

# Sistemik Metabolik Hastalıklarda Böbrek Tutulumu

Prof. Dr. Aydın ECE  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

# Giriş

- Substrat birikimi veya enzim eksikliği böbrekte (lizozomal depo hastalığı)
- En sık belirti: proksimal tübül disfonksiyonu (Fanconi sendromu)
- Nefrokalsinozis ve ürolitiazis
- Glomerüler tutulum seyrek
- BY nadiren tek belirti
- Sürvi uzaması - renal ve ekstrarenal belirti



6.02.2

# Metilmalonik asidemi

- Metil malonil koenzim A OR bozukluğu
- MMKA mutaz veya kofaktörü adenozin kobalamin defektiftir
- YD veya infant: letarji, kusma, gelişme geriliği, tekrarlayan metabolik asidoz

# MMA



- Tubuler disfonksiyon, masif tuz ve bikarbonat kaybı epizotları
- Böbrek yetmezliği erkenden gelişebilir
- Tubulointerstisyel nefrit
- Hiporeninematik hipoaldosteronizm

# MMA

## Birlikte:

- Homosistinüri (gelişme geriliği, solunum güçlüğü, hipotoni, retinitis pigmentoza, kardiyomiyopati, megaloblastik anemi, pansitopeni ve KC disfonksiyonu)
- Imerlund-Grasbeck sendromu: Kobalamin emilim defekti, megaloblastik anemi, homosisteinemi, homosistinüri, metilmalonik asidüri



# Pürin metabolizma ve transport bozuklukları

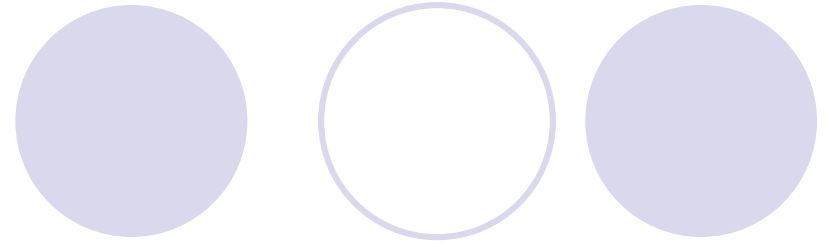
- YD döneminde böbrek taşı ve ABY gelişir
- Ksantin ve ürik asit (metabolik son ürünler)
- En sık belirti ürolitiazis
- Anürik ABY'deki infant (APRT veya Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz eksikliği)
- Glikojen depo tip 1: hiperürisemi, hiperürikozüri

# Ailevi juvenil hiperürisemik nefropati (OD)

- Nedeni bilinmiyor, hiperürisemi, gut ve ilerleyici ABY gelişir
- Başlangıç erken dönemde
- Azalmış ürat atılımı
- Tedavi: Allopurinol

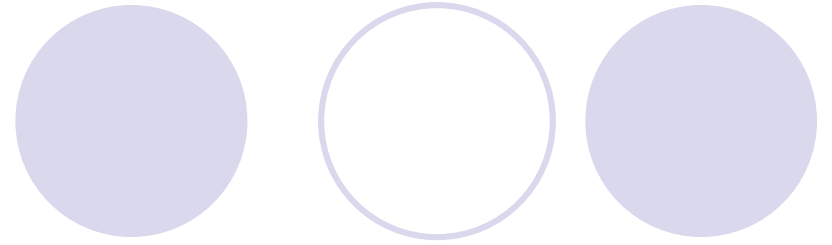


# Fabry hastalığı



- X'e bağlı geęer, alfa-galaktozidaz eksik, plazma ve dokularda glikosfingolipid birikir
- Erkek ocuklar, el ve ayaklarda tekrarlayan ağrılı krizler, deri döküntüsü, hipohidroz
- Kornea ve lenste opaziteler
- Kalp, kan damarları ve böbrekte ilerleyici glikosfingolipid depolanması: kalp ileti bozukluğu, anjina, progresif böbrek hastalığı,

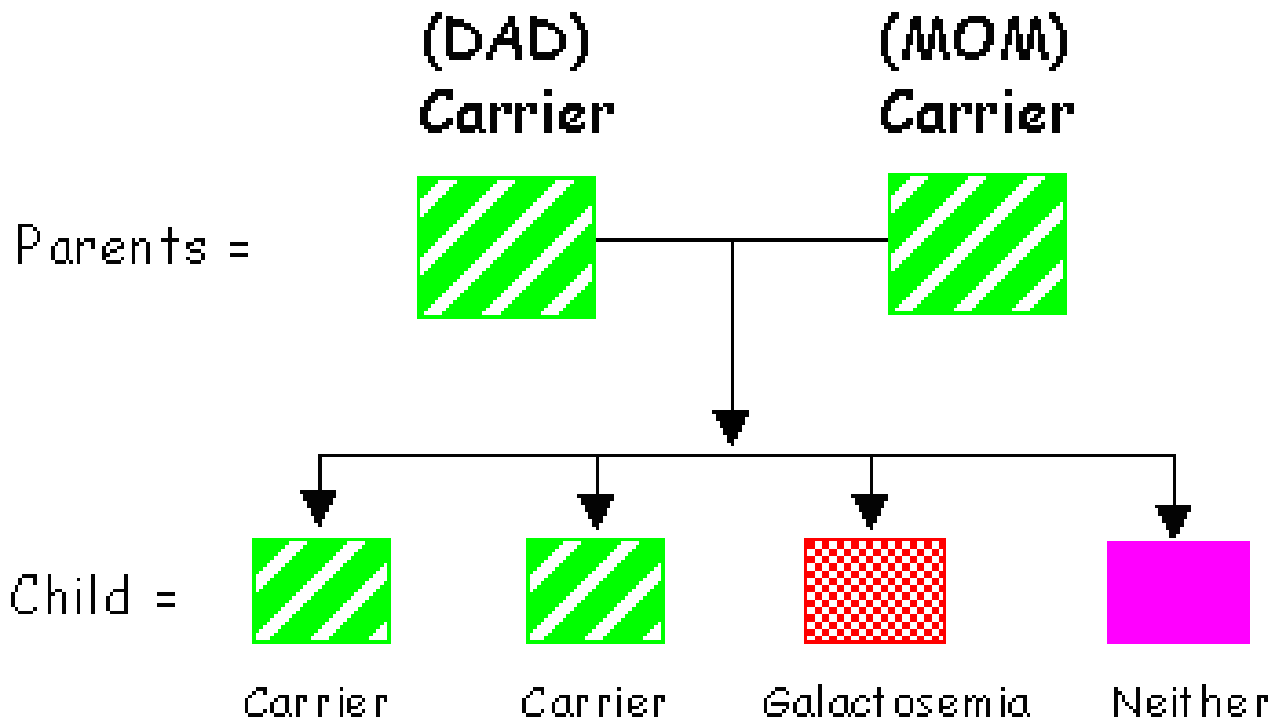
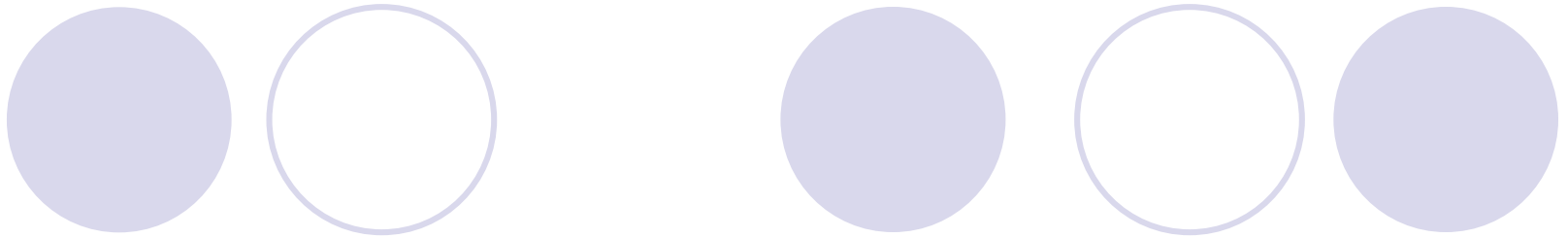
# Fabry hastalığı



