

PEDİATRİK PROTEİNÜRİ TANISI, NEDENLERİ VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

30. BÖLÜM

Tuba KASAP¹

GİRİŞ

Proteinler vücutta birçok molekülün yapısında bulunur. Doku ve organların normal fonksiyon görebilmesinde temel görevli yapıtaşlarıdır. Organizma için çok değerli olmaları nedeniyle vücutta tutulabilmeleri çok önemlidir ve bunun için birçok mekanizma mevcuttur. İntestinal sistemden emilimin tam olması, böbreklerde idrarla kaybın en az seviyede tutulması bunlar arasında en temel olanlardır. Bu bölümde çocukluk çağında böbrekten protein kaybı, nedenleri ve tedavi prensipleri anlatılacaktır.

PROTEİNÜRİ

Proteinüri, idrarda protein miktarının normalden fazla saptanmasıdır. Normalde idrarda protein kaybının olmaması için böbreklerde mevcut olan yapıların en önemlisi 'glomerüler filtrasyon bariyeri'dir. Bu yapı 'seçici geçirgenlik' özelliği nedeniyle protein kaybını büyük ölçüde sınırlandırmakta, burada proteinler moleküler büyüklük ve elektriksel yüklerine göre seçilerek özellikle albümin gibi büyük ve negatif yüklü olanların ultrafiltrata geçmeleri engellenmektedir. Bu aşamada serbestçe süzölmüş olan düşük moleköl ağırlıklı proteinlerden bazıları da tübüllerden; özellikle de proksimal tübülden geri emilir ve böylece protein kaybının önüne geçilir.

Glomerüler filtrasyon bariyeri temel olarak 3 kısımdan oluşur ⁽¹⁾:

Podositler ve Slit Diyafram: Podosit; glomerüler kapiller yumağın dışında yerleşmiş, glomerüler bazal membranı (GBM) destekleyen, ileri derecede farklılaşmış bir epitel hücresidir. Podositlerin hücre gövdesinden çıkan ayaklı uzantıları vardır ve bunlar kapiller yumağı dıştan sararlar. Yanyana iki podositin ayaklı çıkıntıla-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, tubaserdar06@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-6993-8780

Genetik nedenler arasında en iyi bilinen; Fin tipi KNS'ye sebep olan ve slit diyaframdaki nefrin proteinini kodlayan NPHS1 genindeki mutasyondur ⁽²⁶⁾. Bunun dışında podosin (NPHS2), WT1, LAMB2, PLCE1, LMX1B gen mutasyonlarının da KNS'ye sebep olduğu bilinmektedir ⁽⁵¹⁾. Bu gruptaki hastalıklar genellikle tedaviye dirençli olup SDBY'ye gidiş söz konusu olmaktadır. Fin tipi KNS'de 2-3 yaş civarında SDBY görülürken, bu durumun ortaya çıkması podosin gen mutasyonlarında 6-9 yılı bulabilmektedir ^(26,51).

KNS'de ağır proteinüri ve hipoalbuminemiye bağlı yaygın ödem hayatın ilk günlerinden itibaren saptanabilir ve hastaların günlük albümin infüzyonu ihtiyacı olabilir. Fin tipi KNS'de plasentanın normalden daha büyük ve ağır olması, bebeğin kranyal sütürlerinin belirgin ayrık olması ilk bulgular olabilir. Trombotik komplikasyonlar, anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve büyüme geriliği KNS'de sık görülen sorunlardır ⁽⁵²⁾. Genetik nedenlere bağlı KNS'de en son tedavi transplantasyon olduğundan operasyon için gerekli vücut ağırlığına ulaşana kadar kilo alımının sağlanması ve komplikasyonları önlenmesi hedeflenir.

SONUÇ

Çocuklarda proteinüri; kimi zaman geçici ve klinik önemi olmayan bir durum iken kimi zaman önemli bir hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza gelebilmektedir. Proteinürisi olan çocuk hastaya yaklaşımda hikâye, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin bütüncül olarak değerlendirilmesi, gerektiğinde böbrek biyopsisi ve genetik incelemelere başvurulması ve bu şekilde ayırıcı tanıya gidilmesi önem arz etmektedir. Nefrotik sendrom geçmiş yıllarda belirgin mortalite ve morbiditeye neden olan bir tablo iken steroid tedavisinin ve diğer alternatif tedavilerin kullanımı ve komplikasyonların yakın takibi ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. MDH çocukluk çağında NS'nin en sık sebebidir. Özellikle MDH dışındaki NS sebeplerinde ve konjenital nefrotik sendromda genetik incelemelerin giderek artan şekilde yapılması etyolojide yeni moleküllerin ortaya konulmasını ve ayrıca gereksiz tedavilerden uzak durulmasını sağlamaktadır.

