

Genetik, herediter elektrolit bozuklukları

Dr. Z.Birsin Özçakar
Ankara ÜTF
Çocuk Nefroloji B.D.

Sınıflandırma

- Proksimal tüp bozuklukları
Fankoni sendromu
- Distal nefron bozuklukları
Tuz kaybettiren bozukluklar
Tuz kazanımı ile giden hastalıklar
- Mg geri emilimi bozuklukları
- Su geri emilimi bozuklukları
Nefrojenik DI

Olgu 1

- 2 yaş, kız
- Halsizlik, ateş
Kilo alamama, çok su içme, 5-6 kez hastaneye yatış öyküsü
- FM: %5 dehidratasyon bulguları
Gelişme geriliği (+)
- Lab: pH:7.29 HCO₃⁻:15 mmol/L Cl⁻:119 mEq/L
K⁺: 2.7 mEq/L P⁻³:1.6 mg/dl
TİT: glukoz +

Olgu 1

- Fosfatüri, proteinüri, aminoasidüri
- Göz kon: Korneada sistin birikimi
- Lökosit sistin düzeyi: 5 nmol $\frac{1}{2}$ sistin/protein (mg)

 Sistinozis

- Sıvı, iv bikarbonat
Shohl solüsyonu, July solüsyonu
Sisteamin 1.3 g/m²/gün
Sisteamin göz damlası

Fankoni Sendromu

- PT fonksiyonlarında çoklu bozukluk
- Heterojen
 - Sistinozis → ağır, generalize
 - Dent H ve bazı Lowe S vakaları → erken dönemde ciddi etkilenme Ø
- Ortak - tek patogenez Ø
- Birbiri ile iletişimi olan farklı biyokimyasal süreçlerin bozulması

Fankoni Sendromu

- Bikarbonatüri → HMA
- Fosfatüri → Hipofosfatemi, rikets, osteomalazi, büyüme geriliği
- Proteinüri
- Aminoasidüri
- Glikozüri
- Hiperkalsiüri, hipokalemi, hipokarnitinemi

FS - Kalıtsal nedenler

- **Yenidoğan** Galaktozemi
Mitokondrial hastalıklar
Tirozinemi
- **Bebeklik** Fruktozemi
Sistinozis
Fankoni-Bickel sendromu
Lowe sendromu
- **Çocukluk** Sistinozis
Dent Hastalığı
Wilson hastalığı

FS - patogenez

- Toksik metabolitlerin birikimine bağlı
Sistinozis, tirozinemi, galaktozemi, Fankoni-Bickel, Wilson H.
- Enerji sağlanımının bozulması
Mitokondrial sitopatiler
- Endositoz ve hücre içi transportun bozulması
Dent Hastalığı, Lowe Sendromu

Sistinozis

- En sık kalıtsal FS nedeni, OR
- CTNS geni → Sistinozin proteini (lizozomal sistin / H⁺ simporter)
- Sistinin lizozomal transportu bozulmakta → intralizozomal sistin artışı → birçok dokuda hücre içi sistin birikimi

Sistinozis

- Başlangıç yaşı ~ 10 ay
- Kilo kaybı, kusma, yetersiz beslenme, kabızlık, halsizlik, susama hissi, poliüri, tekrarlayan ateş ve dehidratasyon atakları
- Alın çıkıklığı, sarı saç, rikets bulguları, boy kısalığı

Sistinozis

- Korneal kristal birikimi (2.yılda), fotofobi
- Tedavi edilmezse → ~ 10 yaş - SDBY
- Hipotiroidi, DM, püberte gecikmesi, nörolojik bulgular, görme problemleri

Sistinozis

- %5 hafif form
- Ergenlik ya da erişkin dönemde
- KBH (TI) ya da proteinüri
- Büyüme daha iyi
- CTNS geninde hafif mutasyonlar

Sistinozis - Tanı

- Lökosit sistin düzeyi
Normalde $<0.2 \text{ nmol } \frac{1}{2} \text{ sistin/protein (mg)}$
- Yarıkılı lamba muayenesi
- Genetik tanı / Prenatal tanı

Sistinozis - Tedavi

■ Sisteamin

Sistini mixed disülfite çeviriyor, lizozomdan çıkarıyor

Erken yaşta başlanmalı

4 dozda (1.3 g/m²/gün)

Lökosit sistin düzeyi <1nmol $\frac{1}{2}$ sistin/protein (mg)

Sisteamin bitartrat (günde 2 kez)

Göz için sisteamin damla (6 kez/gün)

