



NEFROTİK SENDROM

Dr Sema Akman
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi

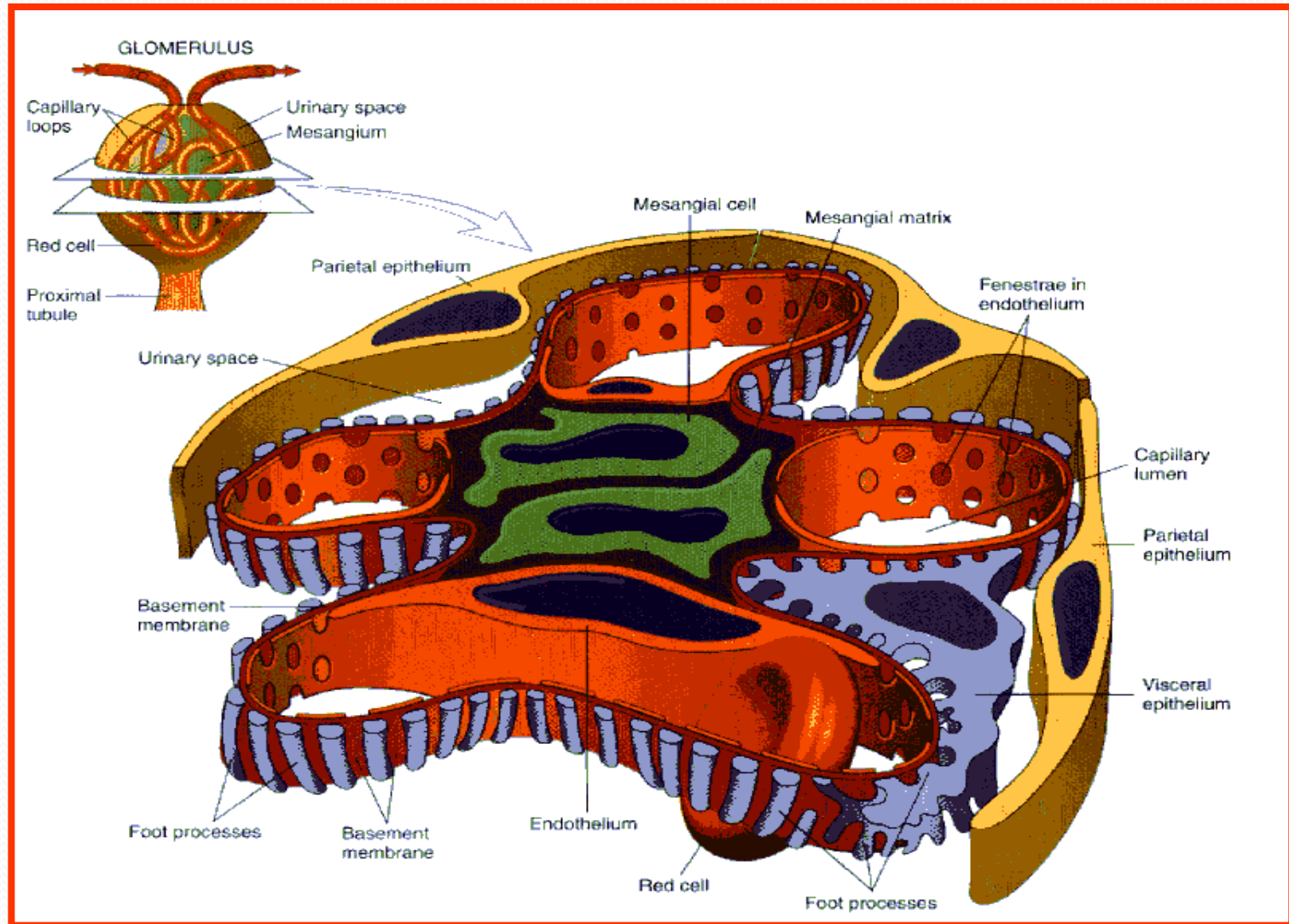
NEFROTİK SENDROM

- Ödem
- Hipoalbuminemi
- Proteinüri

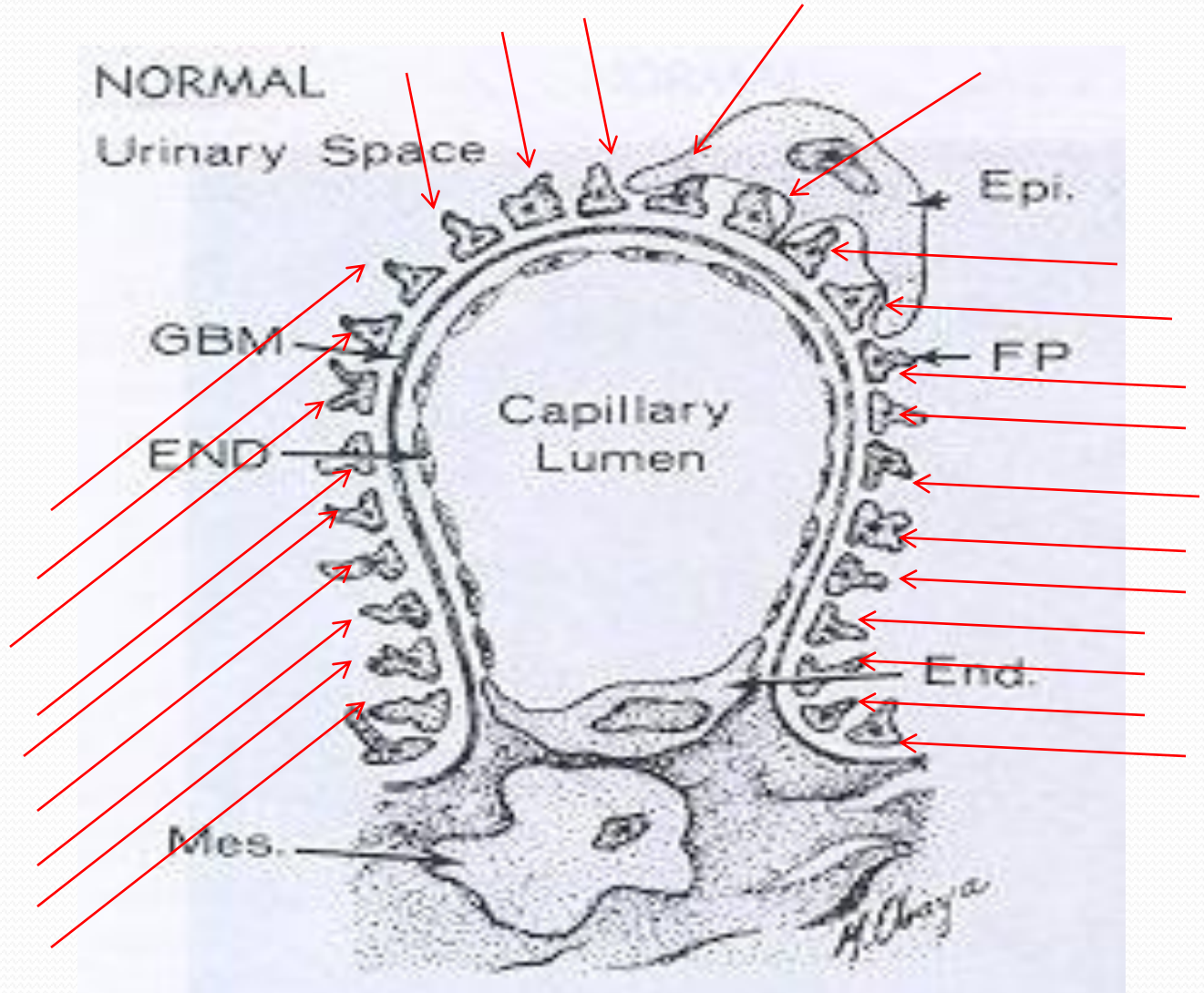
BU ÜÇ BULGU İLE GİDEN KRONİK GLOMERULER
HASTALIKTIR

İNSİDANS

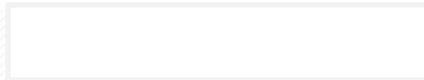
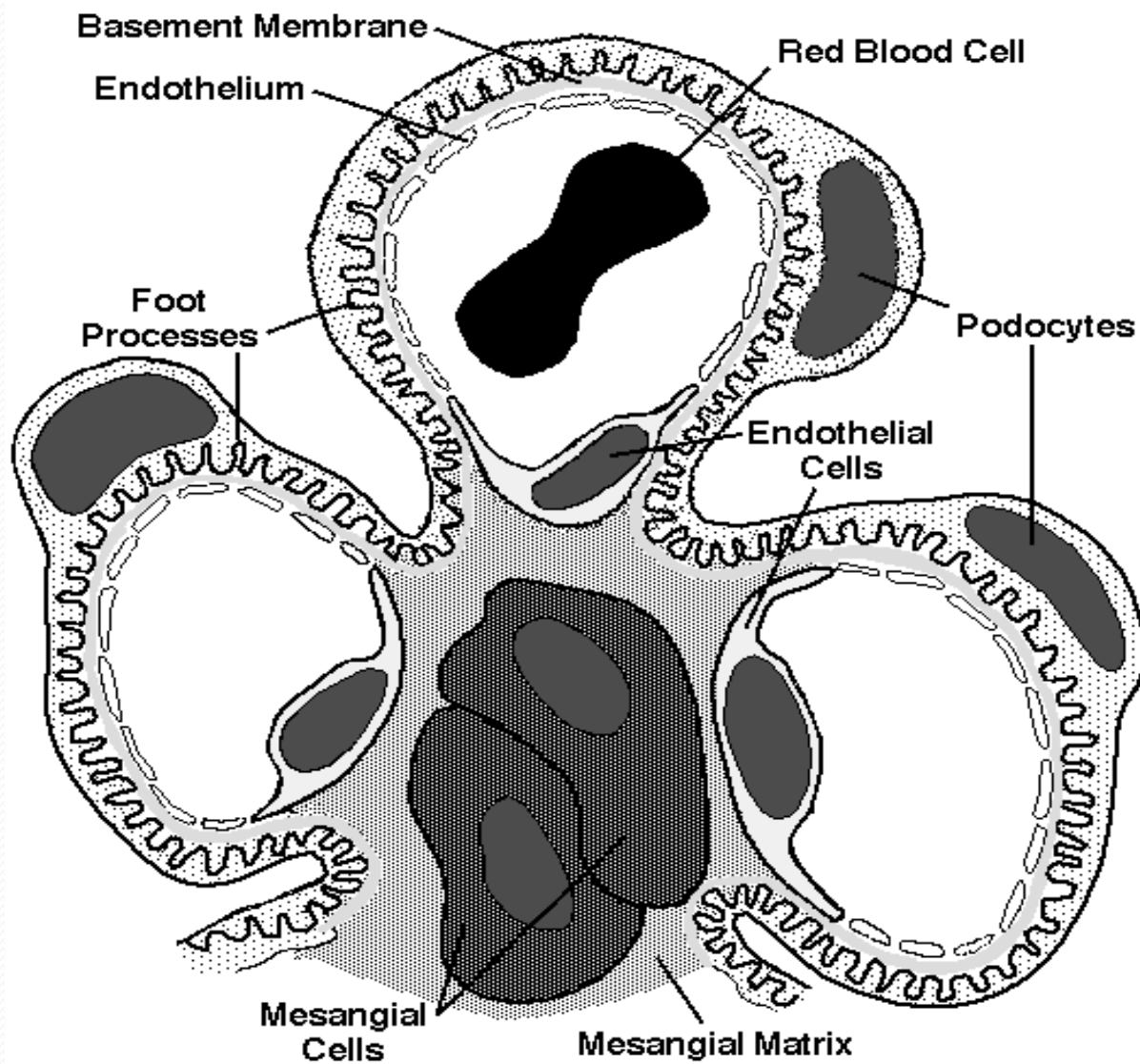
