

ADCK-4 Mutasyonu Saptanan Proteinüri Hastalarının Deęerlendirmesi ve Koenzim Q Tedavisine Cevapları

Mustafa ATMACA, Bora GÜLHAN, Mihriban İNÖZÜ, Emine KORKMAZ, Prof. Dr. Ali DÜZOVA,

Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ, Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU, Prof. Dr. Fatih ÖZALTIN

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

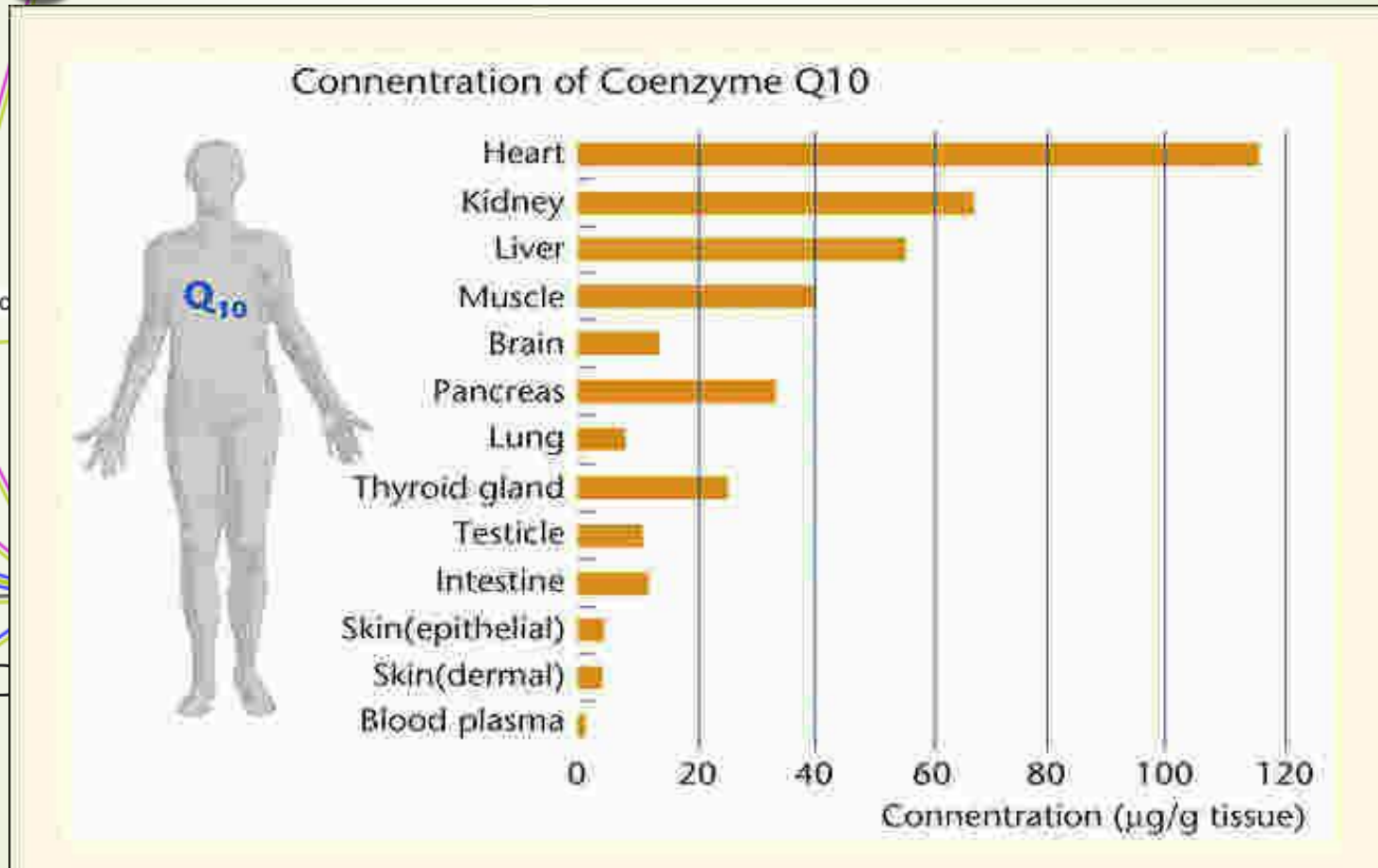
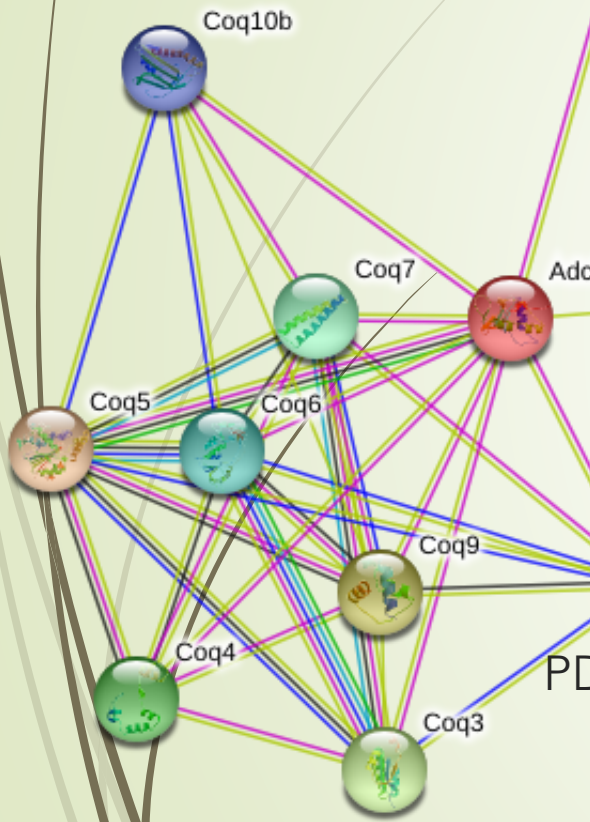
2016

