

FAMİLİYAL JÜVENİL HİPERÜRİSEMİK NEFROPATİLİ İKİ KARDEŞ: OLGU SUNUMU

FAMILIAL JUVENILE HYPERURICAEMIC NEPHROPATHY IN TWO BROTHERS:
CASE REPORT

**Orhan K. Poyrazoğlu, Ayhan Doğukan, Süleyman S. Koca, Metin Özgen,
Ali İhsan Günel, H.Gamze Poyrazoğlu***

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Familiyal juvenil hiperürisemik nefropati (FJHN), juvenil yaşta başlayan hiperürisemi, gut artriti ve erken yaşta ilerleyici böbrek yetersizliği ile belirgin otozomal dominant geçişli bir böbrek hastalığıdır. Erken dönemde allopürinol tedavisi ile hastalığın ilerlemesi önenebilir. FJHN tanısı koyulan hastaların yakınları da hiperürisemi ve böbrek fonksiyonları açısından mutlaka tanınmalıdır.

Biz bu makalede bize böbrek yetersizliği geliştikten sonra başvuran FJHN'li iki kardeş olguyu sunuyoruz.

SUMMARY

Familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN) is an autosomal dominant renal disease characterized by juvenile onset of hyperuricemia, gouty arthritis, and progressive renal failure at an early age. Early treatment with allopurinol may prevent renal deterioration. Symptomless members of families in which the condition has been identified should be screened also, for renal function and urate handling.

Here we report two brothers with FJHN which present after the development of renal failure.

Anahtar kelimeler: Familiyal juvenil hiperürisemik nefropati, allopürinol

Key words: Familial juvenile hyperuricemic nephropathy, allopurinol

GİRİŞ

Familiyal juvenil hiperürisemik nefropati (FJHN) ilk defa 1960 yılında gut, hiperürisemi ve böbrek hastalığı olan bir ailede tanımlanmış, otozomal dominant geçişli, nadir görülen ilerleyici bir böbrek hastalığıdır (1). Hastalık sıklıkla çocukluk çağı, adölesan veya erken erişkin dönemde başlamakta birlikte, hastalar daha geç dönemde başvurmaktadır. Bazen gut tablosu ile birlikte, ancak orta yaşta erkeklerde görülen primer guttan bazı özellikleri ile kolaylıkla ayırt edilebilir. Tanıda önemli olan kriter, yaştan ve cinsiyetten bağımsız olarak fraksiyone ürik asit atılımının (FEüa) azalmış olmasıdır (2,3,4).

Biz bu makalede, böbrek yetersizliği geliştikten sonra bize başvuran ve FJHN tanısı koyulan bir hastayı ve aile taraması sonucunda FJHN saptanan kardeşini sunuyoruz. Türkçe literatür taramasında (medline.pleksus.com.tr) konuyla ilgili makaleye rastlanmamıştır.

OLGU-1

MB, yirmi yaşında erkek hasta. 1 yıl önce böbrek hastalığı tanısıyla başka bir hastanede izlenen hasta, 5 gündür el ve ayaklarında eklem yerlerinde halsizlik ve hareket kısıtlılığı ile birlikte olan şişlik ve ağrı şikayetleri ile başvurdu. Dizüri, hematüri, işitme kaybı tariflemiyor. Ailede böbrek hastalığı hikayesi bilinmiyor. Fizik incelemede; KB: 120/70 mm/Hg. Sağ el iki, üç ve dördüncü metakarpofalangeal (MTF) ve proksimal interfalangeal eklemlerde (PİF) şişlik, hassasiyet; sol el işaret parmağı PİF eklem şiş ve hassas; sol el ikinci PİF eklemde şişlik ve bası ile hassasiyet mevcuttu. Sol ayak metakarpal eklemler şiş ve hassastı. Laboratuvar bulgularında; Hb:12.9 gr/dl, Beyaz küre:9200/mm³, Trombosit:258000/mm³, Sedimentasyon hızı:52 mm/saat, AKŞ:100 mg/dl, Üre:184 mg/dl, Kreatinin:2.8 mg/dl, Ürik asit:15.7 mg/dl, Kalsiyum:1.5 mg/dl, Fosfor:3.5mg/dl, Sodyum: 147 mmol/L, Potasyum:4.2 mmol/L, Albümin:4.1 g/dl,

AST:34 U/L, *ALTAI* U/L, Alkalen Fosfataz:51 U/L, GGT:20 U/L. CK:433 U/L, Parathormone pg/ml. İdrarda proteinüri, hematüri, lökositüri saptanmadı.