- ✓ **2/100.000 çocuk/yıl olarak bildirilmektedir.**
- ✓ **Çocuklarda erişkinlerden 15 kat daha sık görülür.**

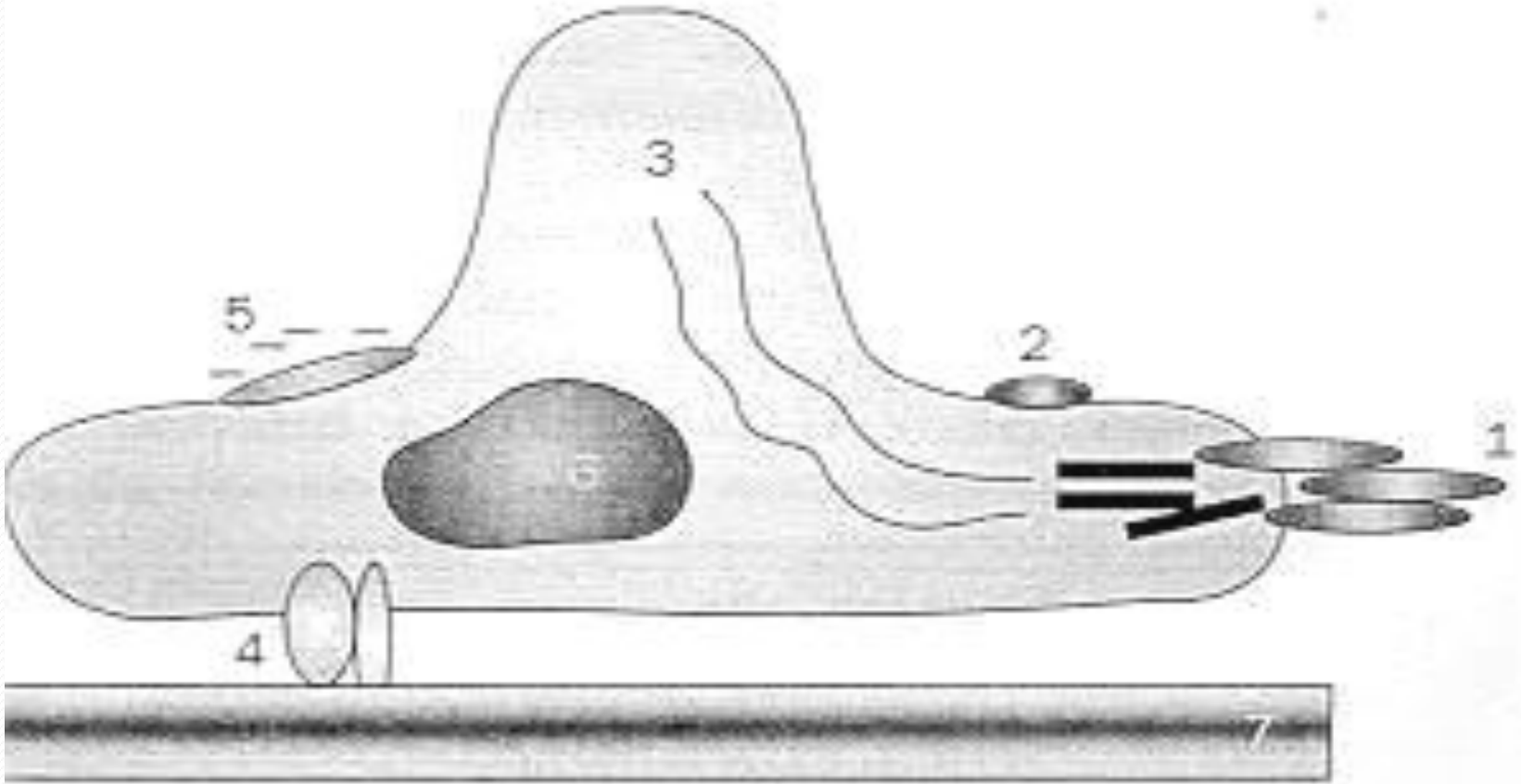


Normal glomerular kapiller



Epiteliyal
Ayaksı
çıkıntılar





1-Nefrin 2-Podosin 3-a-aktinin 4-b-4 integrin 5- Anyonik yüzey proteini
6-Nükleer proteinler (WT-1) 7-Bazal membran proteinleri (Kollagen IV)

