

## Ailesel Hematürik Hastalıklara Yaklaşım

### Approach to Familial Hematuric Diseases: Review

Kadriye ÖZDEMİR<sup>a</sup>  
Adem Yasin KÖKSOY<sup>b</sup>  
Nida TEMİZKAN DİNÇEL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Nefroloji Kliniği,  
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve  
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İzmir

<sup>b</sup>Çocuk Nefroloji Kliniği,  
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Hematoloji Onkoloji Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.04.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Kadriye ÖZDEMİR  
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve  
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kcanturk1@hotmail.com

**ÖZET** Hematüri pediatrik nefroloji kliniklerinde yaygın görülen bir şikâyetir ve sıklıkla ailesel kökene sahiptir. Makroskopik hematüri hem aileler hem de hekimler için oldukça endişe verici acil bir durum iken, mikroskopik hematüri uzun süre fark edilmeyebilir. Altta yatan sebebi tanımlamak önemlidir. Ailesel hematürük hastalıklar monogenik olup, değişik klinik tipleri farklı genlerdeki mutasyonlarla oluşmaktadır. Bu genler glomerül bazal membrandan salınan Tip 4 kollajen genleri (*COL4A3/A4/A5*), kompleman faktör H ilişkili protein 5 (*CFHR5*) geni ve fibronektin 1 (*FN1*) genidir. Bu gruptaki hastalıklar yaşa bağımlı geçiş gösterirler ve geniş bir fenotipik çeşitliliğe sahiptir. Kesin tanı için altın standart moleküler genetik incelemedir. Çalışmamızda, genetik geçişli glomerüler kaynaklı olan üç mutant proteine işaret eden ailesel hematürilere odaklanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Hematüri; genetik

**ABSTRACT** Hematuria is a common presenting complaint in pediatric nephrology clinics and often has a familial basis. Although macroscopic hematuria is a quite threatening emergency situation for both families and doctors, microscopic hematuria may remain unnoticed for a long time. It is important to identify the underlying cause. Familial hematuric diseases are monogenic, various clinical types are caused by mutations in different genes. These genes are collagen Type 4 genes; *COL4A3/A4/A5* released from glomerular basement membrane, complement factor H related 5 (*CFHR 5*) gene and fibronectin 1 (*FN1*) gene. The diseases in this group show age-dependent penetrance and have a wide phenotypic heterogeneity. The gold standard for definitive diagnosis is the molecular genetic analysis. In our review, we shall focus on hereditary familial hematuria of glomerular origin, which implicate three mutant proteins.

**Key Words:** Hematuria; genetic

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(4):212-20**

**M**ikroskopik hematüri;(MH) kalıtsal veya non-kalıtsal olup, ışık mikroskopisinde her büyük büyütme alanında 3-5 eritrositten fazla hücre görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Faz kontrast idrar mikroskopisi ile glomerüler-nonglomerüler ayrımı yapılmaktadır. Glomerüler kaynaklı (MH) sporadik ve edinsel olabildiği gibi ailesel ve kalıtsal da olabilmektedir. Basit bir tanımlama ile ailesel MH, birinci. derece akrabalarda farklı zamanlarda yapılan en az 2 idrar testinde MH olmasıdır.<sup>1</sup> Ailesel hematürük hastalıklar monogenik olup, değişik klinik tipleri farklı genlerdeki mutasyonlarla oluşmaktadır. Bu nedenle geniş bir fenotipik heterojeniteye sahiptirler. Ancak hepsinin ortak özelliği, erken çocukluk döneminde görülen MH varlığıdır.<sup>2</sup> Bazı hastalarda aralıklı bazılarında ise

sürekli olarak görülen MH, çoğu zaman rastlantısal olarak teşhis edilmektedir. Sıklığı %1-20 arasında değişen oranlarda belirtilmektedir.<sup>3</sup>

Gözlenen farklı klinik formlar:

- İzole MH,
- MH ve proteinüri,
- MH, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliği (KBY),

-Herhangi bir dönemde (iki-yedinci dekadlar arası) ortaya çıkan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) şeklindedir.

Başlıca üç gendeki mutasyonlara bağlı görümler:

- Tip 4 kollajen genleri,
- Kompleman faktör H ilişkili protein-5 (CFHR5) geni,
- Fibronektin 1 (FNI) geni,

Tip 4 kollajen genleri (COL4A3/A4/A5) Alport sendromu (AS) ve ince bazal membran hastalığı (İBMH)'ndan, CFHR5 geni izole kompleman 3 (C3) depozitleriyle karakterize C3/CFHR5 glomerülopatilerin oluşumundan ve FNI geni, fibronektin depozitlerinin birikimiyle oluşan nadir bir glomerülopati formundan (GFND) sorumludur.

Bu çalışmada, kalıtsal ailevi hematurik hastalıklar hakkında bilgi verilerek, hastalıkların patogeneze ve yeni tedavi araştırmalarına ışık tutması amacıyla hastalara neden olan gen proteinlerinin biyokimyasal yapısından bahsedilmemiştir.

