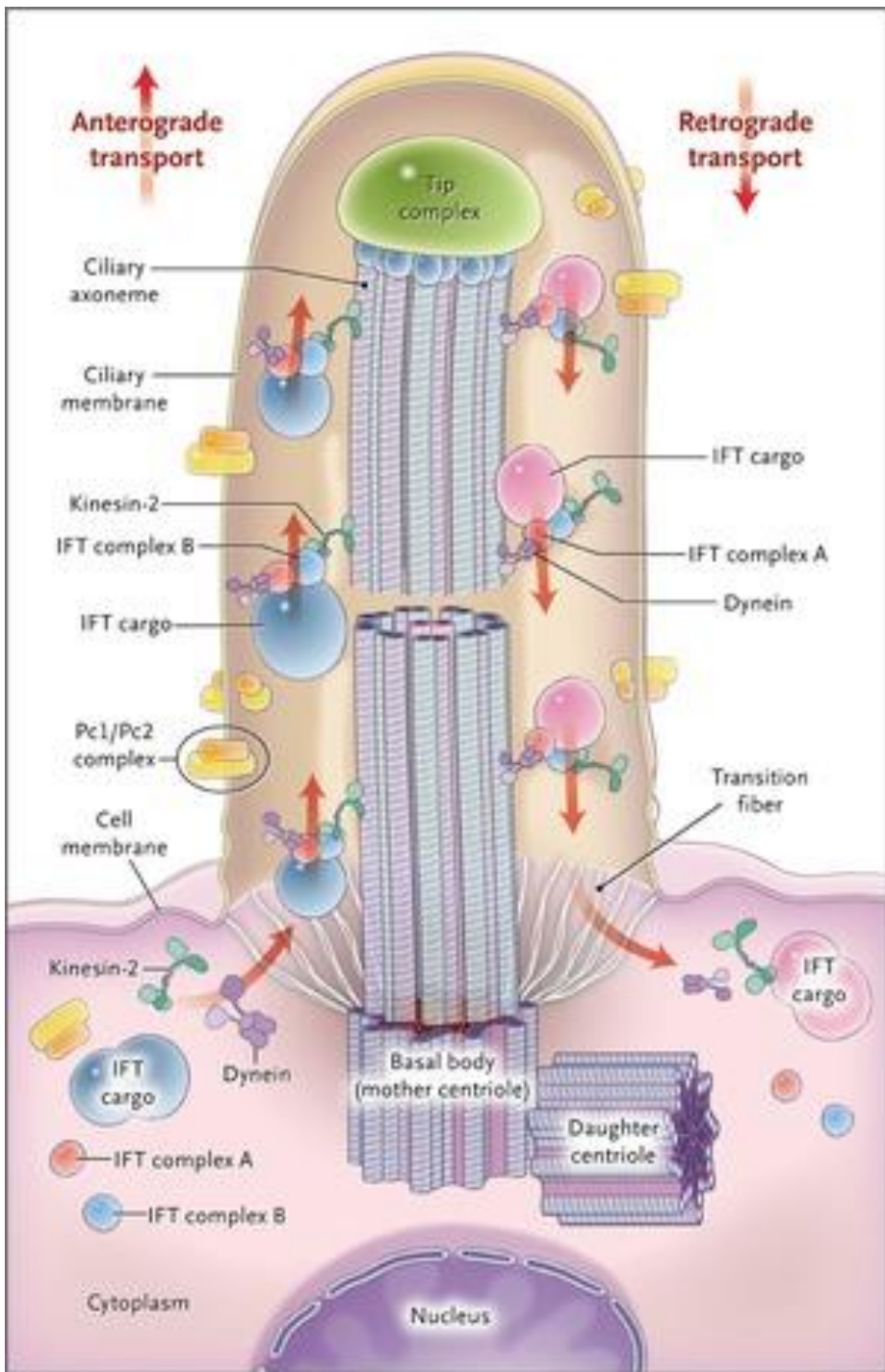


- B breęe ait kesitlerde glomerül izlenmemiřtir
- Tübüllerde fokal atrofi
- İntersitisyumda fibrozis
- Yoęun kronik tübülointerstisyel deęiřiklikler
- CMV inklüzyon izlenmedi
- Dış merkezde CMV boyası ile inceleme yapıldı :
negatif

-
- Hastada yapılan ekzom sekanslama çalışmasında *WDR19* geninde c. c.3716G>A (p.Arg1239Lys) (Homozigot) değişikliği tespit edilmiştir. Bu gen "Nefronofitiz" hastalığı ile ilişkilendirilmiştir ve hastanın klinik bulgularını yüksek olasılıkla açıklar niteliktedir.