■ Böbrek nakli başarılı

Sistinozis



Dent Hastalığı

- X' e bağlı resesif
- CLCN5 geninde bozukluk (ClC-5 Kİ kanalı)
- Proteinüri (DMA), hiperkalsiüri, nefrokalsinoz ve nefrolithiazis
İlerleyici renal yetmezlik
(glikozüri, fosfatüri, aminoasidüri ile tam FS)
- Hematüri, nefrokalsinoz ya da taşla prezentasyon
- Çocukluk döneminde SDBY nadir
- Tedavi: Semptomatik (Sıvı, tiazid)

Lowe sendromu

- X' e bağlı resesif
OCRL1 geninde mutasyon → PIP2 5-fosfatazı kodlamakta
- Hipotoni, MR, katarakt-glokom, FS
- DMA proteinüri karakteristik
- SDBY → 4-5.dekatta
- Tedavi: Semptomatik

Tirozinemi

- Tirozin metabolizma bozukluğu
Fumaril asetoasetat hidrolaz (Tip 1 tirozinemi)
Suksinilaseton birikimi
- Ağır FS
Hepatik bozukluk, siroz, kanser
Porfiri benzeri nöropati
- Tedavi: Nitisinone, tirozin-FA kısıtlı diyet, karaciğer nakli

Mitokondrial sitopatiler

- En sık renal bulgu FS
- Proksimal tüpler mitokondriden zengin
- Multiorgan tutulum
- Nöromusküler bulgular
- Destek tedavisi

FS - Tedavi

- Destek tedavisi

Sıvı

Alkali (10-20 mEq/kg/gün)

(Na bikarbonat, K sitrat ..)

Fosfat (25-75 mg/kg /gün)