## TIP 4 KOLLAJEN

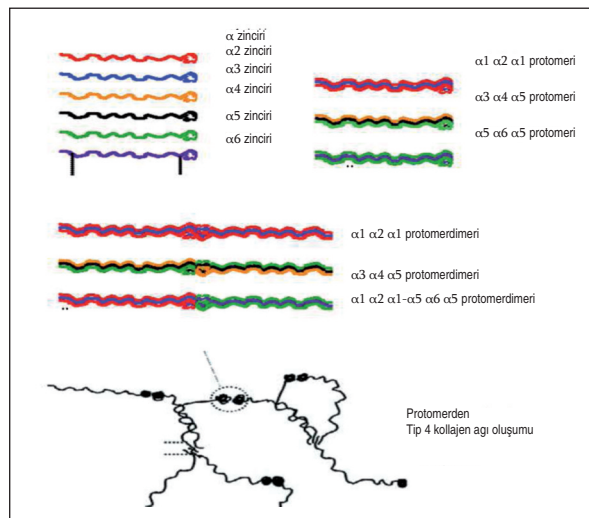
Kollajen birçok farklı fonksiyonu bulunan ve bağ dokunun temel yapı taşı oluşturulan bir proteindir. Her kollajen zincirin Gly-X-Y yapısında üçlü aminoasit dizileri bulunmaktadır. Glisin, polipeptit zincirlerin birbirine bağlanması sırasında ortada yer alırken, sıklıkla prolin ve hidroksiprolinden oluşan X ve Y uçları ısısal dayanıklılığı sağlamaktadır.<sup>4,5</sup>

Farklı kollajen tiplerinden Tip 1, 2, 3 ve 5 fibriller yapı oluştururken, Tip 4 kollajen ekstraselüler matrikste bir protein ağı oluşturmaktadır. Tip 4 kollajen yapısındaki alfa zinciri altı farklı gen tarafın-

dan kodlanır ( $\alpha 1 - \alpha 6$ ). Altı genin hepsi de yaklaşık 50 eksone sahiptir; N ucu, kollajen olmayan bir C ucu (NC1) ve bu ikisi arasında yer alan geniş bir kollajen yapıdan oluşmaktadır. Bu altı farklı genin dizilimi buldukları bölgeye göre farklılık göstermektedir. Altı genin dizilimi çiftler hâlinde olup (örneğin; 13. kromozomda  $\alpha 1 - \alpha 2$  şeklinde, 2. kromozomda  $\alpha 3 - \alpha 4$  şeklinde), sadece üç farklı üçlü dizilim şekli gösterirler (Şekil 1). Bu üçlü yapılar  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ ,  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  ve  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  şeklindedir. İntrauterin dönemde glomerülusta  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  şeklinde olan dizilim, nefronogenez tamamlandıktan sonra  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  hâlini alır.  $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$  dizilimi ise Bowman kapsülü ve deride bulunmaktadır.

Kollajen 4 zincirleri diğer kollajenlerden farklı olarak kollajen dizilerinde boşluklar içermektedir. Bu boşluklar sayesinde protein ağı daha esnek bir yapı kazanmaktadır.

Glomerüler bazal membran (GBM) yapısı incelendiğinde; fenestre endotel, podositler ve onları ayıran slit diyaframların glomerül filtrasyon bariyerini (GFB) oluşturduğu görülmektedir. Slit diyaframların yapısında nefrin, podosin, laminin gibi birçok protein yer almaktadır. GBM yapısında laminin, perlekan ve proteoglikanlarla birlikte en çok bulunan molekül Tip 4 kollajendir.<sup>7</sup> Bu yapıda meydana gelebilecek bir hasarlanma hematuri ve/veya proteinüri ile sonuçlanmaktadır.



ŞEKİL 1: Tip 4 kollajen alfa zincirleri, protomerler, protomer dimerleri ve ağı yapısı.<sup>6</sup>

**TABLO 1:** Ailesel mikroskobik hematüri ile ilişkili proteinler, genler, yer aldıkları kromozomlar ve hastalıklar.<sup>2</sup>

Protein	Gen (ID no)	Kromozom	Hastalık
$\alpha 1$ (4)	<i>COL4A1</i> (1282)	13q34	HANAC sendromu (OMİM: 611773)
$\alpha 2$ (4)	<i>COL4A2</i> (1284)	13q34	Tanımlanmamış
$\alpha 3$ (4)	<i>COL4A3</i> (1285)	2q36,3	ORAS (OMİM: 203780) ODAS (OMİM: 104200) benign ailesel hematüri (OMİM: 141200) ince bazal membran hastalığı (İBMH) İBMH aracılı FSGS 50 yıldan sonra KBY, SDBY
$\alpha 4$ (4)	<i>COL4A4</i> (1286)	2q36,3	ORAS (OMİM: 203780) ODAS (OMİM: 104200) benign ailesel hematüri (OMİM: 141200) ince bazal membran hastalığı BMH) İBMH aracılı FSGS 50 yıldan sonra KBY, SDBY
$\alpha 5$ (4)	<i>COL4A5</i> (1287)	Xq22,3	Klasik XAS (OMİM: 301050) (proteinüri, progresif glomerülo nefrit, KBY veya SDBY, bazal membranda incelme-kalınlaşma, hafif formları daha geç yaşta başlar), Contiguous gen sendromu (Difüz leiomyomatöz+XAS) AMME kompleksi (OMİM: 300194) (AS, mental retardasyon orta yüz hipoplazisi, eliptositoz)
$\alpha 6$ (4)	<i>COL4A6</i> (1288)	Xq22,3	Contiguous gen sendromu (Difüz leiomyomatöz+XAS)
Kompleman faktör H ilişkili protein	<i>CFHR5</i> (81494)	1q32	O.D. C3 nefriti (OMİM: 608593) (sadece C3 depolanması var, immün kompleks yok, 50 yıl sonra proteinüri ve KBY/SDBY ilerler)
Kas dışı miyozin ağır zinciri 2A	<i>MYH9</i> (4627)	22q11,2	O.D. May-Hegglin anomalisi OMİM: 155100), Sebastian sendromu (OMİM: 605249), Fechtner sendromu (OMİM:153640), Epstein sendromu (OMİM: 153650) (ortak özellikleri: dev trombositler, bazal membranda kalınlaşma ve lamellasyon, KBY, SDBY, sensorinöral işitme kaybı, katarakt)
Fibronektin 1	<i>FN1</i> (2335)	2q35	O.D. fibronektin depozitli glomerülopati (OMİM: 137950)