Abdominal ultrasonografik incelemede; her iki böbrek normalden küçük (8 cm), parenkim ekojeniteleri grade IV düzeyinde tespit edildi. Karaciğer, dalak normal olarak değerlendirildi. Kulak Burun Boğaz Kliniği'nin değerlendirmesi neticesinde, işitme kaybı saptanmadı. Anti Nükleer Antikor (ANA) ve Romatoid faktör Rf negatifti, kompleman seviyeleri normal sınırlardaydı. Direkt grafide; sol ayak metatars proksimalinde etrafı sklerotik, ortası lüsen 1x1 cm çapında lezyon tespit edildi. Hastaya ağrıları için önce parasetamol başlandı. Cevap alınamayınca kolşisin (2x0.5 mg/gün) verildi ve hastanın yakınmalarında azalma gözlemlendi. Ağrılar geçtikten sonra allopurinol 150 mg/gün başlanarak, kolşisin kesildi.

2 ay sonraki kontrolde; eklemlerde ağrı ve şişlik yakınmaları olmayan hastanın KB: 120/80 mmHg. Ürik asit: 9.2 mg/dl, Üre: 144 mg/dl, Kreatinin: 2.1 mg/dl idi. FEüa % 15 olarak hesaplandı, ilk başvuruda FEüa hesaplanmamıştı.

OLGU -2

ÖB, Onyediy yaşında erkek hasta (olgu-1'in kardeşi). Beş aydır olan noktüri dışında şikayeti bulunmayan hastanın KB: 120/80 mmHg olup, laboratuvar tetkiklerinde: Üre:86 mg/dl, Kreatinin: 1.9 mg/dl, Ürik asit: 14.9 mg/dl idi. İdrarda hematüri, proteinüri saptanmadı. Ultrasonografik incelemede; her iki böbrek normalden küçüktü ve parenkim kalınlığı azalmış, ekojenitesi artmış idi. FEüa % 12 olarak hesaplandı. Birinci hastanın aksine ağrı yakınması yoktu. Hastaya allopurinol 150 mg/gün aşırı başlandı. Bir ay sonraki kontrolde; KB: 110/70 mmHg, Ürik asit: 10.1 mg/dl, Üre:88 mg/dl ve Kreatinin: 1.7 mg/dl idi.

TARTIŞMA

Böbrek yetersizliği nedeniyle yatırılan hastada (olgu-1) yapılan tetkikler sonucunda; böbrek yetersizliğinin ve hiperürisemik gut atağının erken yaşta başlaması, yaş ve böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile uyumsuz hiperüriseminin olması nedeniyle familial hiperürisemik nefropati düşünüldü. Hastanın ailesi tarandı, üç kardeşinden ikisinde (40 yaşında erkek ve 14 yaşında kız) böbrek fonksiyonları, serum ürik asit seviyeleri ve FEüa normal olarak bulunurken, diğer kardeşinde (olgu 2) hiperürisemi ve renal disfonksiyon bulundu. Her iki olguda FEüa normalin üstünde idi. FJHN'de FEüa'nın düşük olması önemli tanı kriterlerindedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayanlarda FEüa normalde % 10-12 iken, FJHN'li hastalarda % 5 gibi düşük değerlerdedir (2); ancak hastalarımızda olduğu gibi böbrek yetersizliği

gelişikten sonra FEüa, böbrek yetersizliği derecesi ile orantılı olarak artmakta ve bu kriter tanıdaki önemini kaybetmektedir (5). Dolayısıyla üreminin erken döneminde normal olabilir ve tanıyı zorlaştırır. FJHN, aile üyelerinden biri veya daha fazlasında izole bir gut atağı veya böbrek yetersizliği çıkıncaya kadar tipi belirlenemeyen ailesel bir böbrek hastalığı teşhisi almakta ve sıklıkla gözden kaçmaktadır. Böbrek hastalığı ve gut artritinin çok erken yaşlarda başlaması sadece primer guttan değil, diğer otozomal dominant geçişli nefropatilerden (genellikle orta yaşlarda olur) de kolaylıkla ayırt edilmesini sağlar (5,10,13).

