

BÖLÜM 64

NÖROKÜTAN HASTALIKLARIN NEFROLOJİK BULGULARI VE YÖNETİMİ

Muhammet Akif GÜLER¹

GİRİŞ

Nörokütan hastalıklar, merkezi sinir sistemi (MSS) anormallikleri ve cilt bulgularının ön planda olduğu, multi sistemik heterojen hastalıklardır. Ektodermin farklılaşmasındaki bir kusurdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtım modellerine sahiptir.^{1,2}

Nörokütan hastalıklar, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunu düzenleyen genlerdeki mutasyonların neden olduğu RASopatiler olarak kategorize edilmiştir. Bu biyolojik yol, hücre büyümesi, proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoz gibi fonksiyonları yönetmektedir. RASopatiler gelişim geriliği, karakteristik dismorfik yüz görünümü, göz, kas-iskelet sistemi, cilt, gastrointestinal sistem ve kardiyak anormallikler gibi fenotipik özellikler gösterirler. Bu bozuklukların birçoğunda, iyi ve kötü huylu tümörlere yatkınlık mevcuttur.³

Nörokütan hastalıklarda multi sistemik tutulum mevcut olup bunların bir kısmında nefrolojik sorunlar vardır. Başlıca nörokütan hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.^{1,2} Bu yazıda sık görülen nörokütan hastalıkların nefrolojik yönden takip ve yönetimi tartışılmıştır.

NÖROFİBROMATOZLAR

Sinirler üzerinde büyüyen tümörler ve sistemik anormalliklerin eşlik ettiği nörokütan hastalıklardır. Nörofibromatozis 1 (NF1), nörofibromatozis 2 (NF2) ve schwannomatozis olmak üzere üç tipi vardır. Nörofibromatozis 1 (NF1)'de nefrolojik bulgular mevcuttur.

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1)

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), NF1 genindeki bir mutasyon sonucu oluşmakta olup otozomal dominant olarak kalıtılır.² Nörokütan hastalıklar içinde en sık görüleni ve en iyi bilinenidir. Yaklaşık 3000-4000 kişide bir rastlanır.^{4,5} NF1 tanısı Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Konsensüs Geliştirme Panelinde tanımlanan NF1 tanı kriterleri ile konulmaktadır.⁸

NF1 hastalarındaki en karakteristik özellik, yaşamın bir noktasında ortaya çıkan nörofibromalardır. NF1 hastalarında görülen diğer neoplaziler pilositik astrositomlar, gastrointestinal sistem tümörleri, feokromositomalar ve juvenil miyelomonositik lösemidir.⁷ Bu hastalar wilms tümörü, renal vasküler stenoz (RAS) veya feokromositomaya bağlı hipertansiyon riski altındadırlar.¹ NF1'de vaskülopati önde gelen ölüm nedenlerinden biridir.⁸

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji BD., akif2532@gmail.com

zayıf yanıt verir. Çoklu tirozin kinaz inhibitörleri gibi pVHL-HIF-VEGF yolunu inhibe eden ilaçlar sunitinib, sorafenib, pazopanib ve monoklonal anti-VEGF antikoru bevacizumab'ın RCC tedavisinde kanıtlanmış bir rolü mevcuttur.³⁴