ORAS: Otozomal resesif, İBMH: İnce Bazal membran hastalığı, ODAS: Otozomal dominant, KBY: kronik Böbrek yetmezliği, SOBY: Son dönem böbrek yetmezliği, XAS: X'e bağlı alport sendromu, C3: Kopleman 3, AS: Alport sendromu.

## TİP 4 KOLLAJENİN NEFROPATİLERİ

Tip 4 kollajenin alfa zincirini kodlayan altı genden herhangi birindeki mutasyon sonucunda ortaya çıkan durumlardır (Tablo 1). Matür bir glomerülde  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$  geni olup, bu gende oluşan bir mutasyon GBM yapısında değişikliğe neden olur ki, bunun sonucunda tek başına MH'den SDBY giden farklı klinik tablolar görülebilir.

İntrauterin dönemde glomerülusta yer alan  $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$  zincirindeki  $\alpha 1$  proteini geni olan *COL4A1*'deki herhangi bir mutasyon sonucu HANAC sendromu görülür. Bu sendromda porensefali, beyinde kanama ile seyreden küçük damar hastalığı, otozomal dominant kalıtsal anjiyopati ve nefropati (MH eşlik eder), anevrizma ve kas kramp-ları gözlenir.  $\alpha 2$  proteini geni olan *COL4A2*'deki mutasyona bağlı tanımlanmış bir hastalık yoktur.  $\alpha 3$

proteini geni olan *COL4A3*,  $\alpha 4$  proteini geni olan *COL4A4* ve  $\alpha 5$  proteini geni olan *COL4A5*'teki mutasyonlara bağlı görülen durumlar AS olarak tanımlanmıştır.  $\alpha 6$  proteini geni olan *COL4A6*'daki mutasyona bağlı ortaya çıkan sendrom ise (Contiguous) ardışık gen sendromu olarak tanımlanmış olup, (XAS) ve difüz leiomyomatöz ile karakterizedir.

## ALPORT SENDROMU

Hastaların çoğunda (yaklaşık %85) *COL4A5* geninde mutasyon olup bunlar X'e bağlı kalıtılırlar (XAS). Diğer Hastalarda *COL4A3* veya *COL4A4* genlerinden birinde homozigot/birleşik heterozigot mutasyon vardır, bunlar otozomal resesif (ORAS) kalıtılırlar. Bazı hastalarda *COL4A3/COL4A4* genlerinde heterozigot mutasyon olup bu grup otozomal dominant (ODAS) kalıtımla geçerler.<sup>8</sup>

*COL4A3* ve *COL4A4* genlerindeki heterozigot mutasyonlar AS için taşıyıcılık göstergesi olmakla birlikte bu mutasyona sahip bazı bireylerde (İBMH) olduğu görüşü yaygındır. Bu yüzden, AS ve İBMH'nin aynı gendeki farklı mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>9</sup>

AS oldukça nadir görülmektedir. ABD'de SDBY çocukların %3'ünde, erişkinlerin ise %0,2'sinde primer tanı AS olarak bildirilmiştir. Avrupa'da ise diyalize giren çocukların %1,5'inde primer tanı AS'dir.

Klinikte AS'li çocuklarda MH görülmekle birlikte, dönem dönem makroskopik hematüri atakları da görülebilir. İlerleyici proteinüri kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanır ve SDBY'ne gidiş genellikle hayatın iki-üçüncü dekadlarında görülmektedir.