- En erken bulgu: proteinüri
- İdrarda silendirler ve lipid içeren epitel hücreleri
- Sonuçta tübüler disfonksiyona bağlı poliüri, polidipsi
- erişkinde SDBY
- Histoloji: glomerül ve distal tübülüste glikosfingolipid birikimi

# Lesitin-kolesterol açil transferaz eksikliği

- Yağ asitleri kolesterol ile esterifiye olamaz
- Kolesterol ve fosfatidil kolin dokularda birikir
- Kolesterol düşük, lipoprotein yapı ve kompozisyon bozukluğu
- Böbrek biyopsi: glomerül bazal membranda köpüksü lipid depozitleri, arteriyoler daralma
- Sekel: Gri kornea opasitesi, hemolitik anemi ve proteinüri, erişkinde ilerleyici BY



# Galaktozemi

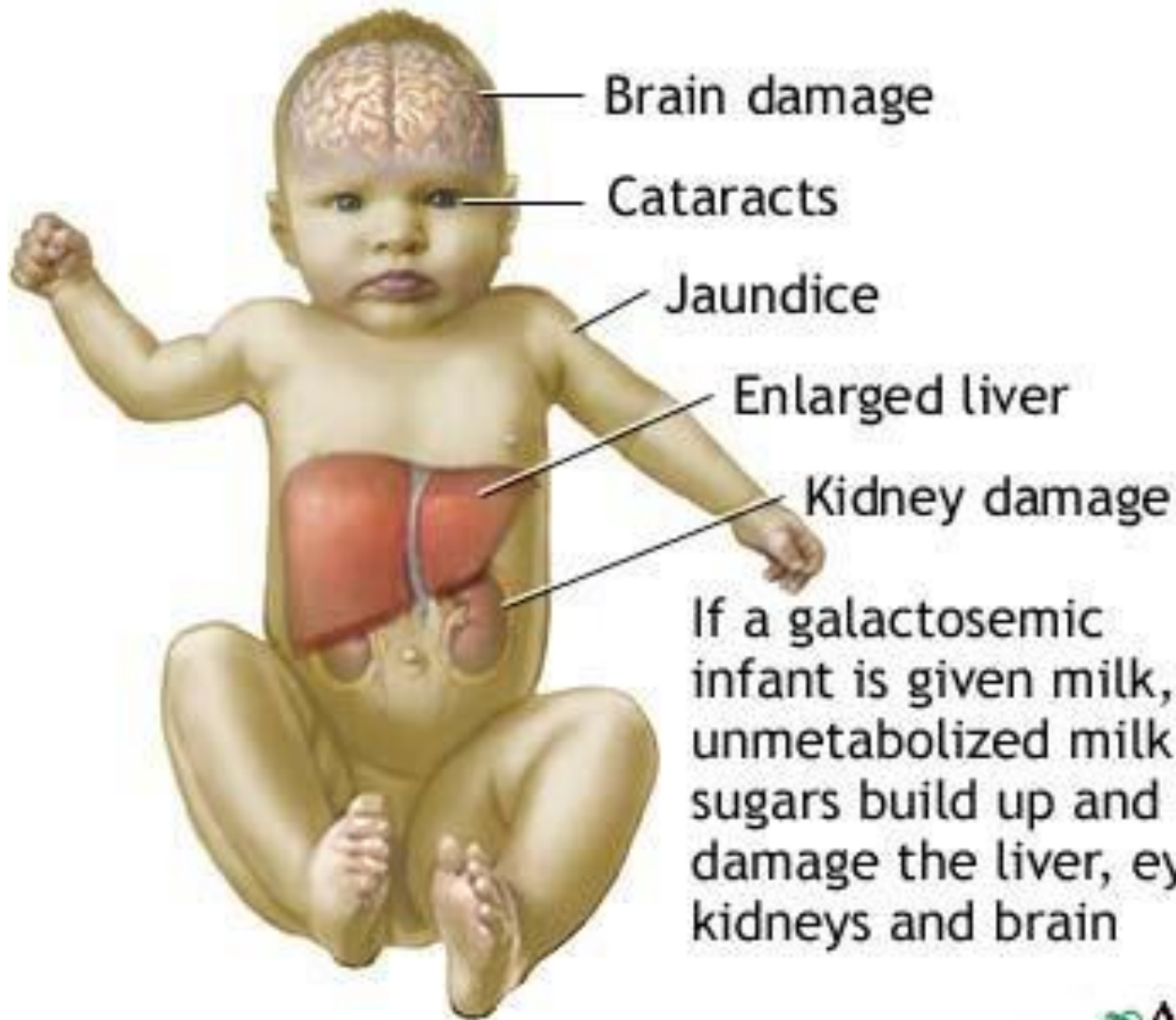
- OR, galaktoz-1-fosfat uridil transferaz eksikliği (en sık)
- Galaktoz kinaz eksikliği (nadir, tek belirti katarakt)
- Galaktoz glukozu dönüşemez
- Galaktoz-1-fosfat hücre içi birikimi ile KC, proksimal renal tubul, over, beyin ve lenste hasar
- Galaktoz-1-fosfat hücre içi birikimi KH metabolizma yollarını inhibe eder

