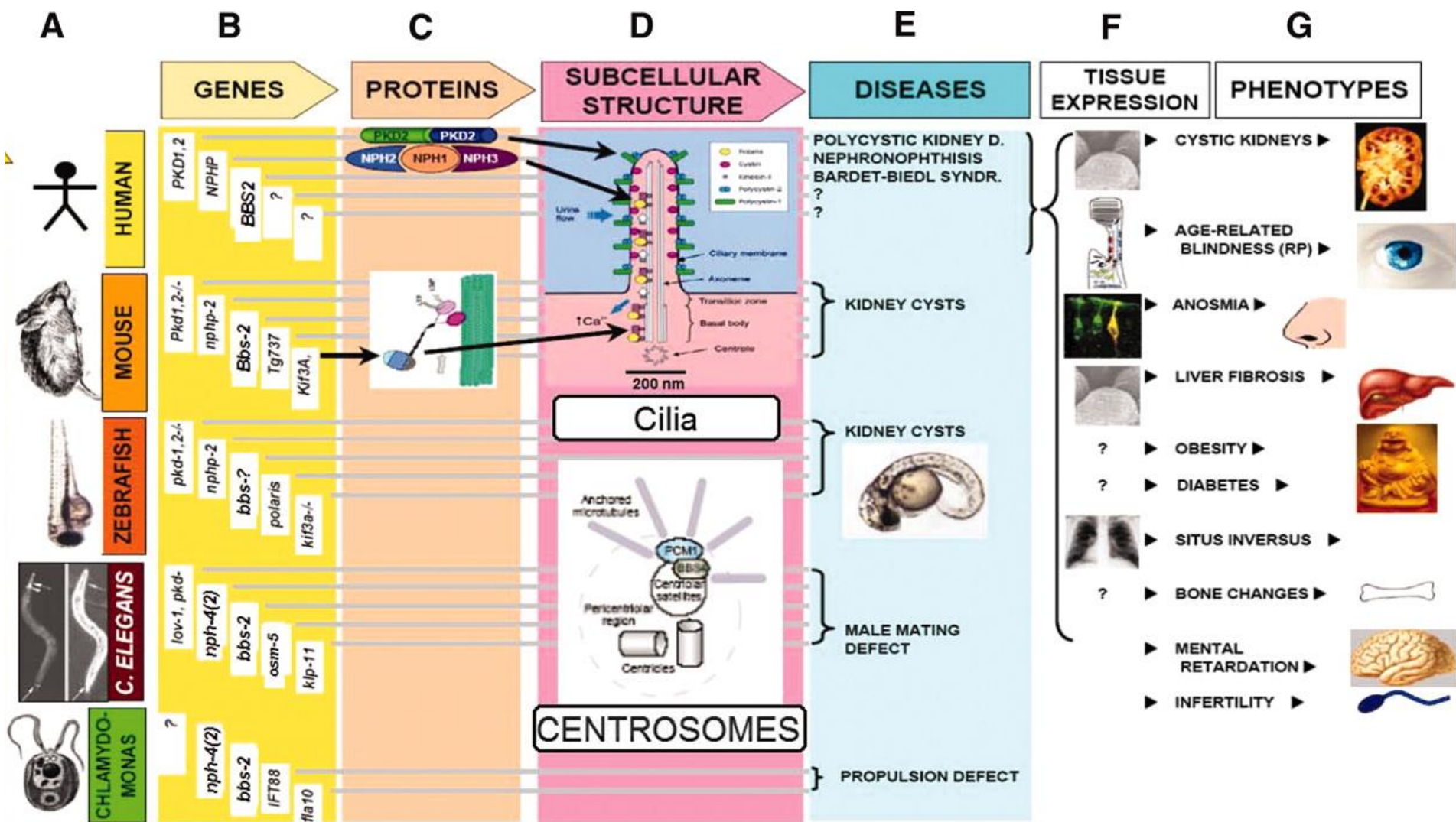


BÖBREĞİN KALITSAL HASTALIKLARI

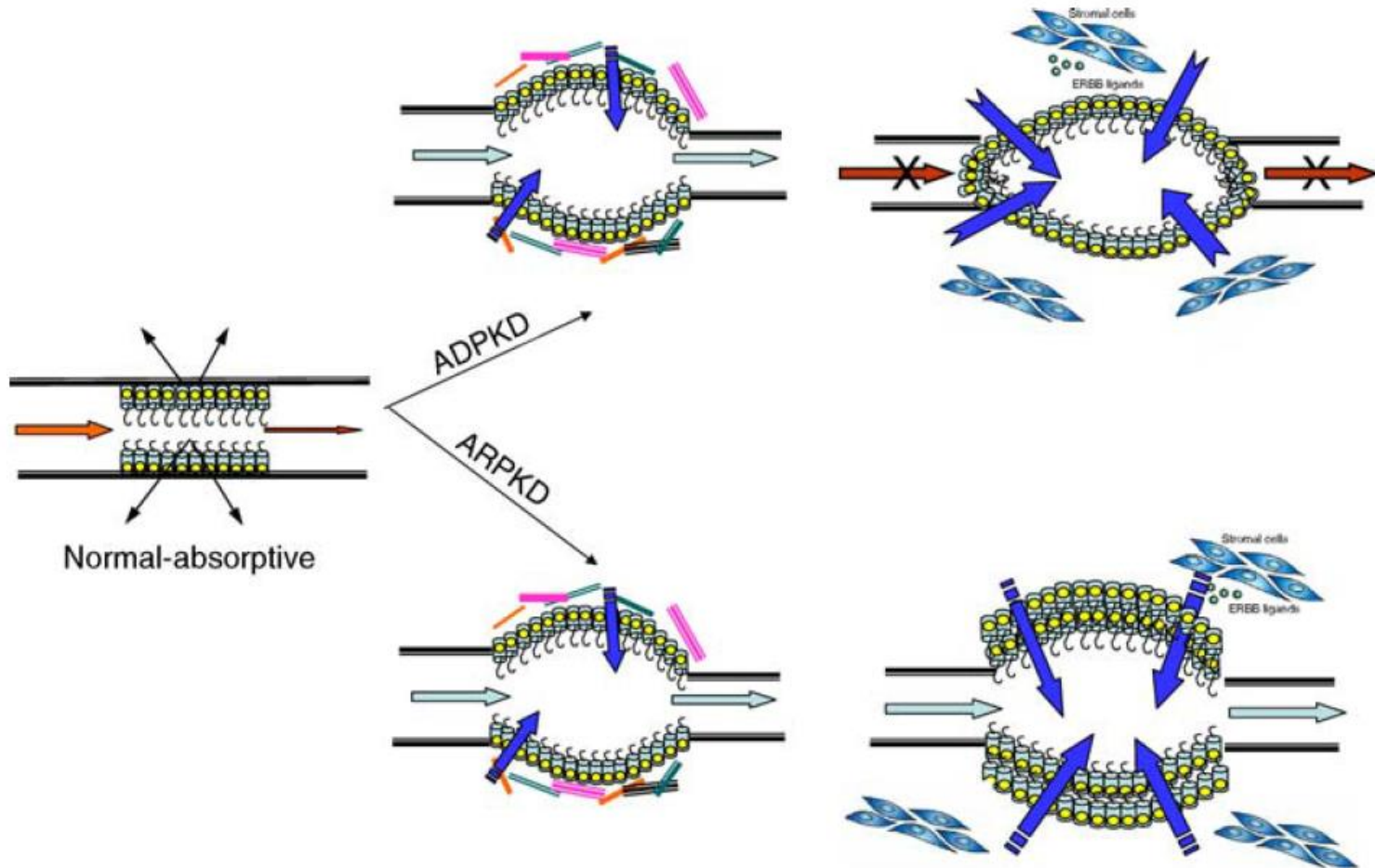
Prof. Dr. Aydın ECE
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nefrolojisi BD

