

Çocuklarda Nutcracker sendromu: Tek merkez deneyimi

Demet Baltu^{1*}, Nesrin Taş¹

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Çocuk Nefrolojisi Uzmanı

*İletişim: demetbaltu@gmail.com

SUMMARY: Baltu D, Taş N. (Department of Pediatric Nephrology, Sağlık Bilimleri University, Ankara, Türkiye). Nutcracker syndrome in children: Single center experience. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 29-36.

Nutcracker syndrome (NCS) is defined as the presence of signs and symptoms accompanying compression of the left renal vein. Although it is often a benign condition, it is rare in childhood, and data on treatment and follow-up are limited. This study aimed to examine the clinical and laboratory findings at the presentation and follow-up of pediatric NCS patients and obtain information about prognosis. Medical records of pediatric patients diagnosed with NCS between January 2017 and August 2024 were retrospectively investigated. Demographic, clinical, and laboratory findings of the patients at diagnosis and follow-up were recorded. The study included 31 patients (23 females, 8 males) diagnosed with NCS, with a mean age at diagnosis of 11.7 ± 3.6 years. Twenty-eight (90.3%) patients were asymptomatic. The most common presentation [22 patients (71%)] was isolated proteinuria. Twenty-seven (87%) patients were followed for a median of 17 (1.6-97.4) months. Complete clinical and laboratory recovery was observed in 10 (37%) patients. Eight (29.6%) patients had isolated microalbuminuria at the last visit. A significant decrease in proteinuria and increased body mass index (BMI) z-score were detected during the follow-up period. All patients were followed up conservatively. No increase in symptoms, decrease in glomerular filtration rate, or increase in proteinuria was observed in any patient during the follow-up. NCS often presents with hematuria and/or proteinuria and should be excluded before invasive examinations such as kidney biopsy. Usually, it has a good course; conservative follow-up is sufficient in most patients, and the rate of improvement is high in parallel with the increase in BMI.

Key words: Nutcracker syndrome, proteinuria, hematuria, postural proteinuria.

ÖZET: Nutcracker sendromu (NCS) sol renal venin kompresyonuna eşlik eden bulgu ve belirtilerin olması olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla iyi seyirli bir durum olmakla birlikte çocukluk çağında nadirdir ve tedavi ve izlem ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu çalışmada NCS tanısı ile izlenen çocuk hastaların başvuru ve izlemdeki klinik ve laboratuvar bulgularını incelemek ve prognoz hakkında bilgi edinmek amaçlanmıştır. Ocak 2017 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında NCS tanısı ile izlenen çocuk hastaların medikal kayıtları geriye yönelik incelendi. Hastaların tanı ve izlemdeki demografik, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Çalışmaya NCS tanısı konulmuş, ortalama tanı yaşı 11.7 ± 3.6 yıl olan, 31 (23 kız, 8 erkek) hasta dahil edildi. Yirmi sekiz (%90.3) hasta asemptomatikti. En sık [22 hasta (%71)] prezentasyon şekli izole proteinüriydi. Yirmi yedi (%87) hasta ortalama 17 (1.6-97.4) ay takip edildi. Bu hastaların 10 (%37)'unda klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme görüldü. Sekiz (%29.6) hastada ise son vizitte izole mikroalbuminüri mevcuttu. İzlem sürecinde proteinüride anlamlı azalma ve vücut kitle indeksi (VKİ) z-skorunda anlamlı artış saptandı. Tüm hastalar konservatif olarak izlendi. İzlemde hiçbir hastada semptomlarda artış, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve proteinüride artış gözlenmedi. Nutcracker sendromu sıklıkla hematüri ve/veya proteinüri ile karşımıza çıkar ve böbrek biyopsisi gibi invaziv tetkikler öncesinde mutlaka ekarte edilmelidir. Sıklıkla iyi seyirlidir, konservatif izlem çoğu hastada yeterlidir ve VKİ'de artış ile paralel olarak düzelme oranı yüksektir.

Anahtar kelimeler: Nutcracker sendromu, proteinüri, hematüri, postural proteinüri.