# Galaktozemi

- Çocuk laktoz içeren süt içince kusma, diyare ve büyüme geriliği görülür
- Ağır hemoliz ve sarılık
- Katarakt, mental retardasyon
- Lökosit bakterisidal aktivite azlığına bağlı E.coli sepsisi
- Fanconi sendromu  
(hiperaminoasidüri, idrarda galaktoz)

# Galaktozemi

- İdrarda indirgen madde var fakat glukoz oksidaz reaksiyonu negatif
- Kesin tanı: eritrosit, fibroblast, lökosit ve hepatositlerde transferaz enzim aktivite tayini
- Tedavi diyetten süt ve ürünlerini çıkarmak
- Akut semptom ve bulgular bir kaç günde kaybolur
- Büyüme gelişme geriliği, konuşma bozukluğu devam eder



Brain damage

Cataracts

Jaundice

Enlarged liver

Kidney damage

If a galactosemic infant is given milk, unmetabolized milk sugars build up and damage the liver, eyes, kidneys and brain

 ADAM.



# Herediter fruktoz intoleransı

- OR, fruktoz-1-fosfat aldolaz (aldolaz B) eksikliği sonucu gelişir... Fruktoz-1- fosfat birikir
- insidans 1/20.000 - Fanconi sendromu yapar
- Fruktoz, sukroz alınınca bulantı, kusma ve hipoglisemi görülür.... Yenen miktara bağlı konvülziyon, koma hatta ölüm
- Fruktoz alımı sonrası serumda glukoz, fosfat ve bikarbonat düşer, ürik asit ve laktik asit yükselir

# Herediter fruktoz intoleransı

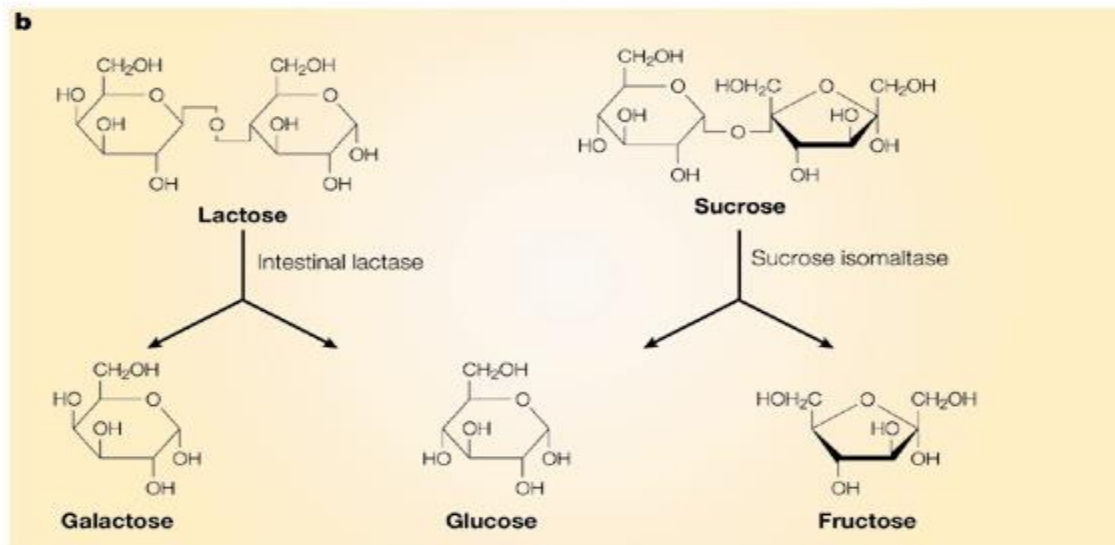
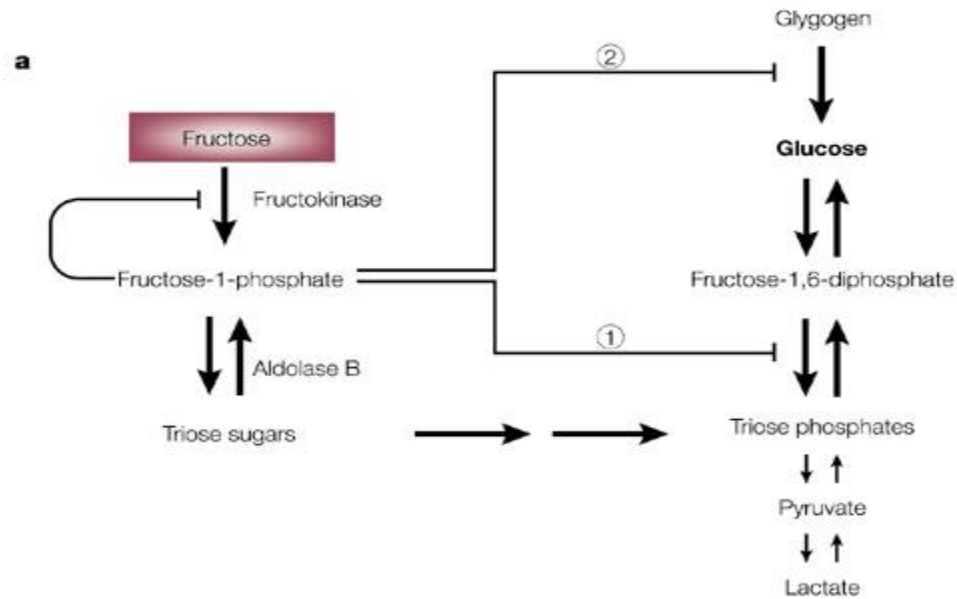
- Kronik fruktoz alımı büyüme geriliği hepatomegali, sarılık, siroz ve nefrokalsinozisle sonlanır
- Çocuk süttten kesilip tatlı yiyecek verilince semptomlar başlar
- Sükrozlu mama ile YD da belirti (+)
- Bebek fruktoz alınca ağır dehidratasyon, şok, akut KC yetmezliği, kanama ve ABY gelişebilir