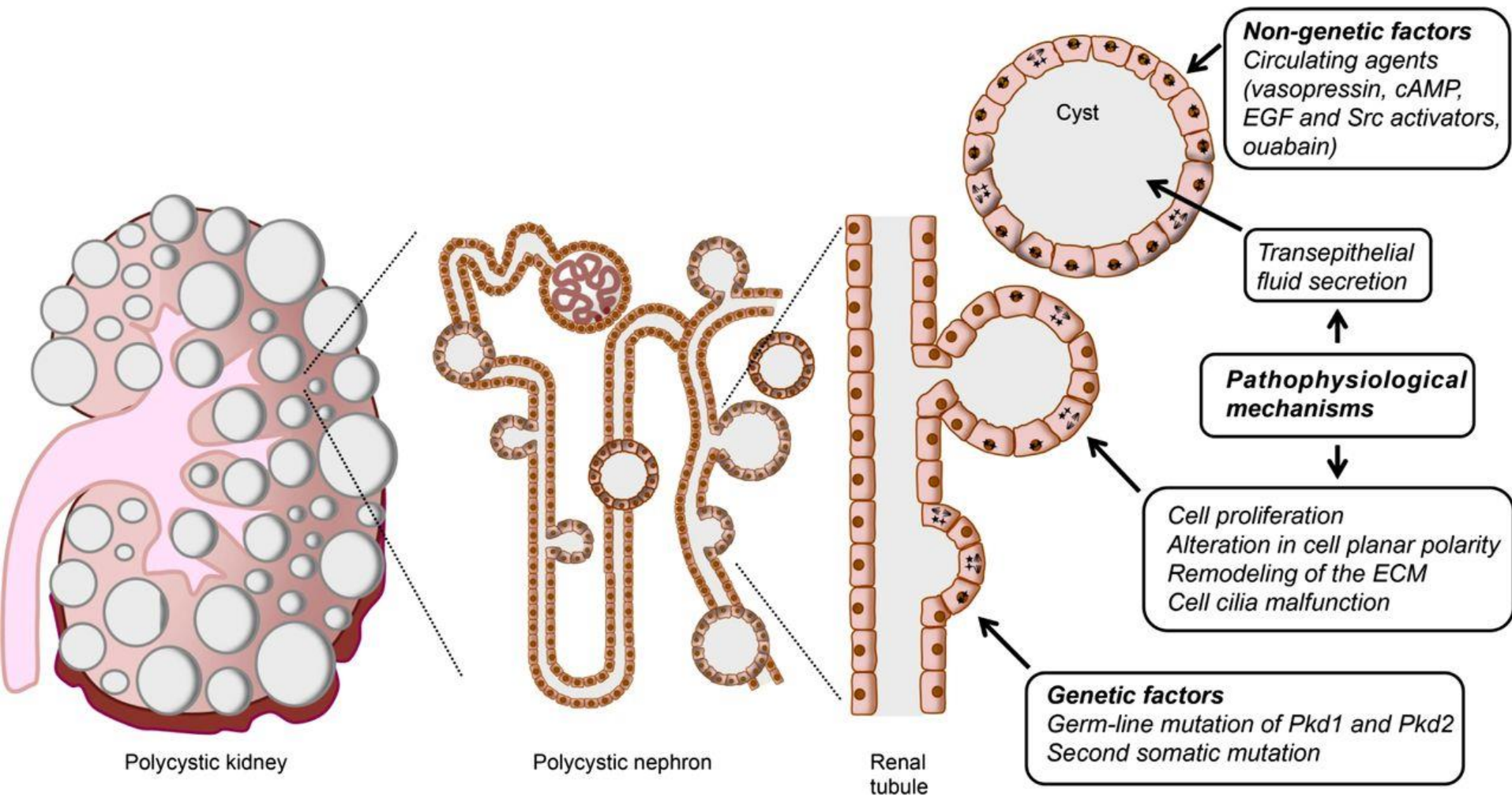
Polikistik böbrek hastalığı

- Diffüz kistik tutulum (displazi yok)
- Bebek ve çocukluk döneminde belirti verir
- **Kist formasyonu**: Tubulus hücre hiperplazisi, sıvı sekresyonu, tubuler hücre dışı matriks yapı ve fonksiyon bozukluğu
- Transforming (TGF) ve epidermal growth faktörler (EGF) etkilidir



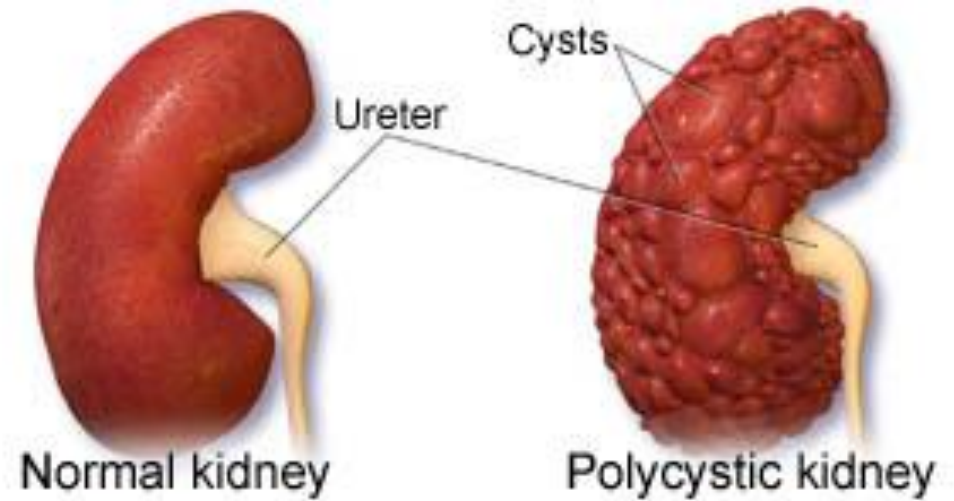
Renal kist oluşumu - Patofizyolojisi



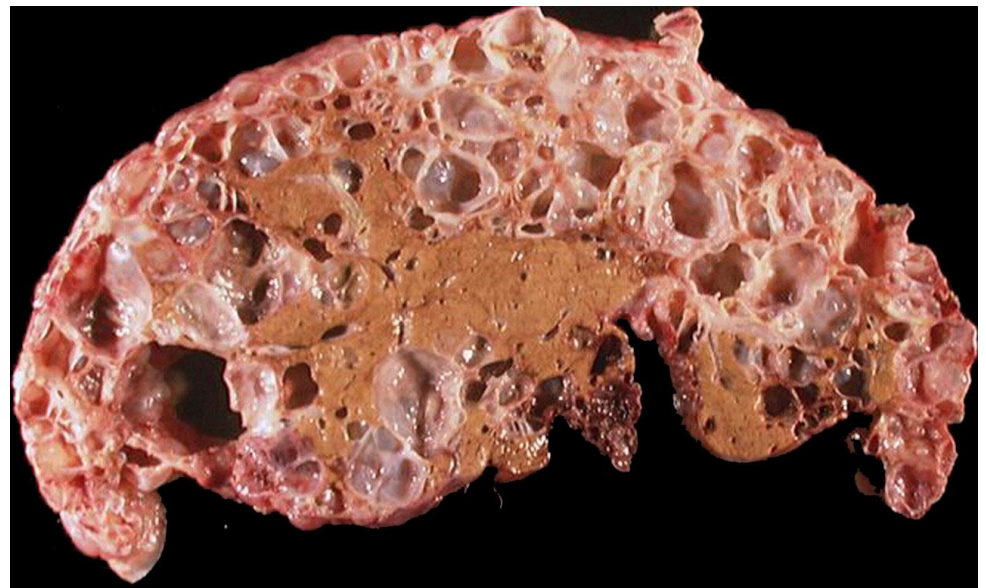
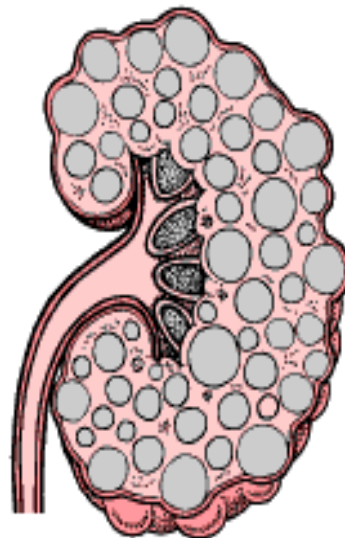
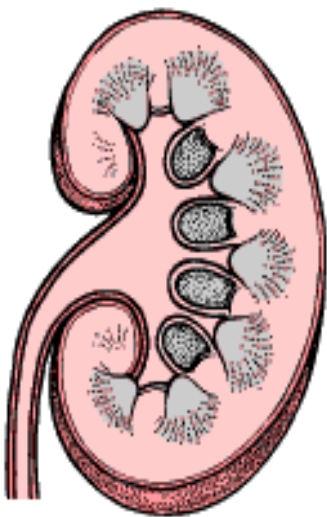




Normal Kidney

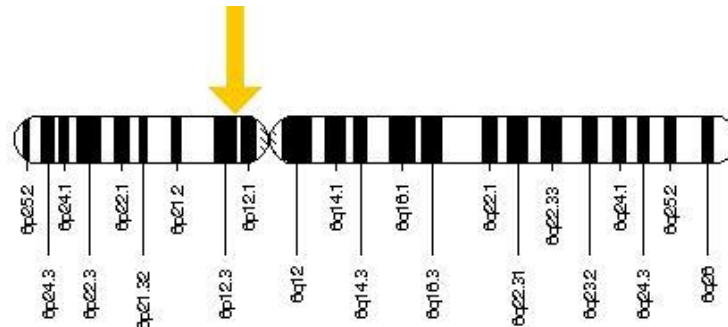


Polycystic Kidney



OD-Polikistik Böbrek Hastalığı

- İnsanlarda **en sık genetik böbrek hastalığıdır** (1/200-1/1000)
- Erişkin tip PKH: 30-40 yaşlarında belirti verir
- Kromozomu 16 p13.3'tedir, proteini **polisistin**
- PKD1, PKD2 veya nonPKD1, PKD2 lokuslarında mutasyon sonucu
- Prenatal tanının yararı tartışmalı
- **USG- antenatal**, YD; büyük çocukta abdominal kitle, hematüri, İYE ve hipertansiyon