Tuz desteđi

- Özgöl tedavi

Galaktozemi, HFİ → diyet

Tirozinemi → Nitisinone

Sistinozis → Sisteamine

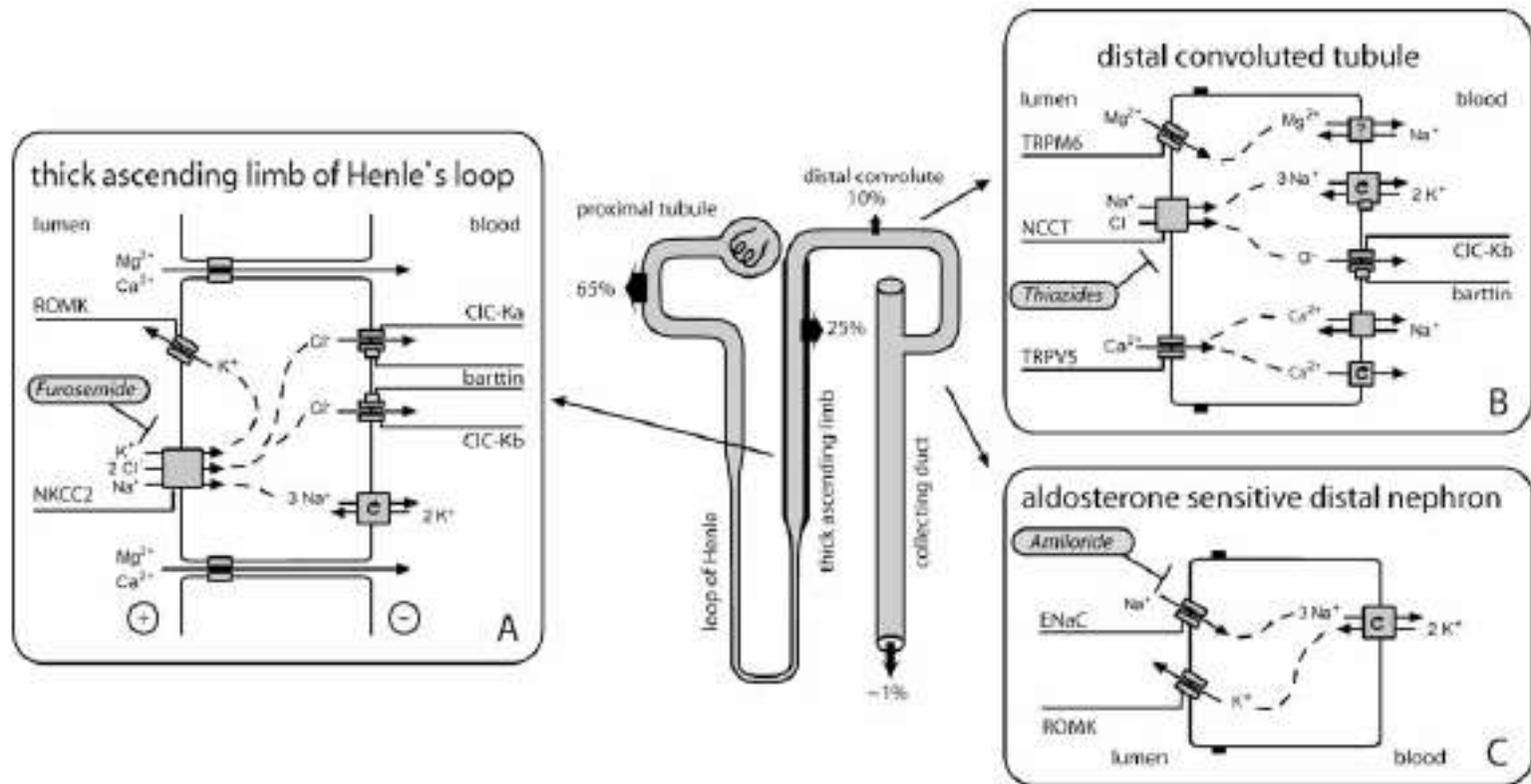
Olgu 2

- 2 yaş, kız
Halsizlik, poliüri (polihidroamnioz öyküsü +)
İlaç kullanımı Ø
- KB:80/50 mmHg, gelişme geriliği (+)
- Na⁺: 130 mEq/L, K⁺: 2.3 mEq/L , CL⁻:90 mEq/L, kreatinin:0.3 mg/dl
Bikarbonat: 33 mmol/L, pH:7.49, Mg⁺²: 2.2 mg/dl
İdrarda Na⁺,K⁺, CL⁺, Ca⁺² atılımı yüksek
Plazma renin ve aldosteron ↑

Tuz kaybettiren tübülopatiler

- Henle kulpu bozuklukları
- Distal kıvrımlı tübül bozuklukları
- Kombine bozukluklar

Tuz kaybettiren tübülopatiler



Henle kulpu bozuklukları

- NKCC2 (Bartter I)

Furosemid benzeri

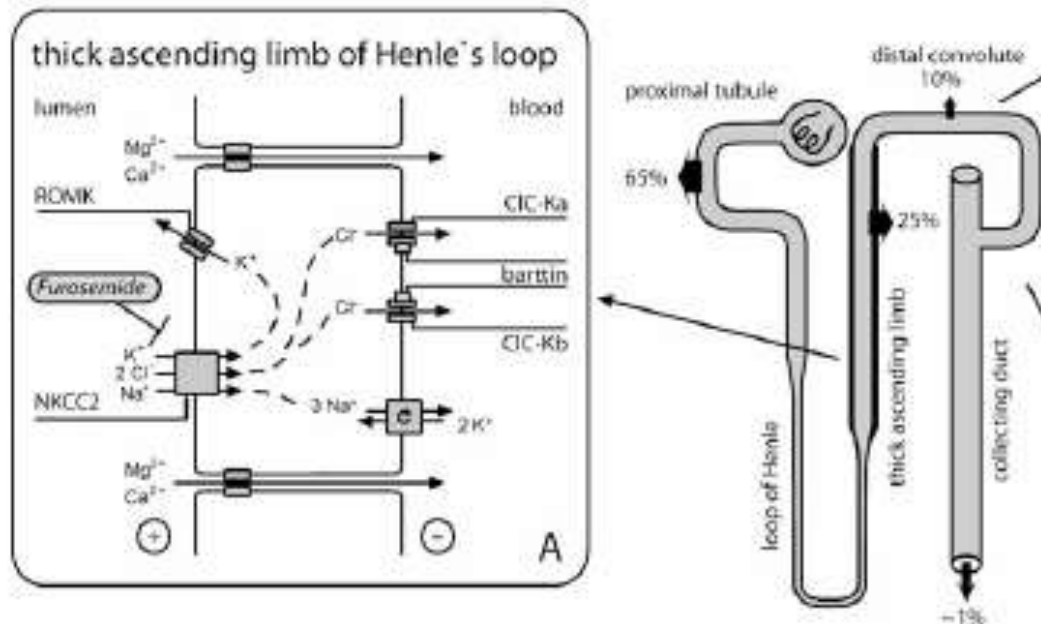
Henle' nin çıkan kalın kolu

- ROMK (Bartter II)

Furosemid (+amilorid) benzeri

Henle' nin çıkan kalın kolu (+ Kortikal toplayıcı tüp)

