

İki Kardeşte Konjenital Hepatik Fibrozis ve infantil Polikistik Böbrek Hastalığı Birlikteliği

CONGENITAL HEPATIC FIBROSIS AND INFANTILE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE:
REPORT OF TWO SIBLINGS

Pamir GÜLEZ*, Ertan KAYSERİLİ*, Murat HIZARCIOĞLU**, Nesrin UMUTLU***,
Canan VERGİN****, Nursel BAYINDIR*****

* Dr.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Başasist.,

** Dr.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Şef Yrd.,

*** Dr.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Asist.,

**** Doç.Dr.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Şef Yrd.,

***** Doç.Dr.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Kliniği, Şef, İZMİR

Özet

Konjenital hepatik fibrozis çocukluk çağında oldukça ender görülen, otozomal resesif geçişli ve bazen sporadik olabilen bir hastalıktır. Tanı konulduğunda belirti ve bulgular sadece hepatosplenomegalii bulduğu asemptomatik çocuktan, çok ciddi özofagus kanamalarına kadar değişen derecelerde olabilir. Konjenital hepatik fibrozis ile birlikte infantil polikistik hastalık sık görülmektedir.

Burada ilki hepatosplenomegali nedenini araştırırken klinik ve laboratuvar bulguları ile konjenital hepatik fibrozis ve infantil polikistik hastalık tanısı konulan; diğeri aile içi tarama sırasında tamamen asemptomatik iken aynı tanıyı alan iki erkek kardeş, bu çok nadir hastalığın bir arada ve aynı ailede iki olguda saptanması nedeniyle ilginç bulunarak literatür verileri ışığında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Konjenital hepatik fibrozis,
İnfantil polikistik hastalık

TKlin Pediatri 1997, 6:184-187

Genellikle otozomal resesif geçiş gösteren konjenital hepatik fibrozis (KHF); çocukluk çağında asemptomatik olgudan, gastrointestinal hemoraji ile yaşamı tehdit edici hastalık tablolarına kadar

Geliş Tarihi: 03.09.1997

Yazışma Adresi: Dr.Pamir GÜLEZ

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi
İZMİR

İBu olgular 4-H Haziran 1995 Ankara'da XXXIX. Milli Pediatri Kongresinde ve 6-S' Eylül 1995 Çeşme- İzmir'de I. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresinde sunulmuştur.

Summary

Congenital hepatic fibrosis is a rare, and autosomal recessive, sometimes sporadic disorder in childhood. At the time of the diagnosis, the signs and symptoms may vary. Children may be asymptomatic having only hepatosplenomegaly or comes with severe upper gastrointestinal bleeding due to esophageal varices, infantile polycystic disease may accompany this disorder.

Two cases, the first with the presenting sign of hepatosplenomegaly, had the diagnosis of congenital hepatic fibrosis and infantile polycystic disease by clinical and laboratory findings, and the other one who was asymptomatic during the screening test within the family, were the siblings of the same family. The occurrence of this unusual disease in the same family was found to be sufficiently interesting and presented here together with the literature data.

Key Words: Congenital hepatic fibrosis,
Infantile polycystic disease

TKlin J Pediatr 1997,6:184-187

değişik klinik gösteren ve çok sık görülmeyen bir hastalıktır. İnfantil polikistik hastalık (İPH) ile birlikteliği nadir değildir. Karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olması, bazen kolanjit ataklarının olaya eklenmesi, böbrek tutulumunda hipertansiyonun gözlenmesi karakteristik bulguları arasındadır.

Olgular

Olgu I

G.Y, 2 yaşında, erkek olgu. Bir hafta önce karm ağrısı ve karında şişkinlik nedeniyle doktora başvurusunda karaciğer ve dalağının büyük bulunması nedeniyle ileri tetkik amacıyla hastanemize

svckcdildi. Öz ve soygeçmişinde bir özellik yoktu.

Fizik bakısında karaciğer midklaviküler hatta 6 cm ele geliyordu, yüzeyi düzgün ve sert kenarlı idi. Dalak 2 cm ele geliyordu; diğer sistem bakıları olağan olarak değerlendirildi.

Laboratuvar: Rutin idrar incelemesi ve hematolojik sayımlar, demir eksikliği anemisi verileri dışında olağandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 23 mm/saat, CRP (-), direkt coombs (-), G6PD normal, grup agglütinasyonu negatif, kan biyokimya değerleri, böbrek fonksiyon testleri vc kanama diyatez testleri normaldi. SGOT 53 U/L, SGPT 64 U/L, CMV, rubella, toksoplazma, hepatit A, B ve C ye ilişkin serolojik testler negatif idi. Kemik iliği normal olarak değerlendirildi, atıpk hücrelere, depo hastalıklarının özgül hücrelerine veya parazite rastlanılmadı. Telekardiografide kalp boyutları normaldi.

Batın ultrasonografisinde (USG) karaciğer sağda kosta kavsini yaklaşık 5 cm geçmekte ve parankim ekosu hafif derecede artmış, karaciğer içinde sağ ve sol lobta multipl, boyutları en fazla 2 em'e kadar ulaşan, küçük, sonolusent alanlar izlenmekte idi, safra kesesi distandü görünümdeydi ve içinde taş saptanmamıştı. Portal ven ve hepatik veriler vc dalak sonografik olarak normal bulundu. Her iki böbreğin lokalizasyonu normal, büyüklükleri ise normalden fazlaydı. Her iki böbrekte santral sinüs ekosu genişliği normalden fazla olup, kortikal kalınlık buna bağlı azalmıştı. Santral sinüs ekosu nonhomojen yapıda olup, yer yer medüller kesimlere uyan lokalizasyonda artmış ekojenite alanları izlenmekteydi. Böbreklerin toplayıcı sistemlerinde

genişleme izlenmemiş, böbreklerde solid kitle saptanmamış, üreterlerde dilatasyon gözlenmemişti.

Karaciğer biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde karaciğerde normal yapı kısmen matür fibröz bantlar ile bozulmuş olup, portal alanlarda da fibrozis yanısıra safra duktus proliferasyonları vardı. Parankim oldukça salim olup, hepatositlerde vakuoler dejeneresans dışında patoloji gözlenmedi ve konjenital hepatik fibrozis tanısı aldı (Şekil 1). Hastamıza açık böbrek biyopsisi yapılmadı, ancak ince iğne böbrek biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde histopatolojik bulgular infantil polikistik renal hastalık ile uyumlu bulundu (Şekil 2). Endoskopik incelemede ikinci derece özofagus varisleri saptandı.

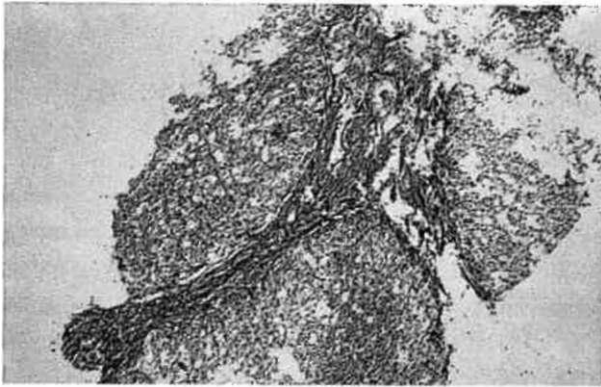
Hastanın anne, baba ve erkek kardeşinde karaciğer vc böbrekte kistik hastalık varlığı ultrasonografik olarak araştırıldı. Anne ve babada karaciğer ve böbrekte kistlere rastlanmadı.

Olgu II

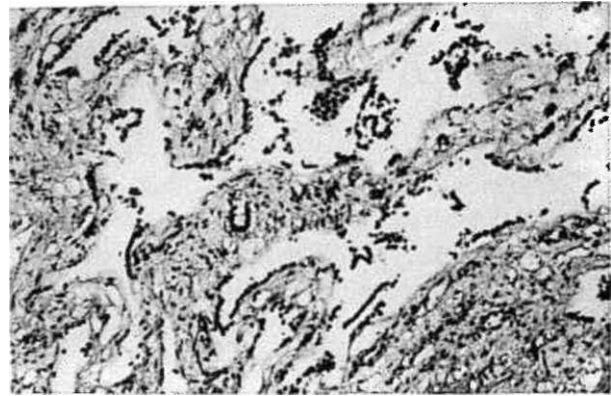
R Y, 13 yaşında, erkek. Olgunun herhangi bir yakınması olmadığı halde iki yaşındaki erkek kardeşinde konjenital hepatik fibrozis vc infantil polikistik hastalık saptanması üzerine aile taraması amacı ile yatırıldı.

Fizik bakısında karaciğer kot kavsinde, dalak 4 cm olarak ele geliyordu, diğer sistem bakılan olağan olarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde rutin idrar tetkiki, hematolojik sayımlar, kan biyokimya değerleri, kanama diyetezi testleri, karaciğer fonksiyon test-



Şekil 1, Olgu Fin karaciğerine ait histopatolojik kesit (X 40).



Şekil 2. Olgu Fin böbreğine ait histopatolojik kesit (X 100).

İcri (KCFT) normal, hepatit A, B, C serolojik testleri negatif idi. ESR 15 mm/saat, CRP (-) idi.

Batın USG'de karaciğer büyük olup, konturda küçük lobulasyonlar vardı. Parenkim homojen olmayıp, hipo-hiperekoik idi ve periportal fibrozis vardı. Safra kesesi duvarı kalın ve hiperekoikti. Karaciğer hilusunda varis açısından kuşku uyandıran nodüler vasküler oluşumlar saptandı. Dalak büyüktü, splenik ven çapı normal sınırlardaydı. Her iki böbrek konum ve büyüklükleri, korteks kalınlıkları normaldi, ancak parenkim ekosu homojen değildi ve minör kalikslerin hipoekojenik oluşumlar içerdiği saptandı. İntravenöz piyelografi (İVP) normal bulundu. Endoskopide ikinci derece özofagus varisleri görüldü. Karaciğer biyopsisinde konjenital hepatik fibrozis saptandı. İnce iğne böbrek biyopsisi ile infantil polikistik hastalık tanısı aldı.

Her iki kardeş de ayrı zamanlarda birer kez özofagus varis kanaması nedeniyle hastaneye yatırıldı. Halen iki kardeşde de endoskopi ile üçüncü derece özofagus varisleri var olup, aralıklı kontrollere gelmektedirler.

Tartışma

Konjenital hepatik fibrozis ilk kez Kerr ve arkadaşları tarafından 1961 "de tanımlanmıştır. Sporadik olgular da bildirilmekle birlikte, otozomal resesif geçişli olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın akraba evliliklerinde görülme sıklığı artmaktadır. Olgularımızın anne ve babası arasında akrabalık yoktu. Koçak ve arkadaşları serilerinde akraba evliliğine %46 oranında rastlamışlardı (1). Kardeşler arasında görülme sıklığı çok yüksek oranlarda değildir; Koçak ve arkadaşlarının 24 olguluk serilerinde sadece 2 hasta kardeştir (1). Hastalığa neden olan mekanizma henüz bilinmemektedir. Konjenital hepatik fibrozise neden olarak safra kanal duvarındaki malformasyon öne sürülmüştür (2,3). Son zamanlarda erişkin otozomal dominant polikistik böbrek hastalığındaki (ADPKD) lezyonların konjenital hepatik fibrozistekilere benzerliği tanımlanmıştır. Bir yayında üç ailede otozomal dominant erişkin polikistik böbrek hastalığı ile hepatik fibrozis birlikteliğine 16. kromozomdaki bir mutasyonun neden olduğundan bahsedilmektedir (4). Ancak ADPKD genellikle 20-30'lu yaşlarda karşımıza çıkar ve nadiren KHF

ile birlikte olabilir. Konjenital hepatik fibrozis ile birlikte görülen infantil polikistik hastalığın (ARPKD) tek bir hastalık olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Bazı araştırmacılar karaciğer ve böbrekteki lezyonların benzer genetik geçiş, ancak farklı klinik prezantasyon gösterdiklerini öne sürerek, aynı grupta yer aldıklarını savunmaktadırlar. Başka araştırmacılar ise tutulan karaciğerde yaptıkları morfometrik analizlere dayandırdıkları tezlerinde, konjenital hepatik fibrozis ile infantil polikistik hastalığın iki ayrı hastalık olduğunu ileri sürmektedirler (2-5). KHF'de karakteristik histolojik lezyon safra kanallarındaki proliferasyon ile yangısal olmayan fibrozisin birlikteliğidir. En sık birlikte bulunan böbrek lezyonu, tübüler ektazidir. Safra yollarının dilatasyonu da olaya eşlik ettiğinde kolanjit atakları görülebilir, apse ve safra taşları oluşabilir (1-3). Konjenital hepatik fibrozisde saptananlara benzer hepatik lezyonlarla seyreden sendromlar arasında Meckel Sendromu (anefalozel, polidaktili, kistik böbrek hastalığı), Jeune Sendromu, Ellis van Creveld Sendromu, Ivemark Sendromu ve tuberoskleroz yer alır (2,5). Klinik başlangıçta asemptomatik olabileceği gibi, özofagus varis kanamaları ile birlikte de olabilir (1-6).

Yayınlanmış olguların çoğunda hayatın ilk on yılındaki hastalarda hepatosplenomegali vardır. Buna hematemez, melena, anemi gibi gastrointestinal kanama bulguları eşlik edebilir (3). Koçak ve arkadaşlarının 24 olguluk KHF serisinde esas başvuru yakınması karın şişkinliği olmakla birlikte, 7 olguda hematemez öyküsü de vardır (1). Ayrıca çocuklarda kolanjit atakları da olabilmektedir. Kolanjitik tip daha kötü prognoz gösterir (1,2,3). Hastalarda renal patolojiye ilişkin palpe edilebilen böbrekler ve hipertansiyon saptanabilir (1,2,3). Burada sunulan olgu karın ağrısı ve karında şişkinlik yakımlarıyla başvurup, yapılan rutin inceleme sırasında hepatosplenomegalinin saptanması üzerine başlatılan ileri tetkikler sonucu konjenital hepatik fibrozis tanısı almıştır. Tamamen asemptomatik olan erkek kardeşine de kontrol taramaları sonrası aynı tam konmuştur. Hastamızda akut kolestiti düşündürecek klinik ve ultrasonografik bulgular vardır. Ancak hastamızda ve kardeşinde renal patolojiye ilişkin semptomta rastlanılmadı.

Konjenital hepatik fibrozlu hastalarda karaciğer fonksiyon testleri tipik olarak normal sınırlardadır. Hipersplenizm geliştiğinde karakteristik kan tablosu saptanabilir. Brom sülfatalemin (BSP) ekskresyonu gecikmiş olabilir (1-3). Bizim hastalarımızda da K.CFT, kan tablosu ve böbrek fonksiyon testleri normal değerlerde idi. Doppler USG portal hipertansiyon tanısında yardımcı olur. Kesin tanı ise karaciğerden alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi ile konur (1-3,6). Hastalarımıza uygulanan batın USG de portal ven, splenik ven ve hepatik venler normal bulundu. Böylece konjenital hepatik fibrozisin korkulan bir komplikasyonu olan portal hipertansiyon klinik ve ultrasonografik bulguları hastalarımızda saptanmadı. Kesin tanı ise karaciğer biyopsi örneğinin histopatolojik incelenmesi ile kondu. İVP ve USG hastada böbreklerde minör anomalileri gösterebilmektedir (3). Hastalarımıza uygulanan USG sonucunda böbreklerde büyüme, kortikal kalınlıkta azalma, medüller alanda kistik yapılar saptandı. Böbrek biyopsi materyalinin incelenmesinde infantil polikistik böbrek hastalığı tanısı kondu.

Hastalığın özgül tedavisi yoktur. Tedavi hastalığın komplikasyonlarına yönelik yapılır. Kontrol altına alınamayan gastrointestinal kanamalarda ortotopik karaciğer transplantasyonu endikedir. Hastalığın uzun süreli prognozu bilinmemektedir. Ancak kolanjit ve portal hipertansiyon gibi majör komplikasyonlar önlenemez ve olduğunda uygun tedavi edilebilirse prognoz çok iyidir (1-3). Bir çalışmada 30 olgu tanı konulduktan sonra 5 ile 20 yıl süreyle izlenmiş ve mortalite %23 olarak bulunmuştur (3).

Hastalarımız aylık aralıklarla KCFT, böbrek fonksiyon testleri, üç ayda bir de endoskopi ya da baryumlu özofagus grafisi ve Doppler USG ile portal kan akımı kontrolleriyle izlenmektedir.

Sonuç olarak bir olguda hepatosplenomegali nedeninin araştırılması sırasında konjenital hepatik fibrozis ve infantil polikistik böbrek hastalığı tanıları alması ve tamamen asemptomatik olan erkek kardeşinde de kontrol taramaları sonrası aynı hastalığın bulunması bakımından ilginç bulunarak sunuldu. Bu olgu nedeniyle hepatosplenomegali ayırıcı tanısında ender görülen konjenital hepatik fibrozun da düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istendi.

KAYNAKLAR

1. Koçak N, Özsoylu Ş, Çağlar N, Göğüs S. Congenital hepatic fibrosis in Turkish children. Turk J Ped 1986; 28:165-9.
2. Novak DA, Suchy FJ, Balistreri WF. Disorders of the liver and biliary system. In: Oski FA, Do Angelis CD, Feign RD, eds. Principles and Practise of Pediatrics. Philadelphia: JB Lippincott, 1990; 1773-4.
3. Evans JS. Congenital hepatic fibrosis, infantile polycystic disease. In: Wyllic R, Hyams JS, eds. Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 911-3.
4. Cobben JM, Brucning MFI, Schoots C, et al. Congenital hepatic fibrosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int 1990; 38(5): 880-5.
5. Murga ML, Jara P, Diaz MC, et al. Congenital hepatic fibrosis: apropos of 12 cases. An Esp Pediatr 1988; 28(2): 111.
6. Yaman S, Hızarcıoğlu M, Narin N, ark. Bir konjenital hepatik fibrozis vakası. İç Hastalıkları Tıp Bülteni. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yayınları Cilt II Sayı 1 Nisan 1986: 60-3.