

Nefrotik Sendrom ve Hemolitik Üremik Sendrom Birlikteliği

COEXISTENCE OF NEPHROTIC SYNDROME AND HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Mustafa BAK*, Ferah GENEL**, Şeref TARGAN**, Füsun ATLIHAN*, Gülçin BAŞDEMİR***

* Doç.Dr.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği,

** Uzm.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği,

*** Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, İZMİR

Ö Z E T

Hemolitik üremik sendrom, çocuklarda görülen aku* böbrek yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir ve mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve nefropati triadı ile karakterizedir. Hemolitik üremik sendrom nadiren glomerüler patolojileri izleyerek de ortaya çıkabilmektedir. Nefrotik sendrom bulguları ile başvuran 27 aylık erkek olguda başlangıçta trombositopeni saptanmış, klinik izlem esnasında trombosit sayısı normale yükselirken mikroanjiopatik hemolitik anemi ve azotemi ortaya çıkmıştır. Yapılan böbrek bopsisi hemolitik üremik sendromu desteklemiştir. Hemolitik üremik sendrom saptanan olgunun başlangıçta nefrotik sendrom tablosu ile başvurusu ilginç bulunarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik sendrom, Trombositopeni, Mikroanjiopatik hemolitik anemi, Azotemi

T Klin Pediatri 1997, 6:37-39

Hemolitik üremik sendrom mikroanjiopatik hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği ve trombositopeni triadı ile karakterize akut bir klinik tablodur. Erişkinlerde görülebilmekle birlikte sıklıkla çocuklarda ve özellikle dört yaş altında, dizanterik gastroenterit tablosundan sonra saptanmaktadır.

immün kompleksler, C3 aktivasyonu, immünolojik aktivasyon, ilaçlar, radyasyon, prostatiklin eksikliği, antitrombin İli eksikliği, tromboplastin salınımı, fibrinolitik aktivite azalması, endotelial hücrelerde enfeksiyon gibi faktörler sonucu oluşan trombosit ve koagülasyon aktivasyonu, endotelial zedelenme ve primer eritrosit hasarı hemolitik üremik sendromdaki patogenetik mekanizmalar olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca E coli ve shigellanın oluşturduğu verotoksinin (Shiga-like toksin) endotelial hasar oluşturarak hemolitik üremik sendrom oluşumunda rol oynadığı belirtilmektedir. Bu tip hemolitik üremik

Geliş Tarihi: 03.06.1996

Yazışma Adresi: Dr.Ferah GENEL
Cemal Gürsel Cad. No: 182 D:2
35600 Karşıyaka, İZMİR

T Klin J Pediatr 1997, 6

SUMMARY

Hemolytic uremic syndrome is one of the chief causes of acute renal failure in young children and characterized by the triad of microangiopathic hemolytic anemia, nephropathy and thrombocytopenia. Rare cases following other forms of glomerular diseases have been reported. A 27 month old boy was hospitalized with the typical clinical and laboratory findings of nephrotic syndrome. Thrombocytopenia was present at admission. During the following days platelet count returned to normal levels but microangiopathic hemolytic anemia and progressive azotemia developed. Renal biopsy supported the diagnosis of hemolytic uremic syndrome. The hemolytic uremic syndrome case was presented because of its interesting presentation of nephrotic syndrome.

Key Words: Nephrotic syndrome, Thrombocytopenia, Microangiopathic hemolytic anemia, Azotemia

T Klin J Pediatr 1997, 6:37-39

sendroma tipik D (+) hemolitik üremik sendrom denilmektedir. Rekürren, familia!, malignité ve kemoterapi ile birlikte görülen hemolitik üremik sendrom ise atipik D (-) hemolitik üremik sendrom olarak anılmaktadır. Patolojisinde ise noninflamatuvar damar duvarı nekrozu, endotelial şişme ve fibrin depolanması görülmektedir (1,2).

Klinik ve laboratuvar olarak nefrotik sendrom bulguları gösteren ve başvuru anında trombositopeni bulunan olguda izlem esnasında mikroanjiopatik hemolitik anemi ve üremi gelişerek hemolitik üremik sendrom tablosu yerleşmiştir. Olguda nefrotik sendrom ve takiben hemolitik üremik sendrom bulgularının birlikte görülmesi ilginç bulunarak sunulmuştur.