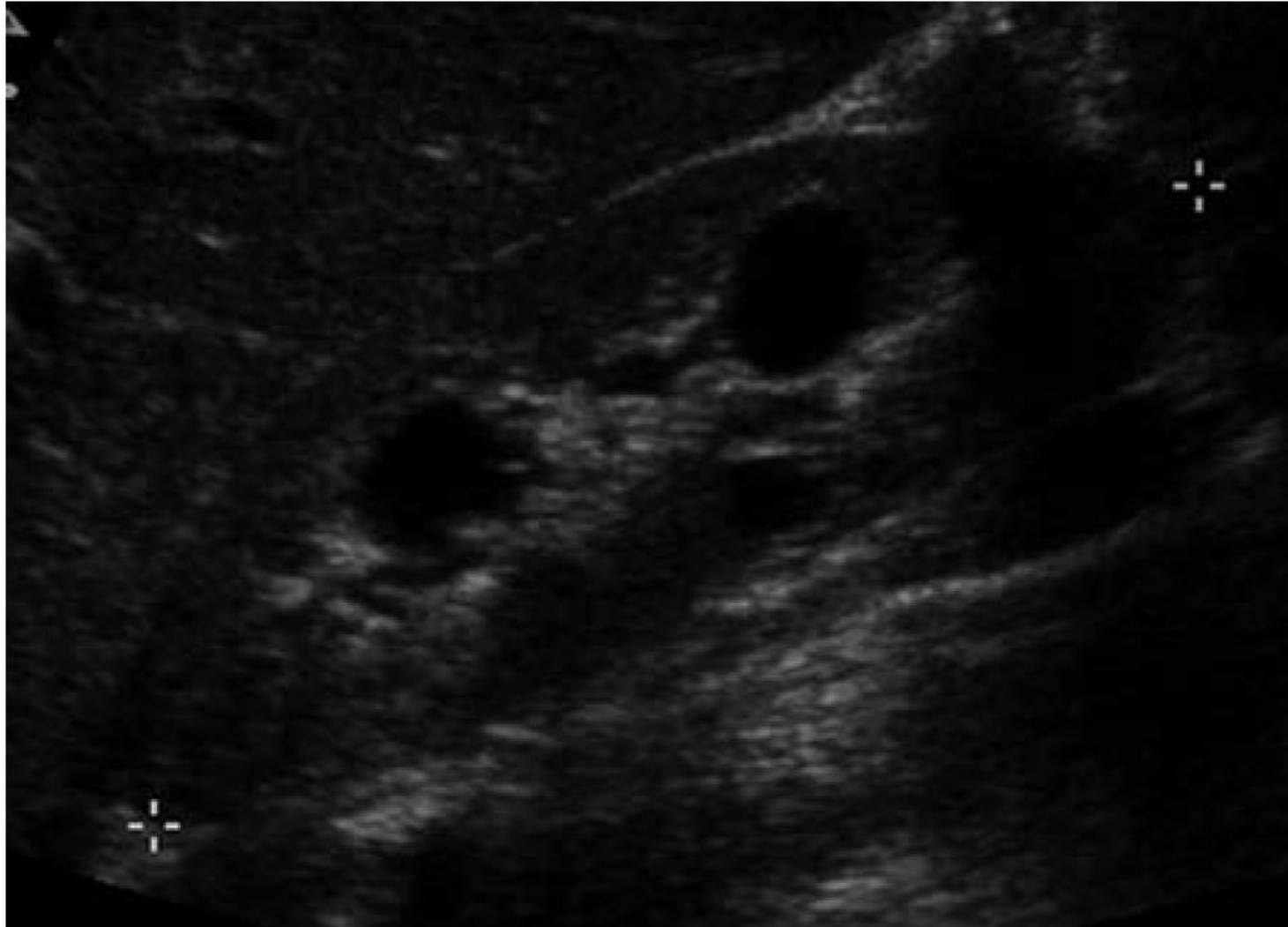
OD - PKBH / Klinik

- Antenatal USG – Büyük böbrekler - **Nadiren**
- Çocuklarda tesadüfen saptanabilir, daha çok 30-40 yaşlarında belirti verir
- Çocuklarda semptomlar nadirdir, **Bazen:**
 - Karın / Böğür ağrısı
 - Gross / Mikroskopik hematüri
 - İdrar yoğunlaştırma defekti
 - İdrar yolu enfeksiyonu
 - Hipertansiyon

OD-PKBH / Böbrek dışı bulgular

- Serebral anevrizmalar;
- Karaciğer, pankreas ve over'de kistler
- Kalp kapak hastalığı (mitral kapak prolapsusu)
- Kolonda divertiküller
- Karın duvarı ve kasık fıtıkları

Böbrekte kistler - USG



OD- PKBH

CT



OD - PKBH

- Ekstra-renal belirtiler çocuklarda nadir
- Tedavi: HT, BY ve SDBY tedavisi
- Kist enfeksiyonlarının tedavisi zordur
- Prognoz: YD döneminde belirti verirse kötüdür
- %60-70'inde 60 yaş civarı KBY gelişir



Polycystic kidney

Polycystic Kidney

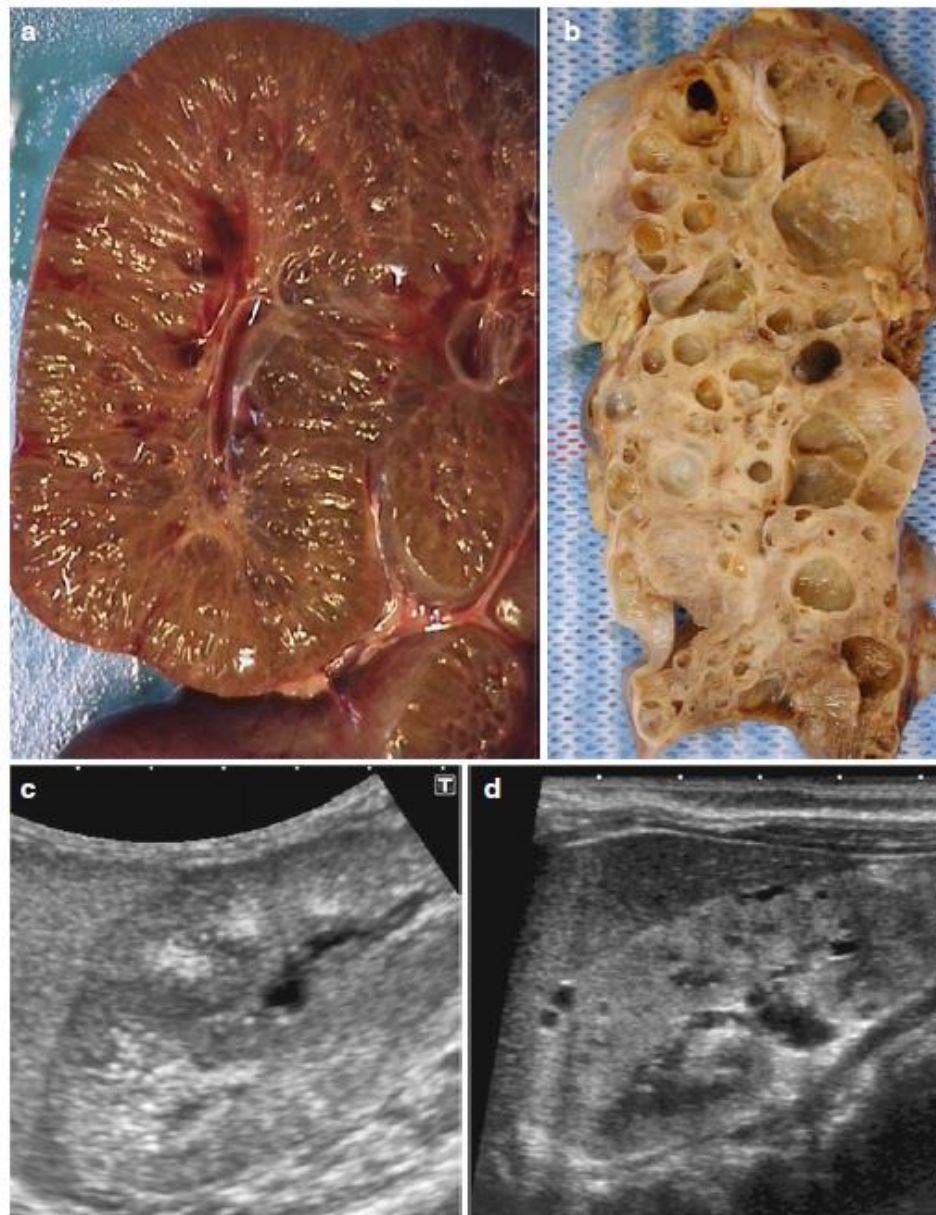


Fig. 5.2 ARPKD (a, c) and infantile ADPKD (b, d) – pathology and ultrasound comparison. (c) Ultrasound of the right kidney of a 3-day-old infant with ARPKD (for details see Fig. 5.3). (d) Ultrasound of the right kidney of a 1-month-old infant with suspected congenital ADPKD (bilaterally increased echogenicity with partially preserved corticomedullary differentiation. Numerous parenchymal cysts in the cortex and some in the medulla, measuring 1–5 mm. Kidney length was 5.4 cm on the right and 6.1 cm on the left). Scale bar (cm) on top of the ultrasound images







Otozomal resesif (OR)-PKBH

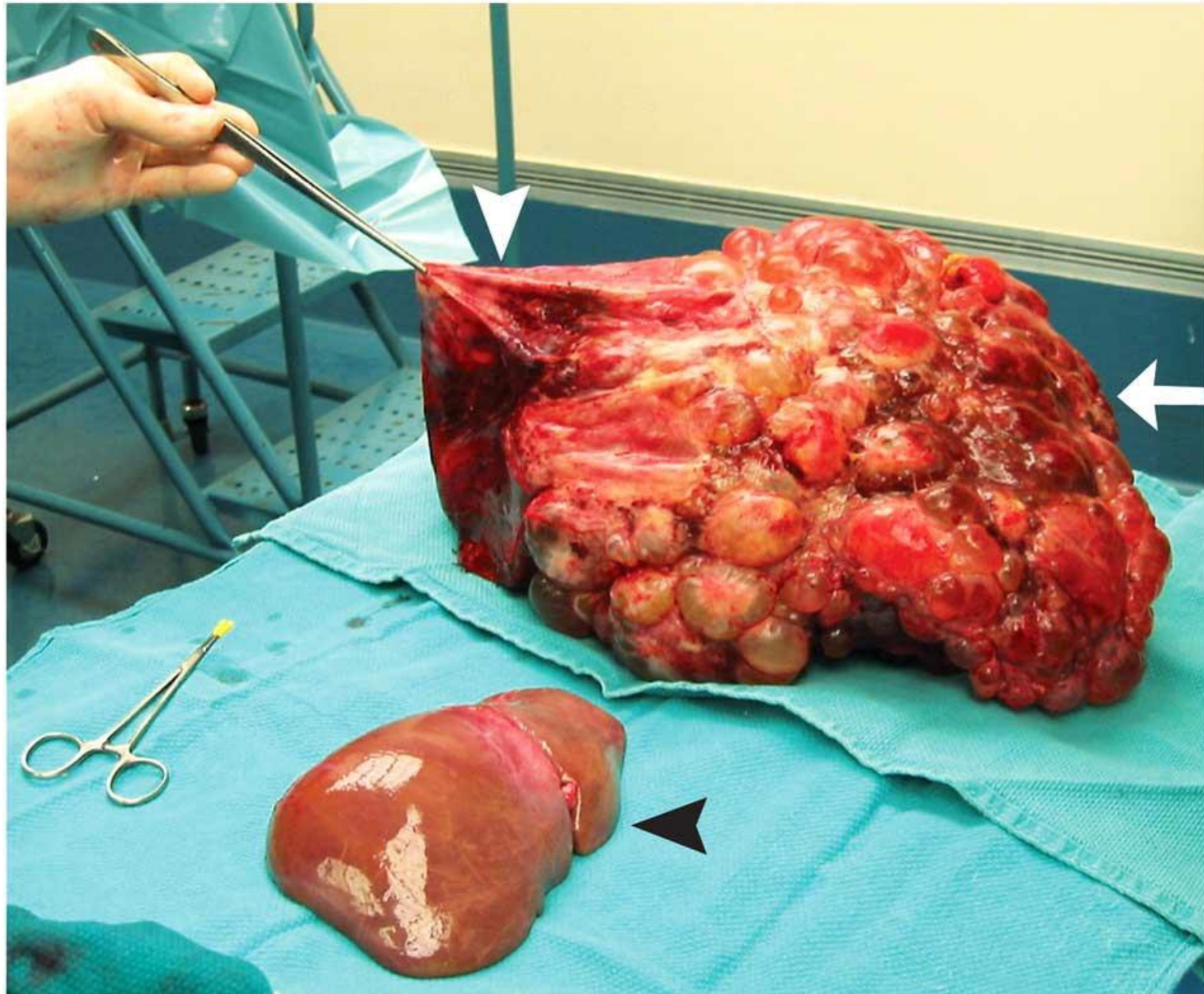
- Renal toplayıcı kanallarda kistik dilatasyon
- Biliyer disgenezis ve hepatik periportal fibroz
- İnsidans 1/10.000-1/40.000
- **Antenatal USG bulguları:** Büyük böbrekler, oligohidramniyos, mesanede idrar yokluğu
- Genetik lokus kromozom 6p21'de