Henle kulpu bozuklukları



Henle kulpu bozuklukları

- Ağır tuz, mineral ve su kaybı
- Ciddi polihidroamnioz
- ↑PGE2 aktivitesi
İkincil NDI
Hiperaldosteronizm
Hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz
- ROMK → ilk hafta geçici hiperkalemi olabilir (ald duyarlı DT immatüritesine bağlı)

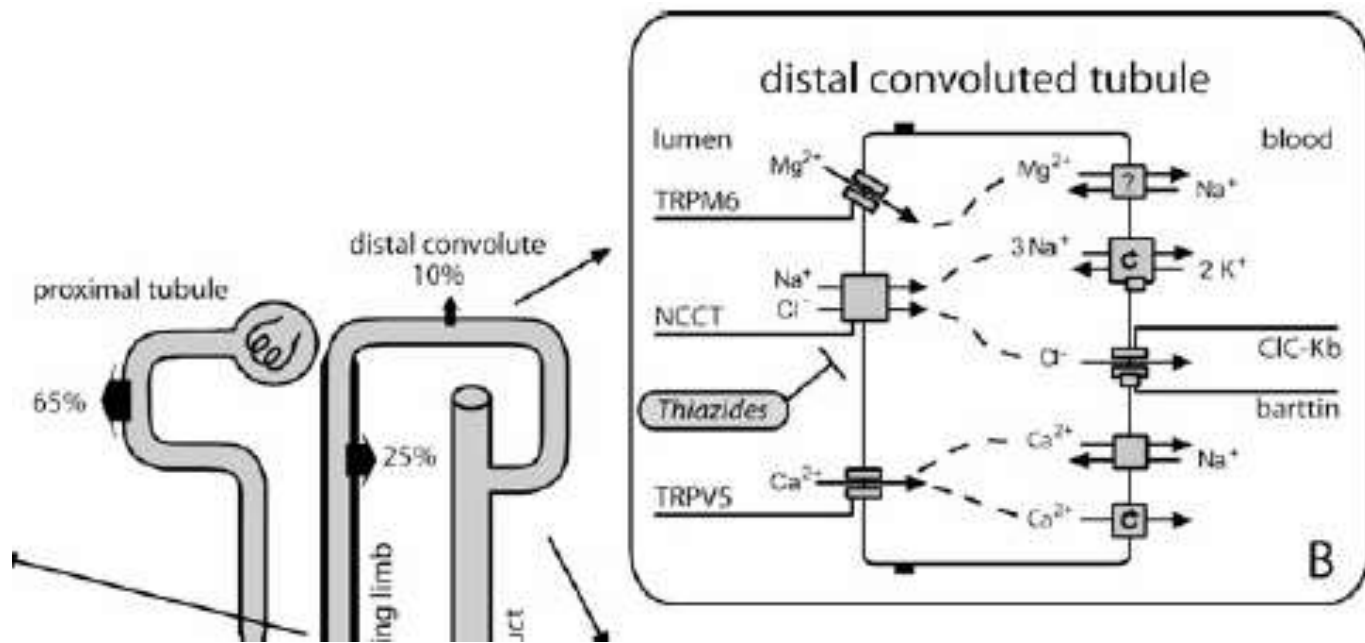
Henle kulpu bozuklukları

- **Gelişme geriliği (+)**
Kan kasıncı normal
- **Hipokloremi**
Hipokalemik metabolik alkaloz
Hiperreninemi
- **Hiperkalsiüri + nefrokalsinoz**
- **Hipomagnezemi Ø**

DKT bozuklukları

- NCCT (Gitelman)
Tiazid benzeri
Distal kıvrımlı tübül
- CIC-Kb (Bartter III)
Tiazid (+ furosemid) benzeri
Distal kıvrımlı tübül (+ Henle' nin çıkan kalın kolu)
- Kir 4.1 (East/SeSAME)
Tiazid benzeri
Distal kıvrımlı tübül

DKT bozuklukları



DKT bozuklukları

- Henle kulpu bozukluklarına göre daha iyi huylu
Genelde okul yaşlarına kadar normal
Erişkinde asemptomatik, parestezi, tetani, kas krampları, nöbet, halsizlik, QT uzaması, aritmi riski
- Ciddi poliüri görülmez
↑PGE2 aktivitesine ait bulgular belirgin değil
- Hipokloremi - Hipokalemik metabolik alkaloz
Hiperrreninemi
Kan basıncı normal
Hipokalsiüri Hipomagnezemi