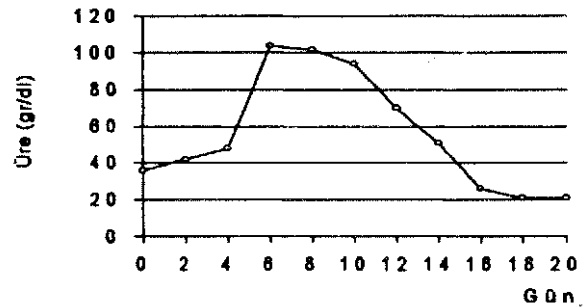
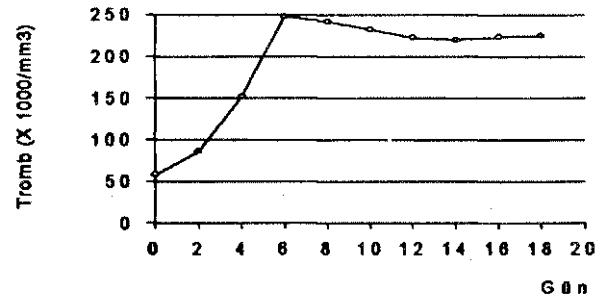
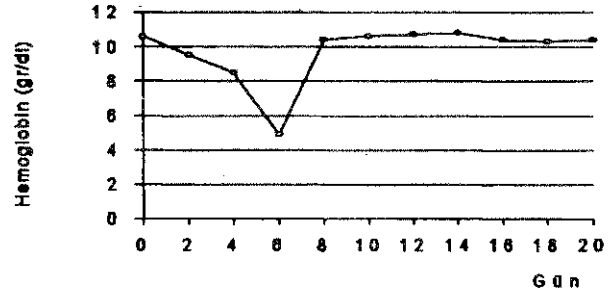
OLGU SUNUMU

27 aylık erkek hasta bir haftadır göz kapaklarında ve ayaklarında şişlik yakınması ile başvurdu. Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü alınamadı.

Fizik incelemede ağırlık 14.500 gr (%75), boy 87 cm (%50) TA 170/85 mmHg olarak izlendi. Göz kapaklarında ve ekstremitelerde yaygın gode bırakan ödem, batında minimal assit, akciğerlerde dinlemekle bazallerde ince

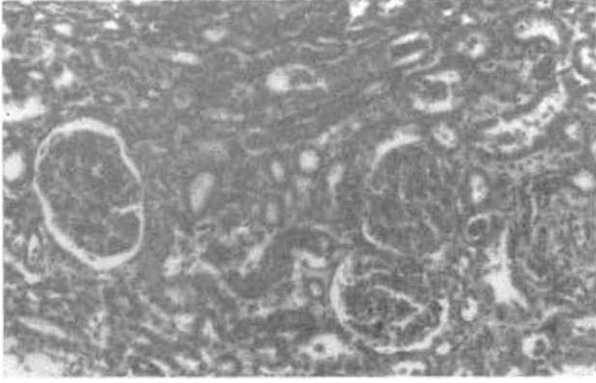
railer saptandı. Diğer sistem bulguları olağan olarak elde edildi, idrar bakışında protein +++ mikroskopik incelemede her sahada 4-5 eritrosit, 3-4 lökosit saptandı. Yirmidört saatlik idrar volümü 250cc, protein 47 mg/m²/sa, protein/kreatinin 8.86 bulundu. Hematolojik incelemede Hb 10.6 gr/dl, BKH 13000/mm³, trombosit 58000/mm³, retikülosit %1.5, biyokimyasal incelemede üre 36 mg/dl, kreatinin 0.8 mg/dl, total protein 4,1 gr/dl (Alb 1.9 gr/dl), protein elektroforezinde albumin %38, alfa 1 globulin %7.3, alfa 2 globulin %23.4, beta globulin %20.1, gama globulin %10.9, total kolesterol 294 mg/dl, trigliserid 114 mg/dl, SGOT 65 U/L, SGPT 28 U/L, Ca⁺⁺ 3.5 mEq/L, fosfor 2.6 mg/dl, alkalen fosfataz 852 U/L saptandı. Sedimentasyon 100 mm/saat, ASO<200 T.U, CRP 1.99 mg/dl, C3 121 mg/dl, IgG %250 mg, IgM ve IgA normal, HbsAg negatif, ANA ve Anti DNA negatif, tele ve EKG normal bulundu. Batın ultrasonografisinde her iki böbreğin büyüklüğü normalin üst sınırında, korteks ekosu hafif artmış (Grade II) olarak saptandı.