Fig. 5.3 Infant with ARPKD. (a) Protruding abdomen due to hugely enlarged kidneys. Ultrasound images on the third day of life. (b) Liver shows dilatation of the intrahepatic biliary tree with cystic components (Caroli type of appearance). (c) Right kidney: bilateral loss of corticomedullary differentiation; the renal parenchymal echogenicity exceeds that of the liver located cephalad (to the

OR- PKBH-Patoloji

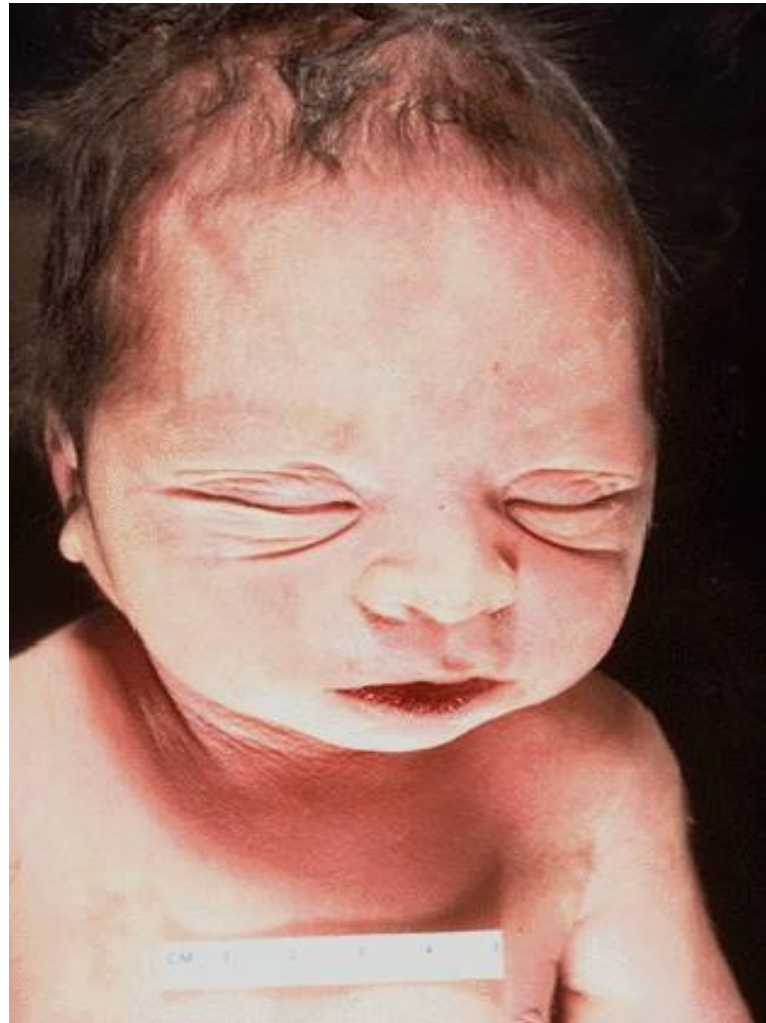
- Büyük pürtüklü böbrekler.
- Glomerül ve diğer tübüler yapılar sayıca azalmış
- Yaşam uzadıkça, daha büyük kistler, fibroz ve hiperplazi
- Karaciğer'de biliyer disgenezis, hepatik fibroz
- Hepatomegali ve portal hipertansiyon



OR- PKBH-Klinik

- **Yenidoğan:** Zor doğum, Potter fenotipi ve pulmoner hipoplazi (oligohidroamniyos sonucu)
- Bebek ve büyük çocuklarda karın şişliği (hepatomegali ve büyük böbrekler)
- **BY bulguları:**
 - Büyüme geriliği,
 - Anemi,
 - Poliüri, polidipsi
 - Hipertansiyon
 - Hematüri ve piyüri

Potter fenotipi



OR- PKBH- Tedavi

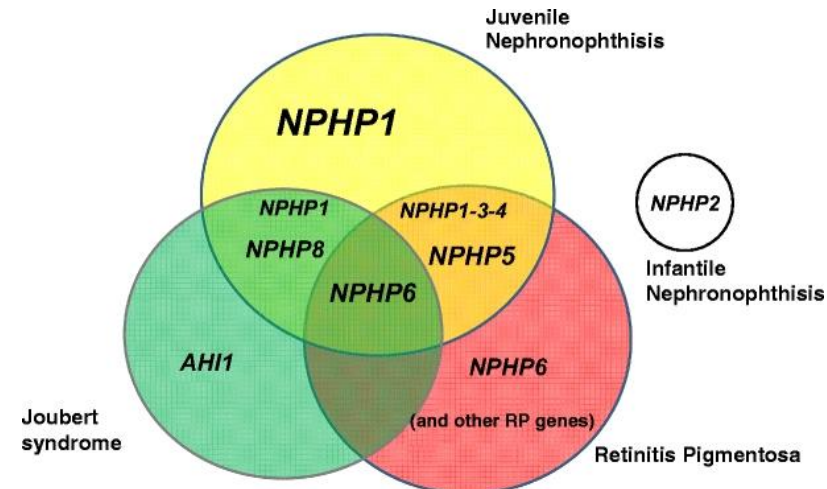
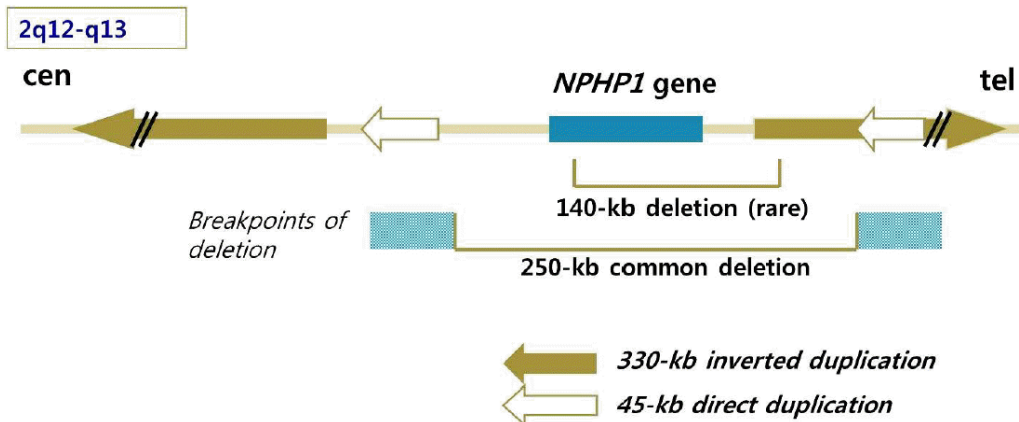
- YD'da mekanik ventilatör ve yoğun bakım
- Sıvı kaybı yerine konur, asidoz düzeltilir
- **KBY tedavisi**: Diyaliz veya böbrek transplantasyonu

OR / OD ayrımı için özellikler

OR	OD
Yenidoğanda başlaması	Çocuklarda asemptomatik
Çocuklukta son dönem böbrek yetmezliğine gidiş	Tek taraflı / iki taraflı
Hepatosplenomegali	Hematüri / İdrar yolu enfeksiyonu
Portal hipertansiyon	Ekstrarenal kistler
Negatif aile öyküsü	Pozitif aile öyküsü

Jüvenil Nefronofitizis

- NPHP1 (Jüvenil), NPHP2 (İnfantil) ve NPHP3 (Adolesan) Genlerinde mutasyon vardır.
- Genlerin kodladığı protein **nefrosistin**‘ dir
- En az 13 gendeki mutasyonlarla gelişir
- Bu genler siliaların yapı ve fonksiyonları ile ilişkilidir
- Hastalık belirtileri ve hastalığın şiddeti ilgili gen lokusu heterojenliği ve alel durumu ile ilişkilidir

