

# Mitokondriyal Hastalıklarda Böbrek Tutulumu

## Renal Involvement in Mitochondrial Diseases

**Eda Didem KURT ŞÜKÜR<sup>a</sup>,**  
**Fatih ÖZALTIN<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nefrolojisi BD,  
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Fatih ÖZALTIN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Nefrolojisi BD,  
Ankara, Türkiye  
fozaltin@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** Mitokondriyal hastalıklar oksidatif fosforilasyon mekanizmalarında bozulma sonucu gelişen heterojen bir grup hastalıktır. Son çalışmalar mitokondriyal hastalıklarda böbrek tutulumunun sanılandan çok daha sık olduğunu göstermiş ve böbrek hastalıklarında mitokondrilerin rolü önem kazanmaya başlamıştır. Böbrek bulguları olan mitokondriyal hastalıklarda çoğunlukla tübülopati (genellikle Fanconi tipi), daha az sıklıkla glomerülopati (çoğunlukla fokal segmental glomerulosklerozis), interstisyel tutulum ve kistik hastalıklar görülür. İzole böbrek hastalığı nadirdir ancak bazı koenzim Q10 biyosentez defektlerinde görülebilir. Tanıda klinik bulguların yanı sıra biyokimyasal ve genetik analizler yol göstericidir. En iyi tanımlanmış böbrek tutulumlu mitokondriyal hastalıklar arasında m.3243A>G mutasyonu ve koenzim Q10 biyosentez defektleri sayılabilir. Halen altta yatan mekanizmalar net anlaşılmamıştır ve mevcut tedaviler oksidatif hasarı önlemeye yöneliktir. Erken tedaviyle böbrek yetmezliğinin önüne geçilebileceği koenzim Q10 biyosentez defektleri bu konuda ayrı bir öneme sahiptir. Mitokondriyal hastalıklarda klinik parametreler ve biyokimyasal testlerle yakın izlem ve uygun tedavi, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı geciktirebilir hatta bazı tiplerde tamamen önleyebilir ve olası komplikasyonların önüne geçebilmek açısından büyük öneme sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:**Böbrek; çocuk; glomerülopati; DNA, mitokondriyal; genom, mitokondriyal; tübülopati

**ABSTRACT** Mitochondrial diseases are a heterogeneous group of diseases that result from disrupted oxidative phosphorylation. Recent data have shown that kidney involvement in mitochondrial diseases is much more common than previously thought. In mitochondrial diseases with renal involvement, mostly tubulopathy (usually Fanconi type), less frequently glomerulopathy (mostly focal segmental glomerulosclerosis), interstitial nephritis and cystic kidney disease have been reported. Isolated kidney disease is rare but can be seen as observed in some coenzyme Q10 biosynthesis defects. Clinical findings, biochemical and genetic analyzes guide the diagnosis. The m.3243A>G mutation and coenzyme Q10 biosynthesis defects are among the well-defined mitochondrial diseases with renal involvement. The underlying mechanisms are still not clearly understood and current treatments aim to prevent oxidative damage. Coenzyme Q10 biosynthesis defects, in which kidney failure can be prevented with early exogenous supplementation of CoQ10 is important in this regard. Close follow-up with clinical parameters, biochemical tests and appropriate treatment is of high importance to delay or in some types even to prevent the deterioration of kidney functions.

**Keywords:** Kidney; child; glomerulopathy; DNA, mitochondrial; genome, mitochondrial; tubulopathy

Mitokondriyal yapısal ve oksidatif fosforilasyonda görev alan proteinler nükleer genom ve mitokondriyal genomdaki genetik bilginin bileşkesinden oluşmaktadır. Mitokondriyal proteinlerin büyük kısmı nükleer genom tarafınca kodlanır ve Mendeliyen kalıtıma uyar ancak mitokondriyal genomun kalıtımı farklıdır. Mitokondriyal genomdaki mutasyonlar maternal kalıtım paternine uyabilecekleri gibi *de novo* da oluşabilmektedir.<sup>1</sup> Mitokondriyal hastalıkların fenotipi oldukça değişken bir spektruma sahiptir. Bunun nedenleri; a) heteroplazmi (aynı dokudaki hücreler arasında veya aynı kişinin farklı dokularında mutant ve normal (yabani) mitokondriyal DNA'nın

### KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Kurt Şükür ED, Özlatin F. Mitokondriyal hastalıklarda böbrek tutulumu. Ünal Uzun Ö, editör. Çocukluk Çağında Mitokondriyal Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.46-52.

(mtDNA) farklı oranlarda bir arada bulunabilmesi), b) eşik etkisi (bir fenotipi oluşturmak için gereken mutant mtDNA eşik seviyesi) ve c) rastgele dağılım (hücre bölünmesi sırasında oğul hücrelere mtDNA'nın rastgele dağılımı)'dır. Hızlı hücre döngülü dokular daha etkin bölünmeyi sağlamak amacıyla yüksek oranda yabancı tip mtDNA içeren hücrelerin doğal seleksiyonunun bir sonucu olarak, düşük hücre döngüsüne sahip dokularla karşılaştırıldığında, daha düşük oranda mutant mtDNA ifade ederler. Bu nedenle yüksek döngülü hematopoetik hücre öncülerinde daha düşük mutant mtDNA varken, daha düşük hücre döngüsüne sahip iskelet kası, nöronlar ve böbrek hücrelerinde daha yüksek oranda mutant mtDNA olması bu sistemlerin mitokondriyal hastalıklarda sıklıkla etkilenmesiyle sonuçlanır.<sup>2</sup> Bu nedenle mitokondriyal hastalıklarda az ya da çok ensefalomiyopati olur.