# Hereditör fruktoz intoleransı

- Fruktoz-1-fosfat aldolaz eksikliği sonucu fruktoz-1 fosfat glukoz, CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya metabolize olamaz
- Enzim normalde KC, incebarsak ve proksimal tubulus epitel hücrelerinde bulunur

# Herediter fruktoz intoleransı

- Küçük bebekler fruktoz alınca ağır dehidratasyon, şok, akut KC yetmezliği, kanama ve ABY gelişebilir
- Erkinden Fanconi sendromu belirtileri (PRTA), laktik asidoz gelişir
- Tanı: Fruktoz tolerans testi, KC hücrelerinde enzim aktivite tayini
- Tedavi: Fruktoz ve sukrozdaki uzak durmak

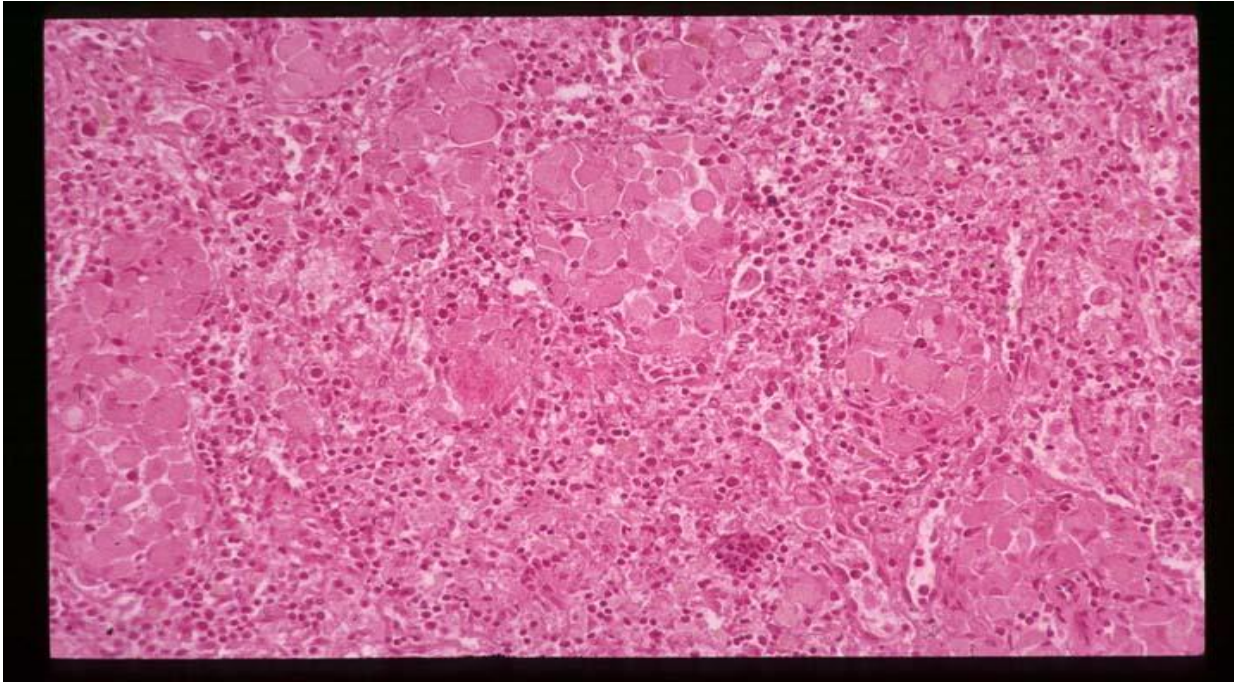


# Glikojenezis (Fanconi-Bickel sendromu- OR)

- Glukoz taşıyıcısı defekti (GLUT-2);glukoz hepatosit, pankreas beta hücresi, barsak ve böbrek epitel hücrelerine taşınamaz
- Fanconi sendromu (masif glikozüri ile)
- İlk aylarda Fanconi sendromu, takiben hepatomegali (glikojen depolanması)
- Tip I glikojen depo gibi ketonemi, ketonüri ve hiperlipidemi gözlenir.
- Plazma laktat ve pirüvat genellikle normal

# Glikojenoz

- Tedavi: Renal solüt kaybını yerine koyma, rikets tedavisi, sık besleme ile ketozis önlenir, çiğ mısır nişastası hipoglisemiye önler