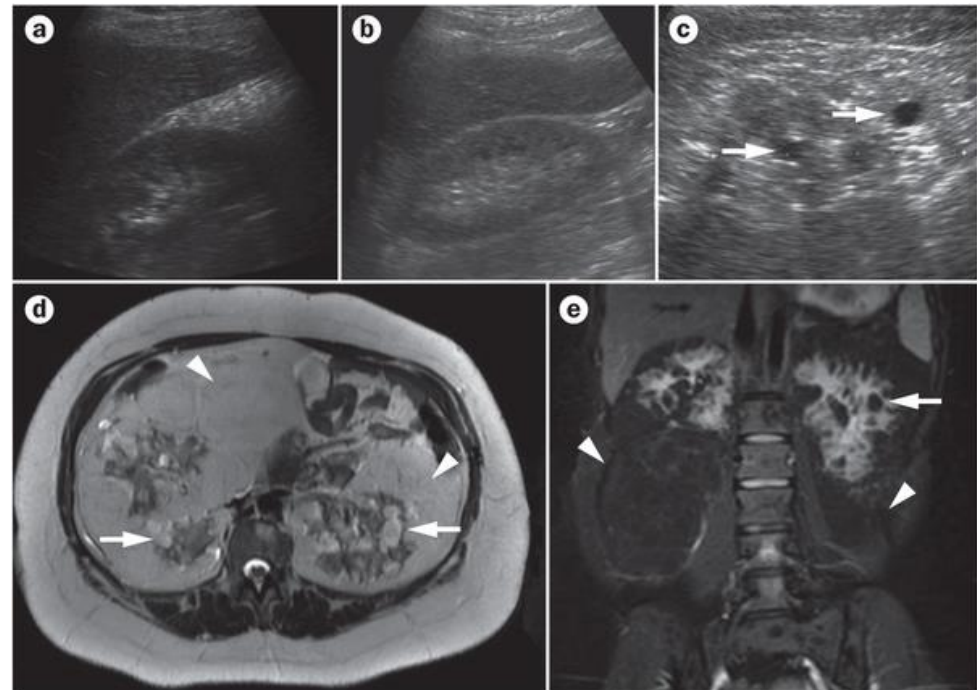


En sık Tip 1/Jüvenil tip

- 10 yaşından sonra başlayan KBH..... SDBY
- Poliüri, polidipsi
- Gelişme geriliği, boy kısalığı
- Ağır anemi
- USG- Normal büyüklükte parlaklığı artmış böbrekler

Juvenil nefronofitizis (JN) - OR

- Çocuklarda SDBY'e götüren en sık **genetik-kalıtsal böbrek** hastalığı
- **Histopatolojik olarak:** kronik sklerozan tubulointerstisyel nefropati
- **Böbrek dışı belirtiler**
 - Retinitis pigmentoza,
 - Hepatik fibroz,
 - İskelet deformiteleri,
 - Serebellar vermis aplazisi)



Nefronofitizis -Laboratuvar

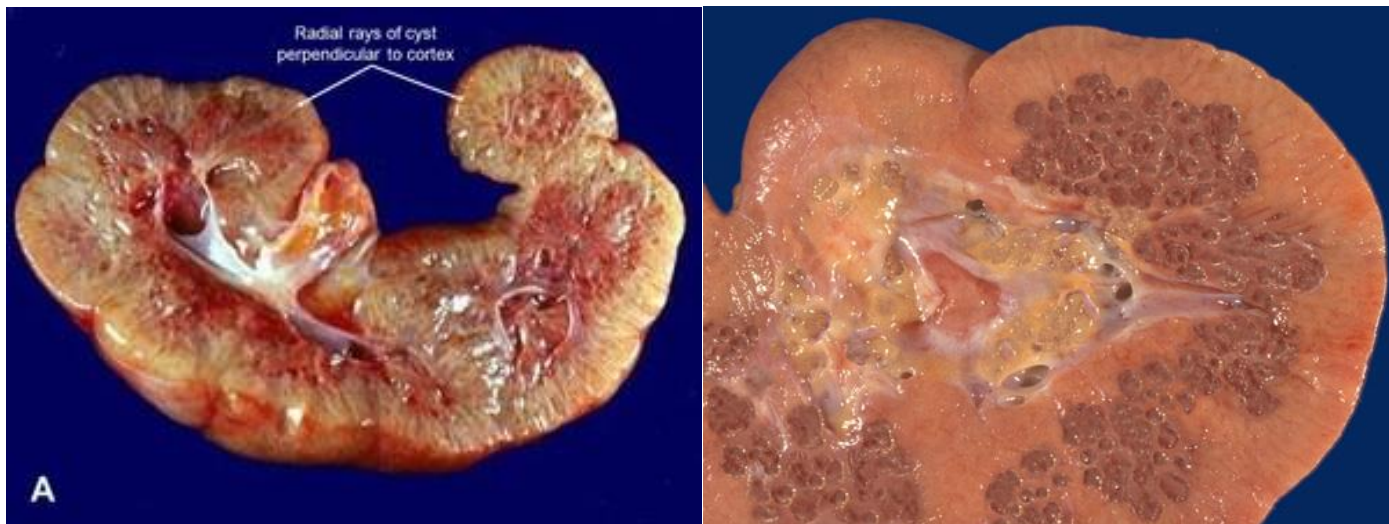
- BY bulguları
- Oftalmoskop, retinografi (göz bulguları)
- **USG**: Böbrek ekojenitesi artmış, kortikomedüller ekojenite farkı kaybolmuş
- Kistler geç dönemde gösterilebilir
- **Tedavi:**
 - Semptomatik, elektrolit-su, asit-baz dengesi düzeltilmeli, BY'de renal replasman tedavileri

Meduller kistik hastalık - OD

- MCKD 1 ve MCKD2 genlerinde mutasyon mevcut
- Erken erişkin döneminde belirti verir
- **Makroskopi:** Bilateral tutulum, normal büyüklükte, dilate kortikal toplayıcı tüpler, böbrek yüzeyi granüler

Meduller kistik hastalık

- Kortiko-medüller sınırda kistler
- USG'de normal büyüklükte böbrekler ve korteks-medulla sınırında parlak küçük kistler mevcut
- **Mikroskopi:** Tübüler bazal membranda kalınlaşma, atrofik ve dilate tübüller
- İlerlemiş tipte diffüz skleroz



Meduller kistik hastalık - Klinik

- Kanda ürik asit yüksekliği
- Hipertansiyon.
- Poliüri ve idrar yoğunlaştırma defekti ile gelebilir
- Böbrek lezyonları kronik TİN'e benzeyebilir
- İdrar tetkiki normal olup, hematüri veya proteinüri bulunmaz
- Sendromlarla birlikte değildir.

Hereditier glomerüler hastalıklar (HGH)

- Primer HGH
 - Alport sendromu
 - Ailevi benin esansiyel hematüri
 - Nail-Patella sendromu
 - Nefrosialidozis

Alport sendromu

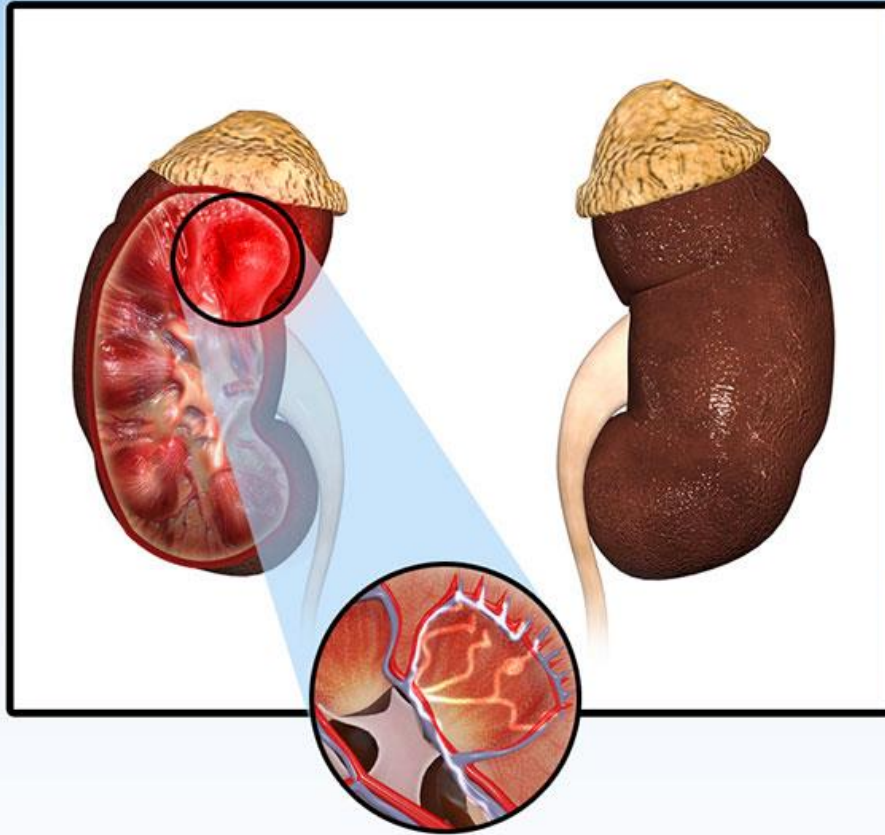
- Ailevi hematüri ± böbrek yetmezliğine gidiş
- GBM'nin kalınlaşması ve yarık olması
- Karakteristik göz lezyonları
- Sensörinöral sağırılık (E:%85, K:%18)

***Pratikte tanı koymak zordur**

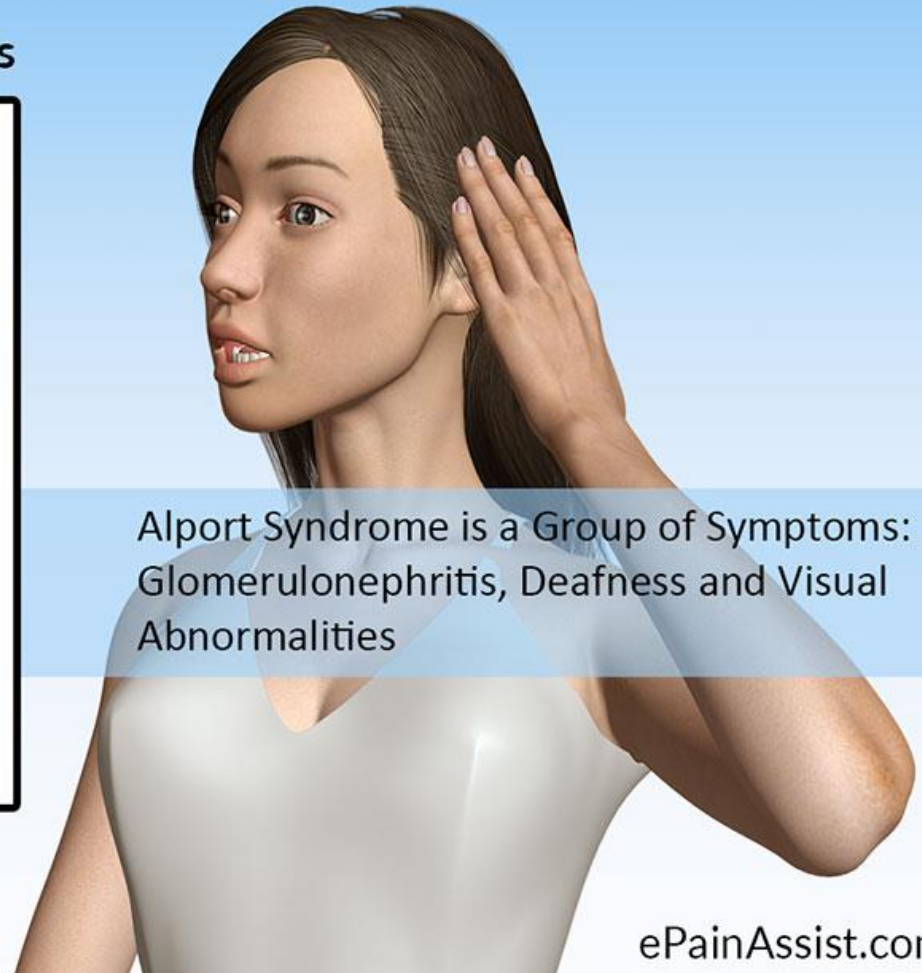
***Glomerüler hematüri olan her hastada düşünülmelidir**