Nefronofitizis

- Otozomal resesif
- Son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanan kistik renal hastalık.
- Bir çok gen tarafından kodlanan primer silya, bazal cisim ve sentrozomlar etkilenir



- Silyer disfonksiyon
- Nefrosistin ve diğer ilişkili proteinler siliyada lokalize
- Mutasyon sonucunda sinyal yolađı bozulur-iřlevi deđiřir

Nefronofitizis

- Extrarenal ; % 20
 - Retina tutulumu
 - Serebellar ataksi
 - Karaciğer fibrozis
 - Situs inversus
 - İskelet displazisi
 - İnfertilite

Nefronofitizis

- Kronik tubülointerstiyel nefrit
 - Medulla korteks ayrımı kaybolur
 - Tubuler bazal membranda kalınlaşma
 - Hafif proteinüri
- Son dönem böbrek yetmezliği

Nefronofitizis

- Infantil (ilk 1 yaş)
- Juvenil (13 yaş)
- Adölesan (19 yaş)
- Nefronofitizis ilişkili 21 gen tanımlanmış

	İNFRNTİL FORM	JUVENİL FORM	ADÖLESAN FORM
İlişkili gen	NPHP 2 ve 3	NPHP 1	NPHP 1/3
klinik	<ul style="list-style-type: none">• En ağır form• Dirençli hipertansiyon• Oligohidroamnios• Böbrek parankim ekosunda artış ve böbrek boyutunun azalması veya artması	<ul style="list-style-type: none">• Normotansif• Poliüri, polidipsi• Anemi• Böbrek parankim ekosunda artış, böbrek boyutları normal veya hafif azalmış, kortikomeduller ayrımın yapılamaması	<ul style="list-style-type: none">• Normotansif• Poliüri, polidipsi• Anemi• Böbrek parankim ekosunda artış, böbrek boyutları normal veya hafif azalmış, kortikomeduller ayrımın yapılamaması• Böbrek dışı tutulum sık değil

Nefronofitizis ilişkili sendromlar

- Senior-Loken,
- Joubert,
- Meckel-Gruber,
- Sensenbrenner
- Jeune

Nefronofitizis Tanı

- Klinik
- Böbrek biyopsisi
- Genetik test

Nefronofitizis Ayırıcı Tanı

- Obstrüktif üropati
- Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı
- Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
- Renal hipo(kistik)displazi

Nefronofitizis

- Spesifik tedavisi yok
- Sonunda son dönem böbrek yetmezliği
- Amaç metabolik sonuçları tedavi ederek süreci yavaşlatmak
- Renal replasman tedavisi ile vakit kazanmak
- Transplantasyon
- Prognozu belirleyen üremik süreçler

<i>NPHP1</i>	Nephrocystin-1	NPH, SLS, JBTS
<i>NPHP2/INVS</i>	Inversin	NPH, SLS, HF, situs inversus
<i>NPHP3</i>	Nephrocystin-3	NPH, SLS, HF, MKS
<i>NPHP4</i>	Nephrocystin-4/Nephroretinin	NPH, SLS
<i>NPHP5/IQCB1</i>	Nephrocystin-5/IQ motif containing B1	NPH, SLS, LCA
<i>NPHP6/CEP290</i>	Centrosomal protein 290	NPH, SLS, LCA, JBTS, MKS,
<i>NPHP7/GLIS2</i>	GLI similar 2	NPH
<i>NPHP8/RPGRIP1L/MKS5</i>	RPGRIP1-like	NPH, SLS, JBTS, MKS
<i>NPHP9/NEK8</i>	NIMA-related kinase 8	NPH, SLS
<i>NPHP10/SDCCAG8/SLSN7</i>	Serologically defined colon cancer antigen 8	NPH, SLS, BBS-like
<i>NPHP11/TMEM67/MKS3</i>	Transmembrane protein 67	NPH, JBTS, MKS, HF
<i>NPHP12/TTC21B</i>	Intraflagellar transport protein 139	NPH, JBTS, JATD, BBS
<i>NPHP13/WDR19</i>	WD repeat domain 19/IFT protein 144	NPH, JATD, SBS