Koenzim Q 10



Hunk

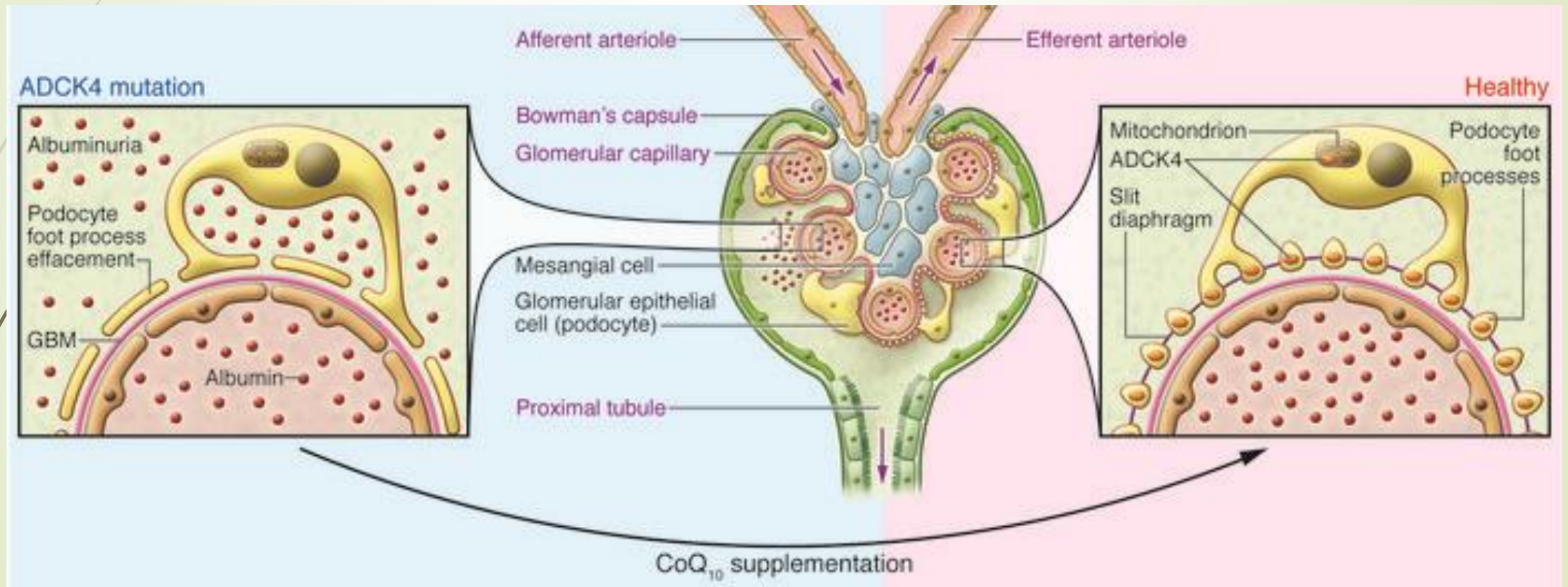
endojen sentezlenen, lipofilik, vitamin benzeri bileşen