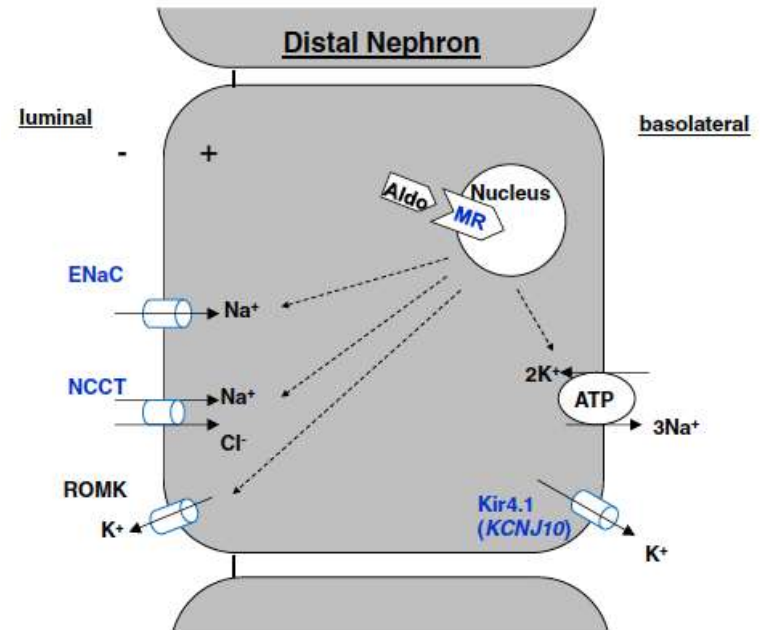
DKT bozuklukları

EAST/SeSAME

OR

KCNJ10 geninde sorun

Kir 4.1 (K kanalı)



DKT bozuklukları

- SeSame (Seizures, Sensorineural hearing loss, ataxia, mental retardation and electrolyte imbalance)
- East (epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy)
- Erken bebeklik dönemi
- Hipokalemi, hipomagnezemi, metabolik alkaloz
- Kir 4.1 nöronal dokularda ve iç kulak hücrelerinde de (+)

Kombine bozukluklar

- CIC-Ka + Kb (Bartter S, SN işitme kaybı)
Furosemid + Tiazid benzeri
Henle' nin çıkan kalın kolu + Distal kıvrımlı tübül
- Barttin (Bartter S, SN işitme kaybı)
Furosemid + Tiazid benzeri
Henle' nin çıkan kalın kolu + Distal kıvrımlı tübül

Kombine bozukluklar

- En ağır form
Polihidroamnioz, preterm doğum, ciddi prematürite, poliüri
- Hipokloremi
Hipokalemik metabolik alkaloz
Hipomagnezemi
- Nefrokalsinoz Ø
- İlerleyici böbrek yetmezliği görülebilir

Tedavi

- Henle kulpu bozuklukları
Tuz, su, K replasmanı
İndometazin
- DKT bozuklukları
Tuz ve K dan zengin beslenme
Mg desteđi
- RAAS inhibitörleri ve K tutucu diüretikler ? (Belki 2. ajan)

Olgu 2

- Erken yaşta prezentasyon
Kan kasıncı normal
- Hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz
Hiperrreninemi
Hiperkalsiüri
Hipomagnezemi Ø



Henle kulpu bozukluğu (Bartter I ya da II)