Ödem, hipalbuminemi, proteinüri ve hiperkolesterolemi saptanan olguya nefrotik sendrom tanısı konarak prednizolon 2 mg/kg/gün başlandı. Oligüri ve hipertansiyon nedeniyle sırasıyla furosemid, nifedipin, kaptopril kullanıldı. Trombositopeni ve hipertansiyonun bulunması nedeniyle sekonder nefrotik sendrom nedenlerinden kollagen doku hastalıkları düşünüldü. Böbrek biopsisi planlandı. Yatışından itibaren olguda hemoglobin değerinde düşme ve üre düzeyinde yükselme gelişerek altıncı günde Hb:4.9 gr/dl ve üre:104 mg/dl değerine ulaştı (Şekil 1). Aynı günde retikülosit %17 (düzeltilmiş), indirekt bilirubin 1.7 mg/dl ve proteinüri 60 mg/m²/saat olarak bulundu. Direkt coombs negatif, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve ozmotik frajilite testi normal sınırlarda idi. Başlangıçtaki trombositopeni ve oligüriye hemoliz bulgularının eklenmesi, kan üre düzeyinin yükselmesi ve periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmesi nedeniyle nefrotik sendrom tanısı alan hastada hemolitik üremik sendrom varlığı düşünülerek böbrek biyopsisi yapıldı. Böbrek biyopsisinde immunohistoşimik incelemede görülen 11 glomerülde tek tük düzensiz membranöz çok ince granüler IgM izlendi. Histolojik ve histoşimik incelemede görülen 22 glomerülün yarısında kapiller yumağın ileri derecede dilate ve konjesyone olduğu görüldü. Diğer glomerüllerde kapiller yumak oblitere izlenimi uyandırmaktaydı. Tubulointerstisyel alanlarda belirgin patoloji seçilmedi. Bu bulgular mikroangiopatik trombositopenik nefropatiyi kuvvetle düşündürdü (Resim 1). Olguda yatış anında mevcut olan trombositopeni giderek düzelme göstererek altıncı günde 248000/mm³ değerine ulaştı (Şekil 1). Gelişen retikülositoz ve üre yüksekliği ikinci haftanın sonuna kadar azalarak devam etti. Prednizolon almakta olan olguya altıncı gün hemoglobin değerinin 4.9 gr/dl saptanması nedeniyle kan transfüze edildi ve biopsi bulguları ile onuncu günde dipiridamol başlandı. İzlemede diürezisi arttı, böbrek fonksiyon testlerinde düzelme gözlemlendi, tansiyon değerlerinin normale dönmesi nedeniyle antihipertansifler kontrollü olarak kesildi. Başvurudan üç hafta sonra proteinürisi tamamen kayboldu. Olgu taburcu edilerek poliklinik izlemine alındı. Dipiridamol bir ay süreyle kul-



Şekil 1. Olgunun Hemoglobin, trombosit (Tromb) ve üre değerlerinin günlük düzeyleri

lanıldı. Prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda bir ay süreyle ve 2 mg/kg/günaşırı dozunda iki ay kullanılıp ardından azaltılarak kesildi. İlaçın kesilmesinden birbuçuk ay sonra olguda ödem, nefrotik düzeyde proteinüri, hipoproteinemi ve hiperlipidemi gelişimi ile nefrotik sendrom atağı saptandı. Kan basıncı normal sınırlarda idi. Böbrek fonksiyon testleri ve kan tablosunda patoloji saptanmadı. Olguya prednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlandı.



Resim 1. Böbrek biopsisinin ışık mikroskopisinde dilate ve konjesyone glomerüler kapiller yumaklar (X20).

Sağaltıma yanıt veren olguda iki haftada proteinüri kayboldu ve poliklinik izlemine alındı.

TARTIŞMA

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize olan hemolitik üremik sendrom ilk olarak Gasser ve arkadaşları tarafından 1955 yılında tanımlanmıştır. Hemolitik üremik sendromda klinik bulgular mikrovasküler tromboz ve oklüzyon sonucu organlarda oluşan hasar ve yetmezliğe bağlıdır (1,2).

Klinik ve laboratuvar olarak nefrotik sendrom bulguları gösteren olguda başvuru anında trombositopeni ve hipertansiyon olması nedeniyle sekonder nefrotik sendrom nedenleri ve özellikle kollagen doku hastalıkları düşünülmüştür. Ancak buna yönelik olumlu laboratuvar verileri bulunamamıştır, izlem esnasında steroid tedavisinin 5.günü olguda mikroanjiopatik hemolitik anemi ve azotemi ortaya çıkmış ve hemolitik üremik sendrom düşünülerek olguya böbrek biopsisi yapılarak tanı desteklenmiştir. Başvuru anında trombositopeni mevcut iken hemoliz ve azotemi gelişimi esnasında trombosit sayısının normale yükseldiği görülmüştür. Hemolitik üremik sendromda trombosit sayısı başlangıçta çoğunlukla azalmıştır. Ancak trombositopeni süresi kısa olabilir ve gözden kaçabilir. Trombositopeni periodunu takiben rebound trombositoz görülebilir (2).