SONUÇ

Nörokütan hastalıkların nefrolojik tutulumu ve takipleri konusunda çeşitli öneriler zamanla değişmekte ve revize edilmektedir. Bu hastaların yukarıda belirtilen nefrolojik bulguları yönü ile başta çocuk nefroloji uzmanları olmak üzere diğer ilgili branşlardaki işbirliği halinde takip edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Mustafa Sahin, Nicole Ullrich, Siddharth Srivastava, and Anna Pinto Neurocutaneous Syndromes. Robert M. Kliegman, Bonita M.D. Stanton, Joseph St. Geme, Nina F Schor (Eds.), Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3140-49.
2. Rosser T. Neurocutaneous Disorders. Continuum (Minneapolis Minn). Child Neurology. 2018;24(1):96-129.
3. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. J Hum Genet. 2016;61(1):33-9.
4. Johnson KJ, Hussain I, Williams K, Santens R, Mueller NL, Gutmann DH. Development of an international internet-based neurofibromatosis Type 1 patient registry. Contemp Clin Trials. 2013;34(2):305-11.
5. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. Brain. 1988;111(6):1355-81.
6. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol. 1988;45(5):575-8.
7. Wimmer K. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. Klin Padiatr. 2014;226(6-7):309-15.
8. Feng K, Tong A, Liang Z. Renal artery stenosis due to neurofibromatosis type 1: case report and literature review. Eur J Med Res. 2014;19(1):17.
9. Criado E. Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis. J Vasc Surg. 2005;41(3):539-43.
10. Terry AR, Jordan JT, Schwamm L, Plotkin SR. Increased Risk of Cerebrovascular Disease Among Patients With Neurofibromatosis Type 1: Population-Based Approach. Stroke. 2016;47(1):60-5.
11. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17004.
12. Patel PA, Stojanovic J. Diagnosis and Treatment of Renovascular Disease in Children. Semin Roentgenol. 2019;54(4):367-83.
13. Patel PA, Cahill AM. Renovascular hypertension in children. CVIR Endovasc. 2021;4(1):10.
14. Srinivasan A, Krishnamurthy G, Fontalvo-Herazo L, et al. Spectrum of renal findings in pediatric fibromuscular dysplasia and neurofibromatosis type 1. Pediatr Radiol. 2011;41(3):308-16.
15. Fossali E, Signorini E, Intermite RC, et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. Pediatr Nephrol. 2000;14(8-9):806-10.
16. Trautmann A, Roebuck DJ, McLaren CA, Brennan E, Marks SD, Tullus K. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension. Pediatr Nephrol. 2017;32(3):495-502.
17. Teigen CL, Mitchell SE, Venbrux AC, Christenson MJ, McLean RH. Segmental renal artery embolization for treatment of pediatric renovascular hypertension. J Vasc Interv Radiol. 1992;3(1):111-7.
18. Meyers KE, Cahill AM, Sethna C. Interventions for pediatric renovascular hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(4):422.
19. Zhang B, Zou Y, Yang M, Niu G. Endovascular management of renal artery aneurysms induced by neurofibromatosis type 1: A case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(47):e8858.
20. McCafferty BJ, Gunn AJ, Moawad S, Mahmoud K, Aal AKA, Saddekni S. Endovascular Management of Neurofibromatosis Type I-Associated Vasculopathy: A Case Series and Brief Review of the Literature. Vasc Endovascular Surg. 2020;54(2):182-90.
21. Eliason JL, Coleman DM, Criado E, et al. Remedial operations for failed endovascular therapy of 32 renal artery stenoses in 24 children. Pediatr Nephrol. 2016;31(5):809-17.
22. Demarchi I, Genoni G, Prodam F, et al. neurofibromatosis 1 ed ipertensione arteriosa in eta pediatrica: caso clinico [Neurofibromatosis type 1 and hypertension in pediatrics: case report]. Minerva Pediatr. 2011;63(4):335-9.
23. Villegas L, Cahill AM, Meyers K. Pediatric Renovascular Hypertension: Manifestations and Management. Indian Pediatr. 2020;57(5):443-51.
24. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet. 2008;372(9639):657-68.
25. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. Kidney Int. 2006;70(10):1777-82.
26. Ariceta G, Buj MJ, Furlano M, et al. Recommendations for the management of renal involvement in the tuberous sclerosis complex. Nefrologia. 2020;40(2):142-51.

27. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998;13(12):624-8.
28. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255-65.
29. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Zamboni G, Bonetti F. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008;452(2):119-32.
30. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol.* 1998;160(1):141-5.
31. Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(4):638-45.
32. Mourikis D, Chatziioannou A, Antoniou A, Kehagias D, Gikas D, Vlahos L. Selective arterial embolization in the management of symptomatic renal angiomyolipomas. *Eur J Radiol.* 1999;32(3):153-9.
33. Warncke JC, Brodie KE, Grantham EC, et al. Pediatric Renal Angiomyolipomas in Tuberous Sclerosis Complex. *J Urol.* 2017;197(2):500-6.
34. Lisa M. Guay-Woodford. Other Cystic Kidney Diseases. John Feehally, Jürgen Floege, Marcello Tonelli, Richard J. Johnson (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology.* 6nd ed. London, New York, Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 545-559.e1.
35. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology.* 2002;225(2):451-6.
36. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2049-56; quiz 2056-9.
37. Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, et al. CRISP Consortium. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int.* 2008;74(11):1468-79.
38. Malaga-Dieguez L, Spencer R, Pehrson LJ, et al. Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:91-5.
39. Shapiro RA, Skinner DG, Stanley P, Edelbrock HH. Renal tumors associated with tuberous sclerosis: the case for aggressive surgical management. *J Urol.* 1984;132(6):1170-4.
40. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, Freedland SJ, Said JW, Beldegrun AS. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. *Urology.* 2002;59(5):635-42.
41. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, Bryant SC, Zincke H. Renal oncocytoma: multifocality, bilaterality, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol.* 1999;162(1):40-2.
42. Schillinger F, Montagnac R. Chronic renal failure and its treatment in tuberous sclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(3):481-85.
43. Devarajan P, Goldstein SL. Acute kidney injury. Karwal K. Kher, H. William Schnaper, Larry A. Greenbaum (Eds.), *Clinical Pediatric Nephrology.* 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group; 2017. p.571-601.
44. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(6):617-23
45. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, Kutikov A, Vortmeyer AO. Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Onco Targets Ther.* 2020;13:5669-90.
46. Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, et al. 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(2):181-8.
47. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):55-64
48. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:139-56.