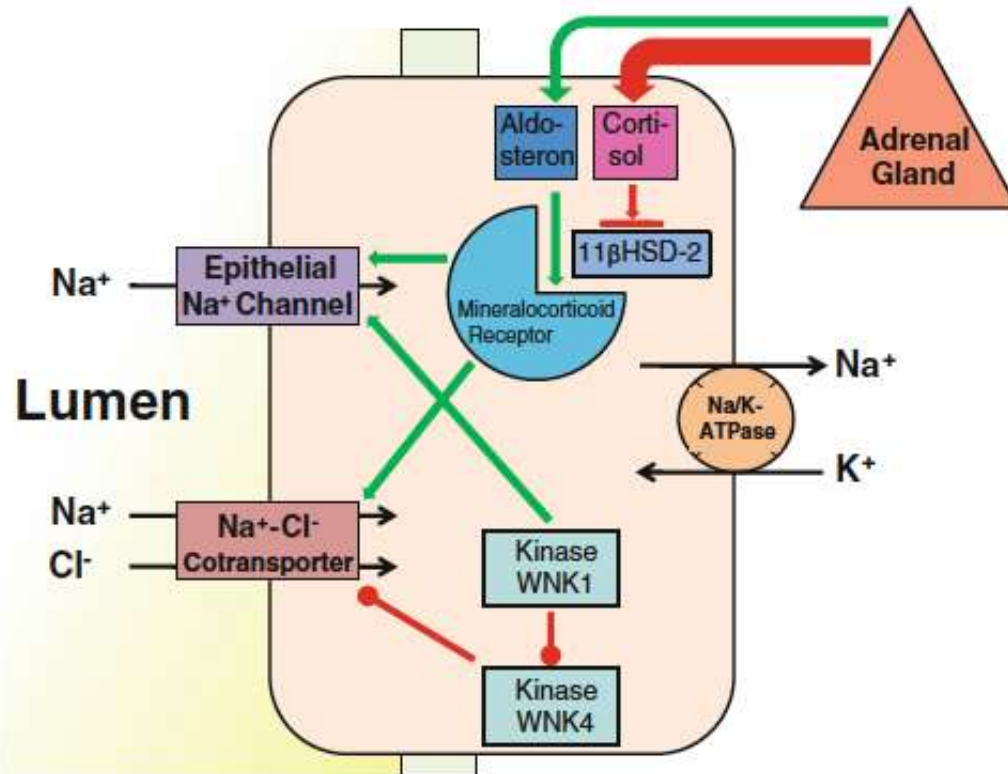
Tuz kazanımı ile giden hastalıklar

- Ailevi HT
- Hipopotasemi ya da hiperpotasemi
- Metabolik alkaloz ya da asidoz
- Renin baskılanması



Sorun distal nefronda Na^+ transportunun artması
HT + elektrolit bozukluğu → Monogenik hipertansiyon ?

Tuz kazanımı ile giden hastalıklar



Tuz kazanımı ile giden hastalıklar

- Liddle sendromu
- Glukokortikoid ile düzeltilebilen aldosteronizm
- Aşikar mineralokortikoid fazlalığı
- Gordon sendromu

Olgu 3

- 8 yaş, erkek, HT
KB: 150/90 mmHg
Babada erken yaşta başlayan HT (+)
- Na⁺: 140 mEq/L, K⁺: 2.8 mEq/L , CL⁻: 90 mEq/L
Bikarbonat: 32 mmol/L, pH:7.48
İdrar Na⁺: 50 mEq/L, K⁺: 80 mEq/L , CL⁻:140 mEq/L
Plazma renin: 0.5 U, aldosteron: 4 ng/dl
Kortizol:N, idrar 18-hidroksikortizol:N
- Amilorid ile HT düzeliyor (spironolakton etkisiz)

Olgu 3

- HT + hipokalemik metabolik alkaloz
- Aile öyküsü (+)
- Renin ve aldosteron baskılı
- Amiloid ile tedaviye yanıt (+)



Liddle sendromu

Liddle sendromu

- OD, en sık görülen monogenik HT
- Kortikal toplayıcı tüplerdeki ENaC' da mutasyon, Na⁺ tutulumu ↑
- Hipertansiyon, metabolik alkaloz, hipokalemi
Plazma renin ve aldosteron ↓↓
- Tedavi: Tuz kısıtlaması
Amilorid, triamteren

Spironolakton etkisiz

Glukokortikoid ile düzeltilebilen aldosteronizm

- OD
- ACTH yanıtı 11 β -hidroksilaz geni ve aldosteron sentez geni füzyona uğruyor (kimerik GRA geni)
Adrenal kortekste ektopik aldosteron sentez ekspresyonu
ACTH nın kontrolünde aldosteron sentezi
- Ağır ya da hafif formlar
- Hipertansiyon, hipokalemi, MA, plazma renin ↓
- Dexametazon süpresyon testi
- Tedavi: Dexametazon ya da hidrokortizon
Spiranolakton, amilorid

Aşık ar mineralokortikoid fazlalığı

- OR, 11 β hidroksisteroid dehidrogenazda mutasyon
(böbrekte dolaşan kortisolü inaktive eden enzim)
- Ağır: Düşük DA, gelişme geriliği
Erken çocukluk döneminde ciddi HT
Hafif: Erişkinde HT, elektrolit bozukluğu olmayabilir
- Poliüri, hipokalemi, metabolik alkaloz
Plazma renin ve ald. ↓
İdrar kortisol/kortizon ↑
- Ted: Spironolakton, amilorid, oral K, Na⁺ kısıtlaması

Gordon sendromu

- OD
- Wnk1 ya da Wnk4 gen mutasyonları, NCCT kontrolünü sağlıyor
- Hipertansiyon, hiperkloremi, hiperkalemi, metabolik asidoz
Plazma renin ↓, aldosteron N ya da ↑
- Her yaş grubunda
- Tedavi: Hidrokloratiazid

Olgu 4

- 17 yaş, kız
- Karın ağrısı, böbrekte taş görölmesi
- Amca ve kuzeninde tař (+)