Hirano M: primary and secondary CoQ10 deficiencies in humans, biofactors, 2011

Clarke CF: Endogenous synthesis of coenzyme Q in eukaryotes, Mitochondrion 7, 2007

arf Domain Containing Kinase 4 (ADCK-4)



Ashraf S:ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest*, 2013

Koenzim Q Eksikliđi ve Renal Hastalıklar

2003 yılında böbrek hastalıkları ile ilişkilendirildi

Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood. Lancet, 2003

2013 yılında ADCK-4 mutasyonunun steroid dirençli nefrotik sendromla ilişkilendirildi

Ashraf S: ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. J Clin Invest, 2013

2015 yılında ADCK-4 ilişkili glomerulopati adölesan dönemde ortaya çıkan steroid dirençli nefrotik sendromla ilişkilendirildi.

Ozaltin F: ADCK4-associated glomerulopathy causes adolescence-onset FSGS. J Am Soc Nephrol, 2016


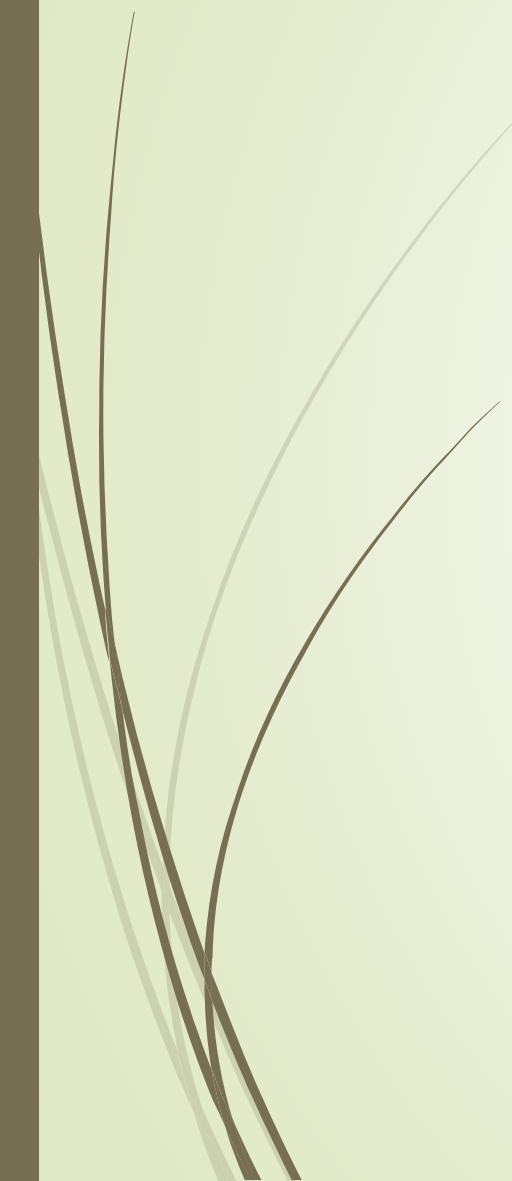
Renal Hastalıklarda Koenzim Q Replasmanı

- COQ2 ve COQ6 mutasyonuna bağlı ensefelopati tedavisinde koenzim q replasmanı faydalı bulunmuştur

Salviati L: Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med*, 2008

- ADCK4 mutasyonu saptanan steroid dirençli nefrotik sendrom tanılı hasta koenzim Q replasmanından fayda görmüştür

Ashraf S: ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest*, 2013

- 
- 2005-2016 yılları arasında başvurmuş
 - Proteinüri...steroid dirençli nefrotik sendrom
 - Etyolojisi belli olmayan
 - 10-18 yaş arası
- 

146 hasta



11 aileden
26 hasta



$26+8=34$
hasta



$34-6=28$
hasta




28 hasta

Sekans analizi

Aile taraması



Heterozigot bireyler

- 
- 12 erkek (%42), 16 kız (%58)
 - Hastaların **22'sinin (%78)** anne babasının arasında akrabalık var.
 - İlk başvuru anındaki median yaş **12,4** (IQR 8,04-19,7)
 - Bütün hastalarda glomerüler proteinüri
 - 7 hastada ilk klinik prezentasyondan ortalama 3.2 (IQR 0,6-6,4) yıl sonra renal transplantasyon uygulanmıştı ve 5'inde transplant böbrek fonksiyon görmekteydi.
 - 2'si renal, 1'i kardiyak nedenlerden 3 hasta(%10) kaybedilmişti