# Tirozinemi

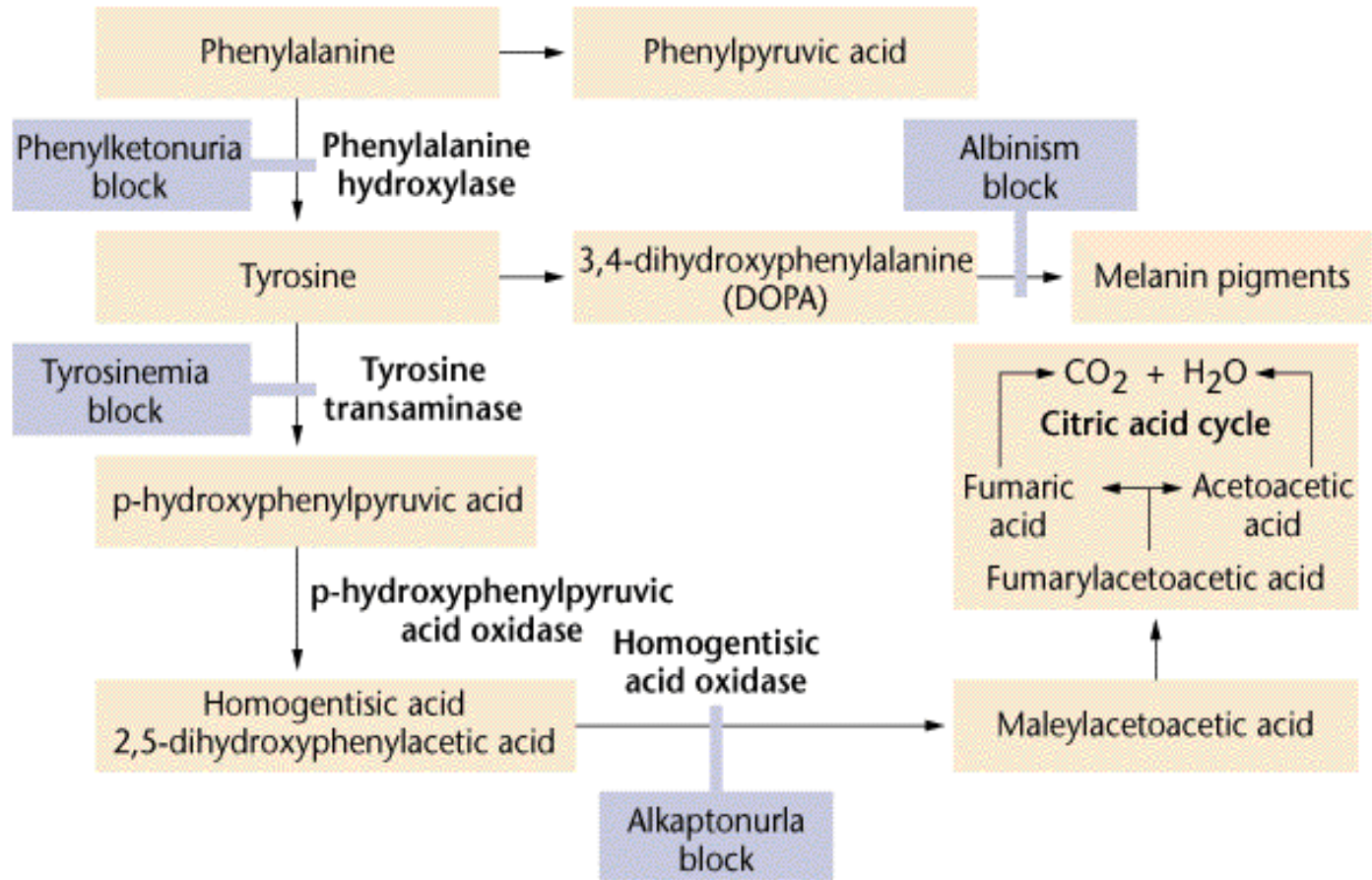
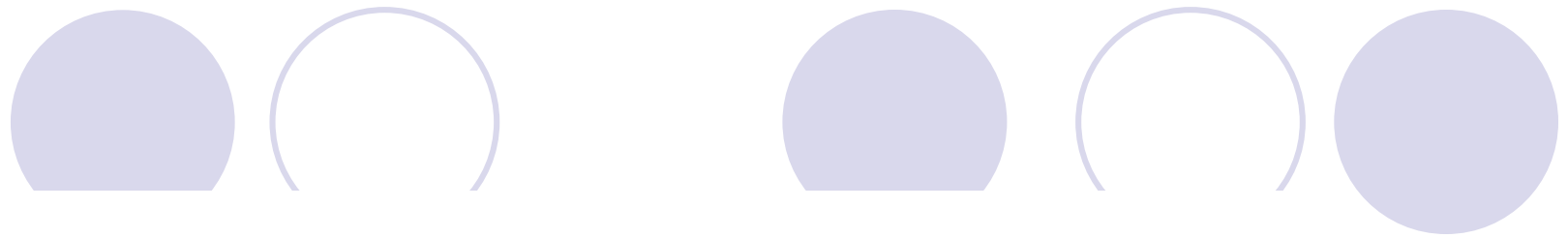
- Tip I (hepatorenal tirozinemi): Otozomal, KC, böbrek ve periferik sinirleri etkiler
- En çok KC etkilenir (Bebeklerde ağır KC hast)
- Bebeklikten sonra RTA
- Fumaril-aseto-asetat hidrolaz eksikliği
- Sonunda tümünde makronodüler siroz ve çoğunda hepatoselüler karsinoma gelişir



# Tirozinemi



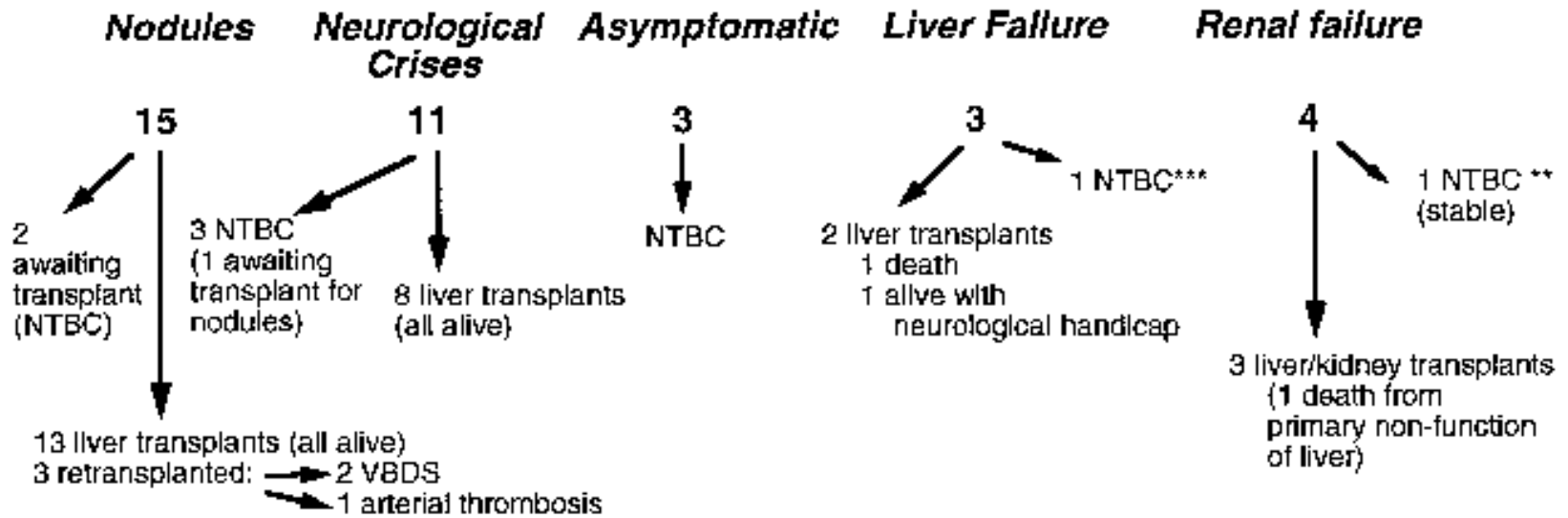
- Fanconi sendromu, nefrokalsinozis
- Tedavisiz plazma tirozin ve metiyonin yükselir (lahana kokusu)
- Kan ve idrarda suksinil aseton yükselmesi diagnostiktir