614377

NEPHRONOPHTHISIS 13; NPHP13

INHERITANCE

- Autosomal recessive

ABDOMEN

Liver

- Dilatation of the intrahepatic bile ducts (in some patients)
- Hepatic cysts (in some patients)

Pancreas

- Pancreatic cysts (in some patients)

GENITOURINARY

Kidneys

- Small kidneys
- Mild proteinuria (in some patients)
- Renal failure, endstage
- Interstitial fibrosis
- Sclerotic glomeruli, 50% to 75%

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the WD repeat-containing protein-19 gene (WDR19, 608151.0004)
-

Nephronophthisis 13: implications of its association with Caroli disease and altered intracellular localization of WDR19 in the kidney

**Jiwon M. Lee · Yo Han Ahn · Hee Gyung Kang · Il Soo Ha ·
Kyoungbun Lee · Kyung Chul Moon · Joo Hoon Lee · Young Seo Park ·
Yong Mee Cho · Jun-Seok Bae · Nayoung K. D. Kim ·
Woong-Yang Park · Hae Il Cheong**

Table 1 *WDR19* gene mutations detected in six Korean patients with nephronophthisis 13 and their renal manifestations

Patient	Gender	Mutation 1	Mutation 2	Initial presentation	Age at ESRD	Current age and status
I-1	Male	c.3533G > A, p.R1178Q	c.3703G > A, p.E1235K	ESRD at age 6	6 years	21 years, kidney transplantation
I-2	Female	c.3533G > A, p.R1178Q	c.3703G > A, p.E1235K	Proteinuria at age 6	9 years	19 years, kidney transplantation
I-3	Female	c.3533G > A, p.R1178Q	c.3703G > A, p.E1235K	Proteinuria at age 8	Not yet	13 years, SCr 1.16 mg/dl
II-1	Male	c.3533G > A, p.R1178Q	c.1483G > T, p.G495C [#]	Proteinuria at age 11	15 years	15 years, hemodialysis
III-1	Male	c.3533G > A, p.R1178Q	c.1853 T > C, p.L618P [#]	Abnormal fetal kidneys*	5 months	1.5 years, peritoneal dialysis
IV-1	Female	c.3533G > A, p.R1178Q	c.3533G > A, p.R1178Q	ESRD at age 2	2 years	6 years, liver and kidney transplantation

Table 2 Renal pathologic findings and extra-renal manifestations of the patients

Patients	Kidney biopsy findings	Hepatic involvement	Other organ involvement
I-1	Not done	Caroli disease	None
I-2	Chronic tubulointerstitial nephritis diffuse global glomerulosclerosis, involving 65 % of glomeruli nonspecific immune complex deposits (IgA)	Caroli disease	None
I-3	Chronic tubulointerstitial nephritis diffuse global glomerulosclerosis, involving 50 % of glomeruli nonspecific immune complex deposits (IgA)	Caroli disease	None
II-1	Chronic tubulointerstitial nephritis diffuse global glomerulosclerosis, involving 40 % of glomeruli nonspecific immune complex deposits (IgG, IgM, C3, and C1q)	Caroli syndrome	Retinitis pigmentosa
III-1	Not done	Caroli disease	Pancreatic cysts
IV-1	Not done	Caroli syndrome	Retinitis pigmentosa

Kreatinin



- Hasta iletişim problemi, diyet uygunsuzluğu ve hastalığın doğal seyri ile kronik böbrek hasarının tüm metabolik komplikasyonlarını yaşadı
- Anti-proteinürik tedaviye (ACE-inh) yanıt vermeyen ilerleyici nefrotik düzeyde proteinüri
- Hastane yatışı esnasında ishal sonrası Trombotik Mikroanjiyopati(TMA) gelişti
- Periton diyalizi ve CVP kateteri takılması için hazırlık esnasında ES transfüzyonu sonrası döküntü, solunum sıkıntısı, pulmoner kanama (TRALI ?)
- Exitus

Muhtemel süreç

- Hasta yaşı ve kliniği gereği renal replasman seçeneklerinden periton diyalizi ile
- Metabolik progresyonu yavaşlatacak programlarla
- Diyet uyumu ile
- Transplantasyon (10-15 yıl)

Öğrenim

- Akut böbrek hasarı -Kronik böbrek hastalığı hızlı ayırımı
- Biyopsi karar aşaması
- Hasta uyumu önemi
- Diğer sık görülen KBH sebeplerine uymayanlarda nefronofitizis
- Kan ürünlerinin transfüzyonunda dikkat edilmesi

TEŞEKKÜRLER