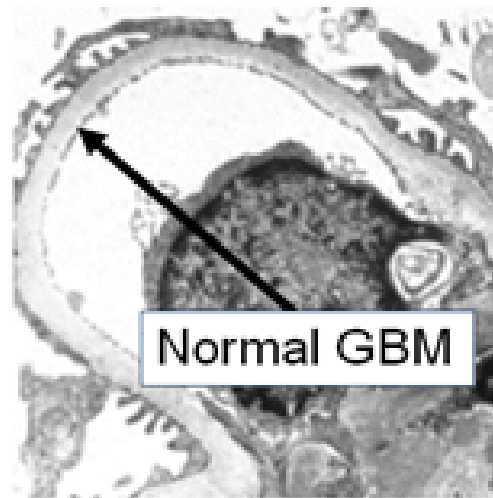
Hereditary Nephritis or Alport Syndrome

Kidney Abnormality - Glomerulonephritis

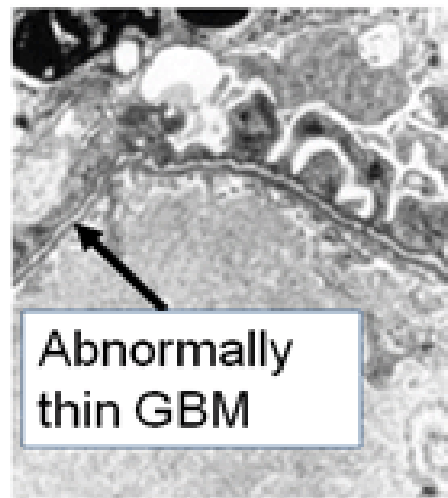


Alport Syndrome is a Group of Symptoms:
Glomerulonephritis, Deafness and Visual
Abnormalities

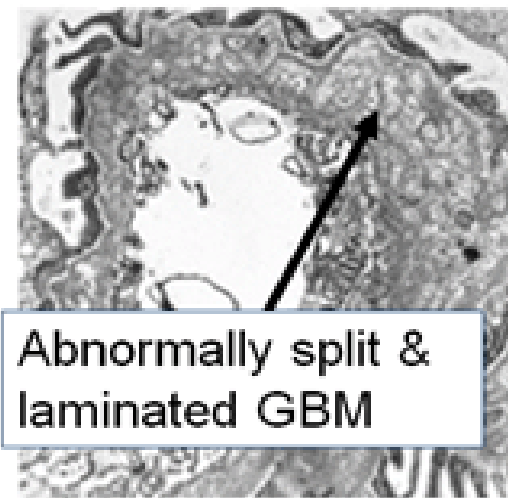




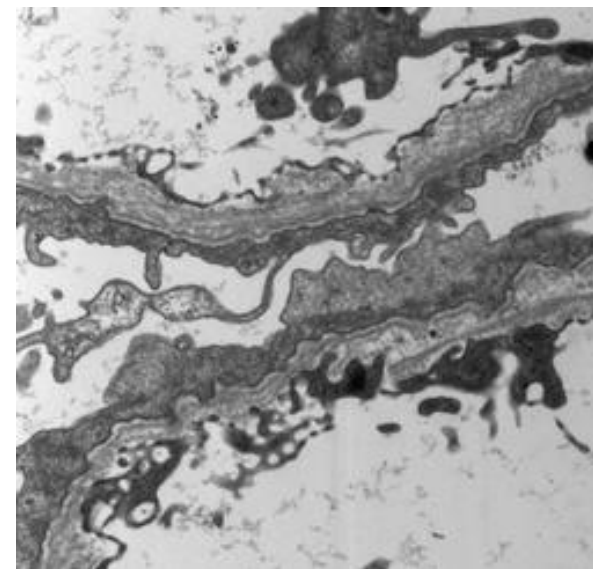
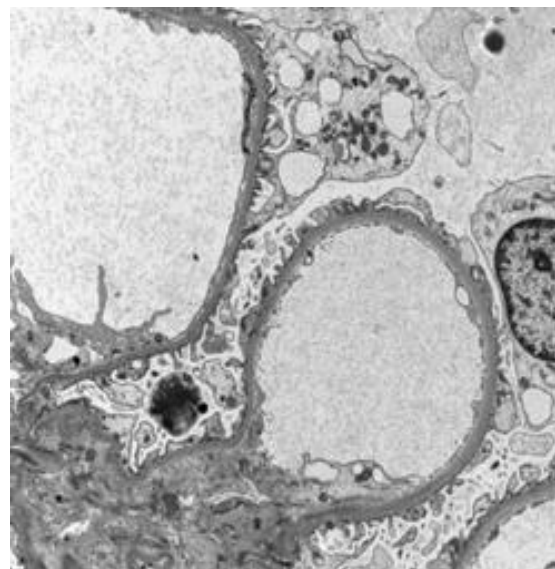
Normal



Thin Basement
Membrane Lesion



Alport's Syndrome

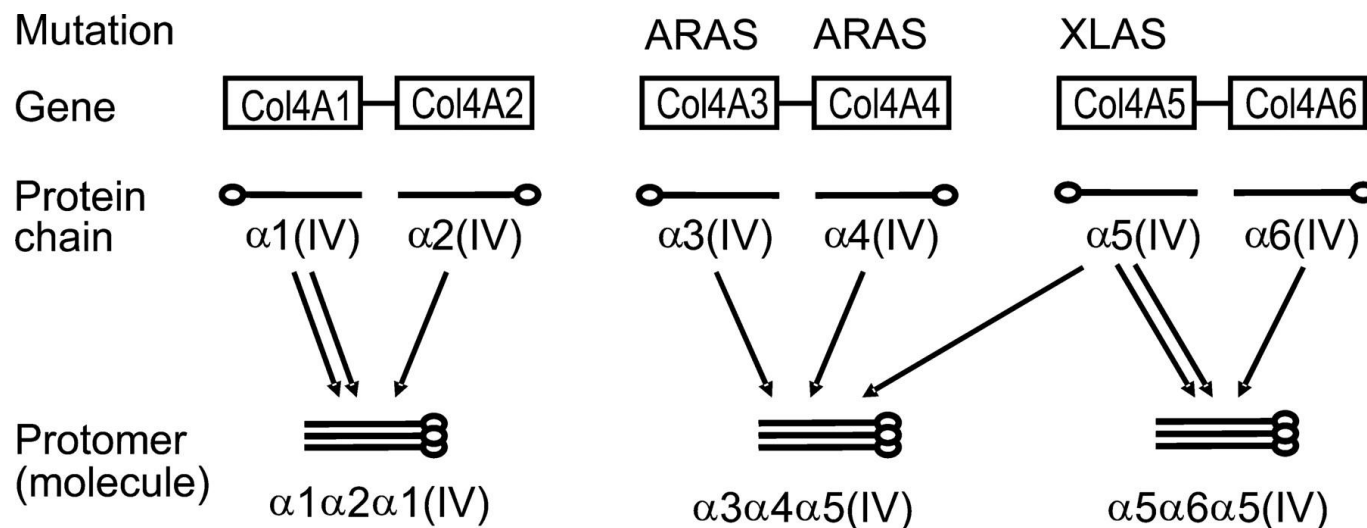


Alport sendromu

- Ailede takip eden jenerasyonlarda oluşan, ilerleyici hematürik nefrit, GBM'da ultrastrüktürel değişiklikler (Kalın ve yarık bazal membran) ve sensörinöral işitme kaybıyla gider
- Göz defektleri sıklıkla beraberdir
- Erkeklerde ağır seyreder

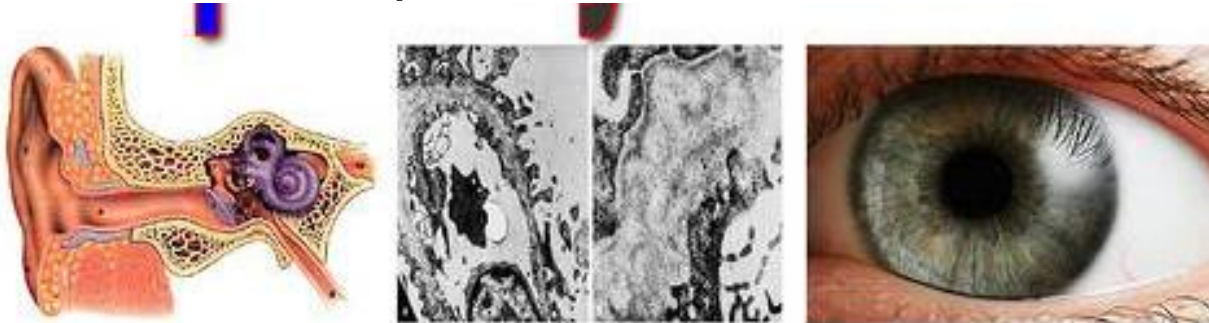
Alport sendromu

- Gen sıklığı 1/5000-1/10000 arasındadır
- Nedeni kollajen IV genlerindeki mutasyonlardır
- En çok X'e bağlı dominant kalıtımla geçer (OD ve OR geçiş de var)