Ekstrarenal Bulgular

Mental retardasyon 2 (%7)

Nöbet 2 (%7)

Otizm 1 (%3)

Perikardiyal efüzyon 1 (%3)

Dilate kardiyomiyopati 1 (%3)

Pulmoner hipertensiyon 1 (%3)

Boy kısalığı 1 (%3)

Hipotiroidizm 1 (%3)

İlk klinik prezentasyonda;

- Hastaların **18'i (%64)** kronik böbrek hastalığı
- Hastaların **6'sı (%21)** son dönem böbrek yetmezliği
- Hastaların 19'una klinik prezentasyondan ortalama 4.9 ay (IQR 1.1-14.1) sonra renal biyopsi uygulanmıştı ve **18'inde (%94)** FSGS tespit edilmişti.

Aile Taramasında Tespit Edilen Hastalar

- 8 hasta
- Median yaş 16.3 (IQR 2.38-32.4)
- Hepsi asemptomatik
- Median proteinüri **1008 mg/m²/gün** (IQR 281-1567)
- Median eGFR **140.5 ml/dk/1.73m²** (IQR 117-155)
- Hiçbirinde ekstrarenal bulgu yok

28 hasta



Exitus

28-3=25 hasta



Anürik/SDBY

25-6=19 hasta

20–30 mg/kg/gün, 2–3 bölünmüş dozda

Median takip süresi **8.2 ay** (IQR 5 -15)