X'e bağlı Alport Sendromlu olan erkeklerde %82,5 oranında sensörinöral işitme kaybı, %44'ünde ise oküler hasar görülür. Göz tutulumu sıklıkla anterior lentikonus ya da noktalı retinopati şeklinde kendini göstermektedir.<sup>10</sup>

Taşıyıcı kadınların hemen hepsinde MH bulunurken, bazı hastalarda geç yaşlarda KBY gelişmektedir. Hatta bu hastaların %15'lik kısmında 60 yaş civarında SDBY gelişmektedir. Bireyler arasındaki bu farklı klinik ekspresyonun nedeni tam olarak bilinmemektedir. *COL4A5* mutasyonuna sahip olan XAS taşıyıcısı kadınlarda hematüri sıklığı %95, proteinüri sıklığı %75, işitme kaybı %28, görme bozukluğu oranı ise %25'tir.<sup>11,12</sup>

AS'de böbrek biyopsisinin elektron mikroskopik (EM) incelemesinde GBM'de incelleme ve kalınlaşmalar, ayrışmalar, lamina densa tabakasında basket ağı görüntüsü ve podosit ayakları çıkıntılarında silinme gözlenmektedir. EM ile erken dönemde tanı konulamayabilir; çünkü GBM kalınlığı ergenliğe kadar devam eder ve GBM kalınlığı ölçümü laboratuvarlar arası ölçüm yöntemine göre (300-400 nm) değişebilmektedir.<sup>13</sup>

EM ile XAS (*COL4A5*) ve otozomal kalıtılan AS (*COL4A3*, *A4*) arasında ayırım yapılamadığından, dolayı genetik danışmanlık verebilmek için de moleküler analiz gereklidir.

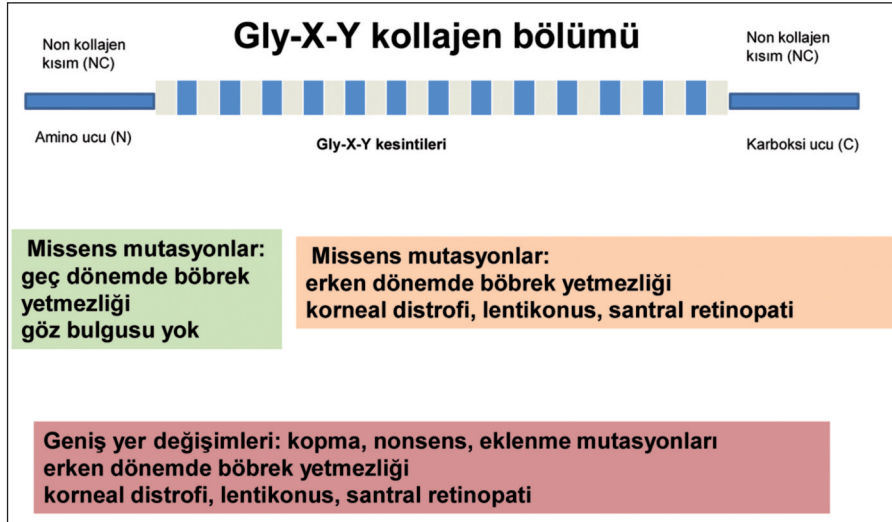
Pek çok hastada Tip 4 kollajen moleküllerinin  $\alpha 3$  ve  $\alpha 5$  zincirlerinin immünohistokimyasal olarak belirlenmesi patognomoniktir. XAS'de  $\alpha 5$  zincirinin normal yapısının oluşumuna engel olan pek çok mutasyon, Tip 4 kollajen zincirinin yokluğuna immünohistokimyasal olarak GBM ve Bowman kapsülünde  $\alpha 3$  ve  $\alpha 5$  zincirinin negatif işaretlenmesine yol açmaktadır. Benzer olarak *COL4A5* mutasyonu olan hastalarda yapılan deri biyopsisi ile  $\alpha 5$  zincirinin yokluğu tanınabilir.<sup>14</sup> ORAS hastalarda ise GBM'de  $\alpha 5$  ve  $\alpha 3$  zincirleri yoktur ancak,  $\alpha 5$  Bowman kapsülünde ve deride normal saptanmaktadır. Nadiren bazı XAS'li hafif hastalarda deride  $\alpha 5$  zinciri pozitif bulunabilmektedir.<sup>15</sup> Dolayısıyla kesin tanısında moleküler tanı esastır.

Moleküler inceleme ile saptanan "missense" mutasyonlarda tek nükleotid değişikliği olur ve bu hastalarda prognoz iyidir. SDBY'ye gidiş yaklaşık 37 yaş civarında görülmektedir.<sup>2</sup> Kollajen zincir yapısının oluşumunun tamamen bozulduğu null mutasyonlu bireylerde ise hastalık daha ağır seyreder ve immünohistokimyasal boyama negatiftir. Non-kollajen bölümündeki mutasyonlar genellikle X'e bağlı ağır AS'ye neden olmakla birlikte, bazı hastalarda kollajen zincir oluşumu tamamen bozulmaz ve daha hafif etkilenme görülür. Çerçeve kayması veya kopma tarzındaki mutasyonlarda da ağır etkilenme görülür (Şekil 2).

#### HAFİF X'E BAĞLI ALPORT SENDROMU VE HİPOMORFİK *COL4A5* "MISSENSE" MUTASYONU

Hastalık genellikle hafif seyirlidir. Bu hastalarda olgun bir Tip 4 kollajenpromotor varlığı GBM'de kalan işlevselliği sağlamaya yeterlidir. Klinik bulgular ince GBM hastalığında görülene benzerdir. KBY ve SDBY'ye gidiş klasik AS'li hastalardan daha geç dönemde olur.<sup>16,17</sup> Ekstrarenal tutulum nadirdir. EM olarak bakıldığında bulgular ince GBM hastalığından ayırt edilemez.<sup>18</sup> Bazı ailelerde ağır seyrettiği bilinen mutasyonlar olmasına rağmen klinik bulguların daha hafif seyrettiği görülmüştür.