Alport sendromu - Klinik

- İlk bulgu hematüri, doğumda görülebilir
- **Erişkinde**: Proteinüri + hematüri
- Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği olabilir
- 10-15 yaş civarında nefrotik proteinüri
- İşitme kaybı bilateraldir (erkeklerde daha sık)
- **Göz bulguları**: anterior lentikonus, retinada granülomlar, subkapsüler katarakt



Inherited in an **X-linked**, mutations in the **COL4A5** gene
Progressive loss of **kidney** function and **hearing**.
Alport syndrome can also affect the **eyes**.
The presence of blood in the urine (**hematuria**) is almost always found

Alport - Histopatoloji

- **Işık Mikroskopi:** nonspesifik. Hastalık ilerledikçe mezanjiyel genişleme segmental skleroz ve hiyalinozis görülür, tübülointerstisyel değişiklikler erkenden
- **İmmunfloresan mikroskopi:** Negatif
- **Elektron mikroskopi:** GBM'da düzensiz kalınlaşma ve yarıma (hastalığa spesifik), Bowman kapsülü ve tübüler bazal membran kalınlaşması da olabilir
- Hipertrofiye podositler

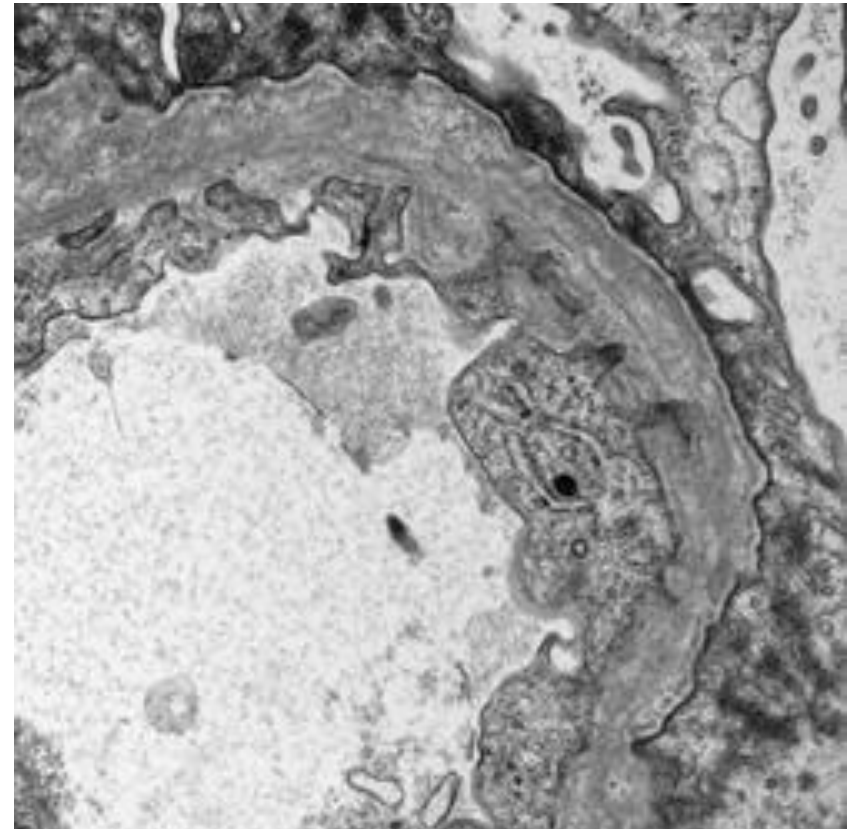
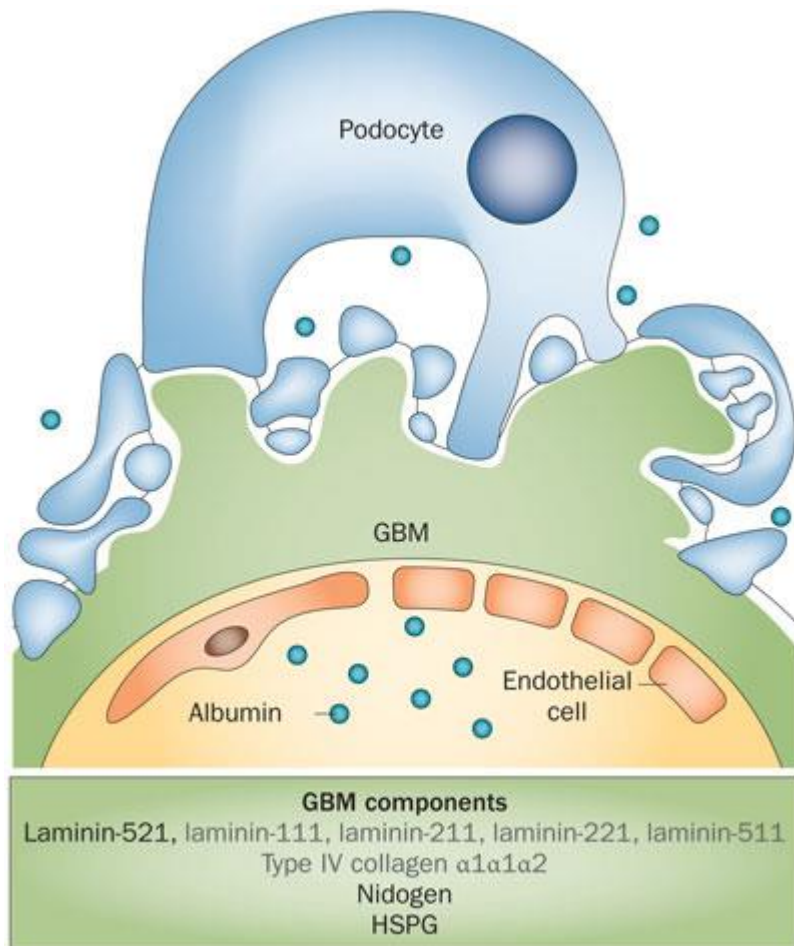
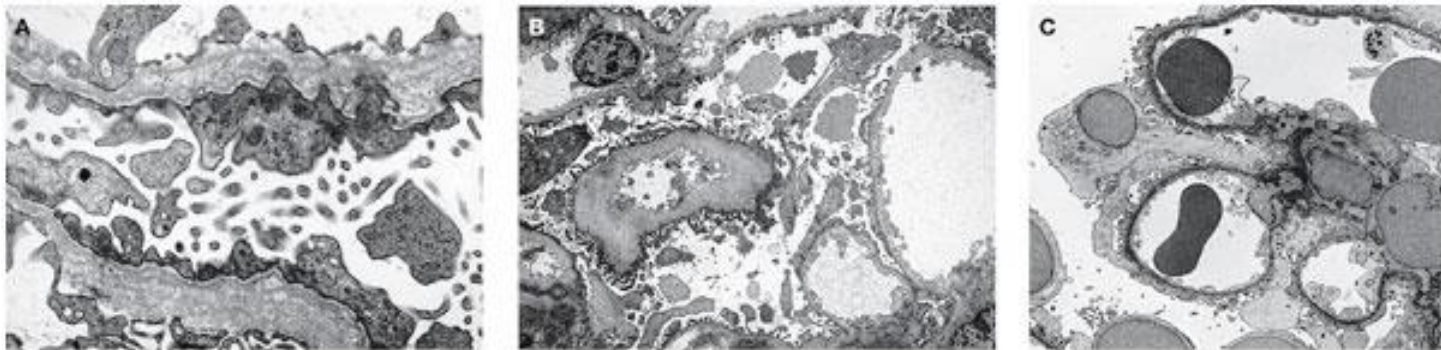


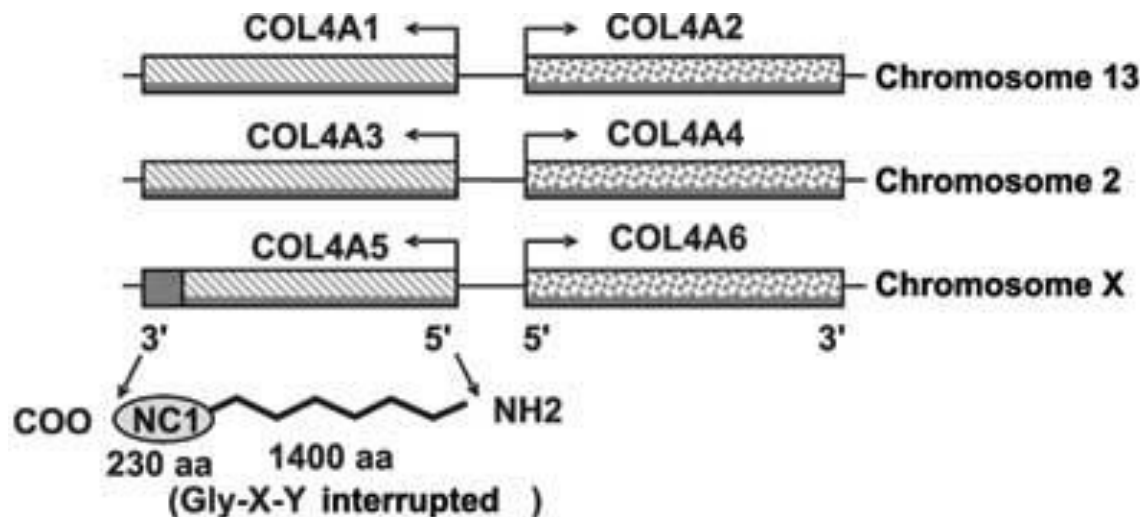
Figure 3 Electron microscopy images of renal tissue from patients with Alport syndrome



Gubler MC (2008) Inherited diseases of the glomerular basement membrane
Nat Clin Pract Nephrol 4: 24–37 doi:10.1038/ncpneph0671