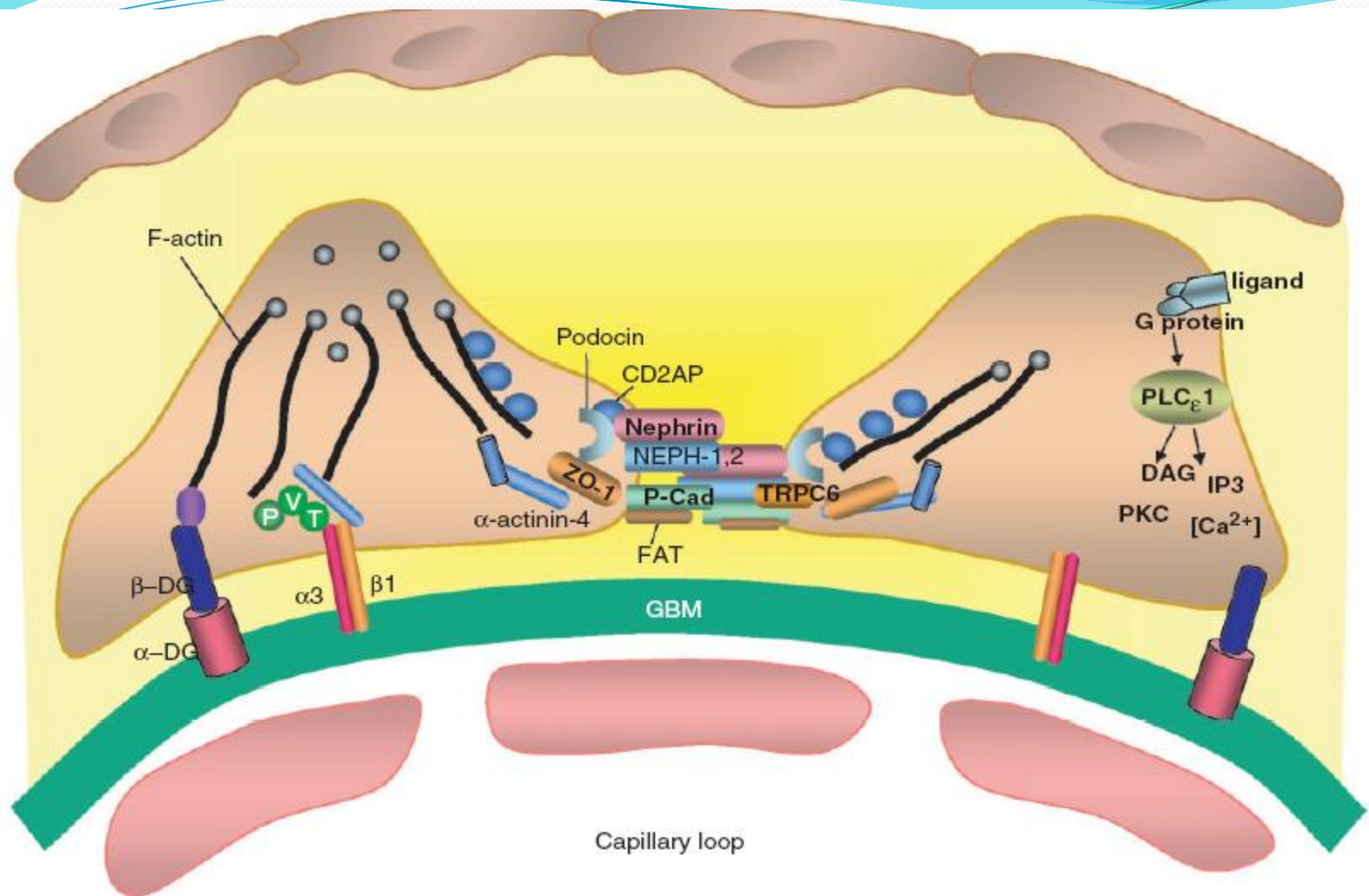


Fig. 1. Podocyte slit diaphragm: The major molecules comprising the podocyte slit diaphragm are demonstrated. Signalling by PLC ϵ 1 is also illustrated, but note this is limited to podocyte cell body and major processes and not foot processes.

Selektivite

- Slit porların büyüklüğü (Boyut selektif bariyer)
- Elektriksel yük (Elektriksel yük selektif bariyer);

Glomerül porlarının bazal membran kısımları kuvvetli negatif yüke sahiptir.

- Genellikle minimal değişiklik hastalığında selektif,
- Proliferatif glomerülo nefritlerde ise non-selektif proteinüri vardır.

