

Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı ve Hepatik Fibrozis Saptanan Matür Bebeğe Hyalin Membran Hastalığı

HYALINE MEMBRAN DISEASE IN A MATURE BABY WHO HAD AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE WITH HEPATIC FIBROSIS

A. Denizmen AYGÜN*, Filiz YAŞAR**, Reşat ÖZERCAN***, Nezahat YILDIRIM****, Çiğdem ŞEN**, Kenan KOCABAY*****

* Yrd.Doç.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

** Arş.Gör.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

*** Doç.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

**** Uzm.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

***** Prof.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı yaklaşık 6000-14000 canlı doğumda bir görülen nadir bir kalıtsal hastalıktır. Genellikle hastalık karaciğer ve böbreği birlikte tutar. Bu makalede 40 haftalık gebeliği izleyerek doğan, 3900 gram ağırlığındaki bebeğin klinikopatolojik bulguları sunuldu. Yaşamının birinci gününde respiratuar distres sendromu gelişen bebek aynı gün içinde kaybedildi. Postmortem incelemede otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı yanında hepatik fibrozis, hyalen membran hastalığı ve değişik organ ve sistemlerde eski kanamalar saptandı. Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığının matür bebekte hyalen membran hastalığı ile birlikte görülebileceğine dikkat çekildi. Ayrıca otozomal resesif geçiş gösteren polikistik böbrek hastalığında genetik danışmanın önemi vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Hyalen membran hastalığı, Yenidoğan, Hepatik fibrozis,

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı

T Klin Pediatri 1996, 5:116-120

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH) nadir rastlanan kalıtsal hastalıktır ve 6000-14000 canlı doğumda bir görülür(1-5). Hastalık genellikle karaciğer ve böbreği birlikte tutar. Yenidoğan döneminde tanımlananlarda böbrek ile ilgili semptomlar, daha geç dönemde tanı alanlarda ise karaciğer hastalığı ile ilgili semptomlar ön plandadır. Blyth ve Ockenden(6)

Geliş Tarihi: 13.04.1996

Yazışma Adresi: Dr A. Denizmen Aygün
Fırat Üniversitesi Araştırma Hastanesi
23200 ELAZIĞ

H4-6 Ekim 1995 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan III.Çapa Neonatoloji Günleri'nde poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

Autosomal recessive polycystic kidney disease is a rare heritable disorder with an estimated incidence of 1 per 6000 to 14000 births. The disease always affects the liver and the kidneys. In this article, the clinico-pathologic findings of a mature baby who has born following a 40-week gestational period and weighing 3900 gram were presented. On the first day of life, respiratory distress due to hyaline membran disease developed and the baby died at the same day. The postmortem examination revealed autosomal recessive polycystic kidney disease with moderate prematurity of the lungs, congenital hepatic fibrosis, and old hemorrhages in the various organs and systems. Attention is drawn to the fact that the presence of renal polycystic disease at birth can be associated with hyaline membran disease at mature baby. Also, the importance of genetic counselling for polycystic kidney disease having autosomal recessive inheritance is emphasized.

Key Words: Hyaline membrane disease, Newborn, Hepatic fibrosis,

Autosomal recessive polycystic kidney disease

T Klin J Pediatr 1996, 5:116-120

klinikopatolojik çalışmalara ve genetik özelliklerine dayanarak ORPBH'ni dört alt gruba ayırmışlardır. Bu alt sınıflamaya göre böbrek parankiminin farklı yaş grubunda değişik oranlarda tutulum göstermesinin pratik faydası vardır. Histopatolojik olarak böbrekler büyüktür. Korteks-ten medullaya kadar çok sayıda kist yanında toplayıcı kanallarda da genişleme vardır.

Karaciğerde kistler yanında safra kanallarında genişleme, periportal fibrozis görülmesi konjenital hepatik fibrozis olarak tanımlanır(7). Hastalarda doğumda karnın iki tarafında kitle, Potter yüzü (yumuşak kulak kepçeleri, düşük kulaklar, basık burun kökü, küçük çene ile yassı yüz görünümü), ekstremitte anomalileri ve pulmoner hipoplazi bulunabilir. Yenidoğan döneminde ölüm pulmoner veya renal yetmezlik nedeni ile olur(4).

Yaşayan olgularda birkaç yıl içinde renal yetmezlik gelişir. Hepatik fibrozisi olanlarda siroz gelişerek portal hipertansiyona neden olur ve varis kanamaları ile kaybedilirler.