(Klug & Cummings 1997)

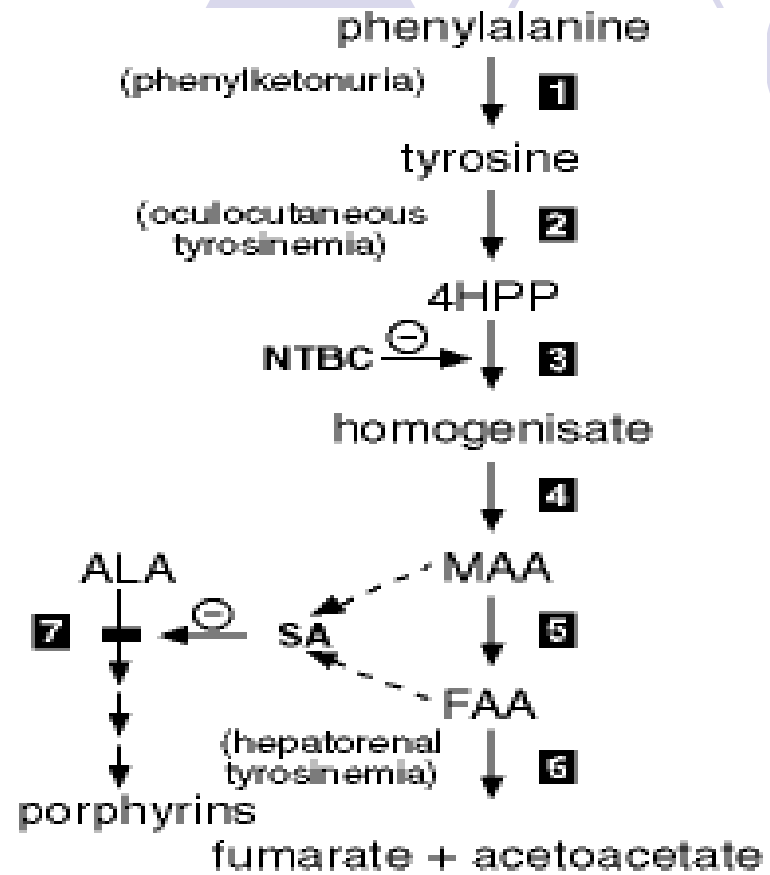


## Major Presenting Feature



# Tirozinemi

- Fumaril asetoasetat hidrolaz (FAH) aktivitesi eksiktir
- Azalmış veya bulunmayan FAH aktivitesi nedeniyle dokularda maleil asetat ve fumaril asetoasetat birikir
- Plazma ve idrarda süksinil asetoasetat birikir ve Fanconi sendromunu oluşturur
- Düşük fenilalanin ve tirozinli diyet
- KC transplantasyonu
- Nitrofloro- benzoil-sikloheksadion (NTBC)



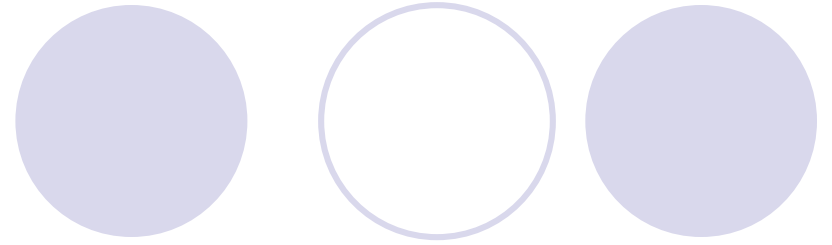
# Wilson hastalığı

- Cu metabolizma bozukluğu
- KC'de P tipi Cu taşıyıcı ATPaz defekti
- Safra ile bakır atılamaz ve seruloplazminle birleşemez
- KC hücrelerinde aşırı Cu birikimini takiben, beyin, kornea ve böbrek proksimal tubuluslarında birikir
- KC yetmezliğinden önce Fanconi gelişir

# Kayser-Fleisher



# Wilson hastalığı

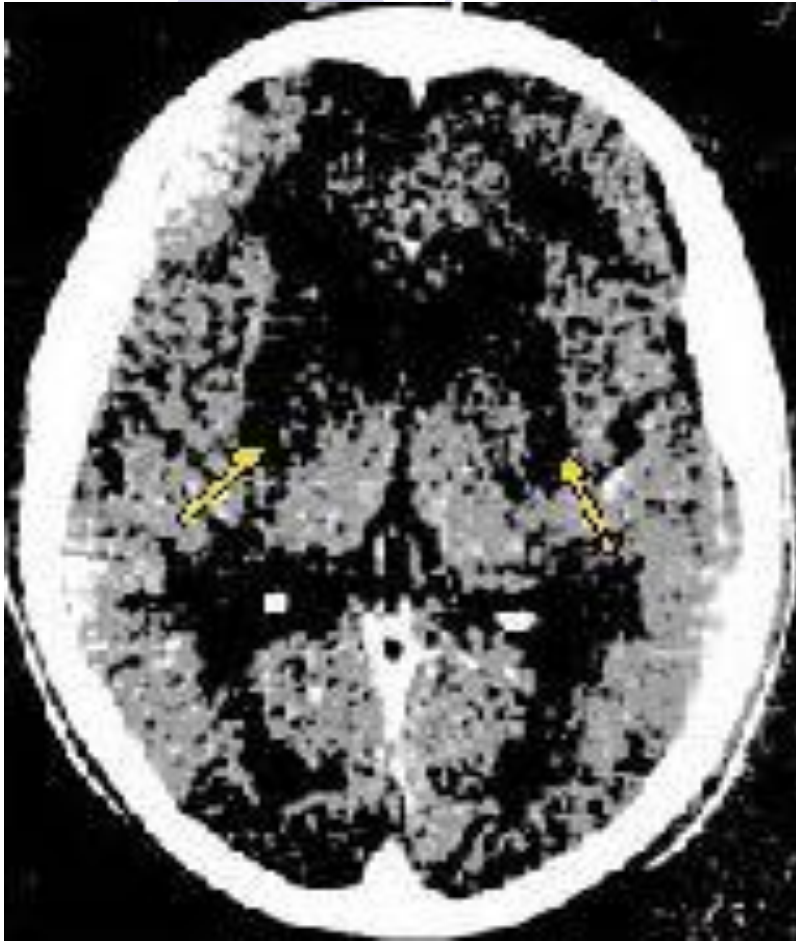


- Semptomlar 6 yaşından önce nadir
- Çocuklarda kronik hepatit veya sirozla gelir
- Kornea limbusunda Kayser-Fleischer halkası
- Ölüm böbrek dışı organ yetmezliği ile