NORMAL

Filtrasyon aralığı

Epitelyal ayaklı çıkıntılar

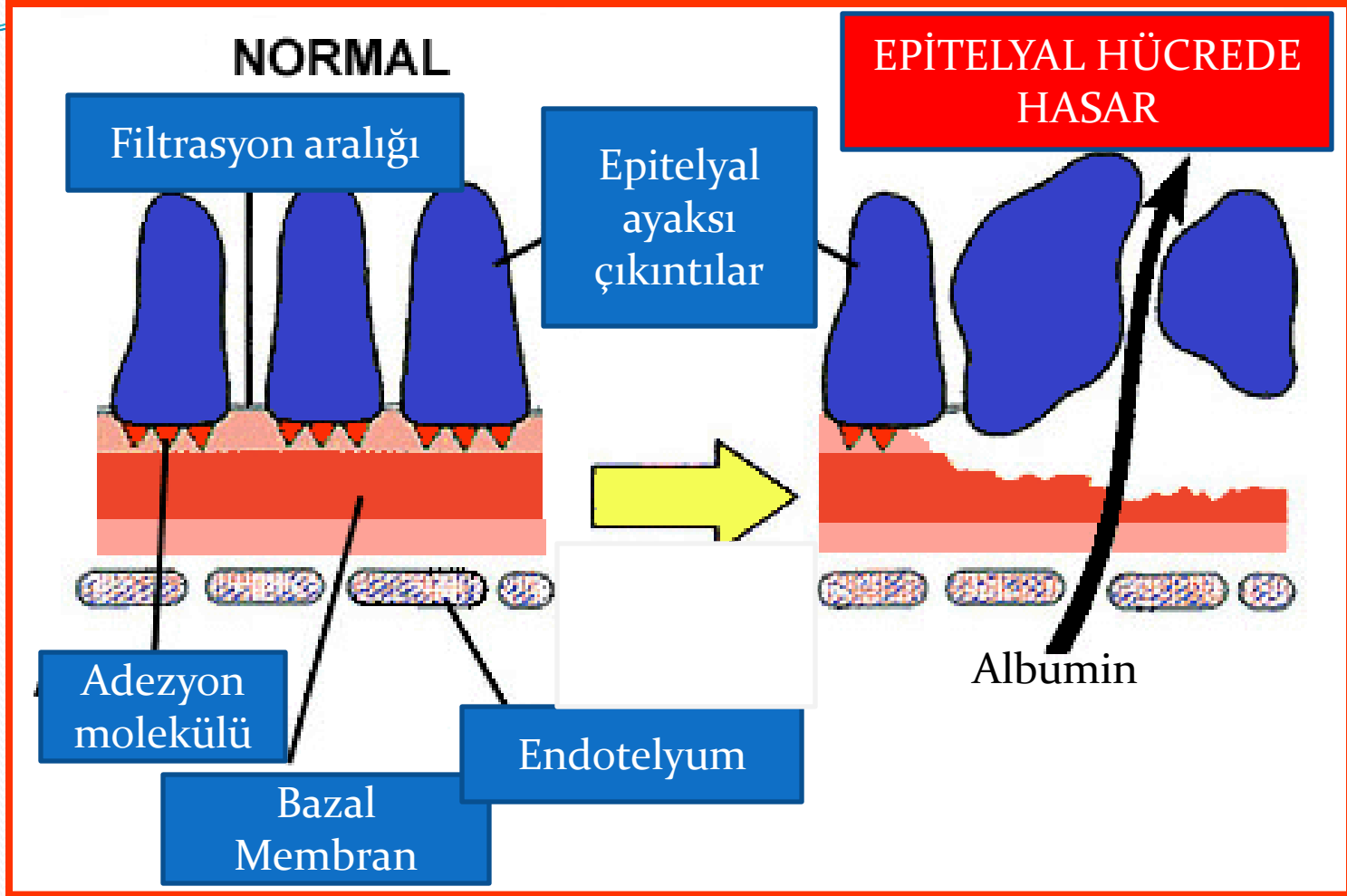
Adezyon molekülü

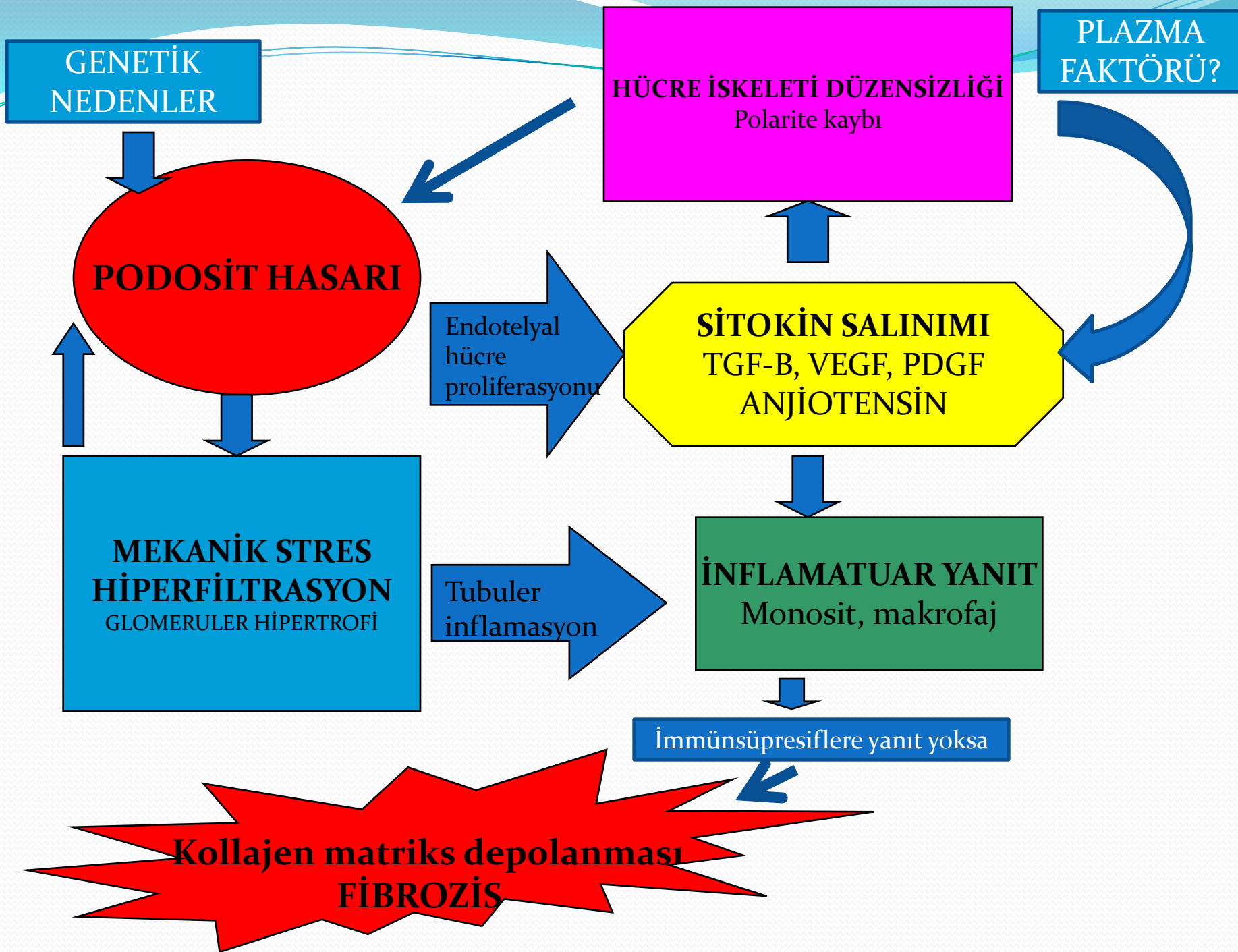
Bazal Membran

Endotelyum

EPİTELYAL HÜCREDE HASAR

Albumin

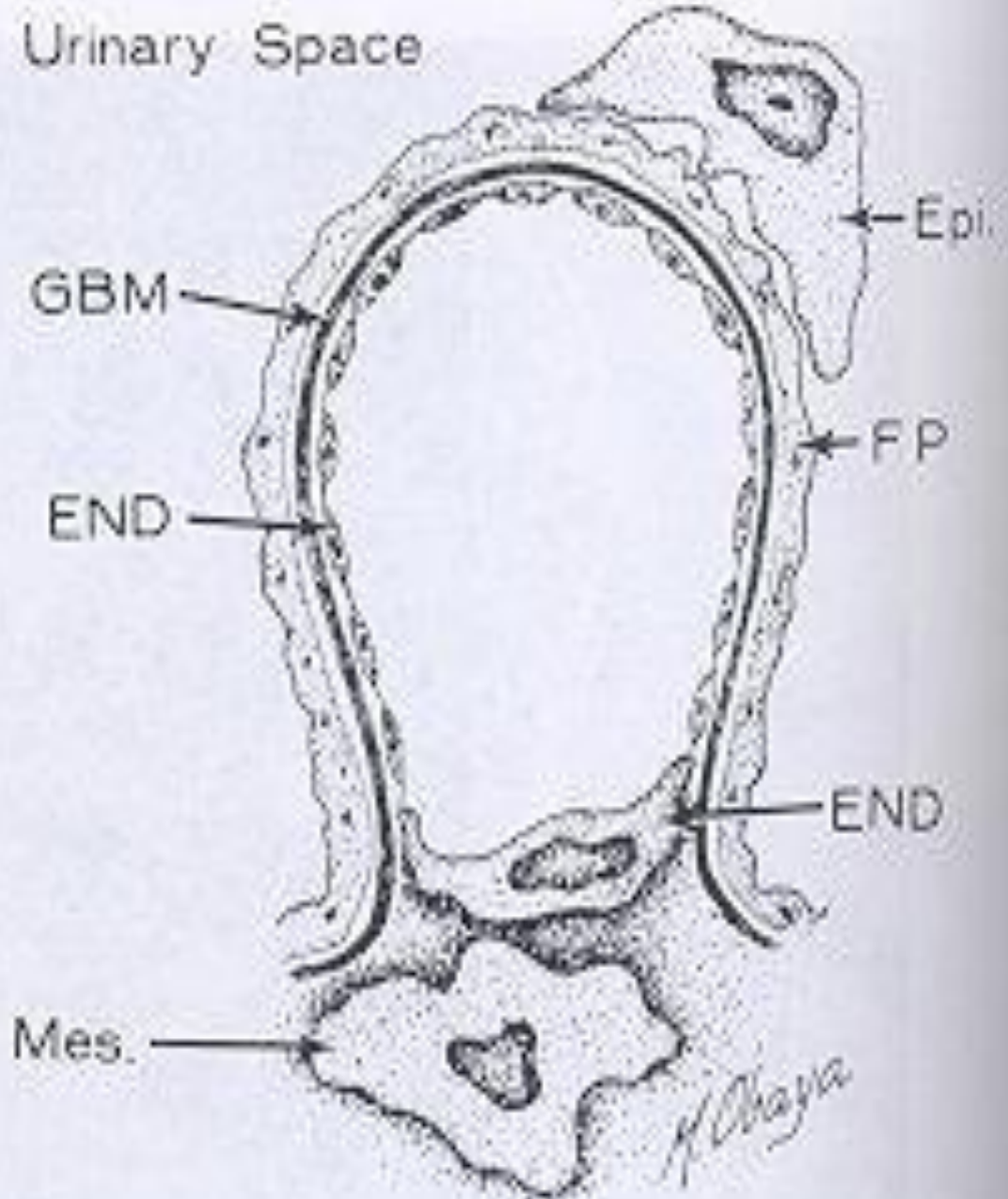




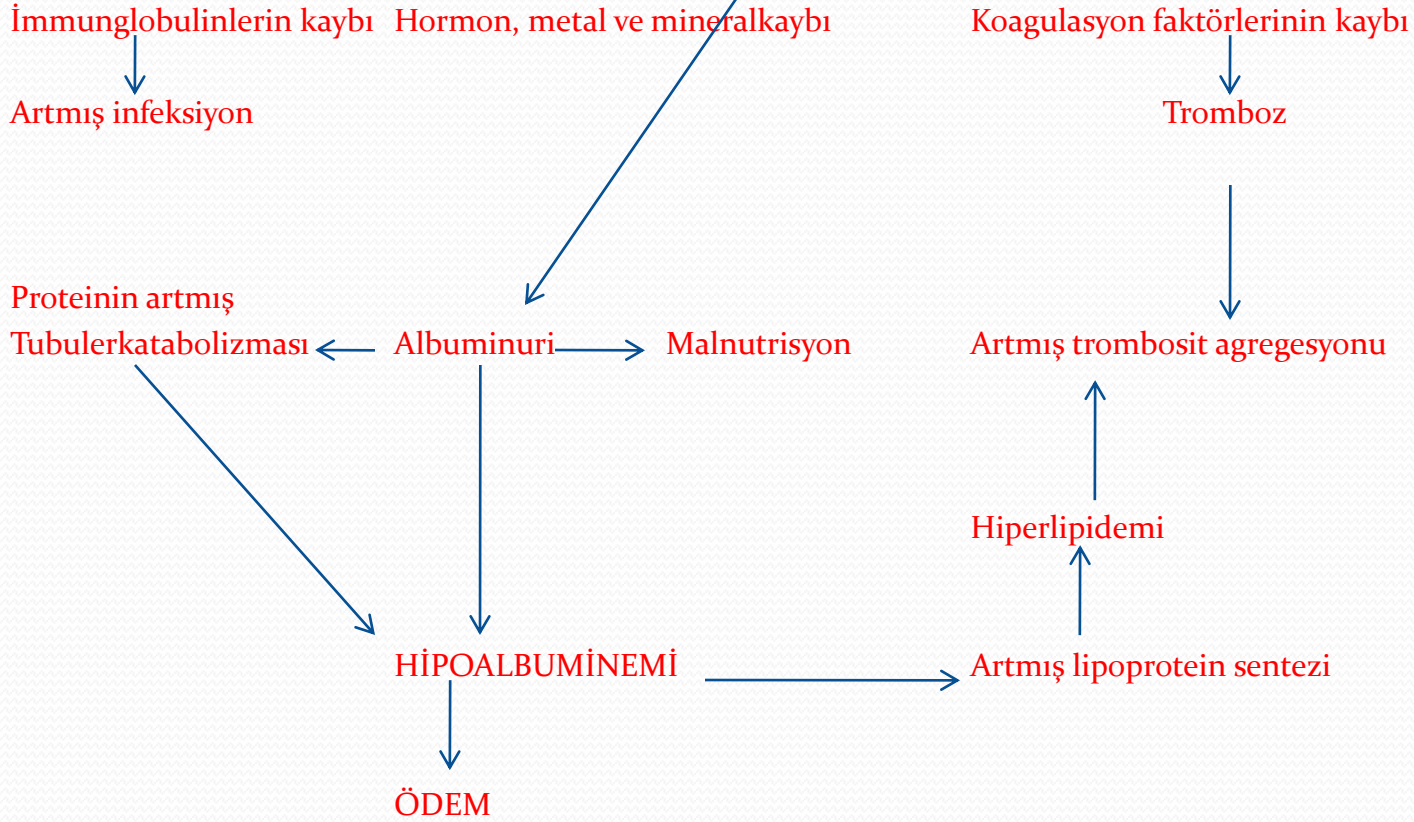
Nefrotik sendromda Elektron mikroskobu

Epitelyal ayaksı çıkıntılarda füzyon ve düzleşme

MINIMAL
Urinary Space



Artmış glomeruler geçirgenlik



ÖDEM PATOGENEZİ

- ‘UNDERFILL’ teorisi

proteinüri-hipoalbuminemi-intravasküler onkotik basınç azalması
suyun interstisyel bölüme geçmesi-sekonder sodyum retansiyonu

- ‘OVERFILL’ teorisi

Primer bozukluk sodyum ekskresyonunun yetersiz olmasıdır
Öncelikle distal tübülden aşırı sodyum emilimi suçlanmakta
Nedeni:Atrial natriüretik peptide böbreğin direnci olabilir

HASTADA HER İKİ TEORİYE AİT BULGULAR BİRARADA
HER HASTADA DEĞİŞİK ZAMANLARA GÖRE