Olgu 4

- TIT: Hematüri ve proteinüri
- Üre: 67 mg/dl, kreatinin: 1.3 mg/dl
Na⁺, K⁺, CL⁻, Ca⁺², P⁻³: N pH:7.39 HCO₃⁻:19.9 mmol/L
Ürik asit: 7.9 mg/dl Mg⁺² :1.2 mg/dl (1.6-2.6)
PTH 95 pg/ml, Dvit: N
- GFR: 65 ml/dak/1.73 m²
Proteinüri: 26 mg/m²/st
İdrarda aa, okzalit, ürik asit atılımı: N, sitrat düşük
İdrar Ca⁺² atılımı: 7 mg/kg/gün
Fe Mg⁺²:%20, 2 mg/kg/gün (↑)

Olgu 4

Table 1 Common causes of medullary nephrocalcinosis

Common causes of medullary nephrocalcinosis

Hypervitaminosis D	Hyper/hypothyroidism	Chronic pyelonephritis
Cushing's syndrome	Hyperparathyroidism	Medullary sponge kidney
Sarcoidosis	Malignancy	Nephrotoxic drugs
Sickle cell disease	Bone metastases	Idiopathic hypercalcemia
Primary hyperoxaluria	Renal tubular acidosis	Hypercalciuric states
		Dent's disease
		Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis
		Barter syndrome
		Williams-Beuren syndrome

Ailevi hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis

- OR
CLDN16 ya da CLDN 19 geninde bozukluk (Klaudin 16 ve 19)
Henlenin çıkan kalın kolu ve distal kıvrımlı tüpde
- Poliüri, polidipsi, tekrarlayan İYE, kusma, karın ağrısı, karpopedal spazm, göz problemleri
- Hiperürisemi, hipositratüri, artmış PTH
- Heterojen gidiş
Genelde ilerleyici BY