Alport Genetiği

- X'e bağılı formda COL4A5 geni Xq22'de lokalizedir (200'e yakın mutasyon)
- Mutasyonlar sonucu kollajen tip IV yapısı bozulur
- OR formda COL4A3 ve COL4A4 gen mutasyonları
- OD formda (az sayıda) COL4A3 ve COL4A4 gen mutasyonu
- Vakaların %20'si yeni mutasyondur



Alport sendromu - Prognoz ve tedavi

- Prognozu kötü, erkeklerin hepsi SDBY'e gider
- İşitme kaybı, göz bulguları ve aile öyküsü kötü prognoz işaretleridir
- Giderek artan proteinüri
- Hiçbir tedavi SDBY'e gidişi engelleyemez
- ACE inhibitörü ve siklosporin deneniyor
- Böbrek transplantasyonu

Ailevi benin esansiyel hematüri (OD)

- Ailevi persistan hematüri var, ancak proteinüri, BY'e gidiş ve işitme kaybı bulunmaz
- GBM'da diffüz incelme en önemli özelliğidir
- Bazı ailelerde tip IV kollajen bozukluğu vardır
- Aile taraması ve renal biyopsi ayırıcı tanıda yardımcıdır

Herediter osteo-onikodisplazi (Nail-Patella sendromu)

- OD, tırnak displazisi, kemik anomalileri ve böbrek tutulumu
- GBM'da fibriler kollajen varlığı (EM)
- Tırnakda hemidisplazi veya total yokluk
- %95 patella yok veya hipoplastik
- Böbrek tutulumu (%30-40), proteinüri, bazen hematüri, %30 SDBY'ye gidiş
- **Tedavi:** Semptomatik, renal transplantasyon





Kalitsal (Genetik) Nefrotik Sendromlar

1.8.2 Nephrotic Syndrome (NS)

1.8.2.1 Isolated NS

Condition	Gene (location)	Protein	Inheritance
Congenital nephrotic syndrome	NPHS1 (19q13.1)	Nephrin	Recessive
Focal segmental glomerulosclerosis	NPHS2 (1q 25-31)	Podocin	Recessive
Focal segmental glomerulosclerosis/ diffuse mesangial sclerosis	NPHS3	Epsilon	Recessive
Focal segmental glomerulosclerosis	ACTN4 (19q13)	α -Actinin 4	Dominant
Steroid-sensitive nephrotic syndrome	Gene located on 2p12-13.2		Recessive

1.8.2.2 Syndromic NS

Denys–Drash syndrome	WT1 (11p13)	WT1 protein	Dominant
Frasier syndrome	WT1 (11p13)	WT1 protein	Dominant
Nail–patella syndrome	LMX1B (9q34)	LIM-homeodomain protein	Dominant

WT1 Wilms' tumor suppressor gene

Kalitsal (Genetik) RTA'lar

1.8.2.3 Renal Tubular Acidosis

Primary proximal (type 2) with ocular abnormalities	SLC4A4(4q21)	NBC-1	Recessive
Primary distal (type 1) isolated	SLC4A1(17q21)	AE1	Dominant
With deafness (dRTA1)	ATP6B1	B1 subunit	Recessive
Without deafness(dRTA2)	ATP6N1B(7q33)	116 kd subunit	Recessive
Combined proximal and distal (type3) with osteopetrosis	CA2(8q22)	CA II	Recessive
Hyperkalemic RTA (type 4) pseudohypoaldosteronism type1 renal form	MLR(4q31.1)	Mineralocorticoid receptor	Dominant
Multiorgan form	SNCC1B (16p12)	B-ENaC	Recessive
	SNCC1A(12p13)	alpha-ENaC	Recessive

1.8.2.9 Hemolytic Uremic Syndrome

C3 anomaly	HF1 (1q32)	Complement factor H
I factor	CFI(4q25)	C3b inactivator
CD 46	MCP(1q32)	Membrane cofactor
vWF cleaving protease	ADAMTS(9q34)	vWFcp

vWF von Willebrand factor

1.8.2.10 Monogenic Forms of Hypertension

Condition	Gene (location)	Protein	Inheritance
FH-1	11- β OH + CYP11B2 (8q)	Aldosterone	Dominant
FH-II	(7p22)	Aldosterone	Dominant
CAH (DOC oversecretion)	CYP11B1, CYP17	DOC	Recessive
AME	11 β -HSD-2	11 β -HSD-2	Recessive
Liddle's syndrome	β - or γ -ENaC(16p)	ENaC	Dominant
Pseudohypoaldosteronism type 2 (Gordon syndrome)	WNK1(12p13.3)	WNK1 kinase	Dominant

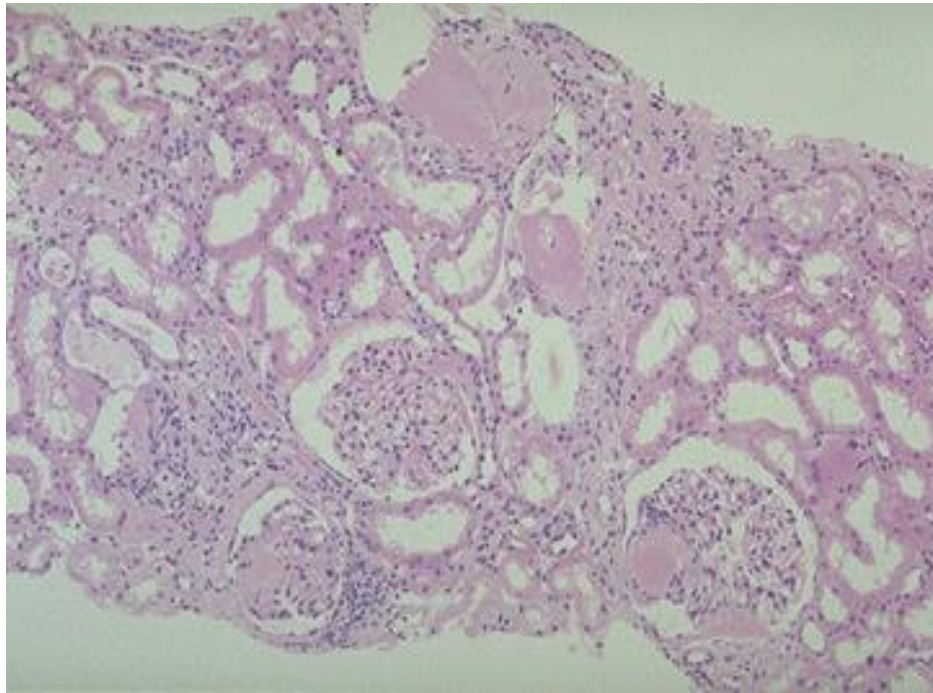
FH familial hyperaldosteronism, *DOC* deoxycorticosterone, *CAH* congenital adrenal hyperplasia, *AME* apparent mineralocorticoid excess, *ENaC* epithelial sodium channel

Sekonder herediter glomerüler hastalıklar

- Ailevi amiloidozis
- Alfa-1-anti-tripsin eksikliği
- Alagille sendromu
- Lipoprotein glomerülopatisi
- Charcot-Marie-Tooth hastalığı
- Cockayne sendromu
- Orak hücre nefropatisi

Ailevi amiloidoz

- Herediter, OD
- Ekstraselüler amiloid fibrilleri birikir
- Ağır renal tutulum (kötü prognostik)
- Sekonder amiloidoz, OR: Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) AA amiloidoz, amiloid böbrekte birikir
 - Geni 16. Kromozom kısa kolunda
 - Colchicine atak sayısını azaltır, amiloidoz gelişimini önler



Alfa-1-antitripsin eksikliği

- Alfa-1-antitripsin bir protez inhibitörüdür
- Geni 14q32.1'dedir
- Fenotip PiZ erişkinde amfizem nedenidir
- Az bir kısmında glomerülonefrit (tip I MPGN)
- Proteinüri, HT, BY görülebilir

Faktör H eksikliği

- Faktör H alternatif kompleman yolunu kontrol eder, eksikliğinde enfeksiyonlara eğilim artar
- Böbrek tutulumu, atipik yoğun depozit hastalığı, hemolitik üremik sendrom (HÜS) bildirilmiş
- OR form HÜS'ün önemli bir nedeni

Alagille sendromu

- Çocuklarda ağır kolestaz nedeni
- OD geçer, safra kanalı eksikliği vardır
- KC anormallikleri, garip yüz, kardiyovasküler malformasyonlar, hipogonadizm, büyüme geriliği görülür
- Değişik şiddette glomerüler lezyonlar
- Mezanjiyel matrikste vakuoller
- Erişkinde BY'ye gider



Fig. 1. Typical facial features of Alagille syndrome in a 8-year-old child. Note the prominent forehead, deep-set eyes, bulbous tip of the nose, and sharply pointed chin.

Charcot - Marie -Tooth hastalığı

- Ailevi periferik nöropati, progresif simetrik atrofi ve duyu kusuru (His kaybı)
- Genetik ve klinik heterojenite var (OD, X'e bağlı dominant ve resesif)
- Böbrek semptomları FSGS ve hızla SDBY'ye gidiştir.



Cockayne sendromu (OR)

- Büyüme geriliği, nörolojik anormallikler, sensörinöral işitme kaybı, katarakt, pigmenter retinopati, erken yaşlanma
- Hücrelerin UV'nin öldürücü etkilerine hassasiyeti artmıştır, DNA tamir mekanizması bozulmuştur
- **Renal semptomlar**: HT, hafif proteinüri ve BY
- **Ana lezyon** GBM'da diffüz kalınlaşmadır



Cockayne syndrome sufferers have multi-systemic disorders due to a defect in the ability of cells to repair DNA that is being transcribed. [Photograph by D. Atherton. Reproduced from Lehmann, A.R. (1995) Trends Biochem. Sci. 20, 402-405, with permission.]

Orak hücre nefropatisi

- Anemi (oraklaşma sonucu)
- Hematüri ve idrar konsantrasyon defekti (tübüler disfonksiyon)
- Kronik glomerülopati (önemli proteinüri) ve enfeksiyona eğilim
- Beta globin zincirinde 6. sıradaki glutamin yerine valin gelmesiyle
- Renal papiller nekroz
- FSGS gelişimi ve SDBY'ye gidiş gelişebilir

Oraklaşma (Orak hücre)