BİR TEORİ DAHA BASKIN OLABİLİR!



Nefrotik Sendrom



Asit

Nefrotik Sendrom

Labial Ödem



Nefrotik Sendrom

Skrotal
Ödem



Nefrotik sendromda
Gode bırakan ödem





NEFROTİK PROTEİNÜRİ

- 24 saatlik idrar
 - >40 mg/m²/saat
 - > 50 mg/kg/gün
 - > 1 gr/m²/gün
- Spot idrar
 - Albumin/kreatinin 200/400 mg/mmol
 - Protein/kreatinin 2 mg/mg

Hipoalbuminemi (< 3,0 gr/dl)

- **İdrarla proteinlerin kaybı**
- **Katabolizmanın artması**
- **Protein sentezinin azalması**
- **Ekstra-renal protein kaybı (gastrointestinal)**

NEFROTİK SENDROM

- Ödem
- Proteinüri
- Hipoalbuminemi

- Hiperlipidemi
 - Hiperkolesterolemi
 - Hipertrigliseridemi

-NEFROTİK SENDROM- KLİNİK SINIFLANDIRMA

- - ✓ **Primer nefrotik sendrom (%90)**

- Steroid tedavisine yanıtı (%85)
- Steroid tedavisine yanıtı

- ✓ **Sekonder nefrotik sendrom (%10)**

PRİMER NEFROTİK SENDROM

İdyopatik Nefrotik Sendrom:

- Minimal lezyon hastalığı:
 - FSGS
 - Mezengial proliferatif glomerulonefrit
-
- ✓ Membranöz GN
 - ✓ MPGN
 - ✓ Mesangioproliferatif GN (IgA nefropatisi, IgM nefropatisi)
 - ✓ Konjenital nefrotik sendrom

-SEKONDER NEFROTİK SENDROM- ETYOLOJİ

- **Sistemik Hastalıklar**
Sistemik lupus eritamosus,
Henoch-Schönlein purpurası,
IgA nefropatisi,
Diabetes mellitus,
★ Amiloidoz...
- **Enfeksiyonlar**
Bakteriyel:
Poststreptokoksik glomerülonefrit,
Sifiliz.....
Viral:
B hepatiti, C hepatiti, CMV, HIV....
Protozoal: Sıtma..
- **İlaçlar**
Penisilamin, altın, lityum...
- **Kanser**
Lenfoma, solid tümörler

Nefrotik Sendrom

- ÖDEMİN NEDENİ
HİPOALBUMİNEMİ

Tanımlayıcı bulgular:

- Masif Proteinüri
- Ödem
- Hipoalbüminemi
- Hiperlipidemi

- Oligüri
- Lipidüri
- Hiperkoagülabilité

Nefritik Sendrom

- ÖDEMİN NEDENİ SU VE TUZ
TUTULMASI

Tanımlayıcı bulgular

- Hematüri -% 100 var
- Ödem –daha sert bir ödem
- Hipertansiyon-% 90 var

- Oligüri
- Proteinüri-% 90 hafif-orta düzeyde

NEFROTİK SENDROM KLİNİK BULGULAR

- **Ödem**
- **Asit**
- **Plevral efüzyon, solunum sıkıntısı**
- **İdrar miktarın da azalma**
- **Hipertansiyon**
- **Hematüri**

-NEFROTİK SENDROM- HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

- ✓ Minimal lezyon
 - ✓ Fokal segmental glomerüloskleroz
 - ✓ Mezangioproliferatif glomerülonefrit
 - ✓ Membranoproliferatif glomerülonefrit
 - ✓ Membranöz nefropati

İDYOPATİK NEFROTİK SENDROM

Steroid yanıtına göre patolojik tanı

- Steroid duyarlı- %95.5 MLH, %3 FSGS, %1.5 DMP
- Steroid dirençli- % 45.5 MLH, %47.5 FSGS, %7 DMP

MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI

- FİZYOPATOLOJİ -

- Bazal membranda negatif yük kaybı ve elektriksel bariyerin ortadan kalkması

Proteinüri

Hipoalbuminemi

Onkotik basınç ↓

Hipovolemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron ↑
ADH ↑

.....▶

ÖDEM

▲
.....

Su ve tuz
tutulması

.....▶

MINİMAL LEZYON HASTALIĞI

- EPİDEMİYOLOJİ -

- Çocukluk çağındaki tüm nefrotik sendromların yaklaşık % 80'i
- En sık 1-7 yaş arasında
- Erkek/ kız: 2 / 1

MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI

- PATOLOJİ -

✓ Işık mikroskobu:

Normal

✓ İmmunfloresan mikroskopisi:

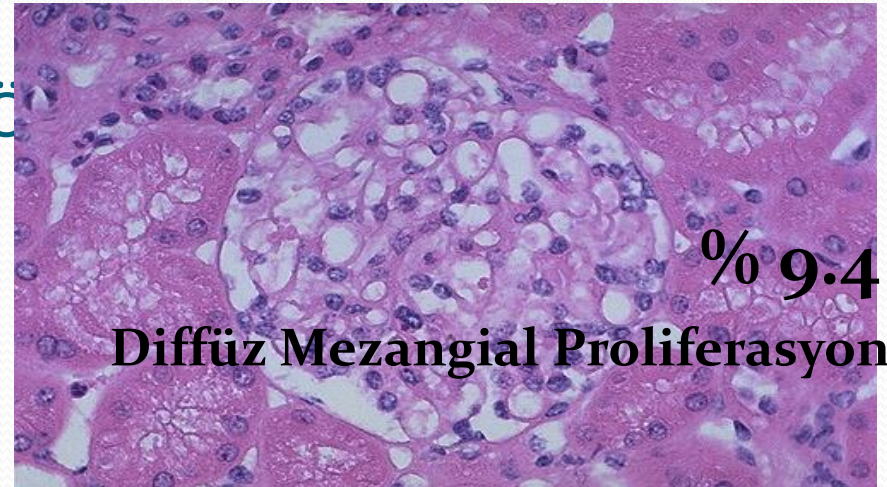
Belirgin immun depolanma yok

✓ Elektron mikroskobu:

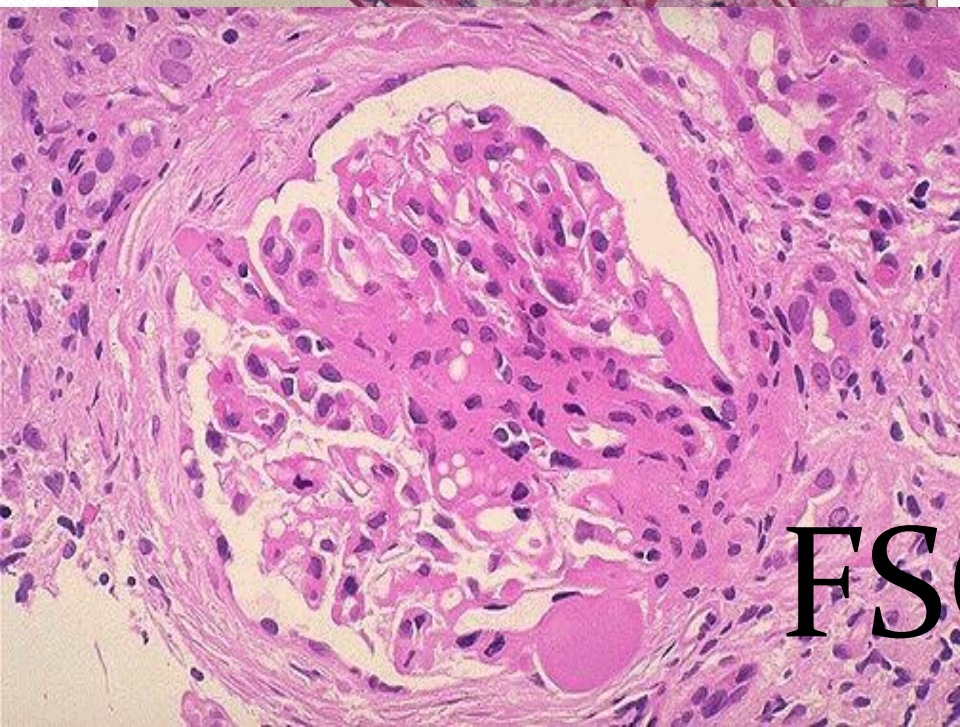
Epitel hücrelerinin ayaksı çıkıntılarının kaybı