ORPBH ile birlikte hepatik fibrozis bulunan matür bebekte patolojik tanı sırasında hyalen membran hastalığı gösterilmesi nedeni ile matür bebeklerde de konjenital renal anomalilerle birlikte akciğer matürasyonunda gecikme olabileceği vurgulandı.

OLGU SUNUMU

iki saatlik erkek hasta, inlemeli solunum ve morarma yakınması ile geldiği acil polikliniğimizden respiratuar distres ve karında kitle ön tanısıyla Yenidoğan Ünitesi'ne yatırıldı. Öyküsünden 25 yaşındaki annenin 5. gebeliğinden 40 haftalık olarak normal spontan vaginal yolla doğduğu, 3. canlı bebek olduğu, doğar doğmaz ağlamadığı, morarmasının olduğu ve doğumundan otuz dakika sonra inlemeli solunumunun başlaması nedeni ile hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Prenatal öyküde özellik yoktu. Amnios sıvısı hakkında bilgi öğrenilemedi. Anne ve babası sağlıklı olup, aralarında birinci dereceden akrabalık vardı. Bir kız kardeşi doğumundan 2 gün sonra karında şişlik nedeniyle kaybedilmiş, biri kız, biri erkek olmak üzere 2 kardeşi de 6 aylık ölü doğmuşlardı. Aile bireylerinde kalıtsal ve metabolik bir hastalık yoktu.

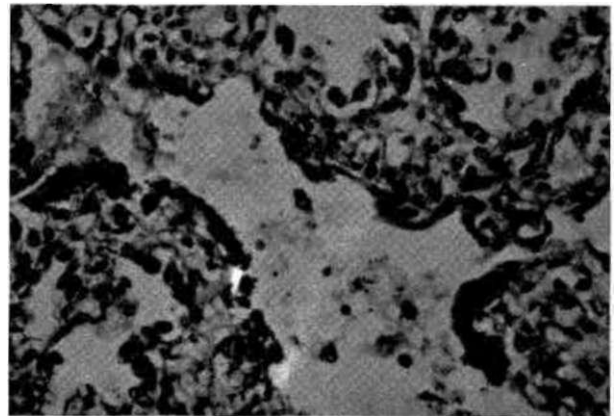
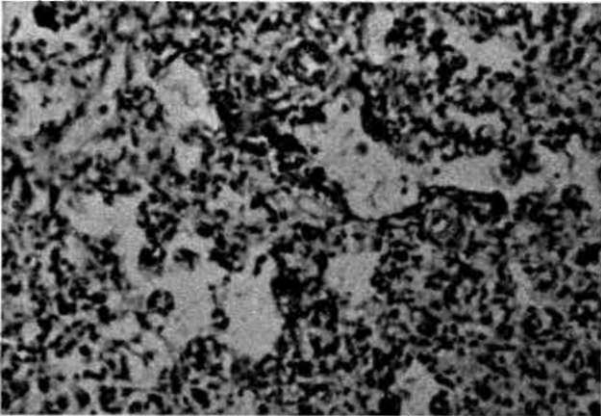
Fizik incelemesinde ateş 35°C, nabız 140/dakika, solunum sayısı 68/dakika idi. Gestasyonel yaşı 40 hafta ile uyumlu, vücut ağırlığı 3900 g (90. persentilin üzeri), boy 53 cm (90. persentilin üzeri), baş çevresi 35 cm (50-75. persentil), göğüs çevresi 34 cm, karın çevresi 35 cm idi. Genel durumu kötü, hipotermik, cilt rengi soluk ve siyanotik, saçlı deri doğal, ön fontanel 2x2 cm açık ve normal bombelikte idi. Düşük kulak anomalisi, peroral siyanoz, burun kanadı solunumu ve subkostal, interkostal çekilmeleri vardı. Her iki akciğer kaidesinde solunum sesleri azalmıştı ve ince railer duyuluyordu. Karın geniş, kurbağa karnı görünümünde idi, asit yoktu. Böbrek lojuna uyan bölgelerde sağda yaklaşık 7x4cm, solda yaklaşık 8x5cm boyutlarında kitle palpe edildi. Karaciğer 4cm palpe edildi, dalak palpe edilemedi. Pretibial ödem

yoktu. Dış genital yapı erkek görünümünde, testisler skrotumda idi, fimozis vardı. Pupillalar izokorik, ışık refleksi zayıftı. Yenidoğan refleksleri alınmadı.