KAYNAKÇA

1. https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-nephrotic-syndrome-in-children?search=minimal%20change%20disease&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 (15.07.2020 tarihinde ulaşılmıştır)
2. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children Lancet. 2018;392:61-74. Doi:10.1016/S0140-6736(18)30536-1
3. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, et al. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. Paediatr Int Child Health. 2017;37:248-258. Doi:10.1080/20469047.2017.1374003
4. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel establish-

- hed at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105:1242-1249. Doi: 10.1542/peds.105.6.1242
5. Sebestyen JF, Alon US. The teenager with asymptomatic proteinuria: think orthostatic first. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50:179-182. Doi: 10.1177/0009922810380904
 6. Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ, et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:878-888. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008
 7. Proteinuria. In: Leung AK, ed. *Common problems in ambulatory pediatrics: Symptoms and signs*. New York, NY: Nova Science; 2011:215-226.
 8. Banh TH, Hussain-Shamsy N, Patel V, et al. Ethnic differences in incidence and outcomes of childhood nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1760-1768. Doi:10.2215/CJN.00380116
 9. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int*. 1978;13:159-165. Doi: 10.1038/ki.1978.23
 10. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. 1981;98:561-564. Doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3
 11. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629-639. Doi: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0
 12. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:1525-1532. Doi:10.1007/s00467-009-1138-5
 13. Lin CY, Hsu HC. Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron*. 1986;42:110-115. Doi:10.1159/000183647
 14. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int*. 2006;69:2251-2260. Doi:10.1038/sj.ki.5000341
 15. Kaneko K, Tsuji S, Kimata T, et al. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes. *World J Pediatr*. 2015;11:21-28. Doi:10.1007/s12519-015-0003-9
 16. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2207-2216. Doi:10.1093/ndt/gfu355
 17. Wada T, Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. *Clin Kidney J*. 2015;8:708-715. Doi:10.1093/ckj/sfv090
 18. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med*. 2001;344:386-387. Doi: 10.1056/NEJM200102013440517
 19. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med*. 2012;366:1648-1649. Doi: 10.1056/NEJMc1202500
 20. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2115-2121. Doi: 10.2215/CJN.03800609
 21. Maas RJ, Wetzels JF, Deegens JK. Serum suPAR concentrations in patients with focal segmental glomerulosclerosis with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2014;85:711. Doi: 10.1038/ki.2013.513
 22. Akchurin O, Reidy KJ. Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: impact on podocyte pathobiology. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:221-233. Doi:10.1007/s00467-014-2753-3
 23. Teoh CW, Robinson LA, Noone D. Perspectives on edema in childhood nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309:F575-F582. Doi:10.1152/ajprenal.00229.2015

24. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG, et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:299-310. Doi:10.1681/ASN.2008040364
25. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 2009;124:747-757. Doi:10.1542/peds.2008-1559
26. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:73-85. Doi:10.1016/j.pcl.2018.08.006
27. Düşünel R, Baştuğ F (Ed.). (2018). Nefrotik sendrom. *Çocuk Nefroloji Derneği El Kitabı* içinde, 2018:79-90. (15.07.2020 tarihinde <http://cocuknefroloji.org/cocuk-nefroloji-el-kitabi-klinik-pratik-yaklasimlar> adresinden ulaşılmıştır).
28. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol.* 2019;34:195-210. Doi:10.1007/s00467-017-3838-6
29. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:368-382. Doi: 10.1053/j.ajkd.2003.10.024
30. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:271-282. Doi:10.1007/s004670000523
31. Doucet A, Favre G, Deschênes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1983-1990. Doi: 10.1007/s00467-007-0521-3
32. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, et al. The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1159-1167. Doi: 10.1007/s00467-013-2567-8
33. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:283-293. Doi: 10.1007/s004670000512
34. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:956-958. Doi: 10.1056/NEJMcibr1209459
35. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1981;20:765-771. Doi: 10.1038/ki.1981.209
36. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;3:CD001533. Doi: 10.1002/14651858.CD001533.pub5
37. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, et al. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:415-426. Doi: 10.1007/s00467-012-2310-x
38. Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr.* 2012;79:1045-1055. Doi:10.1007/s12098-012-0776-y
39. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:149-159. Doi: 10.1681/ASN.2012070646
40. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* 2015;87:225-232. Doi: 10.1038/ki.2014.260
41. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, et al. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:63-69. Doi: 10.2215/CJN.01850310
42. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr.* 1988;113:249-254. Doi: 10.1016/s0022-3476(88)80260-9
43. Ng JS, Wong W, Law RW, et al. Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29:239-243. Doi: 10.1046/j.1442-9071.2001.00426.x
44. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, et al. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2537-2541. Doi: 10.1093/ndt/gfq097

45. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, et al. Noncorticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD002290. Doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub4
46. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2008;73:1167–1173. Doi: 10.1038/ki.2008.24
47. Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome—current and future therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:445–458. Doi: 10.1038/nrneph.2012.115
48. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al. Prognostic significance of the early course of minimal changenephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:769-776.
49. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2183-2193. Doi: 10.1093/ndt/gfm092
50. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:722-732. Doi: 10.1097/01.asn.0000113552.59155.72
51. Machuca E, Benoit G, Nevo F, et al. Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1209–1217. Doi: 10.1681/ASN.2009121309
52. Lau KK, Chan HH, Massicotte P, et al. Thrombotic complications of neonates and children with congenital nephrotic syndrome. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10:169–176.