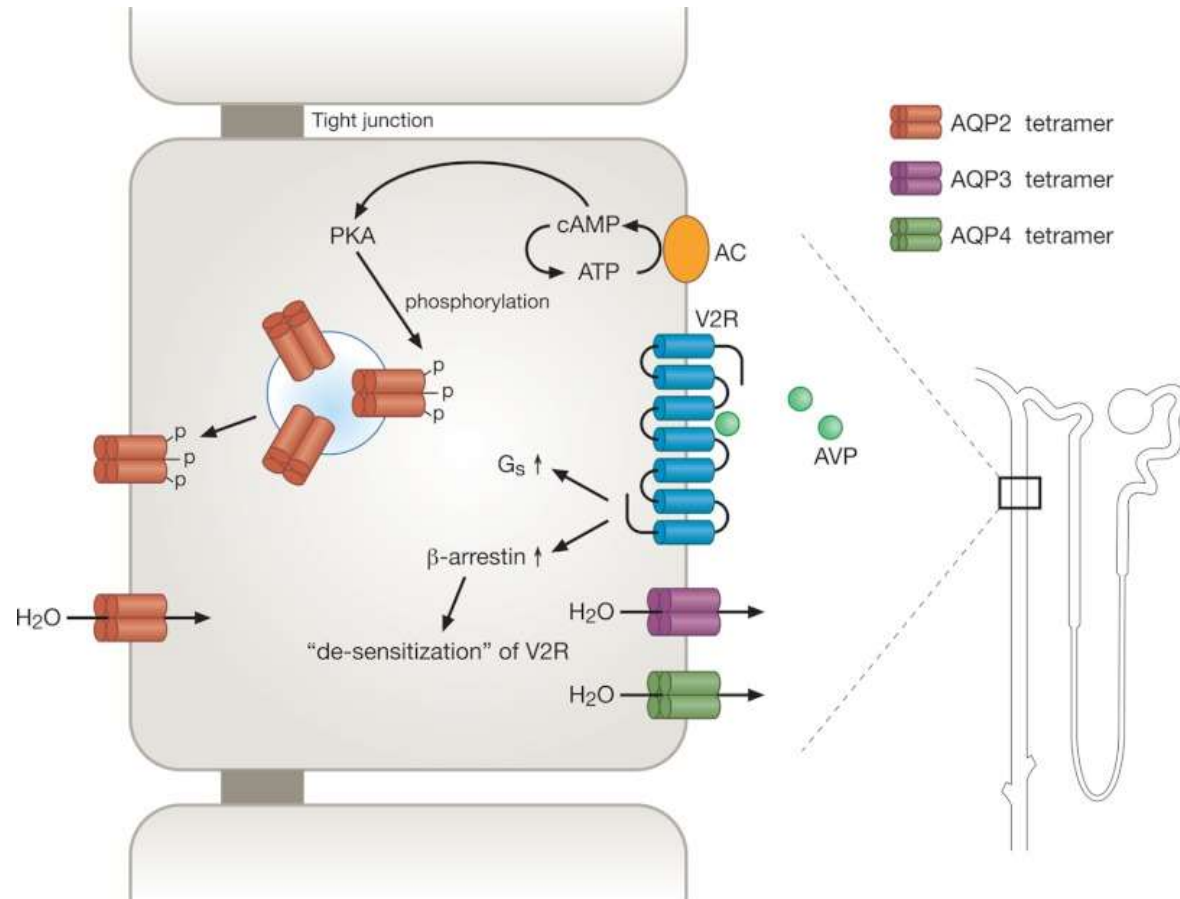
Olgu 4

- Hipomagnezemi + hipermagneziüri + hiperkalsiüri + nefrokalsinoz
- CLDN16 geninde homozigot Arg216His mutasyonu
(Anne - baba heterozigot)
- Tedavi: Tuz kısıtlaması
Sıvı tüketiminin arttırılması
Mg sitrat
Hidroklorotiazid

Nefrojenik Dİ

- Herediter NDI ~ nadir
- %90, X' bağlı resesif
AVPR2 gen mutasyonları, vazopressin reseptörü
Çođu erkek
- %10, OR ya da OD, AQP2 mutasyonları, aquaporin proteini
- Başlangıç yaşı ~ 9 ay (çoğu erken dönemde)

Nefrojenik DI



Nefrojenik Dİ

- Polihidroamnioz nadir
- Masif poliüri, polidipsi
- Kusma, iştahsızlık, tekrarlayan ateş, kabızlık, kilo alamama
Enürezis, konsantrasyon sorunları
- Tekrarlayan hipernatremi atakları
- Gelişme geriliği, MR, beyin hasarı ve ölüm riski

Nefrojenik Dİ

- İdrar osmolaritesi 50-100 mOsm/L
Su kısıtlama ve DDAVP testi
- Tedavi
Agresif su tedavisi (NG - gastrostomi)
Beslenmenin düzenlenmesi, osmotik yükün azaltılması
Hidroklorotiazid (1 - 2 mg/kg/gün)
İndometazin (2-3 mg/kg/gün)
Progresif mesane disfonksiyonu ve ciddi hidronefroz riski

Hereditary renal tubular disorders in Turkey: demographic, clinical, and laboratory features

Rezan Topaloglu · Esra Baskın · Elif Bahat · Salih Kavukcu ·
Nilgun Cakar · Osman Donmez · Ayfer Gur Guven · Salim Caliskan ·
Ozlem Erdogan · Fatos Yalcinkaya

28 merkez - 226 hasta

103 (%45.6) dRTA

57 (%25.3) FS → 39 sistinozis; 9 Wilson H.

49 (%21.7) Bartter sendromu

6 (%2.6) Gitelman sendromu

Hereditary renal tubular disorders in Turkey: demographic, clinical, and laboratory features

Rezan Topaloglu · Esra Baskın · Elif Bahat · Salih Kavukcu ·
Nilgun Cakar · Osman Donmez · Ayfer Gur Guven · Salim Cahskan ·
Ozlem Erdogan · Fatos Yalcinkaya

- Akrabalık %72
Kardeşte hastalık %28.5
- En sık bulgular büyüme geriliği, iştahsızlık, kusma, poliüri, polidipsi
- Tanı yaşı 1ay-16 yıl
Tüm gruplarda tanı gecikmesi (+)

Kaynaklar

- Clinical Pediatric Nephrology. Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, eds, 2007
- Comprehensive Pediatric Nephrology. Geary DF, Schaefer F, eds.2008
- Pediatric Nephrology. Avner ED, Harmon W, Niaduet P, Yoshikawa N, eds., 2009
- Bagga A et al. Approach to Renal Tubular Disorders. Indian J Pediatr 2005; 72 : 771-776
- Seyberth HW. Pathophysiology and clinical presentations of salt-losing tubulopathies. Pediatr Nephrol 2015
- Toka HR. The molecular basis of blood pressure variation. Pediatr Nephrol 2013; 28:387-399
- Simonetti GD et al. Monogenic forms of hypertension. Eur J Pediatr 2012; 171:1433-1439
- Moeller HB et al. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Essential Insights into the Molecular Background and Potential Therapies for Treatment. Endocr Rev. 2013; 34: 278-301.
- Wesche D et al. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. Pediatr Nephrol 2012; 27:2183-2204