

ALPORT SENDROMU (Hereditör Nefritis)

Dr. Ayla SAN(x)
Dr. Murat SELEK(x)

ÖZET :

Alport sendromu; Böbrek fonksiyonlarında progresif azalma, hematüri, ve sensorinöral tipte işitme kaybı ile karakterize hereditör sendromdur. Nadir görülmesi nedeniyle bir vaka takdim edilerek konu ile ilgili görüşler açıklanmıştır.

GİRİŞ :

Etiyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalık olan Alport sendromu; hematüri, ilerleyici renal hasar-ve işitme kaybı ile karakterli olup familial geçiş göstermekte ve-daha çok kız çocuklarında görülmektedir. Bu sendromda; oküler anormallikler, trombosit fonksiyon bozuklukları, serebral disfonksiyon, polinöropati, hiperprolinemi ve ichitiozis de görülebilir. Ayrıca tiroid ve paratiroid bezlerinin de hastalığa iştirak ettiği bildirilmiştir (1). Etiyolojisi kesin bilinmemekle birlikte glomerül bazal membranındaki nonkollagen glikopeptitlerin kalıtsal olarak bozuk olduğu ve bunun sonuçta bazal membranda önce incelemelere ve-rüptüre' iyileşme safhasında ise fokal kalınlaşmalara neden olduğu kabul edilmektedir (2). Öte yandan glomerül bazal membranındaki kalınlaşmadan lamina densadaki gelişim detektinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür(3).

Sendromun geçiş şekli tartışmalıdır. Değişik araştırmalarda tespit edilen geçiş-yolları; otozomal dominant, X'e bağlı dominant, otozomalresesiftir Sendromun genetik yönden heterojen olması geçişteki karışıklığı açıklayabilir (4). Brunner ve arkadaşlarının yaptıkları geniş çaplı bir araştırma sonucunda elde edilen veriler Alport sendromunun X'e bağlı formunda genetik lokalizasyonun X kromozomunun uzun kolunun ortasında olduğunu göstermiştir (5). Aile ağaçlarının incelenmesiyle X'e bağlı geçiş izah edilebilir(6,7). Hasta babaların hastalığı erkek çocuklarına 1/2 , kız çocuklarına 1/8 oranında, annelerin ise hastalığı hem kız hemde erkek çocuklarına 1/2 oranında geçirdiği kabul edilmektedir(8).

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Ana Bilim Dalı Nefroloji Bil. Dalı Öğretim Üyesi.

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Hastalık erkeklerde daha ağır seyretmektedir. Alport sendromunun kesin tanısı için ışık mikroskobu yeterli değildir. Kesin tanısı, renal biyopsi materyalinin elektron mikroskobu ile incelenmesinde glomerül bazal membranında kalınlaşma ve yarıkların, lamina densa ve lamina rara internada presipitasyonların görülmesi ile konulur.

Hastalığın prevalansı tam bilinmiyor. 1970'den önce 600'den fazla vaka yayınlandı (9). Bu sendrom Avrupa'da renal transplantasyon yapılan hastaların % 0,6 kadarında son dönem böbrek hastalığının sebebi olarak kabul edilmektedir (I) Bazı yazarlar isesendromun kronik renal yetmezliklerin % 5'ini oluşturduğu söylemektedirler (10). Son yayınlarda ise renal transplantasyon yapılan hastaların % 0,7-2'3 ünde son dönem böbrek yetmezliğinin nedeni olarak Alport sendromu gösteriliyor (II)

VAKA TAKDİMİ :

T.K: Kadın: 17 yaşında. Protokol no: 6918/6918.

Şikayeti: Bulantı, kusma, nefes darlığı, öksürük.

Hikayesi: Uzun zamandan beri az içtiği öğrenilen hasta 1,5 ay önce terleme, ellerinde uyuşma, öksürük, nefes darlığı şikayetleriyle doktora gitmiş, kalp yetmezliği ve bronşit tanıları alarak bazı ilaçlar kullanmış. 15 gün kadar önce ise bulantı, kusma, ateş basması olmuş. Bu şikayetleriyle tetkik ve tedavi amacıyla içhastalıkları Nefroloji kliniğine kabul edildi.

Öz ve Soy Geçmişi: 2 sene önce tonsillit geçirme hikayesi var. Hastanın üç erkek ve bir kız kardeşi böbrek hastalığından ölmüş Babasının dokuz kardeşi bilmedikleri sebepten küçük yaşta vefat etmişler.