Hastalığın moleküler temeli olduğu gösterilen ilk Türk aile Topaloğlu ve ark. tarafından yayımlanmıştır.<sup>19</sup> Bu ailede G472R mutasyonu tanımlanan; ağır etkilenmiş bir erkek hasta ve orta derecede



ŞEKİL 2: Tip 4 kollajen molekülü; X'e bağlı Alport Sendromu mutasyonlarının yerleşim ve özellikleri.<sup>32</sup>

bulguları olan bir kadın hasta rapor edilmiştir. 2013 yılında akraba evliliği olan bir başka Türk ailede ise *COL4A3* geninde yeni bir "missense" mutasyon (c2T>C; pM1T) tanımlanmıştır.<sup>20</sup>

NC1 bölgesinde görülen bu mutasyonlarda kollajen zincir oluşumunun tamamen engellenmiş olmasına bağlı olarak kötü klinik seyir beklenirken, daha hafif bulgular görülmesi protein ağı yapısını oluşturmak için gerekli olan promotörleri sağlayan endoplazmik retikülumlardaki gecikmeli de olsa molekülün çatısını oluşturacak kadar proteinin varlığı ile açıklanmıştır.

## İNCE BAZAL MEMBRAN HASTALIĞI

İBMH sürekli ya da tekrarlayan MH ile seyreden, nadiren makroskobik hematüri görülen, minimal proteinürinin (500 mg/gün) eşlik edebildiği ve böbrek fonksiyonlarının normal olduğu bir hastalıktır.<sup>21</sup> Dünya nüfusunun yaklaşık %1'inde İBMH mevcuttur.<sup>22</sup>

İBMH otozomal dominant olarak kalıtılır. Nadiren sporadik ya da ORAS geçiş bildirilmiştir.<sup>21</sup> Hastalık genellikle iyi prognozludur. SDBY gelişen hastalarda olasılıkla ko-inheritans olup İmmün globulinIgA nefropatisi, minimal lezyon hastalığı (MLH), fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), membranoproliferatif glomerülo nefrit (MPGN) de mevcuttur.<sup>23</sup> Bu nedenle artık benign ailesel hematüri tanımlaması kullanılmamaktadır.<sup>24</sup> İBMH ge-

nellikle iyi seyirli olarak bilinmesine rağmen, izole MH'ye ek olarak 30 yaş civarında proteinüri görülebilmekte, 60 yaş civarında ise %10-20 oranında SDBY gelişebilmektedir.<sup>21,25</sup>

Böbrek biyopsisinde ışık mikroskopu bulguları normal ve immünfloresan değerlendirme negatiftir. EM'de ise GBM'de belirgin incelleme görülmektedir. Tanı için en az bir glomerülde yaygın ya da segmental GBM incelleme görülmelidir. Membranda ayrılma, ayaksı çıkıntılarda kayıp da görülebilmektedir. Özellikle lamina densa tabakasında incelleme olduğu bilinmektedir.<sup>26,27</sup>

Lemnick ve ark., İBMH'nin 2. kromozomdaki *COL4A3* veya *OL4A4* heterozigot mutasyonlarından kaynaklandığını öne sürmüşler ve bu hastaların ORAS için taşıyıcı olduğunu göstermişlerdir.<sup>28</sup> *COL4A3* veya *COL4A4*'teki bozukluklar Tip 4 kollajen aracılı nefropatilere neden olur ki bunlar ağır AS'den hafif tipte çeşitlere (İBMH) kadar değişen bir fenotip yelpazesi gösterirler.<sup>2</sup> Günümüze değin bu iki durumda yaygın olan 6 mutasyon (*COL4A3* de G464V ve G1015E mutasyonları-*COL4A4* te 44. eksonda 4-bp delesyonu; 25. eksonda 18-bp delesyonu) tanımlanmıştır.<sup>29-31</sup> Bu çalışmalar İBMH'nin bazı ailelerde ORAS için taşıyıcılık sergilediğini göstermektedir. Yani bu durumda iki hastalık arasında ayırıcı tanıyı yapmak zorluk göstermektedir. Daha doğru bir ayırım için hastalığa neden olan özel genlerin ayrılması gerekmektedir. Benzer şe-

kilde Ozen ve ark., ülkemizden biyopsi bulguları İBMH ile uyumlu bir baba ve üç çocuğu bildirmişler ve hastalarda *COL4A4* geni 32. eksonda non-sense mutasyon tanımlamışlardır.<sup>26</sup>

Düşük evre proteinüri dahi olsa İBMH olan hastalar yakından izlenmeli ve diğer aile bireyleri taranmalıdır. Böylece ailesel hematüri bir hastada belirgin proteinüri ortaya çıkmadan önce böbrek ya da deri biyopsisi ile erken tanı mümkün olacaktır. Genetik çalışmaların kullanılabilirliği, heterozigot *COL4* mutasyonu taşıyıcılarını SDBY'ne ilerleyiş için yüksek risk taşıdığı kabul edilen otozomal veya X'e bağlı vakalardan ayırt edecektir.