Çocuklarda mitokondriyal hastalıklarda böbrek tutulumu %25'e varan oranlarda bildirilmiştir.<sup>3</sup> Böbrekle ilişkili mitokondriyal hastalıklarda primer mtDNA mutasyonları; nokta mutasyonlar (insidansı 1/400 ile en sık görülen lösin'i taşıyan transfer RNA (MT-TL1) yapısında bozukluğa neden olan m.3243A>G mutasyonu) ve büyük yeniden düzenlenmeler (genellikle delesyon) şeklinde görülür.<sup>4</sup> Mitokondriyal DNA mutasyonlarında genotip-fenotip korelasyonu halen tam olarak belirlenmemiştir. Bazı bozukluklarda böbrek bulguları ön plana çıkmakta ve böbrek dışı bulgular yıllar sonra görülmekte iken bazı hallerde sadece böbrek bulguları ile hastalık ortaya çıkabilmektedir.<sup>15</sup> En iyi bilinen böbrek ilişkili mitokondriyal hastalıklar arasında Kearns-Sayre sendromu (KSS), Pearson sendromu, MELAS (mitokondriyal ensefalomyopati, laktik asidoz, inme benzeri ataklar) ve MIDD (maternal kalıtsımlı diyabetes mellitus, sağırılık) sayılabilir. Halen tanımlanmış hastalıklara uymayan semptom ve bulgulara sahip çok sayıda hastanın varlığı da bilinmektedir.

Böbrekler organ ağırlığı baz alındığında vücutta en yüksek enerji ihtiyacı olan organlardandır ve bu nedenle böbrekteki hücreler mitokondriden zengindir.<sup>6,7</sup> Proksimal tübüller hem yüksek enerji ihtiyaçları hem de anaerobik glikoliz yapamayışları nedeniyle mitokondriyal hastalıklardan en sık etkilenen kısımdır.<sup>8</sup> Bununla birlikte mitokondriyal hastalıklarda böbrek tutulumu glomerulopati, tubulopati, tubulointerstisyel tutulum, kistik böbrek hastalığı ya da bunların bileşkesi şeklinde olabilir.<sup>9</sup>

## PROKSİMAL TÜBÜLOPATİ

Proksimal tübülün yaygın bozukluğu renal Fanconi sendromuna (düşük molekül ağırlıklı proteinüri, jeneralize aminoasidüri, hipofosfatemi, glukozüri, hipourisemi, prok-

simal renal tübüler asidoz (RTA)) neden olur.<sup>10</sup> Böbrek biyopsisinin elektron mikroskopik (EM) incelemesinde tübül hücrelerinde dismorfik mitokondriler görülebilir.<sup>11</sup> Mitokondriyal hastalıklarda görülen proksimal tübüler hasar izole RTA, glukozüri, aminoasidüri, Bartter benzeri fenotip veya izole hipermagneziüri'ye uzanan geniş bir klinik spektrum ile ortaya çıkabilir. Genellikle KSS gibi multisistemik bir hastalığın parçası olarak görülür. Çoğunlukla mtDNA delesyonları, nadiren de tRNA<sup>Lys</sup>'de m.8344A>G gibi nokta mutasyonları saptanır (Tablo 1).<sup>12</sup> Bazen böbrek tutulumu Pearson sendromu'ndaki gibi sideroblastik anemi ve pankreas disfonksiyonunun ardından renal Fanconi sendromu olarak geç ortaya çıkar.<sup>13</sup> Sitokrom C oksidaz eksikliği'nde de renal Fanconi sendromu görülebilir.<sup>14</sup>

## DİSTAL TÜBÜLOPATİ

Genellikle kendini hipomagnezemi ve hipokalemi ile ortaya koyar. Nefronun magnezyum geri emiliminden sorumlu kısmı distal kıvrımlı tübüldür ve burası yüksek enerji ihtiyacı olan bir bölgedir. Literatürde distal tübül fonksiyon bozukluğu olan birçok mitokondriyal hastalık vakası bildirilmiştir; bunların çoğu KSS veya Leigh sendromu gibi multisistemik hastalıkların bir parçasıdır.<sup>15</sup> Magnezyum paratiroid hormon salınımı için de bir kofaktör olduğundan hipomagnezemi ve hipoparatiroidizm birlikte görülebilir.<sup>16</sup> Nadir diğer bir mitokondriyal bozukluk olan m.4291T>C mutasyonu; klinik olarak distal tübül disfonksiyonu (hipomagnezemi-hipokalemi-hipokalsiüri), sensörinöral işitme kaybı, hipertrofik kardiyomyopati, migren tipi baş ağrıları ile kendini ortaya koyar.<sup>17</sup>

## GLOMERÜLOPATİ

Podositlerde mitokondri bulunur ancak glomerüller oksidatif fosforilasyona daha az bağımlıdır çünkü anaerobik glikoliz yapabilirler.<sup>18</sup> MELAS, MIDD gibi mitokondriyal hastalıklarda m.3243A>G mutasyonları ile glomerüler etkilenim görülebilir.<sup>19</sup> Klinikte proteinüriden nefrotik sendroma (NS) ve kronik böbrek yetmezliğine uzanan bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Glomerüler etkilenimin mekanizması net değildir. Oksidatif fosforilasyondaki bozulmalar serbest radikal oluşumunu artırarak hasara yol açabilir.<sup>20</sup>

Steroide dirençli nefrotik sendrom koenzim Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) eksikliği ile giden mitokondriyal hastalıkların sık bulgularındandır ve CoQ<sub>10</sub> yerine koyma tedavisine cevap verebilir.<sup>21</sup> Nefrotik sendrom mtDNA mutasyonlarıyla da ortaya çıkabilir (Tablo 1) ve histolojik olarak en sık fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) görülür. MELAS'ta tanımlanmış olan m.3243A>G nokta mutasyonu FSGS'de

TABLO 1: Mitokondriyal böbrek hastalıkları; moleküler mekanizmalar.