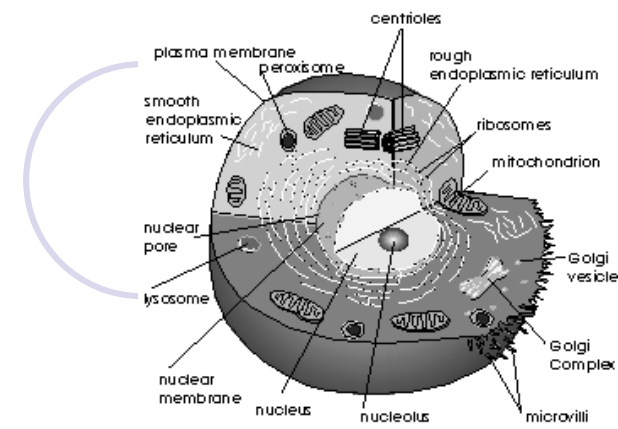


# Wilson hastalığı

- Böbrek dokusu bakır içeriği artmıştır
- Serum seruloplazmini düşmüştür
- Artmış idrar Cu düzeyi
- Tedavi: D-penisilamin, trientin, çinko tuzları, tetra tiomolibdat
- KC yetmezliğinde KC transplantasyonu



# Mitokondriyal sitopatiler



- Mitokondriyal DNA anormalliği yetersiz oksidatif fosforilasyona yol açar
- Mitokondri DNA'sı çekirdek DNA'sının 10 katı daha fazla mutasyon geçirir, intronu yoktur, tamir sistemi etkisizdir
- Anneden kalıtılır
- Heteroplazmi (normal ve mutant mitokondri aynı hücrede bir arada)

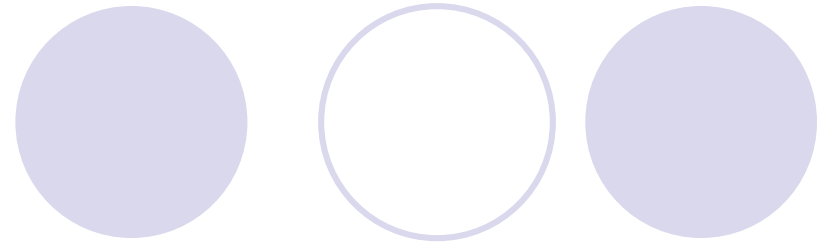
# Mitokondriyal sitopatiler

- Homoplazmik (her mitokondriyi etkileyen) mutasyonlar: nörolojik bozukluklar, miyopati, miyoklonus, ataksi, konvülziyonlar, oftalmo-pleji, stroke benzeri epizotlar yapabilir.
- Diğer belirtiler: pigmenter retinit, diabetes mellitus, ekzokrin pankreas yetmezliği, anemi, sensörinöral işitme kaybı, hepatik hastalık ve işitme kaybıdır
- En sık böbrek bulgusu Fanconi sendromudur

# Mitokondriyal sitopatiler

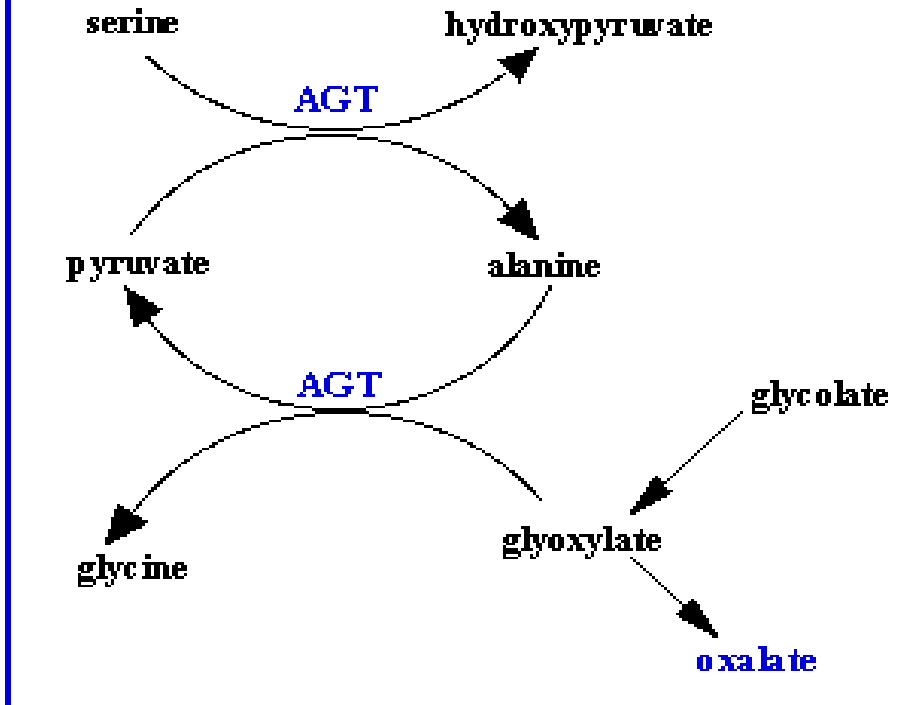
- Hastaların çoğu doğumdan sonra ilk aylarda belirti verir ve çabucak ölür
- Serum ve BOS laktat düzeyleri yükselir
- Laktat/Pirüvat oranı değişir
- Solunum zinciri enzim aktivitesi bozukluğu: izole mitokondri örneği ve lenfosit ve kültüre fibroblastlardan analiz edilir
- Mitokondriyal DNA analizi: delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonu
- Kesin tedavileri yoktur