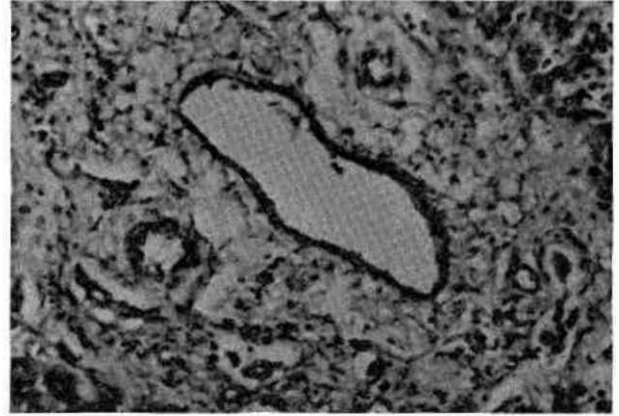
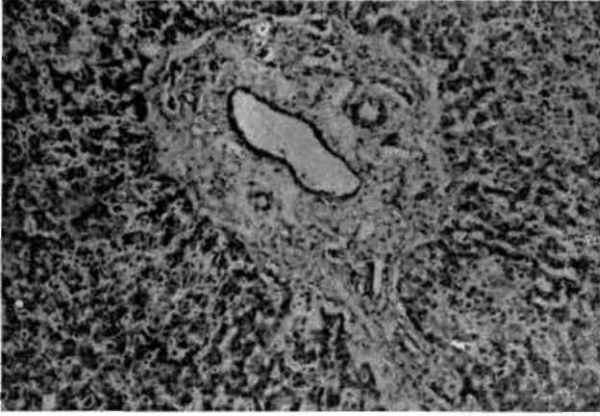
Laboratuar incelemelerinden idrarda dansitenin 1.005 olması dışında özellik yoktu. Hemoglobin 14.3 gr/dl, hematokrit %44, beyaz küre 34.300/mm³, trombosit sayısı 400.000/mm³ idi. Periferik kan yaymasında %30 nötrofil, %18 çomak, %52 lenfosit, %26 normoblast bulundu. Eritrositler makrositer, polikromazik, nötrofillerde ise toksik granülasyon yoktu. Kan şekeri, serum elektrolit, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin ve protein düzeyleri yenidoğan dönemi için normal sınırlar içinde idi. Kan gazı değerleri metabolik asidoz ile uyumlu idi. Postero-anterior akciğer grafisinde retiküler görünüm vardı. Karın ultrasonografisinde her iki böbrek ekojenitesinde artış ve bilateral renomegali (sağ böbrek 70x40mm, sol böbrek 100x50mm boyutunda) saptandı. Karaciğer parankim ekojenitesi de artmış ve kosta kenarını 3 cm geçiyordu.

Hastada infantil polikistik böbrek hastalığı olabileceği düşünüldü. Hipotermik olan hasta kuvöz bakımına alınarak ısıtıldı ve nazal yol ile oksijenize edildi, intravenöz %10 dekstroz 60cc/kg/gün infüzyonu ve 100 mg/kg/gün sefotaksim tedavisine başlandı. Furosemid ve sodyum bikarbonat intravenöz yolla uygulandı. Hasta 5 cc idrar çıkardı. Yatışının 8. saatinde solunumu gittikçe düzensizleşti ve bradikardisi gelişti. Solunumu ve kalp atımları duran hasta canlandırma işlemine yanıt vererek kaybedildi.

Kesin tanı konulması ve aileye genetik danışma verilebilmesi için yapılan postmortem incelemede dış görünümünde düşük kulaklar dışında patolojik bulgu yoktu. Akciğerlerde yaşa göre normalden küçük görünüm vardı. Mikroskopik incelemede atelektazi ve kompensatuar amfizem alanları, hyalen membranlar, damar dolgunluğu, damar çevresinde fibröz doku artışı saptandı (Şekil 1a ve 1b). Karaciğer 152 g ağırlığında (normali 140 gram) idi. Mikroskopisinde periportal fibrozis, safra kanal proliferasyonu, kistik alanlar, hepatik fibrozis gözlemlendi (Şekil 2a ve 2b). Böbrekler oldukça büyüktü, kesit yüzeyi süngerimsi görünümde idi (Şekil 3). Korteks kıs-



Şekil 1a ve 1b. İki farklı büyütme ile akciğer dokusunda kompensatuar amfizem alanları, hyalen membranlar ve damar çevresinde fibröz doku artışı görülmektedir (H.E. boyası).



Şekil 2a ve 2b. İki farklı büyüme ile karaciğer dokusu mikroskopisinde periportal fibrozis, safra kanallarında proliferasyon ve kistik alanlar görülmektedir (H.E. boyası).

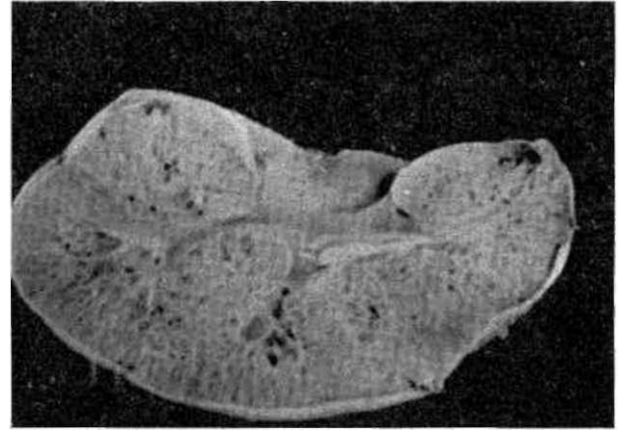
mına lokalize olmakla birlikte diğer alanları da tutan 1-5 mm arasında tek sıra kübik epitelle çevrili çok sayıda kistik yapı izlendi (Şekil 4a, 4b ve 4c). Sürenal medullasında hemoraji, kortekste konjesyon saptandı. Timus oldukça büyüktü. Midede yüzeysel mukozada küçük hemorajik alanlar, ince barsaklarda konjesyon ve hemoraji vardı. Ayrıca, beyinde leptomeninkslerde peteşial kanamalar vardı. Kalpte atrial septal defekt vardı. Patent duktus arteriozus açıktı. Patolojik olarak infantil polikistik böbrek hastalığı, akciğerlerde hyalen membran hastalığı, karaciğerde konjenital hepatik fibrozis ve beyinde leptomeningeal kanama tanısı konuldu.

TARTIŞMA

Anne baba arasında birinci dereceden akrabalık olması, kardeş ölüm öyküsü, düşük kulaklar, solunum sıkıntısı, karında bilateral palpe edilebilen kitle varlığı, ultrasonografide böbreklerin oldukça büyük olması, histopatolojik incelemede böbreklerde çok sayıda kistin görülmesi, karaciğerde hepatik fibrozun saptanması ile olguya ORPBH tanısı konuldu.

ORPBH'nın klinik görünümü değişiklikler gösterir. Ağır olgularda ve yenidoğan döneminde belirti verenlerde, bizim hastamızda da olduğu gibi böbrek değişiklikleri ön plandadır. Doğumda böbrek lojuna uyan geniş abdominal kitleler bildirilmiştir. Bizim hastamızda da büyümüş böbreklere ait kitleler yenidoğan döneminde saptandı. Ayrıca intrauterin dönemde oligohidramnios yanında, doğumda Potter yüzü, ekstremitte deformiteferi ve pulmoner hipoplazi gibi az idrar çıkarılmasına bağlı değişiklikleri gösterirler (8). Olguların çoğu daha ileri dönemde geniş renal kitleler sonucunda komplike oluşan akciğerler hipoplazisine bağlı solunum zorlukları ile kaybedilirler. Yenidoğan döneminde belirgin böbrek tutulumu olanlarda süt çocukluğu döneminde hipertansiyon gelişme eğilimi vardır. Daha sonra ise böbrek yetmezliği gelişir, ancak otozomal dominant tipe göre daha az görülür (8).

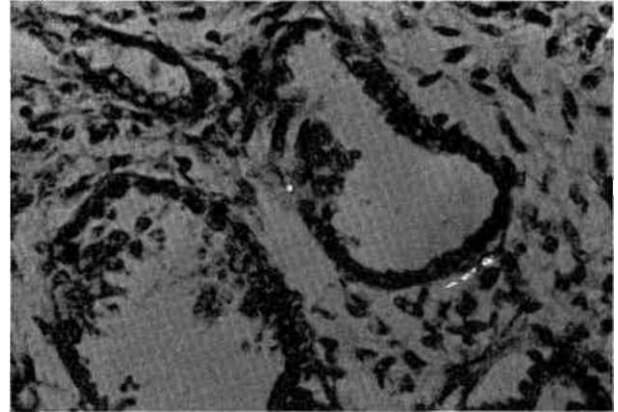
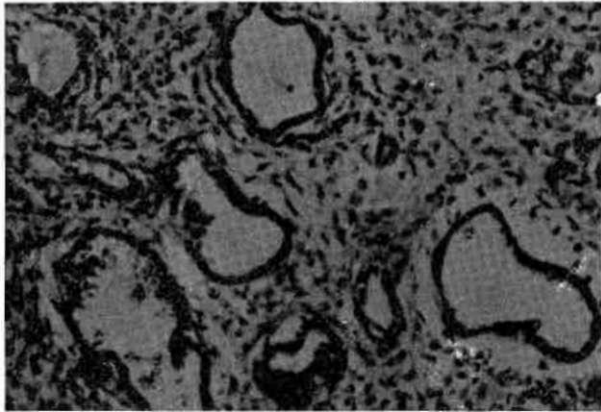
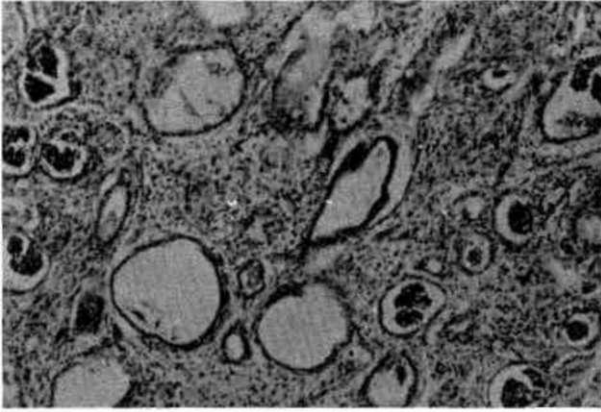
Daha ileri dönemde belirti ortaya çıkan çocuklarda hepatik değişiklikler ön plandadır. Portal hipertansiyon,



Şekil 3. Polikistik böbreğin makroskopik görünümü

hepatosplenomegali ve özofagus varisleri ilk bulgulardır (6). Olgumuz da yenidoğan döneminde belirti verdiğinden böbrek ile ilgili değişiklikler daha ön planda gözlemlendi.

Polikistik böbrek hastalığının tanısının konulmasında batin ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografi yararlı olur. Böbrekler belirgin olarak genişlemiş ve ekojenitesi artmıştır. Medüller bölgeler kortekse göre daha ekojen görünümlüdür. Ses dalgasının genişlemiş çok sayıda tubulustan yansımaları, parankim ekosunda artışa neden olur. Ultrasonografi ile gebeliğin 16-18. haftasından itibaren tanı olasıdır ve büyümüş böbrekler iki taraflı olarak saptanabilir. Ayrıca oligohidramnios varlığı ve genetik öykünün varlığı tanıyı destekler (1). Olgumuzda da batin ultrasonografisi ile hem her iki böbreğin ileri derecede büyük olduğu hem de özellikle medulla ekojenitesinin belirgin arttığı gösterildi. Ayrıca karaciğerinde kosta kenarını geçtiği ve ekojenitesinin arttığı saptandı. Gebelik döneminde hastanemizde izlenmediği için intrauterin dönemde tanı konulamadı.



Şekil 4a, 4b ve 4c: Üç ayrı büyütme ile korteks kısmına lokalize olmakla birlikte diğer alanları da tutan tek sıra kübik epitelle çevrili çok sayıda kistik yapı görülmektedir (H.E. boyası)

Bugün için aile çalışmalarından değişik klinik görünümlerin tek bir genetik hastalığın fenotipik farklılıkları olduğu bilinmektedir (9). ORPBH'nda patogenezi tam bilinmemektedir. Kist oluşumunda epitelial hiperplazi, sıvı birikmesi, bazal membran ve ekstrasellüler matrikste aberasyonların rol oynadığı varsayılır (1,2,10). Fare modelinde böbreklerde c-myc ve c-fos mRNA'ların gösterilmesi ORPBH patogenezinde Proto-onkogen ve büyüme düzenleyici genlerin rol oynadığını düşündürmüştür (11).

Yenidoğanda bilateral renomegali bilateral renal ven trombozunda (RVT), akut bilateral kortikal ve medüller nekrozda, akut tübüler nekrozda da olabilir. Perinatal anoksi sonucu kortikomedüller nekroz gelişebilir (12). Olguda perinatal anoksi varlığı renal ven trombozu için hazırlayıcı bir faktör olarak kabul edilebilir. Ancak anüri ve hematüri yokluğu, periferik yaymada eritrosit yapısının normal, trombosit sayısının yeterli olması nedeniyle olguda RVT tanısından, idrar çıkarımının yeterli, idrar incelemesinin normal olması sonucu kortikal nekroz tanısından uzaklaşıldı.

Renal parankimal hastalık bulunan olgularda oligo-hidroamniosa bağlı akciğer matürasyonunda gecikme, akciğer hipoplazisi ve pnömotoraks gelişebilmektedir (4). Olgunun doğar doğmaz ağlamaması, morarmasının olması ve yenidoğan reflekslerinin yokluğu nedeniyle perinatal anoksi düşünüldü. Postmortem incelemede beyinde leptomeninklerde ve diğer organlarda kanamaların

olması perinatal anoksi tanısını destekledi, infantil polikistik böbrek hastalığı olan yenidoğanlarda ilk günlerde spontan pnömotoraks görülebilir. Neonatal pnömoni de doğumdan sonra solunum sıkıntısı yapabilir. Olguda öykü, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına dayanılarak pnömotoraks ve neonatal pnömoni ekarte edildi. Klinik, radyolojik, postmortem akciğer dokusundaki histopatolojik bulgulara dayanılarak olguda görülen solunum sıkıntısı Tip 1 respiratuvar distres sendromu olarak yorumlandı. Perinatal anoksi ve respiratuvar distres sendromu persistan pulmoner hipertansiyona (PPH) yol açabilir (13). Perinatal anoksi ve respiratuvar distres sendromunun bulunması, genel durumunun kötü ve siyanozunun şiddetli olması nedeniyle olguda persistan pulmoner hipertansiyon gelişmiş olduğu düşünüldü. Tanıyı destekleyecek tetkikler, olgunun genel durumunu kötüleşmesi nedeniyle yapılamadı. Ancak postmortem incelemede atrial septal defekt ve patent duktus arteriosusun varlığı, histolojik olarak akciğer dokusunda damar çevresinde fibröz doku artışının saptanması PPH tanısını destekledi. Ölümün PPH'na bağlı gelişen hipoksi ve asidozun neden olduğu solunum ve dolaşım yetmezliği sonucu geliştiği düşünüldü.

Esas hastalık olan otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı nedeniyle aileye genetik danışma verildi. Renal parankimal hastalığı olan matür bebeklerde de akciğer maturasyonundaki yetersizlik sonucu hyalen membran hastalığı görülebileceğine dikkat çekildi.

KAYNAKLAR

1. Margrat LR, Hawkins EP, Oshman DG, Gilbert-Barness E. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Am J Dis Child* 1993; 147: 77-8.
2. Thompson C. The spectrum of renal cystic lesions. *Hosp Pract* 1988; 23: 15-125.
3. Gagnadoux MF, Habib R, Levy M, Brunelle F, Broyer M. Cystic renal disease in children. *Adv Nephrol* 1989; 18: 33-58.
4. Gonzales R, Sanfilippo JS. The urinary system and pediatric gynecology. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992: 1337-8.
5. Zerres K. Genetics of cystic kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 397-405.
6. Blyth H, Ockenden BG. Polycystic disease of kidneys and liver presenting in childhood. *Am J Med Genet* 1971; 8: 257-84.
7. Bernstein J. Hepatic and renal involvement in malformation syndromes. *Mt Sinai J Med* 1986; 53: 421-8.
8. Kaplan BS, Fay J, Dillon MJ. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 43-9.
9. Kaplan BS, Kaplan P, DeChadarevian JP, Jequiet S, O'Pregan S, Russo P. Variable expression of autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis within a family. *Am J Med Genet* 1988; 29: 639-47.
10. Granthem J. Polycystic kidney disease. *Hosp Pract* 1992; 26: 49-57.
11. Harding MA, Gattone VH, Grantham JJ, Calvert JP. Localization and overexpressed c-myc mRNA in polycystic kidneys of the CPK mouse. *Kidney Int* 1992; 41: 317-35.
12. Cengiz AB, Tınaztepe K, Coşkun T, Saatçi Ü, Yalaz K. Klinikopatolojik konferans: prematüre yenidoğanda spontan pnömotoraks ve akut böbrek yetmezliği. *Çocuk Sağl Hast Derg* 1990; 33: 43-57.
13. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M. Persistan pulmonar hipertansiyon. *Yenidoğanın Akciğer Hastalıkları*. Ankara: Set Ofset, 1992: 217-38.