FEüa'nın azalmasının ve hiperüriseminin böbrek hastalığının sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu tartışılmış, bu ailelerin çocuklarında yapılan çalışmalar neticesinde hiperüriseminin nefropati nedeni olduğu ortaya konmuştur (2,6). Kromozom 16'da FJHN ilgili bir bölge saptanmış olsa da etiolojisinde rol oynayan gen bilinmemektedir (13).

Allopurinolün böbrek fonksiyonlarına yararlı etkisine dair farklı sonuçlar vardır. Miralda ve ark. üç akrabada allopurinolün 1-9 yılda yararlı bir etkisinin olmadığını öne sürmüşlerdir (7). Fairbanks ve ark. ise çok sayıda akrabalarda 5-29 yıllık aralıklarla ilacın faydasını sorgulamışlar, faydalı olduğu yönünde ikna edici bilgilere ulaşmışlardır. Allopurinole böbrek fonksiyonlarının henüz normal olduğu safhada başlaması hastaların böbrek fonksiyonların uzun süre korunmasını sağlamış olup, bunun yanında böbrek hasarı gelişmiş olan hastalarda ise diyaliz veya transplantasyonla sonuçlanan son dönem böbrek yetersizliğine gidişi yavaşlatmış ve erken ölümleri geciktirmiştir. Ancak etkisi böbrek hasarının derecesi ile ilişkilidir ve dozu ayarlanmalıdır (8,9,10). Az sayıda hastada renal transplantasyon yapılmış, bu hastaların çoğunda 15 yıllık takiplerde greft fonksiyonu stabil kalmış ve hiperürisemi - gut atağı olmamıştır. İğinc olan bir gözlem, bu hastaların azatiyoprinin kemik iliğini baskılayıcı etkilerine daha hassas olmalarıdır (11). Bunun dışında özellikle böbrek yetersizliği gelişmeden önce kullanılan losartanın (ilk anjiyotensin 2 reseptör antagonisti) da ürik asit atılımını artırarak yararlı olabileceği belirtilmiştir (8,12).

Sonuç olarak; yaş ve böbrek fonksiyon bozukluğu derecesi ile uyumsuz hiperürisemi varlığı ile birlikte, erken yaşta gut atağının olması FJHN'yi akla getirmeli ve ailenin semptomsuz üyeleri de böbrek fonksiyonları, hiperürisemi ve ürik asit atılımı açısından taranmalı, gerekirse kısa zamanda allopurinol tedavisi başlanmalıdır .

KAYNAKLAR

1. Duncan H, Dixon SJ. Gout. Familial hyperuricemia and renal disease. *Q J Med* 1960;29:127-135
2. McBride MB, Simmonds HA, Ogg CS et al. Presymptomatic detection of familial juvenile hyperuricaemic nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 359-364
3. Cameron JS, More F, McBride MB et al. Inherited disorders of purine metabolism and transport. In: Davidson AM, et al. (eds), *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press. Oxford, 1997, pp 2469-2483
4. Puig JG, Torres RJ. Familial juvenile hyperuricaemic nephropathy *Q J Med* 2003 ; 96: 172-173
5. Calabrese G, Simmonds HA, Cameron JS. Precocious familial gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzymes. *Q J Med* 1990 75:441-450
6. Moro F, Ogg CS, Cameron JS et al. Familial juvenile gout nephropathy with renal urate hypoexcretion preceding renal disease. *Clin Nephrol* 1991 ,35:263-269
7. Miranda ME , Puig JG, Mateos FA et al. The influence of allopurinol on renal deterioration in familial nephropathy associated with hyperuricaemia. *Adv Exp Med Biol* 1994; 370:61-64
8. Fairbanks LD, Cameron JS, Venkat-Raman G et al. Early treatment with allopurinol in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *Q J Med* 2002; 95:597-607
9. McBride MB, Simmonds HA, Oggs CS et al. Efficacy of allopurinol in ameliorating the progression in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN): a six year update. *Adv exp Med Biol* 1998;431:7-11
10. Moro F, Simmonds HA, McBride MB et al. Does allopurinol affect the progression in familial juvenile gouty nephropathy. *Adv Exp Med Biol* 1992;309:199-203
11. Cameron, JS, Moro F, Simmonds HA. What is the pathogenesis of familial juvenile gouty nephropathy. *Adv Exp Med Biol* 1991: 309, 185-191
12. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996; 49: 1787-1790
13. Striburkova B, Majewski J, Sebesta I et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: localization of the gene on chromosome 16p11.2 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2000, 66:1989-1994