# Hiperokzalüri

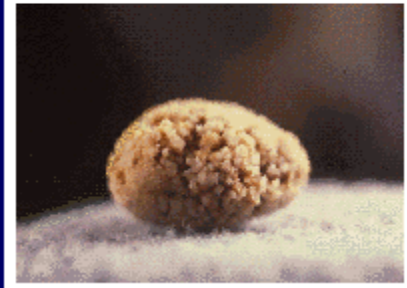


- OR bir grup hastalık
- En sık PH tip 1 (idrarla artmış okzalat ve glikolat atılımı)
- Tip 2'de idrarla okzalat ve L-gliserat atılımı
- PH1'de KC peroksizomal *alanin-glioksilat-aminotransferaz* eksiktir
- Böbrek taşı belirtileri verebilir
- Bebeklerde SDBY ile ortaya çıkabilir

## RELATIONSHIP OF OXALATE TO AGT

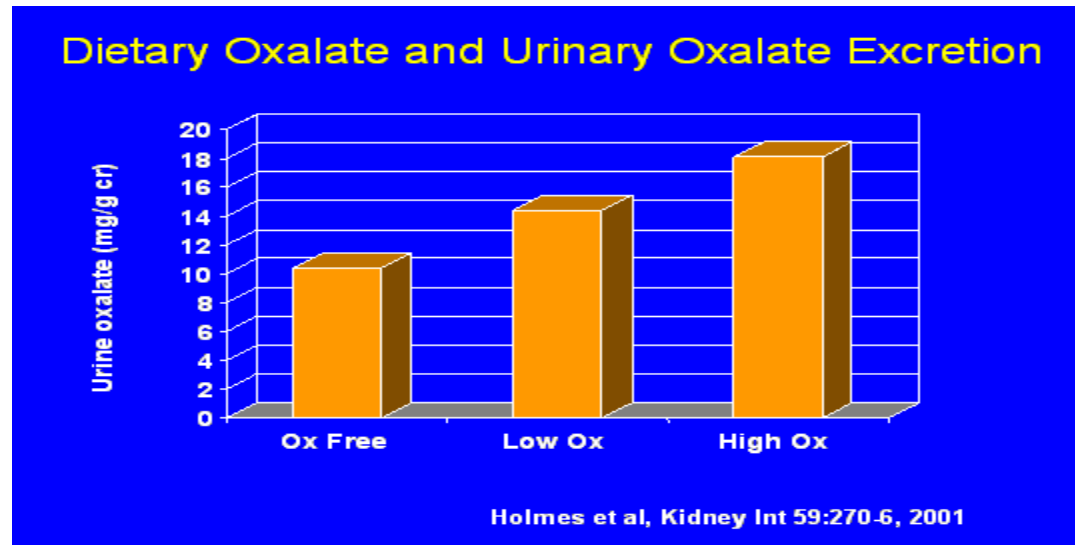


A kidney stone



# Sekonder hiperokzalüri

- Fazla oksalat veya prekürsörü alımı (etilen glikol gibi, fazla vit C alımı)
- GİS'ten artmış okzalate emilimi (İBH, barsak rezeksiyonu)
- Piridoksin eksikliği

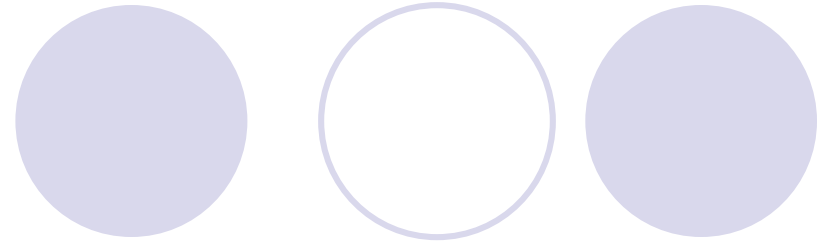




# Hiperokzalüride renal tutulum

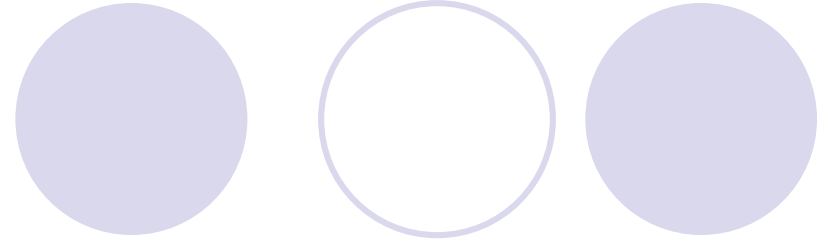
- Multipl, bilateral, radyoopak taşlar + Ca okzalat kristalürisi
- Kalsiyum okzalat taşları gelişir
- Nefrokalsinozis: *Çocuklarda nefrokalsinozis+böbrek taşı PH1 veya DRTA'dır*

# Sistemik oksalozis



- KI'de okzalit kristalleri
- Retinal depozitler
- Kardiyak “ “ (kardiyomiyopati)
- Arteriyel depozitler (Ekstremitte gangrenleri)

# İnfantil okzalozis



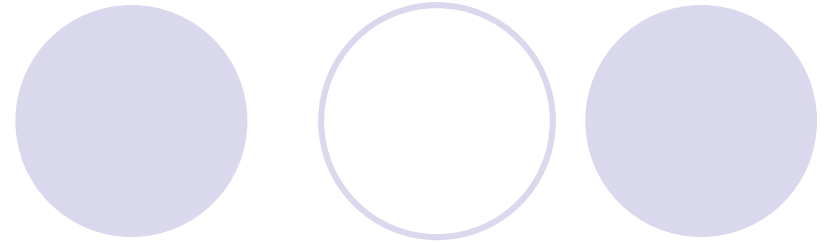
- PH1 bebeklikte böbrek yetmezliği ve ilerlemiş sistemik okzalozis (*kemik iliğinde okzalat kristalleri, retinada ve kalpte birikim, arter lezyonları*) ile beliren şekli
- Böbrek taşı genellikle bulunmaz

# TANI



- taş analizi (*Caokzalat taşı*)
- idrar okzalatı artmış
- İdrar glikolat ve gliseratı artmış
- Plazma okzalatı artmış

# Okzalozis- Tedavi



- Bol su alımı
- İYE ve dehidrasyon hızla tedavi edilmeli
- Piridoksin
- Diyaliz
- Böbrek ve karaciğer transplantasyonu