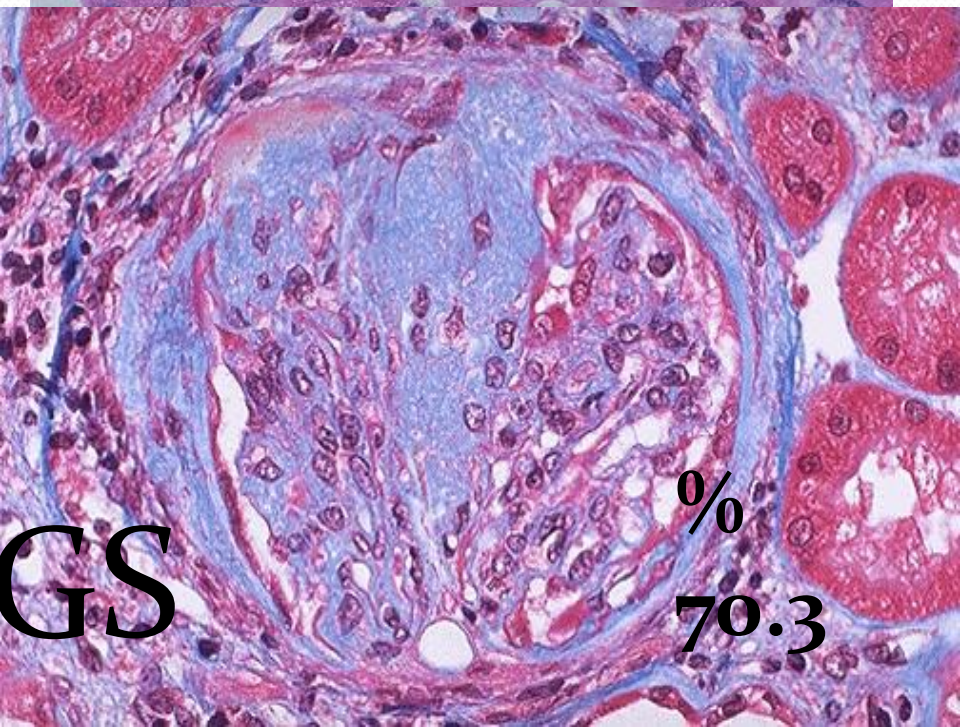
% 6.9
Minimal Lezyon Hast.



% 9.4
Diffüz Mezangial Proliferasyon



FSGS

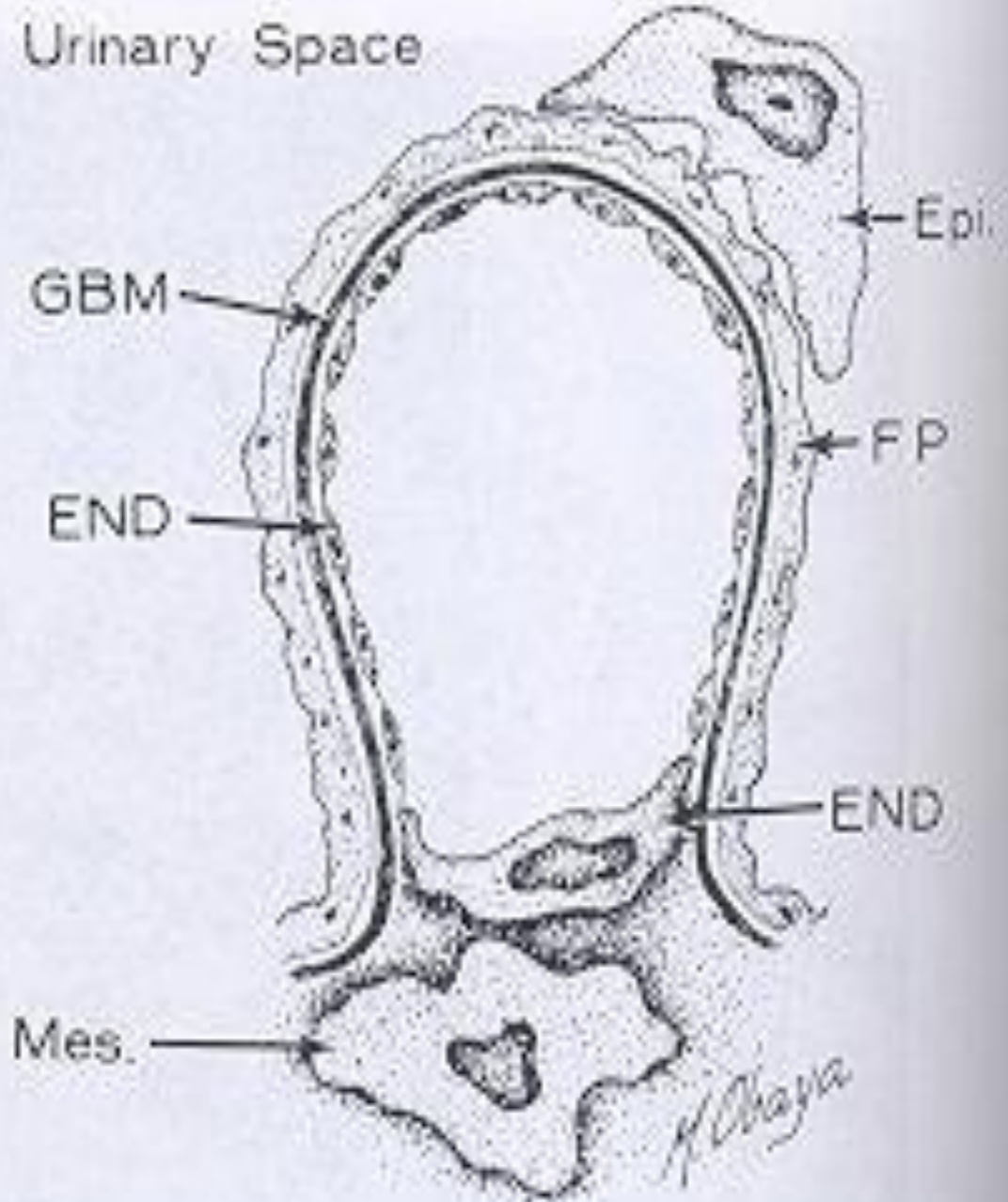


%
70.3

Nefrotik sendrom

Epitelyal ayaksı çıkıntılarda füzyon ve düzleşme

MINIMAL
Urinary Space



MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI

- ETYOPATOGENEZ -

- **İyi bilinmiyor !**

- Muhtemelen T-hücre hastalığı
(1974, Shalhoub)
- Genetik özellikler ?
- Allerji ile ilişkisi?

MİNİMAL LEZYON HASTALIĞI ETYOPATOGENEZ

- Aşılama, arı sokmasından sonra görülebilir
- Polenlerle ilişkili
- Mevsimsel özelliği var
- Steroide yanıt olasılığı yüksek

İMMÜNİTENİN ROLÜ
?

MINİMAL LEZYON HASTALIĞI

- LABORATUAR BULGULARI -

İdrar :

Oligüri

Proteinüri (Nefrotik düzeyde)

- Selektif proteinüri

Sediment Hyalen silendir

Serbest yağ

Çift kırıcı yağ cisimcikleri

- Hematüri (%25 olguda geçici mikroskobik)

MINİMAL LEZYON HASTALIĞI

- LABORATUAR BULGULARI -

Serum

Total protein ↓

Albumin ↓ ↓

Albumin /globulin ↓

- Protein elektroforezi

Kolesterol ↑

Üre ve kreatinin: genellikle normal
(nadiren akut fonksiyon kaybı)

C3 :normal

Sedimantasyon ↑ ↑

FSGS EPİDEMİYOLOJİ

- Steroid dirençlilerde biopsi yapıldığı için gerçek insidans ve prevalans?
- Gerçek sayı tanı konulandan daha yüksek!
- 100 000 çocukta yılda 2-4 NS yeni tanı, % 15-20'si biopsi kanıtlı FSGS
- Diyaliz hastalarının %14.2, transplant hastalarının % 11.5'i FSGS (NAPRTCS verileri)
- İnsidans artıyor (Kanada'da 1985 -2002, 0.37- 0.94/100 000/yıl) ABD'de zenci yetişkinlerde insidanda artışın beyaz ırka göre daha belirgin olduğu gösterilmiş, nedeni??