Fizik Muayenesi: Genel durum orta, şuur açık, ancak işitmesi nedeniyle tam kooperasyon kurulamıyordu. Kan basıncı: 140/90 mm Hg, Tiroidde (++) diffüz hiperplazi mevcuttu. Odiogramda % 70 oranında bilateral sensorinöral tipte işitme kaybı tespit edildi. Göz Muayenesi: Grade I hipertansif retinopati, hipermetropi, başlangıç döneminde katarakt tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar-Bulguları: Lökosit: 5700/mm³, Hematokrit: % 17, Hemoglobin: % 5 gr Sedimentasyon: 1 saatte : 39, mm, 2 saatte: 81 mm, Periterik yaymada: Parçalı % 64, Lentosit % 36, Trombosit (+++), Eritrosit morfolojisi hafif hipokromi ve anizositoz gösteriyordu. İdrar Muayenesi: Bol eritrosit' 20-25 lökosit ve (++) proteinüri. Kan Biyokimyası: % mg olarak (BUN: 150' Krea inin :20, AKŞ: 119, Ca: 7, P: 11, 4, Ürik Asit 8,2) şeklinde tespit edildi. Alkalen tosfataz, Na, K, SGOT-SGPT, T. Protein, Albumin, Gama-GT normaldi. 24 saatlik idrarda protein 189 mg idi. İdrar kültüründe üreme olmadı. Serum Demiri : % 87

mg, ADBK : 259, TBK : 346, Satürasyon Yüzdesi: % 25 bulundu. Kreatinin Klerensi: 3,6 ml/dk. Teleradyogramda kardio-toraksik oran kalp lehine artmış, kronik bronşit bulguları mevcuttu.

Hastada bilateral sensorinöral işitme kaybı, hematüri, kronik böbrek yetmezliği bulguları, proteinüri ve göz bulguları ile Alport sendromu tanısı kondu. Hastaya kronik hemodializ programına alınması gerektiği söylendi fakat hasta sahiplerinin isteği üzerine hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA :

İlk defa Von Somelshon 1873'de familial nefrit vakaları tarif etmiştir. Gutrie ise 1902'de bir İngilizalesinin birçok ferdinde tekrarlayan hematüri rapor etti. Busöz konusu ailenin bazı üyelerinde daha sonra Kendall ve Hurst progresif renal yetmezlik tespit ederek sağırılığında birlikte olmasına dikkati çekmişlarsede bu ilişkinin önemini ilk kez 1927.de Alport vurgulamıştır. Daha sonra 1956'da Sohar familyalnefrit ve işitme kaybı olan bir ailede oküler defektler tespit etti. Bundan sonra bazan kronik renal yetmezliğe götüren, bazende sağırılık ve/veya oküler defektlerle giden familial renal hastalık fikri oluşturuldu (9).

Alport sendromunda özellikle erkeklerde olmak üzere semptomlar hayatın erken dönemlerinde görülür. Hematüri hemen her vakada bulunur. Persistent ve intermitanttır ve sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben iki gün içinde oluşur (1,8,10,2). Vakamızda bronşit mevcuttu. Hematüri % 60 vakada makroskopiktir (8) Bizim vakamızda mikroskopik hematüri vardı. Alport sendromunda sık olarak görülen bulgulardan biride proteinüridir (1,8,10,13) Vakaların % 20'sinde nefrotik sendromdakisınırlara varacak ölçüdedir. Vakamızdaki idrar proteini % 189 mg idi. Hematüri yoksa sadece proteinüri Alpor sendromu için diagnostik değildir (1). Sağırılık hastalığa tutulan tüm aile bireylerinde bulunmaz ve erkek hastalarda kadınlara göre daha sıktır. Nörojenik olan işitme kaybı vakamızdaki gibi bilateral ve başlangıçta yüksek frekanslı seslere karşı kendini belli eder. Renal transplantasyondan sonra işitme kaybının düzeldiği ileri sürülmektedir (1,14). İşitme kaybının progresyonu prognozun kötü olduğunu gösterir.

Göz Bulguları: Lens ve retinayı tutan çeşitli değişiklikler bulunabilir. En sık görülen bulgu Lentikonus Anteriordur. Vakamızda Grade I hipertansif retinopati, hipermetropi ve başlangıç döneminde katarakt tespit edildi.

Alport sendromunda trombositopeni, dev trombositler, agregasyon bozuklukları gibi trombosit anormallikleride gözlenmektedir. Hastamızda yatışının 4. gününde görülen epistaksis bununla ilgili olabilir.

Alport sendromunda prognoz erkeklerde daha kötüdür. Renal yetmezlik olursa hayatın 2. -4. dekatlarında ölüm vuku bulur. Bunun yanında transplantasyonsuz ve dialize girmeden 40 yaşından fazla yaşayan hastalarda vardır.

Alport sendromu bir glomerüler hastalık olarak düşünülürse hastalığın başlangıcında glomerüllerde herhangi bir özgün bulgu saptanmayabilir. Bazen fokal mezansiyal hücre artımı ve bazal membran kalınlaşması şeklinde değişimler görülür.

İlerlemiş olgularda glomerüllerde tam bir skleroz vardır. Glomerüllerdeki bu değişikliklere ek olarak tübüler atrofi ve interstisiyel fibrozis de saptanır. Lipit boyalarıyla boyanan foam hücrelerinin görülmesi başlangıçta Alport sendromu için spesifik sayılmış sonradan çeşitli glomerül hastalıklarında da da görülebildiği belirlenmiştir. İmmünfloresan bulguları pek çok hastada negatiftir.