### KOPLEMAN 3 GLOMERÜLOPATİLER

Kompleman, immün sistemin patojenlere karşı ilk savunmayı gerçekleştirdiği ayağıdır. Klasik yol, alternatif yol ve mannoz-bağlayıcı lektin olarak başlıca üç bölümden oluşur. Üç farklı yolda farklı uyarımlarla aktifleşir ve hepsi C5b-9 ile membran atak kompleks oluşum basamağında birleşirler.

C3 glomerülofrit (C3GN) ve CFHR5 nefropati yeni sınıflamaya göre C3 glomerülopati adı altında gruplanır ve komplemanın alternatif yolundaki düzenleme bozukluğu durumlarını kapsar. Klasik sistemden farklı olarak alternatif kompleman yolağında immün kompleks oluşumu veya katılımını içermez ya da benzeri antikör-antijen kompleksi birikimi ile karakterize değildir. Bu grupta ayrıca karakteristik dens intramembranöz GBM depozitleri ile karakterize Dens-depozit hastalığı (DDH) da bulunur.<sup>33</sup> DDH ve C3GN tanısı için böbrek biyopsisi gerekli iken *CFHR5* nefropatinin tanısı genetik olarak konulmaktadır.<sup>34,35</sup> MPGN Tip-2 (ayrıca DDH olarak da bilinir), intramembranöz ve mesanjial osmiofilik elektron yoğun depolanmalar olması ile karakterizedir. DDH hastalığında immünfloresan mikroskopide Ig yokluğunun veya az miktarda olmasının yanı sıra kompleman depolanması da görülür.<sup>33,34</sup>

*CFHR5* alternatif kompleman yolağının ana düzenleyicisi konumundadır ve DDH, atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS) gelişimi ile ilişkilidir.<sup>36,37</sup> İlgili gen, *CFHR1-CFHR5* genlerini kapsayan CFH-ilişkili gen ailesinin bir üyesi olup,

CFHR5 proteini glomerülofritli hastalardaki glomerüler depozitlerde C3 ile aynı lokalizasyonda bulunur.

Bu gruptaki hastalıklar ODAS kalıtlı ve MH ile başlar. Üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası makroskobik hematüri atakları görülebilir. Bu nedenle IgA nefropatisi ile karışabilir, ancak biyopside IgA depolanması görülmez. EM incelemede GBM'de subendotelyal alanda dens depozitler ve C3 birikimi görülür. Klinik bulgular İBMH'ye benzerdir. Görme ve işitme problemleri yoktur.<sup>38</sup> Çocukluk çağında MH görülürken 30 yaşına kadar genellikle başka klinik bulgu görülmez. Otuz yaş civarında proteinüri ve KBY gelişimi görülebilir. Beş ve yedinci dekadlar arasında ise 1/3 hastada KBY, 1/5 hastada SDBY gelişir.

### FİBRONEKTİN 1

FN 1, yapısal destek ve yara iyileşmesi başta olmak üzere birçok fonksiyonu olan bir moleküldür. Hücre zarında integrin reseptörüne bağlanır, ekstraselüler matrikste fibril oluşumunu sağlar. Oluşan fibriller GBH'de bulunan Tip 4 kollajen ve integrin ile etkileşir.

*FN1* geni 2. kromozomun uzun kolunda bulunur (2q35). *FN1* geninde oluşan mutasyonlar sonucunda fibriler yapı oluşumu ve GBM'de bulunan integrin ve Tip 4 kollajen ile bağlanma bozulur, protein dimerleri fibriler yapıya dönüşemez ve fibronektin glomerüllerde depolanır. Sonuçta glomerüler fibronektin deposit hastalığı (GFDH) ortaya çıkar.

### GLOMERÜLER FİBRONEKTİN DEPOZİT HASTALIĞI

GFDH, ODAS kalıtlı; MH, proteinüri ve hipertansiyon ile karakterizedir. Genellikle iki ve altıncı dekadlar arasında SDBY'ye gidiş görülebilmekle birlikte, SDBY'ne gidiş bilinmeyen bazı genetik değişkenlere veya allerjik heterojeniteye bağlı olarak bireyler arasında değişkenlik gösterebilir.

GFDH olan bireylerin böbrek biyopsi örneklerinde; geniş glomerüller, mezangiyum ve subendotelyal alanda fibronektin depolanması bulunur. İmmünfloresan incelemede ise patognomonik bir

bulgu olan glomerüllerde Fibronektin boyanması saptanır.

GFDH, nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, moleküler etiyojisinin açıklanması ile diğer sık görülen MH sebeplerinin dışlandığı ailelerde tanımlanması ile sıklığı artabilir.