Moleküler bozukluk <i>Nükleer DNA ile kodlanan</i>	Kalıtım	Gen(ler)	Ekstrerenal	Renal
Koenzim Q10 biosentezi	Olozomal resesif (OR)	COQ2, COQ6, COQ8B, PDSS1, PDSS2, COQ9	Nöbet, ataksi, işitme kaybı, multisistemik hastalık	Steroid dirençli nefrotik sendrom
Kompleks I montaj defekti	OR	NDUFAF2	Ensefalomyopati, hipertrofik kardiomyopati (HKMP)	Tübülopati
Kompleks III atı birimi	OR	NDUFAF2	Leigh sendromu	Renal tübüler asidoz (RTA)
Kompleks III montaj defekti	OR	UQCRC2, UQCRC2	Neonatal laktik asidoz	Tübüler disfonksiyon
Kompleks IV montaj defekti	OR	BCSL1	GRACILE sendromu (büyüme geriliği, aminoasidüri, kolestaz, demir yüklenmesi, laktik asidoz ve erken ölüm), ensefalopati, hepatopati	Proksimal tübülopati
Kompleks V alt birimi	OR	COX10, SURF1	Leigh sendromu	Tübülopati
Kompleks V montaj defekti	OR	ATP5A1	Leigh sendromu	Distal RTA
mtDNA idamesi	OR	ATPAF2, TMEM70	Fatal neonatal ensefalopati	Renal kistler
Mitokondriyal tRNA aminoaçilasyon	OR	RRM2B, DGUOK, TK2, SUCLA2, MPV17	Serebral ve iskelet anomalleri, laktik asidoz	Hipoplastik böbrekler
Mitokondriyal ribozom	OR	POLG	HKMP, laktik asidoz, hiperammonemi, 3-metilglutakonik asidüri	Proksimal tübülopati
Mitokondriyal translasyon	OR	SARS2	Mitokondriyal DNA depleksiyon sendromu (hepatoserebral, miyopatik ve ensefalomyopatik)	Proksimal tübülopati
Demir sülfür küme biyosentezi	OR	MRPS16, MRPS22, MRPS34, MRPL44	Epilepsi, ataksi, progresif eksternal oftalmopleji (PEO)	RTA
Lipid membran yeniden düzenlenmesi	OR	TFSM, RIMND1	HUPRA sendromu (hiperürisemi, pulmoner hipertansiyon böbrek yetmezliği, alkalozis)	Tuz kaybı ve hipomagnezemi ile giden tübülinterstisyel hastalık
Mitokondriyal homeostaz	OR	NFS1	HKMP, ensefalomyopati	Tübülopati
Mitokondriyal şaperon	OR	SERAC1	Intrauterin büyüme geriliği, karaciğer yetmezliği, hipotoni	Tübülopati
Diğer mekanizmalar	OR	CLPB, TRAP1	Multisistemik hastalık	Son dönem böbrek yetmezliği
<i>mtDNA ile kodlanan</i>	OR	C10BP	Multisistemik hastalık	Son dönem böbrek yetmezliği
mtDNA'nın büyük ölçekli yeniden düzenlenmeleri	Sporadik	Çoklu	MEGDEL (3-metilglutakonik asidüri, sağırılık, Leigh benzeri ensefalomyopati)	Tübüler disfonksiyon
mtDNA nokta mutasyonları	Maternal	MT-TL1	Katarakt, 3-metilglutakonik asidüri, multisistemik hastalık	Nefrokalsinosis
	Maternal	MT-TK	VACTERL birlikteliği (vertebral anomaller, anal atrezi veya imperfore anüs, kardiyovasküler defektler, trakeal ve özefajial anomaller, renal agenezi, ekstremité anomalleri)	ÇAKUT (üriner sistem ve böbreğin konjenital anomalleri)
	Maternal/sporadik	MT-TF	HKMP, multisistemik hastalık	Konjenital nefrozis
	Maternal/sporadik	MT-ND5	HKMP, multisistemik hastalık	Konjenital nefrozis
	Sporadik	Çoklu	Pearson sendromu, Kearns-Sayre sendromu, PEO	Renal Fanconi sendromu, Tübülinterstisyel nefrit (TIN)
	Maternal	MT-TL1	MELAS (mitokondriyal ensefalomyopati-laktik asidozis-inme benzeri ataklar), MIDD (maternal kalıtmı diyabetes mellitus- sağırılık)	Fokal segmental glomerulosklerozis
	Maternal	MT-TK	Myoklonik epilepsi- ragged red fibers sendromu (MERRF)	TIN
	Maternal/sporadik	MT-TF	Ensefalomyopati	TIN
	Maternal/sporadik	MT-ND5	Leigh sendromu, MELAS	Glomerüloktistik hastalık

de gösterilmiş, MELAS tanılı bir hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ve glomeruloskleroz ile ilişkili bulunmuştur.<sup>22,23</sup> Sensörinöral işitme kaybı ve FSGS birlikteliği nedeniyle sıklıkla Alport sendromu ile karıştırılabilen bu durum hematurinin olmayışı ve Alport'u destekler histolojik bulguların yokluğu ile ayırt edilebilir. Glomerüler etkilenim ile giden başka mtDNA nokta mutasyonları da mevcuttur.<sup>4</sup>