FSGS KLİNİK

- 2-7 yaş, erkek çocuk
- Çoğu kez ani başlayan ödem
- Rutin idrar tetkikinde proteinüri ile tesadüfen
- Ödem-alt ekstremiteler, dorsal alan, anazarka
- Hipertansiyon, Karın ağrısı-peritonit, tromboz, pankreatit, Kardiyovasküler şok-hipotansiyon, soğuk ekstremiteler
- FSGS tanısı konduğunda 2 yıl içinde SDBY % 60 olasılık
- Zencilerde en sık SDBY nedeni (% 23), beyaz ırkda 3. sıklıkta (% 10)

GENETİK VE FSGS

NS	Kromozom	Gen	Gen ürünü	Heredite
Kgt, Fin tipi	19q13	NPHS1	Nefrin	Ot. Resesif
St dirençli FSGS	1q25-31	NPHS2	Podosin	Ot. Resesif
Familyal FSGS	19q13	ACTN4	Alfa-aktinin 4	Ot.Dominant
FSGS kofaktörü	6p12	CD2AP	CD2AP	Ot.Dominant

LABORATUVAR

- SERUM PROTEİNLERİ
 - Protein (50 g/L↓)ve albumin (20 g/L↓)
 - α 2-globulin↑↑, B-globulin↑, γ -globulin ↓
 - IgG ↓↓
- SERUM LİPİDLERİ
 - Total Kolesterol ve LDL kolesterol ↑
 - HDL kolesterol değişmemiş veya ↓
- SERUM ELEKTROLİTLERİ
 - Sodyum- N veya ↓
 - Potasyum- N veya ↑
 - Kalsiyum- ↓
- FANCONI SENDROMU
 - Glikozüri, aminoasidüri, üriner bikarbonat kaybı, hipokalemi
- Hemogloblin ve hematokrit ↑-plazma volüm kontraksiyonu
- Mikrositik anemi- siderofilinin üriner kaybı
- Trombositoz

KONJENİTAL NEFROTİK SENDROM

Nefrotik sendrom tablosu yaşamın ilk 3 ayı içinde ortaya çıkar.

✓ İdyopatik

Fin tipi nefrotik sendrom- 19. Kromozomun uzun kolun 19 q 12 - q 13

Diffuz mezengial skleroz

✓ Sekonder

TORCH-İntrauterin enfeksiyon

Sifiliz

CMV

Toksoplazmoz

✓ Sendromlar

Drash sendronu

Nail-patella

Konjenital Nefrotik Sendrom

- **Fin' li Tip :**
- **Diffüz Mezangial Skleroz**
- **Diđer Patolojiler : İntrauterin Enfeksiyonlar
Renal ven trombozu
İdyopatik formlar**

Konjenital nefrotik
sendromlu bir
bebekte
Jeneralize ödem
(anazarka)



KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER

KLİNİK ve LAB ÖZELLİKLER	<i>MLH (%)</i>	<i>FSGS(%)</i>	<i>MPGN(%)</i>
<6yaş	80	50	2.6
Erkek cins	60.1	69.4	35.9
Hipertansiyon	20	48.5	51.4
Mikr.Hematüri	22	48.4	58.8
C3<	1.5	3.7	74.3
Kreatinin artışı	32	40.6	50
Steroide yanıt	95	40	25
SDBY' gidiş	Çok nadir	21	45-75

RENAL BİYOPSİ ENDİKASYONLARI

- **Steroid tedavisine dirençli**
- **Hipokomplementemi**
- **Sistemik hastalığa eşlik ediyorsa**
- **GFR' de bozulma**
- **Sık relaps (sitotoksik tedavi öncesi)**

NEFROTİK SENDROM TEDAVİ

- İmmünsüpresifler-Steroid, siklosporin, rituksimab
- İmmünsüpresif dışı tedavi

İyileşme (remisyon): Arka arkaya 3 gün bakılan idrarda proteinüri $< 4\text{mg}/\text{m}^2/\text{st}$ ya da albustik ile (-) ya da eser

Tekrarlama (relaps): Önceden iyileşmiş olan bir hastada arka arkaya 3 gün bakılan idrarda proteinüri $>40\text{mg}/\text{m}^2/\text{st}$ ya da albustik ile (++) ya da fazla

Steroide duyarlı NS: 4 - 8 haftalık $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{g}$ steroid tedavisi ile remisyona giren NS'lu hastalar

Sık tekrarlanma: İlk yanıtta sonraki 6 ay içinde iki ya da fazla relaps

NEFROTİK SENDROM TEDAVİ

Steroid

2 mg / kg / gün (40 mg/ m² / gün)

tek dozda **oral prednisolon**



Genellikle ilk 3 hafta içinde cevap
(Proteinürinin kaybolması)



Yanıt var
günaşırı tedavi
(1 ay tam doz ile)



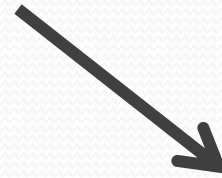
Günaşırı dozun
azaltılarak
tedavinin kesilmesi



Steroid bağımlı, sık relaps



Siklofosfamid, siklosporin, MMF



4. hafta sonunda cevap yoksa



Steroide dirençli

BIOPSİ ↓

Siklosporin



ACE inhibitörü,
AT bloker,
statinler

DESTEK TEDAVİSİ

- **Tuzsuz diyet**
- **Diüretik**
- **Albümin infüzyonu**
- **Hiperlipidemi tedavisi**
- **Antiproteinurik tedavi**
- **Hipertansiyon tedavisi**
- **Antitrombotik tedavi**
- **Enfeksiyonun önlenmesi ve tedavisi**

Diüretikler

- Ödem tedavisi ile
 - Pulmoner efüzyon ↓
 - Asit ↓
 - Peritonit riski ↓
 - Kozmetik etki
- Lup diüretik intraluminal albumine bağlanması artmıştır
- Distal tubulusde sodyum emilimi artmıştır
- Furosemide distal diüretik ekleyerek (tiazid) distal kompensasyon azaltılır
- Ödeme aldosteron yüksekliğinin katkısı olduğu için spiranolakton çekici seçenek- antifibrotik özelliği var
- Furosemide albumin eklenmesi ile su ve tuz atılımı tek furosemide göre % 20 daha fazla

NEFROTİK SENDROMDA KOMPLİKASYONLAR

- **Renal komplikasyonlar**
 - Akut böbrek yetmezliği
 - Son dönem böbrek yetmezliği
 - Hipertansiyon
- **Büyüme geriliği**
- **Enfeksiyon**
- **Tromboemboli**
- **Hiperlipidemi**
- **İlaç yan etkileri**



ilaç yan etkileri

- Steroid: Cushing sendromu, osteoporoz, infeksiyon, hiperglisemi, diyabet, büyüme geriliği, infeksiyona eğilim
- Diüretikler: Elektrolit dengesizliği, hipotansiyon
- Albumin-Kalp yetmezliği, hiper-hipotansiyon, hipo-hipervolemi
- Siklosporin: Kılınmada artış, dişeti hipertrofisi, nefrotoksisite, infeksiyona eğilim
- ACE inhibitörler, AT blokerler-hiperpotasemi, ABY

Evet-Hayır

- Nefrotik sendrom = Ödem, masif proteinuri, hipoalbuminemi
- Evet
- İdyopatik nefrotik sendromun 3 tipi vardır: MLH, FSGS, membrano proliferatif GN
- Hayır
- Nefritte ödem, hipertansiyon ve hematuri vardır
- MLH'da steroide yanıt olasılığı çok yüksektir, steroid dirençli ise FSGS olasılığı yüksektir
- Evet
- Steroid dirençli NS'da 1.kromozomda podosin, kgt NS'da 19.kromozomda nefrin geninde mutasyon bulunmuştur
- Sıvı-elektrolit tedavisinde durum nasıl-öğrendik mi, tekrar hatırlatma ister misiniz?