Nutcracker sendromu (NCS) sol renal venin anatomik olarak sıkışması sonucu bulgu ve belirtilerin ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır.¹ Sıklıkla sol renal ven, aorta ve superior mezenterik arter (SMA) arasında sıkışır ve bu durum anterior nutcracker olarak tanımlanır. Daha nadir olarak görülen posterior nutcracker sendromunda ise sol renal ven, retroaortik veya sirkumaortik seyirlidir ve aorta ile vertebra arasında baskıya uğramaktadır.²

Nutcracker sendromu ve nutcracker fenomeni literatürde sıklıkla eş anlamlı olarak kullanılsa da aslında bu iki tanım birbirinden farklıdır. NCS'da sol renal vene olan baskıya eşlik eden sol yan ağrısı, hematüri, proteinüri gibi bulgu ve belirtiler varken, nutcracker fenomeninde izole olarak sol renal vene bası bulunmakta ve semptomatik değildir. Sol renal venin sıkışması sol renal venin anatomik varyasyonlarına sekonder gelişebilir. Bunun yanı sıra nadiren paraaortik lenfadenopati, retroperitoneal kitle, abdominal aort anevrizması, sol renal ven duplikasyonu, ektopik ventral sağ renal arter, sol renal pitozis, şiddetli lordoz, gebelik, intestinal malrotasyon ve hızlı kilo kaybına sekonder gelişir. Baskıya sekonder sol renal venin vena cava inferiora boşalması bozulur.³ NCS'nin düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Retroperitoneal yağ dokusundaki yetersizliğe bağlı olarak mezo-aortik açı azalır ve böbreğin ptozisine neden olabilir. Bu durumlara ikincil olarak da sol renal vende sıkışma gelişir. Aorta ve SMA arasındaki açı normalde 38° ile 65° arasındadır.² Destekleyici mezenterik yağ dokusunun olmaması bağırsakları aşağı doğru kaydırabilir ve SMA açısını daraltabilir. Çalışmalarda VKİ'de artışla NCS bulgularında düzelme olduğu gösterilmiştir.^{2,4,5}

Nutcracker sendromu klinikte karşımıza sol yan ağrısı, pelvik ağrı, makroskobik hematüri, gonadal varisler (varikosel veya ovaryan ven sendromu) gibi bulgularla gelebilmekle birlikte çoğu hasta asemptomatiktir.^{4,6} Laboratuvar incelemesinde hematüri ve ortostatik proteinüri görülebilir. Nadiren de sol renal vende ve gonadal venlerde tromboz ve böbrek hasarı görülebilir.⁶⁻⁸

Renal ven Doppler ultrasonografi (US) ilk aşama tanısal test olarak önerilmektedir. Doppler US'nin sensitivitesi %69-90, spesifitesi %89-100 arasındadır.⁹⁻¹¹ Bilgisayarlı tomografi

(BT) anjiyografi, magnetik rezonans (MR) anjiyografi, retrograd venografi ve intravasküler US, kullanılan diğer tanısal görüntüleme yöntemleridir ancak bu tekniklerin pahalı olması, invaziv olması ve iyonize radyasyon içeriyor olması nedeni ile Doppler US ile tanı konulamayan hastalara saklanması gerekmektedir.⁸

Tedavi kararı sıklıkla klinik ve laboratuvar bulgularına göre alınmaktadır. Semptomların sıklıkla hafif olması ve prognozun iyi olması nedeni ile çoğunlukla konservatif izlem yeterli olmaktadır. Ancak ciddi yan ağrısı, böbrek yetmezliği, tekrarlayan makroskobik hematüri, persistan anemi, ciddi persistan proteinüri gibi bulguları olan seçilmiş vakalarda cerrahi veya endovasküler tekniklerle düzeltme gerekli olabilir.⁶

Nutcracker sendromunun klinik seyri ve prognozu erişkin dönemde daha iyi bilinirken, çocuklarda veriler oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle tanı ve tedavi ile ilgili kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. İzlem süresi uzun, fazla hasta sayısına sahip çocukluk çağı vaka serilerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada çocukluk çağında NCS tanısı ile izlenen hastaların başvuru ve izlemdeki klinik ve laboratuvar bulgularını incelemek ve prognoz hakkında bilgi edinmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'nde Ocak 2017 ile Ağustos 2024 tarihleri arasında NCS tanısı alan 18 yaşından küçük 31 çocuk hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik bulguları, klinik özellikleri, başvuru ve izlemdeki fizik muayene ve laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi, 24 saatlik idrar ve spot idrarda protein, kreatinin ve mikroalbumin düzeyleri) ve radyolojik bulguları (Doppler US, BT-MR anjiyografi) incelendi.

Santrifüj edilmiş idrarda $>5/\text{mm}^3$ eritrosit saptanması hematüri, spot idrar protein/kreatinin oranının $>0.2 \text{ mg/mg}$ olması veya 24 saatlik idrarda $4 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ üzerinde protein atılımı olması proteinüri ve spot idrarda albümin/kreatinin oranının 30-300 mg/g arasında olması mikroalbuminüri olarak tanımlandı. Nefrotik düzeyde proteinüri 24 saatlik idrarda $40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$ protein atılımı

olması veya spot idrar protein/kreatinin oranının >2 mg/mg olması olarak tanımlandı.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, tam idrar analizi, spot idrar veya 24 saatlik idrar ile protein ve kalsiyum düzeyleri, idrar kültürü, böbrek fonksiyon testleri, kompleman düzeyleri ve üriner sistem US bulguları ile diğer nedenler dışlandı. Proteinürisi olan hastaların hepsinde sabah ilk idrarda protein ve kreatinin bakıldı ve çalışmaya ortostatik proteinürisi olan hastalar dahil edildi. Böbrek fonksiyonlarını etkileyecek hastalığa sahip olan, böbrek fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanıyor olan, NCS ile açıklanamayacak böbrek fonksiyon testlerinde bozukluğu olan, sabah ilk idrarda proteinürisi olan ve düşük kompleman düzeyine sahip olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Yan ağrısı, karın ağrısı, makroskobik hematürisi olan hastalar semptomatik olarak değerlendirilirken, tesadüfen saptanan mikroskobik hematüri ve/veya proteinüri nedeni ile araştırılırken NCS tanısı konulan hastalar asemptomatik olarak kabul edildi.

Hastaların tanı ve izlemde vücut ağırlıkları ve boyları ölçülerek Dünya Sağlık Örgütü verileri kullanılarak boy ve VKİ z-skorumları hesaplandı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) modifiye Schwartz formülü kullanılarak hesaplandı.¹²

Nutcracker sendromu tanısı, klinik (sol yan ağrısı, makroskobik hematüri) ve/veya laboratuvar bulgularına (hematüri, proteinüri) eşlik eden görüntüleme bulguları olduğunda konuldu. Doppler US' de SMA açısının $<35^\circ$ olması ve/veya sol böbrek veninin gerilmiş hiler ve daralmış aortomezenterik kısımlarından ölçülen ön-arka çap oranının >4.2 olması ve/veya *peak velocity* oranının >4.7 olması NCS açısından anlamlı kabul edildi.^{8,9,13}

Bu çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no:299/2024, tarih:20.11.2024).

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel analiz için SPSS 24 (IBM Corp. Armonk, NY) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemle (Shapiro-Wilk testi) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ve ordinal

değişkenler için ortanca (en düşük-en yüksek) olarak verildi. Dağılım özelliklerine göre; normal dağılım gösteren parametreler için gruplar arası karşılaştırmada Student t testi, normal dışı dağılım gösteren parametreler için Mann Whitney U testleri yapıldı. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 18 yaş altında NCS tanısı almış 23'ü (%74.2) kız, 8'i (%25.8) erkek 31 hasta dahil edildi. Otuz (%96.8) hastada anterior NCS, 1 (%3.2) hastada posterior NCS ile uyumlu bulgular mevcuttu. Otuz (%96.8) hastaya Doppler US, 1 (%3.2) hastaya ise MR anjiyografi ile tanı konuldu. Ortalama tanı yaşı 11.7 ± 3.6 idi. Tanı sırasında ortalama boy z-skoru 0.18 ± 1.0 , VKİ z-skoru -1.0 ± 1.1 idi. Tanıda VKİ z-skoru <0 olan 28 (%90.3) hasta, <-2 olan 8 (%25.8) hasta mevcuttu. Yirmi sekiz (%90.3) hasta asemptomatikti, tesadüfen saptanan hematüri ve/veya proteinüri etyolojisi araştırılırken NCS tanısı konulmuştu. İki (%6.5) hastada sol yan ağrısı, 1 (%3.2) hastada ise makroskobik hematüri şikâyeti mevcuttu. Tanı sırasında hipertansiyon saptanan hasta yoktu. Yirmi iki (%71) hasta izole proteinüri, 4 (%12.9) hasta izole hematüri, 3 (%9.7) hasta proteinüri ve hematüri, 1 (%3.2) hasta makroskobik hematüri, 1 (%3.2) hasta ise hematüri ve proteinürinin eşlik etmediği izole sol yan ağrısı ile prezente oldu. Hastaların tanı sırasındaki ortalama serum kreatinin düzeyi 0.5 ± 0.1 mg/dl ve tahmini GFR'si 117.3 ± 20.7 idi. Tanı anındaki demografik, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de verilmiştir.

Otuz bir hastanın 27'sine (%87) ait klinik izlem verileri mevcuttu (Tablo II). Kalan 4 hasta takibe gelmediği için klinik izlem verileri yoktu. Yirmi yedi hastanın ortanca izlem süresi 17 (1.6-97.4) aydı. Son vizitteki ortalama VKİ z-skoru (-0.8 ± 1.1), tanı sırasındaki VKİ z-skorumuna (-1 ± 1.1) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.046$). Tanı sırasındaki ortalama boy z-skoru (0.2 ± 1) ile son vizitteki ortalama boy z-skoru (0.6 ± 0.9) arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.55$). Hastaların tanı sırasındaki ortalama tahmini GFR değeri (118 ± 21.6) ile son vizitteki ortalama tahmini GFR değeri (113.5 ± 18) benzerdi ($p=0.14$) (Tablo III). Son vizitte 27

Tablo I: Tanı anındaki demografik, klinik ve laboratuvar bulgular

Tanı yaşı, n=31	11.7±3.6
Cinsiyet, n (%) Kız Erkek	23 (74.2) 8 (25.8)
Antropometrik ölçümler, ortalama±SS Boy z-skör Vücut kitle indeksi z-skör	0.2±1 -1.00±1.1
Klinik bulgular, n (%) Sol yan ağrısı/karın ağrısı Makroskobik hematüri Varikozel Hipertansiyon Asemptomatik	2 (6.5) 1 (3.2) 0 (0) 0 (0) 28 (90.3)
Laboratuvar bulguları, ortalama±SS Üre (mg/dL) Kreatinin (mg/dL) Tahmini GFR (ml/dk/1,73 m ²)	21.1±6.1 0.5±0.1 117.3±20.7
Prezentasyon, n (%) İzole sol yan ağrısı İzole proteinüri İzole mikroskobik hematüri Makroskobik hematüri Proteinüri + hematüri	1 (3.2) 22 (71) 4 (12.9) 1 (3.2) 3 (9.7)
Tanı, n (%) Doppler US MR anjiyografi Anterior nutcracker Posterior nutcracker	30 (96.8) 1 (3.2) 30 (96.8) 1 (3.2)

GFR; glomerüler filtrasyon hızı, MR; Manyetik rezonans, SS; standart sapma, US; ultrasonografi

Tablo II. Son vizitte demografik, klinik ve laboratuvar bulgular

Yaş, n=27, ortanca (en büyük-en küçük)	14.7 (7.3-18), IQR; 3.6
Cinsiyet, n (%) Kız Erkek	20 (64.5) 7 (22.6)
İzlem süresi, ay, ortanca (en büyük-en küçük)	17 (1.6-97.4), IQR; 35.4
Antropometrik ölçümler, ortalama±SS Boy z-skör Vücut kitle indeksi z-skör	0.6±0.9 -0.8±1.1
Laboratuvar bulguları, ortalama±SS Üre (mg/dL) Kreatinin (mg/dL) GFR (ml/dk/1,73 m ²)	22.3±7.5 0.6±0.1 113.5±17.6
İzole mikroalbuminüri, n (%) İzole proteinüri, n (%) İzole mikroskobik hematüri, n (%) Proteinüri+hematüri, n (%) Düzelme, n (%)	8 (29.6) 6 (22.2) 2 (7.4) 1 (3.7) 10 (37)

GFR; glomerüler filtrasyon hızı, IQR; interquartile range, SS; Standart sapma, US; ultrasonografi

Tablo III. Tanı sırasındaki ve son vizitteki antropometrik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

n=27	Tanı	Son vizit	p değeri
VKİ z-skor, ortalama±SS	-1±1.1	-0.8±1.1	0.046
Boy z-skor, ortalama±SS	0.2±1	0.6±0.9	0.55
Spot idrar protein/kreatinin (mg/mg), ortanca (en büyük-en küçük),	0.5 (0.2-2)	0.2 (0.1-0.6)	<0.001
Tahmini GFR (ml/dk/1,73m ²), ortalama±SS	118±22	113.5±18	0.14

GFR; glomerüler filtrasyon hızı , SS; Standart sapma, VKİ; Vücut kitle indeksi

hastanın 10'unda (%37) klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme saptandı. Kalan 17 hastanın 8'inde (%29.6) izole mikroalbuminüri, 6'sında (%22.2) proteinüri, 2'sinde (%7.4) izole mikroskobik hematüri, 1'inde (%3.7) proteinüri ve hematüri saptandı. Makroskobik hematüri ile tanı alan hastada izlemde makroskobik hematüri tekrarlamadı. Tam düzelme saptanan 10 hastanın tanı sırasında sekizi izole proteinüri, biri izole mikroskobik hematüri, biri de hematüri ve proteinüri ile prezente olmuştu. Hastaların hepsi konservatif izlendi, hiçbir hastada cerrahi girişim gereksinimi olmadı. İki hastaya görece yüksek düzeyde proteinüri nedeni ile enalapril tedavisi verildi. İzlemde proteinüride tam düzelme olması nedeni ile enalapril tedavisi kesildi ve tedavi kesiminden sonraki kontrollerde proteinürinin tekrarlamadığı gözlemlendi. Kontrol Doppler US izlemde 14 hastaya yapıldı ve 1 hastada Doppler US bulgularının tamamen düzeldiği, 13 hastada NCS ile uyumlu bulguların devam ettiği görüldü. Böbrek biyopsisi yapılan hasta olmadı.

Tam düzelme görülen 10 hastanın tanı sırasındaki VKİ z-skoru ile son vizit VKİ z-skoru arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.83$). Ayrıca tam düzelme görülen ve görülmeyen hastaların son vizit VKİ z-skorumları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.45$).

Tartışma

Bu çalışmada NCS tanısı ile izlenen çocuk hastaların tanı sırasındaki ve izlemdeki klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiştir. Hastaların çoğu tanı sırasında asemptomatik ve tesadüfen saptanan hematüri ve/veya proteinüri etyolojisi araştırılırken tanı konuldu. Hastaların büyük çoğunluğu (%71) izole proteinüri şeklinde prezente oldu. Klinik takibi olan hastaların

%37'sinde son vizitte tam düzelme görüldü. İzlem sürecinde hastaların VKİ'nin anlamlı olarak arttığı ve proteinüri düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı. İzlemde hastaların tahmini GFR'lerinde düşme gözlenmedi ve tüm hastalar konservatif olarak izlendi. Cerrahi veya endovasküler girişime gerek duyulan hasta olmadı.

Nutcracker sendromu çocukluk çağından yedinci dekata kadar geniş bir yaş aralığında görülebilen, prognozu çoğunlukla iyi olan ve konservatif tedavinin genellikle yeterli olduğu bir durumdur.¹⁴ Çoğu hastanın asemptomatik olması ve semptomların değişken olabilmesi nedeni ile kesin prevelansı bilinmemektedir. Hastalık en sık genç ve orta yaşlı erişkinlerde görülmektedir. Çocukluk çağına ise erişkin döneme kıyasla daha nadir görülen bir durumdur. Çocukluk çağına en sık adolesan çağda görülür.¹⁵ Adolesan çağda daha sık görülmesinin nedeninin boydaki ani uzamaya bağlı olarak aorta ve SMA arasındaki açının daralması olabileceği düşünülmektedir.¹⁶ Kızlarda daha sık görülmekle birlikte bazı çalışmalarda cinsiyetler arasında belirgin farklılık yoktur veya erkekler çoğunluktadır.^{5,6,8,15} Bizim çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı 11.7 ± 3.6 idi. Tanıda 12 (%38.7) hasta 10 yaşın altında, 19 (%61.3) hasta 10 yaşın üzerindedir. Hastalarımızın çoğunluğu literatüre benzer şekilde tanı sırasında adolesan yaş grubunda ve kız (%74.2) olmakla birlikte 10 yaş altı hasta sayısı da azımsanmayacak düzeydeydi.

Nutcracker sendromunda klinik bulgular izole mikroskobik hematüri/proteinürinin eşlik ettiği asemptomatik hastalıktan, ciddi sol yan ağrısı, varikosel, dismenoreye kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Semptomlar fiziksel aktivite ile artabilir. Hematüri sıklıkla mikroskobik olsa da bazı vakalar makroskobik

hematüri ile de karşımıza gelebilir.³ Bizim vaka serimizde de bir hasta makroskopik hematüri nedeni araştırılırken NCS tanısı almıştı. NCS'de hematürinin sıkışmış sol renal vendeki staz ve hipertansiyona ikincil olarak renal pelvis ve üreter arasında varis oluşumu ve bu ince duvarlı venlerin rüptürüne ikincil geliştiği düşünülmektedir. Bizim vaka serimizde literatürden daha az oranda hematüri görüldü. Dört (%12.9) hastada izole mikroskopik hematüri, 1 (%3.2) hastada makroskopik hematüri, 3 (%9.7) hastada da mikroskopik hematüri ve proteinüri mevcuttu.

Nutcracker sendromunun önemli bulgularından biri de ortostatik proteinüridir. Ortostatik proteinürinin kesin patogenezi bilinmemekle birlikte venöz hipertansiyonun nefron içerisinde damar duvarında subklinik bir immun kaskadı başlattığı ve ayakta duruş sırasında aşırı norepinefrin ve anjiotensin II salınımına yol açtığı düşünülmektedir.¹⁷ Bunun yanı sıra böbrek hemodinamiğindeki ani değişikliklere artan fizyolojik yanıtın da ortostatik proteinüriye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.¹⁸ Vaka serimizde en sık (22 [%71] hasta) bulgu izole proteinüriydi. Üç (%9.7) hastada da hematüri ve proteinüri birlikteliği mevcuttu ve toplamda 25 (%80.7) hastada proteinüri mevcuttu. Hiçbir hastada eşlik eden hipoalbuminemi, GFR düşüklüğü saptanmadı. Tanıda spot idrarda ortanca protein/kreatinin oranı 0.5 (0.1-1.9) mg/mg idi. Nefrotik düzeyde proteinüri ile uyumlu olacak şekilde spot idrarda protein/kreatinin oranı > 2 mg/mg olan hasta yoktu.

Çocuklarda NCS'nin klinik seyri ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Literatürdeki en fazla hasta sayısını içeren Akdemir ve arkadaşlarının⁴ yaptığı çalışmada 108 NCS'lu çocuk hasta ortalama 35.8 ±25.8 ay izlenmiş, son vizitte tanıya göre VKİ ve VKİ persentilinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca izlemde makroskopik hematürisi olan 6 hastanın 5'inde makroskopik hematürinin devam etmediği, proteinüride de son vizitte tanı anına göre anlamlı olarak azalma olduğu saptanmıştır. Hastaların 43 (%40)'ünde hematüri ve/veya proteinüride tam düzelme gözlenmiştir. Alaygut ve arkadaşlarının⁵ yaptığı çalışmada ise NCS'lu 23 çocuk hasta ortalama 16±22 ay izlenmiş, izlemde hematüri ve proteinürinin gerilediği hastalarda VKİ'nin de tanı anına göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda takibi olan

27 hastanın son vizitteki VKİ z-skoru tanı anına göre anlamlı olarak daha yüksek, spot idrar protein/kreatinin oranı anlamlı olarak daha düşük saptandı. İzlemde 10 (%37) hastada klinik ve laboratuvar olarak tamamen düzelme görüldü, 8 (%29.6) hastada ise belirgin proteinüri ve hematürinin eşlik etmediği izole mikroalbuminüri mevcuttu. Çalışmamızda bütün hastaların konservatif izlendiği göz önünde bulundurulduğunda, kendiliğinden düzelmenin VKİ z-skorundaki artış ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Nutcracker sendromu sıklıkla iyi seyirli bir durumdur ve VKİ'de artış ile paralel şekilde spontan düzelme ihtimali yüksektir. Bununla birlikte literatürde nadiren de olsa NCS'una eşlik eden immunglobulin (Ig) A nefropatisi, mezengial proliferatif glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz gibi primer böbrek hastalıkları olabileceği bildirilmiştir.¹⁹⁻²¹ Bu nedenle NCS ile açıklanamayan bulgular varlığında, özellikle de proteinürinin nefrotik düzeyde olduğu ve ortostatik olmadığı olgularda diğer primer böbrek hastalıkları açısından böbrek biyopsisi ile değerlendirme yapılmalıdır.

Tedavide sıklıkla konservatif izlem yeterli olmaktadır. Büyüme ile birlikte SMA çıkış yerinde fibröz dokuda artış olması aorta mezenterik açıda artış ile sonuçlanabilir.⁸ Bunun yanı sıra kilo alımı ve buna ikincil retroperitoneal yağ dokusundaki artış sol böbreğin pozisyonunu değiştirerek sol renal vendeki basıyı azaltabilir. Ayrıca venöz kollaterallerin gelişimi sol renal vendeki hipertansiyonun azalmasına katkıda bulunabilir.⁸ Ancak çocukluk çağında NCS'nin klinik seyri ile ilgili verilerin kısıtlı olması nedeni ile tedavi ile ilgili kesin bir rehber önerisi de bulunmamaktadır. NCS'li çocuk hastaların verilerinin incelendiği bir sistematik derlemede literatürdeki 235 hastanın tedavi modalitesine ulaşılmış, bu hastaların 204 (%86.7)'ü konservatif izlenmiş, 31 (%13.2)'i cerrahi olarak tedavi edilmiştir. İzlemde neredeyse hastaların (konservatif izlenen veya cerrahi geçiren) tamamında (%95.8) tam veya kısmi düzelme olduğu saptanmıştır.¹⁵ Akdemir ve arkadaşlarının⁴ çalışmasında ise 108 hasta ortalama 35.8 ±25.8 ay sadece konservatif olarak izlenmiş ve 43 (%40) hastada hematüri ve/veya proteinüride tam düzelme saptanmıştır. Benzer şekilde Miró ve arkadaşları⁶ ortalama 52.3 aylık izlem sonunda vakaların %76'sında

konservatif izlem ile tam düzelme olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim vaka serimizde bütün hastalar konservatif olarak izlendi ve son vizitte hastaların %37'sinde klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme, %29.6'sında izole mikroalbuminüri görüldü. Semptomlarda veya proteinüride artış olan, böbrek fonksiyonlarında bozulma olan veya cerrahi tedavi ihtiyacı olan vaka olmadı. Bizim çalışmamız da literatüre benzer şekilde vakaların çoğunun konservatif izlem ile düzelebileceği, cerrahi müdahale için acele edilmemesi gerektiği, cerrahi müdahalenin sadece seçilmiş vakalarda düşünülmesi gerektiği savını desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, hasta sayısının az olması, Doppler US'lerin farklı radyologlar tarafından yapılmış olması ve tanı sonrasında hastalara rutin olarak belli aralıklarla kontrol Doppler US yapılmamış olmasıdır. Hasta sayısı az olmakla birlikte uzun dönem izleme ait bilgiler içeriyor olması çalışmamızın güçlü yanıdır.

Sonuç olarak NSC çocukluk çağında sıklıkla asemptomatik olan, proteinüri/hematüri etyolojisi araştırılırken saptanan bir durumdur. Pek çok primer böbrek hastalığı ile karışabilmesi nedeni ile ayırıcı tanıda düşünülmesi ve böbrek biyopsisi gibi girişimsel tetkikler öncesinde bu tanıya yönelik tetkiklerin planlanması gereksiz ve girişimsel tetkiklerin yapılmasının önlenmesi açısından önemlidir. Doppler US tanı ve izlemde sıklıkla yeterlidir ve ilk aşama görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır. Bizim vaka serimizde de gösterdiğimiz şekilde izlemde klinik ve laboratuvar olarak kendiliğinden düzelme oranı yüksektir. Bu nedenle seçilmiş vakalar dışında ilk aşamada konservatif izlem düşünülmelidir. Ancak Ig A nefropatisi gibi primer böbrek hastalıkları ile de nadiren birlikteliği olabildiği unutulmamalı, NCS ile açıklanamayan bulguların varlığında böbrek biyopsisi yapılmasından çekinilmemelidir.

Teşekkür: Hastaların tanı ve izlem sırasında ultrasonografik değerlendirmelerini yapan Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bilim Dalı doktorlarına teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 299/2024, tarih:20.11.2024).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: DB, NT; veri toplama: DB, NT; veri analizi/yorumlama: DB; yazı taslağı: DB; kaynak taraması DB; içeriğin eleştirel incelemesi: DB, NT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Grant J. Anonymous method of anatomy. Baltimore, Md: Williams&Wilkins, 1937: 137.
2. Granata A, Distefano G, Sturiale A, et al. From Nutcracker Phenomenon to Nutcracker Syndrome: A Pictorial Review. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11: 101.
3. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014; 3: 277-281.
4. Akdemir I, Mekik Akar E, Yılmaz S, Çakar N, Fitöz S, Özçakar ZB. Nutcracker syndrome in pediatrics: initial findings and long-term follow-up results. *Pediatr Nephrol* 2024; 39: 799-806.
5. Alaygut D, Bayram M, Soylu A, Cakmakci H, Türkmen M, Kavukcu S. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology* 2013; 82: 686-690.
6. Miró I, Serrano A, Pérez-Ardavín J, et al. Eighteen years of experience with pediatric nutcracker syndrome: the importance of the conservative approach. *J Pediatr Urol* 2020; 16: 218.e1-218.e6.
7. Mahmood SK, Oliveira GR, Rosovsky RP. An easily missed diagnosis: flank pain and nutcracker syndrome. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013009447.
8. Ananthan K, Onida S, Davies AH. Nutcracker syndrome: an update on current diagnostic criteria and management guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 886-894.
9. Park SJ, Lim JW, Cho BS, Yoon TY, Oh JH. Nutcracker syndrome in children with orthostatic proteinuria: diagnosis on the basis of Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 39-45; quiz 46.
10. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. *Eur J of Pediatr* 2007; 166: 399-404.
11. Kim SH, Cho SW, Kim HD, Chung JW, Park JH, Han MC. Nutcracker syndrome: diagnosis with Doppler US. *Radiology* 1996; 198: 93-97.
12. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider ME, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637.
13. Cheon JE, Kim WS, Kim IO, et al. Nutcracker syndrome in children with gross haematuria: Doppler sonographic evaluation of the left renal vein. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 682-686.
14. Shin JI, Lee JS, Kim MJ. The prevalence, physical characteristics and diagnosis of nutcracker syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 335-336.

15. Meyer J, Rother U, Stehr M, Meyer A. Nutcracker syndrome in children: Appearance, diagnostics, and treatment - A systematic review. *J Pediatr Surg* 2022; 57: 716-722.
16. Shin JI, Park JM, Lee JS, Kim MJ. Doppler ultrasonographic indices in diagnosing nutcracker syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 409-413.
17. Pascarella L, Penn A, Schmid-Schönbein GW. Venous hypertension and the inflammatory cascade: major manifestations and trigger mechanisms. *Angiology* 2005; 56 (Suppl 1): S3-S10.
18. Kolber MK, Cui Z, Chen CK, Habibollahi P, Kalva SP. Nutcracker syndrome: diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 1140-1149.
19. Imai N, Shirai S, Shibagaki Y, Kimura K. Nutcracker phenomenon in IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2014; 7: 325-326.
20. Ki SH, Son MH, Yim HE. Combined nutcracker syndrome and glomerulonephritis in pediatric patients: a single-center retrospective case series. *Kidney Res Clin Pract* 2024.
21. Wang C, Wang F, Zhao B, et al. Coexisting nutcracker phenomenon and superior mesenteric artery syndrome in a patient with IgA nephropathy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26611.