## TUBULOİNERSTİSYEL NEFRİT

Tubulointerstisyel nefrit (TIN) böbrek interstisyumunun iltihabi hücrelerle infiltrasyonu, interstisyel ödem ve eks-kretuar fonksiyonların bozulmasıyla karakterizedir. Proksimal tübül hasarının bir sonucu olarak tübüler proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülür. Mitokondriyal TIN patogeneğinde apoptozisin düzenlenmesinde bozukluk suçlanmaktadır. Fenilalanin taşıyan transfer RNA'yı kodlayan mtDNA nokta mutasyonlarında TIN bildirilmiştir.<sup>24</sup> *MT-ND5* mutasyonu ile ilişkili glomerülökistik hastalıklar da bilinmektedir.<sup>4</sup>

## NÜKLEER DNA'DA KODLANAN MİTOKONDRIYAL PROTEİNLERDEKİ BOZUKLUKLARA İKİNCİL GELİŞEN BÖBREK HASTALIKLARI

### CoQ<sub>10</sub> Eksikliği İlişkili Nefropatiler

Primer CoQ<sub>10</sub> eksiklikleri mitokondriyal hastalıklar arasında ekzojen CoQ<sub>10</sub> tedavisine yanıtları nedeniyle özellikli bir yere sahiptir. *COQ2*, *COQ6*, *COQ8B*, *PDSS1*, *PDSS2* ve *COQ9* genlerinde defektler ile ilişkili böbrek fenotipleri bildirilmiştir (Tablo 1).<sup>5,25</sup> Otozomal resesif kalıtılırlar, klinik ve genetik olarak heterojendirler. Böbrek tutulumu izole veya sistemik bir hastalığa ikincildir.<sup>5</sup> Klinik olarak proteinüri, steroide dirençli nefrotik sendrom (SDNS) ve/veya hematüri, histopatolojik olarak genellikle FSGS (özellikle "collapsing" varyant) ve nadiren mezangial sklerozis ile karakterlidir. Elektron mikroskopisinde podositlerde anormal sayı ve şekillerde mitokondriiler görülebilir.<sup>20</sup>

### COQ2 nefropatisi

Mitokondride endojen CoQ<sub>10</sub> sentezinde görevli 4-para-hidroksibenzoat polipreniltransferaz'ı kodlayan *COQ2* geninde mutasyonlara ikincil gelişir ve nadir bir hastalıktır.<sup>21,26</sup> İzole NS, serebrorenal veya multisistemik bulgularla ortaya çıkabilir. CoQ<sub>10</sub> tedavisi eğer erken başlanabilirse proteinüride azalma yapabilir ancak tedavinin santral sinir sistemi bulgularına etkisi gösterilememiştir.<sup>26</sup>

### COQ6 nefropatisi

*COQ6* geni endojen CoQ<sub>10</sub> sentezinde görevli monooksijenaz enzimini kodlar.<sup>5</sup> Bi-allelik *COQ6* varyantları 21 hastada tanımlanmıştır.<sup>27</sup> Genellikle SDBY ile sonuçlanan SDNS ve sensörinöral işitme kaybı ile ortaya çıkar. Tanıda medyan yaş 1,7 yıl olarak bildirilmiştir.<sup>28</sup> Ekzojen CoQ<sub>10</sub> desteğinin böbrek fonksiyonlarını korumada etkisi vardır ancak böbrek dışı bulgulara etkisi net değildir.<sup>5,28</sup>

### PDSS1 ve PDSS2 nefropatisi

*PDSS1* CoQ<sub>10</sub> biyosentezinde görevli "dekaprenil-difosfat sentaz subunit-1"i, *PDSS2* ise "dekaprenil-difosfat sentaz subunit-2"yi kodlar. Bu hastalık grubu oldukça nadir görülür. Infantil dönemde multisistemik başlar ve fatal seyreder, ekzojen CoQ<sub>10</sub> tedavisine yanıt vermez.<sup>29</sup> Böbrek tutulumu NS olarak ortaya çıkar.

### COQ8B (ADCK4) nefropatisi

*COQ8B* geni CoQ<sub>10</sub> biyosentezinde görevlidir ve bu gende mutasyona sahip bireylerde hücrel CoQ<sub>10</sub> miktarı azalmıştır.<sup>27</sup> Genelde sinsi seyirlidir. Küçük yaşlarda asemptomatik proteinüri gözden kaçabilir. Genelde adolesan dönemde ortaya çıkan hafif-orta proteinüri veya nefrotik sendrom ile karakterizedir ve hastaların çoğunda tanı sırasında böbrek fonksiyonlarında bozukluk gelişmiştir.<sup>30</sup> Böbrek dışı bulgular nadirdir. Ekzojen CoQ<sub>10</sub> tedavisinden en çok fayda görenler bu grup hastalardır. Bu nedenle erken tanı ve erken CoQ<sub>10</sub> tedavisi ilerleyici böbrek fonksiyon bozukluğunu önleyebilir.<sup>31,32</sup>

### COQ9 nefropatisi

*COQ9* mutasyonları oldukça nadirdir. Yenidoğan dönemde laktik asidoz, nöbetler, gelişme geriliği, tübülopati, kistik böbrekler görülebilir.<sup>5</sup> Ekzojen CoQ<sub>10</sub> verilmesinden çok az fayda görürler.

## Nükleer DNA'da Kodlanan Diğer Mitokondriyal Proteinlerdeki Bozukluklarla İlişkili Böbrek Hastalıkları

Mitokondri fonksiyonları ile ilgili ve nükleusta kodlanan 1500 gen tanımlanmış ve bunların 350 kadarı mitokondriyal hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.<sup>33</sup>

### Oksidatif fosforilasyon bozuklukları

Nükleusta kodlanan oksidatif fosforilasyon proteinlerinde mutasyon çok nadir bildirilmiştir. *UQCRC2* ve *UQCRC2* bunun örnekleridir; tübül fonksiyon bozukluğu ve yenidoğan başlangıçlı laktik asidoz ile ilişkilendirilmiştir.<sup>27</sup> Kompleks V'in bir alt ünitesi olan *ATP5A1* mutasyonları ise renal

kistler ve fatal neonatal ensefalopatiye yol açmaktadır.<sup>34</sup> Kompleks I, III, IV ve V montaj defektlerinde tübülopati bildirilmiştir (Tablo 1). Kompleks III'ün mitokondri iç membranına montajını bozan BCS1L eksikliğinin en ağır formu GRACILE sendromudur (büyüme geriliği, aminoasidüri, kolestaz, aşırı demir yüklenmesi, laktik asidoz ve erken ölüm). *BCS1L* mutasyonuna sahip bireylerde tübülopati sıklıkla ensefalopati ve hepatopati de sıklıkla eşlik edebilir.<sup>35</sup> Böbrek bulgularına yol açan diğer kompleks V montaj defekti *ATPAF2* eksikliği ve *TMEM70* mutasyonlarıdır.<sup>27</sup> Bunlardan ilkinde hipoplastik böbrekler tanımlanmışken diğerinde yenidoğan döneminde kardiyomiyopati, laktik asidoz, hiperamonemi ve 3-metil glutakonik asidüri, ilerleyici nörolojik bulgular bildirilmiş ve bu vakalarda böbrek tutulumu %34 oranında rapor edilmiştir.<sup>36,37</sup>

#### Mitokondriyal DNA idamesinde bozukluklar

Mitokondriyal replikasyon ve nükleozit sağlamada bozukluklar bu gruptadır. Mitokondriyal DNA replikasyonundan sorumlu DNA polimerazın gama alt ünitesini kodlayan *POLG* mutasyonları mtDNA depleasyonu ve/veya çoklu mtDNA delesyonu, kendini nörolojik bulgular ve RTA ile ortaya koyabilir.<sup>38</sup> Nükleozit sağlamada görevli *DGUOK*, *MPV17*'nin eksiklikleri de karaciğer yetmezliği, ensefalomyopati, tübülopati ile ortaya çıkabilir.<sup>39,40</sup> Infantil başlangıçlı *RRM2B* eksikliği kas güçsüzlüğü, sensörinöral işitme kaybı, gastrointestinal sistem sorunları ve tübülopati ile birlikte görülebilir.<sup>41</sup>

#### Mitokondriyal translayon bozuklukları

Serin için mitokondriyal aminoasit tRNA sentetaz kodlayan *SARS2* mutasyonları infant döneminde alkalozis, hiperürisemi, pulmoner hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ile karakterize HUPRA sendromu ile sonuçlanabilir (Tablo 1).<sup>42</sup> *RMND1* eksikliği, neonatal psödohipoaldosteronizm ve sensörinöral işitme kaybı ile başlayıp miyopati ve laktik asidoz ile giden ve *SDBY* ile sonuçlanabilen bir mitokondriyal translayon defektidir.<sup>43</sup>

#### Mitokondriyal lipid membran ve dinamiklerinde bozukluklar

Mitokondriyal lipid yeniden yapılanmasında defektle sonuçlanan *SERAC1* eksikliği 3-metilglutarik asidüri, sağrlık, Leigh benzeri ensefalomyopati (*MEGDEL*) ve yenidoğan döneminde tübüler fonksiyon bozukluklarına neden olur (Tablo 1).<sup>44</sup>

#### Demir sülfür küme biyosentez defektleri

Demir-sülfür kümeleri birçok mitokondriyal enzim için gereklidir. *NFS1* eksikliği infantlarda *SDBY* nedeni olan bir demir-sülfür kümelenme defektidir.<sup>45</sup>

#### Diğer mekanizmalar

*TRAP1* i kodlayan tümör nekrozis faktör reseptörü ilişkili protein-1 mitokondriyal bir şaperondur ve üriner sistem ve böbreğin konjenital anomalileri (*CAKUT*) ve *VACTERL* (vertebral anomaliler, anal atrezi veya imperfore anüs, kardiyovasküler defektler, trakeal ve özefajial anomaliler, renal agenezi, ekstremitte anomalileri) birlikteliği ile ilişkilendirilmiştir.<sup>46</sup> Mitokondriyal homeostaz için gerekli bir enzim olan *CLPB* eksikliği katarakt, renal kist, 3-metilglutakonik asidüri ve nefrokalsinozis ve bazı vakalarda *SDBY* ile ilişkilendirilmiştir.<sup>47,48</sup> *CIQBP*'i kodlayan kompleman komponentindeki mutasyonlar konjenital nefroza neden olabilir.<sup>49</sup> Toksik madde maruziyeti, mitokondrinin antioksidan savunma basamaklarında bozukluklar diğer hasar mekanizmalardandır.

## TANI

Mitokondriyal hastalıklarda tanı süreci karmaşıktır. Böbrek biyopsisi tanı açısından özgül değildir. Donmuş kesitlerde sitokrom C oksidaz ve süksinat dehidrogenaz aktivitelerine bakılabilir ancak yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmesi nedeniyle çok kullanıma girmemiştir.<sup>9</sup> Elektron mikroskopisi özellikle *FSGS* ve işitme kaybı olanlarda Alport sendromu'nu dışlamak açısından faydalı olabilir, yanı sıra podositlerde ve/veya tübüler hücrelerde anormal şekil ve sayıda mitokondrilerin görülmesi mitokondriyal hastalık açısından destekleyicidir.

Mitokondriyal hastalıklarda bir genotip-fenotip ilişkisi yoktur. Büyük mitokondriyal delesyonlar tübüler fonksiyon bozukluğu veya *NS* ile ortaya çıkabilir. En sık mitokondriyal mutasyon olan *m.3243A>G*, *FSGS*'den tübülopatiye ve hatta hiç böbrek bulgusunun eşlik etmediği geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir.<sup>1</sup> Günümüzde yeni nesil dizileme yöntemini kullanarak oluşturulacak gen panelleri içerisinde yüzlerce nükleer mitokondriyal geni daha ekonomik koşullarda taramak mümkündür. Son yıllarda üriner sedimentten elde edilen DNA'nın analizi ile de mtDNA delesyonları, sık görülen nokta mutasyonlar hatta tüm mitokondriyal genom taranabilir hale gelmiştir.

## TEDAVİ

Henüz mitokondriyal hastalıklar için kesin tedavi yoktur. Semptomatik tedavi ve hastalık ilerlemesini yavaşlatmak ana hedeflerdir. Hastalığın sistemik tutulumları göz önüne alınarak multidisipliner bir izlem gereklidir. Erken tanı özellikle *CoQ10* ilişkili hastalıklarda dışarıdan *CoQ10* verilmesi ve ilerleyici böbrek hastalığının önlenmesi açısından önemlidir. *CoQ10* dozu ile ilgili kanıta dayalı veri bulunmamak-



tadır, ampirik olarak 30-50 mg/kg/gün aralığında verilebilir ve klinik yanıt (proteinüri, böbrek fonksiyonları gibi parametrelerle) takip edilir.<sup>27</sup> Antioksidan özellikli alfa lipoik asit ve nitrik oksit prekürsörü olan L-arginine mitokondri-deki oksidatif stresi azaltması açısından önerilebilir.

Hayvan deneyleri verileri umut vermektedir. Kardiyolipin iç mitokondri membranının major fosfolipididir ve peroksidasyonu/kaybı yaşlanma, akut ve kronik böbrek hasarları ile ilişkilendirilmiştir.<sup>50</sup> Rotenon bir kompleks I inhibitörüdür ve düşük dozlarda tübüler hasarı önleyebildiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>51</sup> Curcumin'in mitokondriyal hasarı azaltarak kronik böbrek hastalığına gidişi önleyebileceği gösterilmiştir.<sup>52</sup> Bir başka deneyde intraarteriyel uygulama ile mitokondri transplantasyonunun akut böbrek hasarındaki koruyucu rolünün gösterilmiş oluşu da dikkat çekicidir.<sup>53</sup>

Renal tutulumlu mitokondriyal hastalıklarda böbrek nakli, uygulanan tedaviler arasındadır. Yakın zamanlı çok merkezli bir çalışmada ortanca yaşı 12 olan 35 solid organ transplantasyonu alıcısı mitokondriyal hastalıklı 12 hastada böbrek transplantasyonu yapılmış olduğu, bu grup içinde m.3243A>G mutasyonuna sahip bireylerin ağırlıklı görüldüğü, böbrek transplantasyonları içinde yalnızca iki hastada rejeksiyon gözlemlendiği ve hepsinin sağ kalımlarının iyi olduğu saptanmıştır.<sup>54</sup>

Mitokondriyal hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç vardır. Hastalık sürecinde etkilenebilen ana organlardan olan böbreği rutin kontrollerde kan basıncı ölçümü, böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tahlili ile değerlendirmek olası komplikasyonların önüne geçebilmek açısından büyük öneme sahiptir.

## KAYNAKLAR

- Govers LP, Toka HR, Hariri A, Walsh SB, Bockenbauer D. Mitochondrial DNA mutations in renal disease: an overview. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(1):9-17. doi: 10.1007/s00467-019-04404-6.
- DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(8):429-44. doi: 10.1038/nrneurol.2013.126.
- Pérez-Albert P, de Lucas Collantes C, Fernández-García MÁ, de Rojas T, Aparicio López C, Gutiérrez-Solana L. Mitochondrial Disease in Children: The Nephrologist's Perspective. *JIMD Rep*. 2018;42:61-70. doi: 10.1007/8904\_2017\_78.
- O'Toole JF. Renal manifestations of genetic mitochondrial disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:57-67. doi: 10.2147/IJNRD.S37887.
- Ozaltın F. Primary coenzyme Q10 (CoQ 10) deficiencies and related nephropathies. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):961-9. doi: 10.1007/s00467-013-2482-z.
- Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(10):629-46. doi: 10.1038/nrneph.2017.107
- Kleta R, Bockenbauer D. Salt-Losing Tubulopathies in Children: What's New, What's Controversial? *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(3):727-39. doi: 10.1681/ASN.2017060600.
- Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(1):F145-61. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016.
- Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Ther*. 2017;13 Suppl 1:S23-S28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014.
- Klootwijk ED, Reichold M, Unwin RJ, Kleta R, Warth R, Bockenbauer D. Renal Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1456-60. doi: 10.1093/ndt/gfu377.
- Thorner PS, Balfe JW, Becker LE, Baumal R. Abnormal mitochondria on a renal biopsy from a case of mitochondrial myopathy. *Pediatr Pathol*. 1985;4(1-2):25-35. doi: 10.3109/15513818509025900.
- Shoffner JM, Voljavec AS, Dixon J, Kaufman A, Wallace DC, Mitch WE. Renal amino acid transport in adults with oxidative phosphorylation diseases. *Kidney Int*. 1995;47(4):1101-7. doi: 10.1038/ki.1995.157.
- Gilbert RD, Emms M. Pearson's syndrome presenting with Fanconi syndrome. *Ultrastruct Pathol*. 1996;20(5):473-5. doi: 10.3109/01913129609016351
- Das AM, Schweitzer-Krantz S, Byrd DJ, Brodehl J. Absence of cytochrome c oxidase activity in a boy with dysfunction of renal tubules, brain and muscle. *Eur J Pediatr*. 1994;153(4):267-70. doi: 10.1007/BF01954517.
- Toppet M, Telerman-Toppet N, Sziwowski HB, Vainsel M, Coers C. Oculocraniosomatic neuromuscular disease with hypoparathyroidism. *Am J Dis Child*. 1977;131(4):437-41. doi: 10.1001/archpedi.1977.02120170063012.
- Astor MC, Løvås K, Wolff AS, Nedrebø B, Bratland E, Steen-Johnsen J, et al. Hypomagnesemia and functional hypoparathyroidism due to novel mutations in the Mg-channel TRPM6. *Endocr Connect*. 2015;4(4):215-22. doi: 10.1530/EC-15-0066.
- Wilson FH, Hariri A, Farhi A, Zhao H, Petersen KF, Toka HR, et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science*. 2004;306(5699):1190-4. doi: 10.1126/science.1102521.
- Brinkkoetter PT, Bork T, Salou S, Liang W, Mizi A, Özel C, et al. Anaerobic Glycolysis Maintains the Glomerular Filtration Barrier Independent of Mitochondrial Metabolism and Dynamics. *Cell Rep*. 2019;27(5):1551-66.e5
- Guéry B, Choukroun G, Noël LH, Clavel P, Rötig A, Lebon S, et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2099-108.
- Emma F, Montini G, Parikh SM, Salviati L. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(5):267-80.
- Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, et al. COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(7):1257-61. doi: 10.1007/s00467-018-3937-z.

22. Dinour D, Mini S, Polak-Charcon S, Lotan D, Holtzman EJ. Progressive nephropathy associated with mitochondrial tRNA gene mutation. *Clin Nephrol.* 2004;62(2):149-54. doi: 10.5414/cnp62149.
23. Mima A, Shiota F, Matsubara T, Iehara N, Akagi T, Abe H, et al. An autopsy case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) with intestinal bleeding in chronic renal failure. *Ren Fail.* 2011;33(6):622-5. doi: 10.3109/0886022X.2011.585730.
24. Connor TM, Hoer S, Mallett A, Gale DP, Gomez-Duran A, Posse V, et al. Mutations in mitochondrial DNA causing tubulointerstitial kidney disease. *PLOS Genet* 2017;13(3):e1006620.
25. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1279-89.
26. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, et al. Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatr Neurol.* 2018;88:71-4.
27. Özaltın F, Salvati L, Rahman S. The kidney in mitochondrial diseases. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Shroff R, eds. *Pediatric Nephrology*. 8<sup>th</sup> ed. Springer; 2022.
28. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, et al. COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest.* 2011;121(5):2013-24.
29. Lopez LC, Schuelke M, Quinzii CM, Kanki T, Rodenburg RJ, Naini A, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet.* 2006;79(6):1125-9.
30. Korkmaz E, Lipska-Zietkiewicz BS, Boyer O, Gribouval O, Fourrage C, Tabatabaei M, et al. ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolscence-Onset FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):63-8.
31. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, et al. Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1369-75. doi: 10.1007/s00467-017-3634-3.
32. Atmaca M, Gülhan B, Atayar E, Bayazit AK, Candan C, Arıcı M, et al. Long-term follow-up results of patients with ADCK4 mutations who have been diagnosed in the asymptomatic period: effects of early initiation of CoQ10 supplementation. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):657-63. doi: 10.24953/turkped.2019.05.003.
33. Rahman J, Rahman S. Mitochondrial medicine in the omics era. *Lancet.* 2018;391(10139):2560-74.
34. Jonckheere AI, Renkema GH, Bras M, van den Heuvel LP, Hoischen A, Gilissen C, et al. A complex V ATP5A1 defect causes fatal neonatal mitochondrial encephalopathy. *Brain.* 2013;136(Pt 5):1544-54.
35. de Lonlay P, Valnot I, Barrientos A, Gorbatyuk M, Tzagoloff A, Taanman JW, et al. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat Genet.* 2001;29(1):57-60.
36. De Meirleir L, Seneca S, Lissens W, De Clercq I, Eyskens F, Gerlo E, et al. Respiratory chain complex V deficiency due to a mutation in the assembly gene ATP12. *J Med Genet.* 2004;41(2):120-4. doi: 10.1136/jmg.2003.012047.
37. Magner M, Dvorakova V, Tesarova M, Mazurova S, Hansikova H, Zahorec M, et al. TMEM70 deficiency: long-term outcome of 48 patients. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(3):417-26. doi: 10.1007/s10545-014-9774-8.
38. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2018 [citado: 26/04/2018]. Disponible en: <https://preiew.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301791>
39. Spinazzola A, Viscomi C, Fernandez-Vizarra E, Carrara F, D'Adamo P, Calvo S, et al. MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet.* 2006;38(5):570-5.
40. Dimmock DP, Zhang Q, Dionisi-Vici C, Carrozzo R, Shieh J, Tang LY, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion due to mutations in deoxyguanosine kinase. *Hum Mutat.* 2008;29(2):330-1.
41. Keshavan N, Abdenur J, Anderson G, Assouline Z, Barcia G, Bouhikbar L, et al. The natural history of infantile mitochondrial DNA depletion syndrome due to RRM2B deficiency. *Genet Med.* 2020;22(1):199-209.
42. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, Becker-Cohen R, Feinstein S, Zeligson S, et al. Mutations in the mitochondrial seryl-tRNA synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, HUPRA syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011;88(2):193-200.
43. Ng YS, Alston CL, Diodato D, Morris AA, Ulrick N, Kmoch S, et al. The clinical, biochemical and genetic features associated with RMND1-related mitochondrial disease. *J Med Genet.* 2016;53(11):768-75.
44. Maas RR, Iwanicka-Pronicka K, Kalkan Ucar S, Alhaddad B, AlSayed M, Al-Owain MA, et al. Progressive deafness-dystonia due to SERAC1 mutations: A study of 67 cases. *Ann Neurol.* 2017;82(6):1004-15.
45. Farhan SM, Wang J, Robinson JF, Lahiry P, Siu VM, Prasad C, et al. Exome sequencing identifies NFS1 deficiency in a novel Fe-S cluster disease, infantile mitochondrial complex II/III deficiency. *Mol Genet Genomic Med.* 2014;2(1):73-80.
46. Saisawat P, Kohl S, Hilger AC, Hwang DY, Yung Gee H, Dworschak GC, et al. Whole-exome resequencing reveals recessive mutations in TRAP1 in individuals with CAKUT and VACTERL association. *Kidney Int.* 2014;85(6):1310-7.
47. Kanabus M, Shahni R, Saldanha JW, Murphy E, Plagnol V, Hoff WV, et al. Bi-allelic CLPB mutations cause cataract, renal cysts, nephrocalcinosis and 3-methylglutaconic aciduria, a novel disorder of mitochondrial protein disaggregation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):211-9.
48. Saunders C, Smith L, Wibrand F, Ravn K, Bross P, Thiffault I, et al. CLPB variants associated with autosomal-recessive mitochondrial disorder with cataract, neutropenia, epilepsy, and methylglutaconic aciduria. *Am J Hum Genet.* 2015;96(2):258-65.
49. Feichtinger RG, Oláhová M, Kishita Y, Garone C, Kremer LS, Yagi M, et al. Biallelic C1QBP Mutations Cause Severe Neonatal-, Childhood-, or Later-Onset Cardiomyopathy Associated with Combined Respiratory-Chain Deficiencies. *Am J Hum Genet.* 2017;101(4):525-3.
50. Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG, Pacheco-Moisés FP. The Role of Cardiolipin and Mitochondrial Damage in Kidney Transplant. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:3836186. doi: 10.1155/2019/3836186.
51. Zhang W, Sha Y, Wei K, Wu C, Ding D, Yang Y, Zhu C, et al. Rotenone ameliorates chronic renal injury caused by acute ischemia/reperfusion. *Oncotarget.* 2018;9(36):24199-208. doi: 10.18632/oncotarget.24733.
52. Aparicio-Trejo OE, Tapia E, Molina-Jijón E, Medina-Campos ON, Macías-Ruvalcaba NA, León-Contreras JC, et al. Curcumin prevents mitochondrial dynamics disturbances in early 5/6 nephrectomy: Relation to oxidative stress and mitochondrial bioenergetics. *Biofactors.* 2017;43(2):293-310. doi: 10.1002/biof.1338.
53. Doulamis IP, Guariento A, Duignan T, Kido T, Orfany A, Saeed MY, et al. Mitochondrial transplantation by intra-arterial injection for acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319(3):F403-F13. doi: 10.1152/ajprenal.00255.2020.
54. Parikh S, Karaa A, Goldstein A, Ng YS, Gorman G, Feigenbaum A, Christodoulou J, et al. Solid organ transplantation in primary mitochondrial disease: Proceed with caution. *Mol Genet Metab.* 2016;118(3):178-84. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.04.009.