Çok nadiren granüler şekilde IgM ve C3 birikimi görülebilir. Alport sendromu tanısında, bu hastalardan alınan doku örneklerindeki glomerüllerin Anti-GBM antikorları ile reaksiyon vermemesi güvenilir bir kriter olarak kabul edilmektedir.

Alport sendromunda elektron mikroskop bulguları tanı koydurucudur. Karakteristik olarak, bazal membranda uzunlamasına yarılmalar ve fragmantasyonlar vardır. Ancak hastalığın erken döneminde yapılan böbrek biyopsilerinin normal bulunabileceğini 8-10 yıl sonra tekrarlanan biyopsilerde yukarıda belirlenen bulguların ortaya çıkabileceğini hatırlamak tanıda yardımcı olur.

Patogenez kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, bazal membranın anti-GBM antikorları ile reaksiyon vermemesi, bazal membran oluşumunda bir defekt olabileceği izlenimini uyandırmaktadır. En azından bazal membranda bir antijenin yokluğu söz konusu olabilir(15).

Bir ailenin iki veya daha fazla çocuğunda böbrek hastalığı ile birlikte işitme kaybı varsa hematurisinde olan her hastada, proteinüri, azotemi, hipertansiyon olmasada bu sendrom akla gelmelidir.

Alportsendromunun ayırıcı tanısı; Bening familial hematüri, Ig A nefropatisi ve glomerülo nefritlerle yapılmalıdır. Müsbet odimetrik tetkik, oküler belirtiler ve aile hikayesi varsa kolayca ayırdedilebilir.

Alport sendromunda idrarda hidroksilizin ekskresyonunda değişiklik olduğu rapor edilmişse de bu sonuçlar Schroder ve arkadaşları tarafından teyid edilmiştir (16).

Tedavi: Prognozu değiştirecek spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi semptomatiktir. Üriner sistem enfeksiyonları ve hipertansiyon varsa ilaçla tedavi edilir. İşitme kaybı cihazlarla kompanse edilebilir. Son dönem böbrek hastalığı yerleşmişse hemodializ ve transplantasyon uygulanır. Yapılan çalışmalar, transplantasyon sonrası yaşamın ve renal fonksiyonların daha iyi olduğunu göstermiştir(1).

Sonuç olarak; Aile hikayesi olan hematüriyle birlikte böbrek fonksiyonlarının daprogresif azalma tespit edilen hastalarda sağırılık da varsa Alport sendromu düşünülmelidir.

SUMMARY :

A CASE REPORT : ALPORT'S SYNDROME

Alpor's syndrome is an inherited renal disorder characterized by the familial occurrence in successive generations of progressive hematuric nephritis and of neural hearing loss. Because of rarity of this case related literature was reviewed and discussed.

KAYNAKLAR :

- 1- Gubler M.C., Habib R. Alport's Syndrome, Pediatric Nephrology. pp 470-476, 1987
- 2- Coleman M. Hayes W. Glomerular basement membran abnormalities associated with apparently idiopathic hematuria. Hum. Pathol. 17 (10) 1022-1030, 1986.
- 3- Rumpelt H. Alport's syndrome Pediatric Nephrology I (3) 422-427, 1987 (Abstract)
- 4- Feingold J. et al. Genetic heterogeneity of Alport's syndrome. Kidney Int. 27 (4) 672-677, 1985.
- 5- Brunner H., Schröder C., Bennekow C.V., Lambermon E. Tuerlings J., D., Olbing H., Monnes L., Wiering B., Ropers H. Localization of the gene for X-linked Alport's Syndrome. Kidney International. Vol. 34 507-510, 1988.
- 6- Feingold J., Boise, Chompret A., Broyer M., Gubler M-C, Gruenfeld J.P. Genetic heterogeneity of Alport's syndrome, Kidney International. 27, 672-677, 1985.
- 7- Hassted S.I., Atkin C.L. San Juan AC JR, Genetic heterogeneity among kindreds with Alport's syndrome. Am J. Hum. Genet. 38, 940-953 1986.
- 8- Wadi Suki, Alport's syndrome, Cecil Text Book of Medicine, 625-626, 1985.
- 9- Kissane J.M., Berstein J., Hereditary Chronic Nephritis and Variants in Nephrology, 977-983, 1979.
- 10- Glasscock R., Brenner B., Alport's Syndrome., Harrison's Principles of Internal Medicine, 1188-1189, 1976.
- 11- European Dialysis and Transplantation Registry. Demography of dialysis and transplantation in Europe, 1984. Nephrology Dialysis Transplantation, 1,1-8 1986.
- 12- Glasscock R., Bennet C. Alport's syndrome the kidney. 1037-1038, 1976.

- 13- Krupp M., Hereditary Renal-Diseases. Current Medical Diagnose and Treatment 566-567, 1986.
- 14- Hayes Dk. Majeski Ja. Renal Transplantation in Alpor's Syndrome Am. Surg. 51(7) 414-417, 1985.
- 15- Çağlar Ş. Klinik Nefroloji, Medikal Yayınları, 187-188, 1985.
- 16- Schröder C., Monn s LA. Urinary excretion of hydroxylysine in Alport's Syndrome Neprom 44 (2) 103-107, 1986.