Nefrotik sendrom klinik ve laboratuvar bulgularıyla başvuran olguda ilk tanı anında iki olasılık düşünülmüştür. Bunlardan birinci olasılık nefrotik sendrom kliniği gösteren hemolitik üremik sendrom olgusu olmasıdır. Hemolitik üremik sendromda glomerüler hasarlanmaya bağlı olarak mikroskopik bazen makroskopik hematüri, değişen derecelerde proteinüri, hipoaalbuminemi, hiperlipidemi ve hipertansiyon görülebilir. Olgumuzdaki nefrotik sendrom bulgularına başvuru anında trombositopeni ve hipertansiyonun eşlik etmesi, yapılan böbrek biopsinin hemolitik üremik sendromu desteklemesi sebebiyle tüm bulguların primer

glomerülopati olmaksızın hemolitik üremik sendromun birer komponenti olduğunu akla getirmiştir.

Ağırlıklı olarak düşündüğümüz ikinci olasılık ise olguda mikroanjiopatik hemolitik anemi ve azoteminin primer glomerülopatiyi takiben ortaya çıkması olmuştur. Hemolitik üremik sendromun diğer glomerüler patolojileri izleyerek ortaya çıkabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir, Siegler ve arkadaşları (3) hematüri ve nefrotik sendrom tablosu ile başvuran 17 aylık bir olguda oligüri, progresif azotemi, trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi geliştiğini bildirmişlerdir. Yapılan böbrek biopsisinde glomerüler kapillerlerde fibrin birikimi ve krescentik membranoproliferatif glomerülofrit saptanmıştır. Aynı yazarlar rölaps gösteren minimal lezyon hastalığı tanısı ile 16 yıldır izlenen 22 yaşındaki bir olguda nefrotik sendrom rölapsı ile birlikte hemolitik üremik sendrom tablosunun gözlendiğini bildirmişlerdir. Krensky AM ve arkadaşları (4) nefrotik sendrom tablosu gösteren ve böbrek biopsisinde fokal segmental glomerüloskleroz ile mezangial proliferasyon saptanan 3 olguda ani başlangıçlı böbrek yetmezliği, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni gelişimini bildirmişlerdir. Loirat ve arkadaşları (5) Henoch Schoenlein purpurasına bağlı proliferatif glomerülopati tanısıyla izlenen bir olguda hemolitik üremik sendrom gelişimini yayınlamışlardır. Konjenital nefrotik sendrom, idiopatik membranöz glomerülofrit, mezanjiokapiller glomerülofrit ve steroide bağımlı nefrotik sendrom hemolitik üremik sendromun izlenebildiği diğer glomerüler patolojilerdir (2).

Olgumuz hemolitik üremik sendrom bulgularının eşlik ettiği ilk nefrotik sendrom tablosunu takiben izlemde kortikosteroid sağaltımının kesilmesinden birbuçuk ay sonra yeniden yalnız nefrotik sendrom bulguları ile karşımıza gelmiştir. Bu izlem bulgusu ilk tanı anındaki hemolitik üremik sendromun primer glomerülopatiyi takiben ortaya çıktığı görüşünü destekler nitelikte olmuştur.

Sonuç olarak nefrotik veya nefritik sendrom kliniği oluşturan glomerülopati nedeniyle başvuran veya bu klinik tablo ile izlenen olgularda trombositopeni ve hemolitik anemi görülmesi hemolitik üremik sendrom tanısını akla getirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Frishberg Y, Obrick TG, Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, eds. Pediatric Nephrology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994:871-89.
2. Kaplan BS, Levin M, de Chadarevian JP. The hemolytic uremic syndrome. In: Edelmann CM, ed. Pediatric Kidney Disease. Boston: Little Brown and Co, 1992; 2:1383-405.
3. Siegler RL, Brewer ED, Pysher TJ. Hemolytic uremic syndrome associated with glomerular disease. Am J Kidney Dis 1989; 13:144-7.
4. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE, Rosen S. Hemolytic uremic syndrome and crescentic glomerulonephritis complicating childhood nephrosis. Clin Nephrol 1983; 19:99-106.
5. Loirat C, Sonsino E, Moreno AV, et al. Hemolytic uremic syndrome: An analysis of the natural history and prognostic features. Acta Paediatr Scand 1984; 73:505.