## SONUÇ

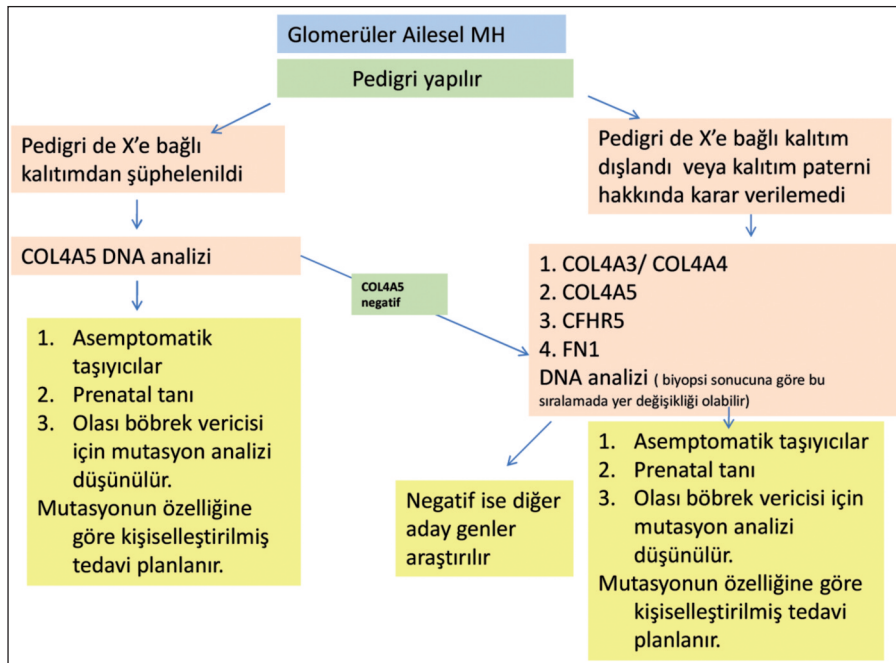
Günümüzde her bir hastanın araştırılması için böbrek biyopsisi EM çalışmaları, immünohistokimya sal çalışmalar ve moleküler genetik imkânları kullanılmaktadır. Nefrologlar arasında erken dönemde biyopsi yapılıp yapılmaması konusunda fikir birliği yoktur. Kimi, izole MH varlığında biyopsi endikasyonu verirken; kimi de biyopsiyi proteinüri başlanana kadar erteler. Biyopsiyi moleküler testlerden önce, α5 (+) deri biyopsisinden sonra öneren yayınlar da vardır.<sup>39</sup> Haas ve ark. ise EM çalışmasının tek başına İBMH, XAS heterozigot taşıyıcılığı, ORAS ve erken dönem XAS'yi ayırt edemeyeceğini, dolayısıyla bu noktada moleküler yaklaşımın yerinin önemini vurgulamışlardır.<sup>40</sup> Ailesel hematüri bir hastada mutasyon da bulundu ise diğer aile bireyleri arasında benzer bulgusu veya ilave proteinürisi olanların taranması amaçlı ilk ve en kolay non in-

vaziv yaklaşım moleküler analizdir. Moleküler testlerin ne zaman, hangisinin seçileceğini gösteren bir algoritma Şekil 3'te görülmektedir.

Hekime düşen en önemli izlem, iyi bir aile öyküsü almak ve uzun dönem takipte prognozu olumlu etkileyebilmektir. Örneğin; *COL4A5* genine ait tek amino asit yerdeğişimli mutasyonlarda (*G624D*, *P628L*) her zaman erken dönemde böbrek yetmezliği görülmemektedir. Hatta hafif hematürik sendrom ömür boyu proteinüri veya böbrek hasarı olmadan sürebilir. Uzun dönem izleminde statin, ACEI veya gerektiğinde siklosporin kullanımı ile hastalığın ilerlemesine engel olunabilir.

Ailesel hematüriye neden olan beş majör gen; *FN1*, *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, *CFHR5*'tir ve bu liste henüz haritalanmamış mikrohematürik aileler bulunduğu mutlakla artacaktır. *COL4* mutasyonlarında, her ne kadar nedensel mutasyonun bulunması tanının açık bir şekilde konulmasına neden olsa ve bazı genotip-fenotip ilişkilerini açıklasa da bu durum, her bir hasta için aynı aileden aynı mutasyonu paylaştığı bilinen hastalar için dahi klinik gidişin açıkça öngörülmesini sağlamaz.

Özellikle izole H uyarıcı sinyal olduğu erken evrelerde daha derin araştırmalara önyak olacak



ŞEKİL 3: Glomerüler ailesel mikroskobik hematüri olan hastalarda moleküler testler için algoritim.<sup>1</sup>

bir algoritmaya sahip olmak yararlıdır. Altın standart olarak DNA analizi, ek tanı koydurucu özelliklerin yokluğunda klasik ayırıcı tanıyı atlayan belki de tek yaklaşımdır ve en olası hastalıklar arasında tanı konulmasını sağlamaktadır. Sonuç olarak; ailesel glomerüler MH hastalarda eşlik eden makroskobik hematüri varlığı dikkate alınmaksızın ayırıcı tanıda; XAS'li erkek hastalar, X'e bağlı heterozigot kadın taşıyıcılar, ORAS'li kadın ve erkek

hastalar, COL4A3/A4 heterozigot taşıyıcılar, CFHR5 nefropatisi ve GFDH düşünülmelidir. Genetik tanı bu durumların birbirinden ayrımını sağlayacak, her bir hasta için prognozu iyileştirecek ve erken böbrek koruyucu tedavide katkıda bulunacaktır.

### Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

## KAYNAKLAR

1. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012;27(8): 1221-31.
2. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(12):2946-60.
3. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008;23(7):1093-100.
4. Tsiakkis D, Pieri M, Koupepidou P, Demosthenous P, Panayidou K, Deltas C. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome patients carrying missense mutations in the collagenous domain of COL4A5. *Clin Genet* 2012;82(3):297-9. 5. Kadler KE, Baldock C, Bella J, Boot-Handford RP. Collagens at a glance. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 12):1955-8.
6. Akalın T, Ayli MD, Abaylı E. [Alport's syndrome]. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2006;15(1):13-21.
7. Miner JH. Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. *Pediatr Nephrol* 2011;26(9):1413-7.
8. Marcocci E, Uliana V, Bruttini M, Artuso R, Silengo MC, Zerial M, et al. Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1464-71.
9. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):364-75.
10. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Hereditary nephritis, including Alport syndrome. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*. Vol. 1. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. p.1428-30.
11. Rheault MN, Kren SM, Hartich LA, Wall M, Thomas W, Mesa HA, et al. X-inactivation modifies disease severity in female carriers of murine X-linked Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(3):764-9.
12. Kashtan CE. Women with Alport syndrome: risks and rewards of kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1369-70.
13. Liapis H, Gaut JP. The renal biopsy in the genomic era. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1207-19.
14. Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(2):224-32.
15. Heidet L, Cai Y, Guicharnaud L, Antignac C, Gubler MC. Glomerular expression of type IV collagen chains in normal and X-linked Alport syndrome kidneys. *Am J Pathol* 2000;156(6): 1901-10.
16. Becknell B, Zender GA, Houston R, Baker PB, McBride KL, Luo W, et al. Novel X-linked glomerulopathy is associated with a COL4A5 missense mutation in a non-collagenous interruption. *Kidney Int* 2011;79(1):120-7.
17. Demosthenous P, Voskarides K, Stylianou K, Hadjigavriel M, Arsali M, Patsias C, et al. X-linked Alport syndrome in hellenic families: phenotypic heterogeneity and mutations near interruptions of the collagen domain in COL4A5. *Clin Genet* 2012;81(3):240-8.
18. Pont-Kingdon G, Sumner K, Gedge F, Miller C, Denison J, Gregory M, et al. Molecular testing for adult type Alport syndrome. *BMC Nephrol* 2009;10:38.
19. Flinter F. A novel G472R mutation in a Turkish family with X-linked Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14(6):480-1.
20. Uzak AS, Tokgoz B, Dundar M, Tekin M. A novel COL4A3 mutation causes autosomal-recessive Alport syndrome in a large Turkish family. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17(3):260-4.
21. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):813-22.
22. Gregory MC. The clinical features of thin basement membrane nephropathy. *Semin Nephrol* 2005;25(3):140-5.
23. Kawasaki Y, Suzuki J, Nozawa R, Suzuki S, Suzuki H. Thin basement membrane disease with membranoproliferative glomerulonephritis in a 13 year old girl. *Pediatrics Int* 2002; 44(3):321-3.
24. Haas M. Thin glomerular basement membrane nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(5):699-706.
25. Pierides A, Voskarides K, Athanasiou Y, Ioannou K, Damianou L, Arsali M, et al. Clinicopathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2721-9.
26. Ozen S, Ertoy D, Heidet L, Cohen-Solal L, Ozen H, Besbas N, et al. Benign familial hematuria associated with a novel COL4A4 mutation. *Pediatr Nephrol* 2001;16(11):874-7.
27. Collar JE, Ladva S, Cairns TD, Cattell V. Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int* 2001;59(6): 2069-72.
28. Lemmink HH, Nillesen WN, Mochizuki T, Schröder CH, Brunner HG, van Oost BA, et al. Benign familial hematuria due to mutation of the type IV collagen alpha4 gene. *J Clin Invest* 1996;98(5):1114-8.
29. Badenas C, Praga M, Tazón B, Heidet L, Arrondel C, Armengol A, et al. Mutations in the COL4A4 and COL4A3 genes cause familial benign hematuria. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5):1248-54.



30. Buzza M, Wang YY, Dagher H, Babon JJ, Cotton RG, Powell H, et al. COL4A4 mutation in thin basement membrane disease previously described in Alport syndrome. *Kidney Int* 2001;60(2):480-3.
31. Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M. Novel COL4A4 splice defect and in-frame deletion in a large consanguine family as a genetic link between benign familial haematuria and autosomal Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1122-7.
32. Savage J, Sheth S, Leys A, Nicholson A, Mack HG, Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):703-9.
33. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):494-9.
34. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366(12):1119-31.
35. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Dami-anou L, Patsias C, Zavros M, et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1436-46.
36. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Smith JL, Sethi S, McRae JL, Murphy BF, et al. Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet* 2006;43(7):582-9.
37. Monteferrante G, Brioschi S, Caprioli J, Pignetti G, Bettinaglio P, Bresin E, et al. Genetic analysis of the complement factor H related 5 gene in haemolytic uraemic syndrome. *Mol Immunol* 2007;44(7):1704-8.
38. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010;376(9743):794-801.
39. Kashtan CE. Familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 2009;24(10):1951-8.
40. Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(2):224-32.