19 hasta

8 hasta
asemptomatik

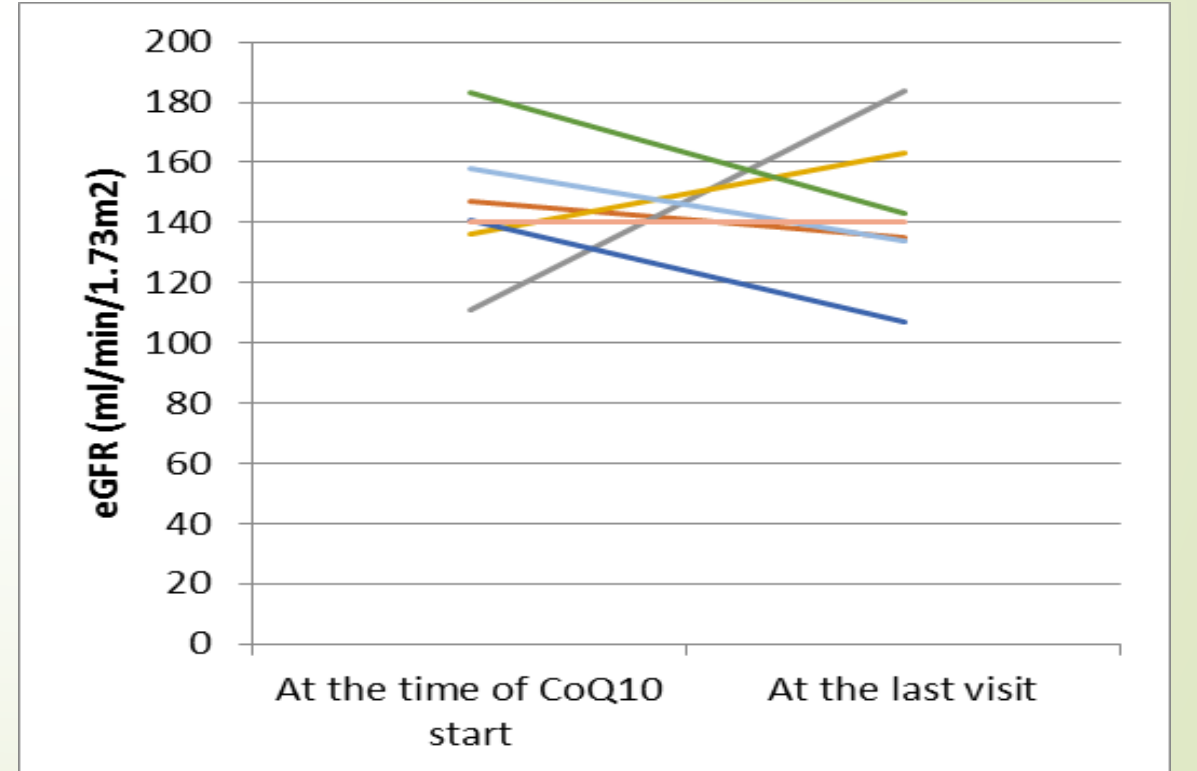
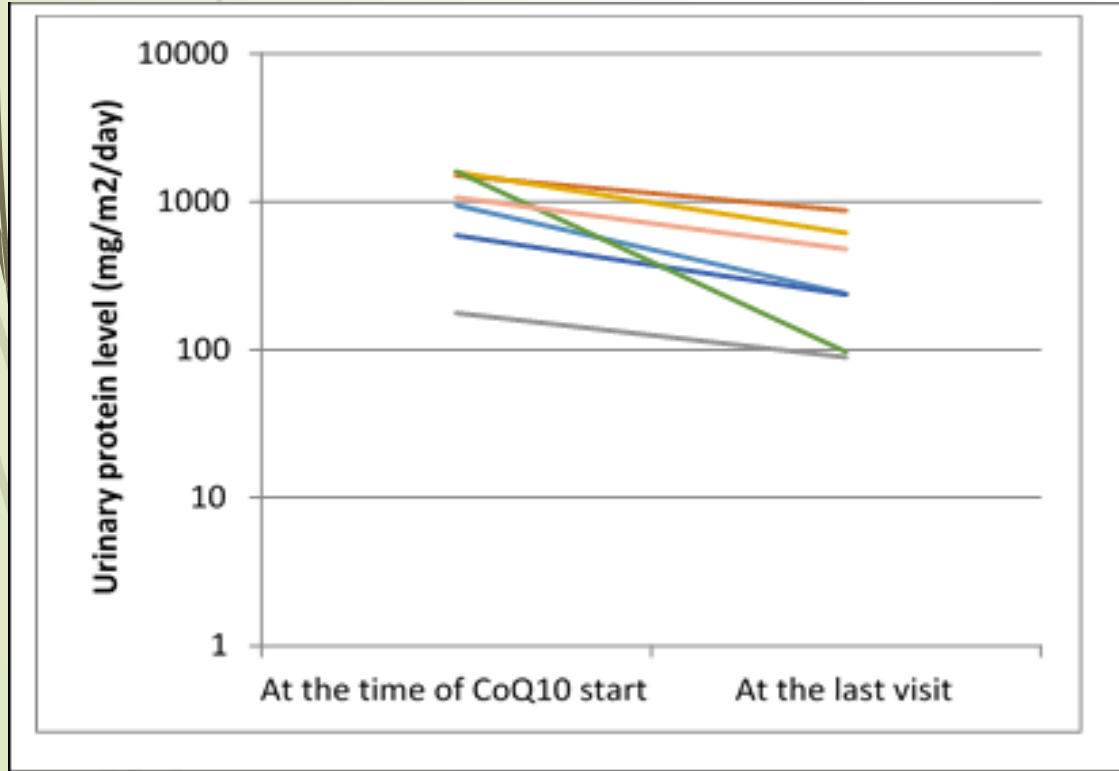
11 hasta
semptomatik

Semptomatik hastalar

- Hastaların tamamı diyaliz bağımlı
- İzlem sırasında 4 hastada anüri/oligüri gelişti
- Ekstrarenal bulgularda düzelme yok

Aile Taramasında Tespit Edilen Hastalar

- Hepsi asemptomatik kalmaya devam etti
- Median proteinüri **275.1 mg/m²/gün** (IQR 131-583) (p=0.025)
- Median eGFR **137.6 ml/dk/1.73m²** (IQR 113-158)



Sonuç olarak...

- ADCK4 gen mutasyonu adölesan dönemde ortaya çıkan glomerüler proteinürünün **en sık ikinci herediter nedenidir. (%7.3)**
- Özellikle adölesan dönemde ortaya çıkmış nedeni bilinmeyen proteinüri/steroide dirençli nefrotik sendrom/kronik böbrek hastalığı/son dönem böbrek yetmezliği hastaları ADCK4 mutasyonu açısından taranmalıdır.
- **Bir ailede ADCK4 mutasyonu saptanan bir birey varsa asemptomatik olsa dahi aile bireylerinin taranması erken tanı ve tedavi açısından faydalı olacaktır.**
- ADCK4 mutasyonu saptanan hastalarda **erken dönemde başlanan koenzim q replasmanı proteinürüde anlamlı bir azalma sağlamaktadır** ve renoprotektif özelliği olduğu düşünülmektedir.



DEĞERLİ VAKTİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM...