

İki Taraflı Akciğer Hipoplazisi ve Renal Hipoplazi, Atrofik Kalp ve Hipoproteineminin Eşlik Ettiği Nonimmün Fetal Hidrops

NONIMMUN HYDROPS FETALIS ASSOCIATED WITH BILATERAL PULMONARY AND RENAL HYPOPLASIA, CARDIAC ATROPHY AND HYPOPROTEINEMIA

Sare KABUKÇUOĞLU*, Nilüfer TEL**, Turgay ŞENER***, Sevilhan ARTAN***

* Yrd.Doç.Dr.Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

** Prof.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

*** Prof.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doç.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, ESKİŞEHİR

Özet

Gelişmekte olan ülkelerde düşük sosyoekonomik düzey ile sık düşük ve gebelikler annenin sağlık ve beslenmesini etkileyebilmektedir. Annedeki anemi ve kan proteinlerindeki düşüklük fetal hidropsa neden olabilir. Bu durumda nonimmün fetal hidropsun sebebini bulmak kolay gibi görünse de sistematik yaklaşımla birlikte invaziv tekniklerin kullanılması gereksinimi yine vardır. Burada, annenin sık gebeliği ve yetersiz beslenmesine bağlı çeşitli organlarında gelişme geriliği bulunan nonimmün fetal hidropslu otopsi olgusu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Nonimmün fetal hidrops, Hipoproteinemi, Renal hipoplazi, Kardiyak atrofi

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:285-289

Summary

Low socio-economical level, frequent abortions and pregnancies may affect mother's health and nutrition in developing countries. Maternal hypoproteinemia and anemia may be associated with hydrops fetalis. Systematic approach and invasive techniques are necessary to demonstrate the cause of nonimmun hydrops fetalis despite the solution of the problem appears simple. We report a case of nonimmun hydrops fetalis which had resulted deficient development of multiple internal organs of fetus related to frequent pregnancies and malnutrition of the mother.

Key Words: Nonimmun hydrops fetalis, Hypoproteinemia, Renal Hypoplasia, Cardiac Atrophy

T Klin J Med Sci 1999, 19:285-289

Nonimmün Fetal Hidrops (NFH), fetus, plasenta ve anneni ilgilendiren çok çeşitli nedenleri olan ve genellikle ölümlü sonuçlanan bir durumdur. Nadir bir komplikasyon olan NFH kaynaklarda 1/500-1/4000 oranında bildirilmiştir (1-5). Son zamanlardaki çalışmalar bazı olgularda doğum öncesi tedavinin mümkün olduğunu göstermektedir. Tedavinin mümkün olmadığı durumlarda erken tanı

Geliş Tarihi: 14.01.1999

Yazışma Adresi: Dr.Sare KABUKÇUOĞLU
Vişnelik mah. Taşköprü Cad.
Yalçın Sitesi B Blok Daire 13
ESKİŞEHİR

T Klin J Med Sci 1999, 19

ailenin daha sonra uygulanabilecek işlemler için bilgi edinmesine yardımcı olacaktır.

Fetusta aşık kan proteini düşüklüğü ve renal hipoplazi bulunuşu nadir görülen NFH nedenleri arasındadır (1,2).

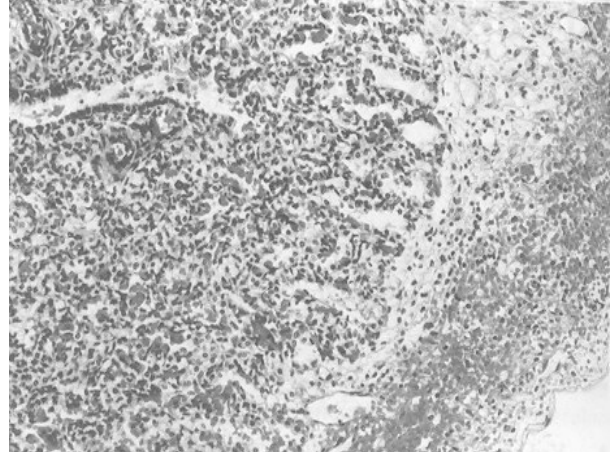
Plevral sıvı birikimi ve assit bası yaparak fetusun akciğerlerinin gelişimine engel olur. Akciğer hipoplazisinin bir diğer nedeni de böbrek anomalileridir (6).

Burada, fetus ve annenin kan proteinlerindeki düşüklüğe bağlı olarak gelişmiş, NFH ile sonuçlanan, polihidramnioz, iki taraflı akciğer ve böbrek hipoplazisi, kalp atrofisinin eşlik ettiği otopsi olgusu sunuldu.

285

Olgu Sunumu

32 yaşındaki G:4, P:3, A:1, Y:1 olan anne gebeliğinin 33. haftasında ultrasonografide NFH saptanması nedeniyle Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Hastanesine sevk edildi. Hastanın birinci trimesterde yapılan ultrasonografisi normal olarak değerlendirilmişti. On yaşında sağlam ve sıhhatli bir kızı olan hastanın, son 2 yıl içerisinde birisi 12 haftada düşükle diğeri ise 36. haftada ölüdoğumla sonuçlanan 2 gebeliği daha olmuştu. Eşler arasında akrabalık yoktu. Fizik incelemede önemli bir özellik saptanmayan annenin laboratuvar incelemesinde hemoglobinin 11.2 g/dl, kan grubu A Rh pozitif. Tiroid fonksiyon testleri, BUN, kreatinin, kalsiyum ve hemoglobinin elektroforezi normal sınırlarda değerlendirildi. ANA, anti DNA, indirekt coombs negatif. Total protein doğumdan 3 ay sonraki takibinde 7.2 g/dl (N=6.0-8.0), albumin 3.4 g/dl (N=3.5-4.7) olarak ölçüldü. İdrar incelemesi doğaldı. Ultrasonografide annede polihidramnion ile fetusta plevral sıvı birikimi, assit, iki taraflı akciğer hipoplazisi ve kalp boyutlarının küçük olduğu saptandı. Kordosentezle alınan fetal kanın incelenmesinde karyotip 46,XX idi. Hematokrit %52, hemoglobinin 15 g/dl (N=20), ortalama eritrosit hacmi 113, total protein 3 g/dl (N=4.40-6.26), albumin 2.3 g/dl (N=3.28-4.50), BUN 9 mg/dl (N=3.1-25.5), kreatinin 0.5 mg/dl, glukoz 29 mg/dl. HbAA₂ normal sınırlardaydı. Rubella, toksoplazma ve CMV'ye karşı Ig M antikorları negatif. C3, C4, SGOT, SGPT, CK, LDH normal sınırlardaydı. Direkt coombs testi negatif olup, fetal kan grubu A Rh+ ti. Aileye erken doğum yaptırılması önerildi. Doğumda polihidramnion varlığı doğrulandı. Plasenta 450 g (N=362±79) olup göbek kordonunda 2 arter ve 1 ven görüldü. Plasenta patolojik incelemeye gönderilmemişti. Hidropik görünümdeki kız fetus 1746 g (N=1720±580) ağırlığında ve 43 cm (N=40±3.5) boyunda idi. Otopside ultrasonografik tanıya uygun olarak plevral sıvı, assit ve ciltte ödem vardı, akciğerler belirgin olarak hipoplazik, kalp atrofik, her iki böbrek hipoplazikti. Her iki akciğer ağırlığı 13 g (N=40±13), karaciğer 68 g (N=74±20), timus 8 g (N= 6.8±3.0), dalak 4 g (N=5±2.5), böbrekler 8 g (N=17.4±4.7) ve kalp 6 g (N=12.8±3.2) olarak ölçüldü. Akciğer gelişimi terminal sac safhasındaydı fakat alveoller açılmamıştı. Akciğer / vücut ağırlığı oranının



Şekil 1. Akciğer hipoplazisi. Respiratuar bronşiol ile plevra arasında sadece bir alveol izleniyor. H-Ex80.

(0.012 ↓) olması ve radial alveol sayımının azalmış olmasıyla ($\cong 1.9$, Emery ve Mithal metodu) akciğer hipoplazisi tanısı doğrulandı (Şekil 1-2). Böbrekler normalden küçük olup ağırlıkları normalin 2SD altındaydı. Sağ böbrek 5 loblu, sol böbrek 4 loblu idi. Bir Bertini kolumnasında izlenen glomerül sayısı 6-7 arasında değişiyordu. (26. haftada N=6+1). Displazi bulgusu yoktu. Tubuluslarda hidropik dejenerasyon vardı (Şekil 3-4). Immunhistokimyasal olarak böbrekte Ig G depolanması izlenmedi.

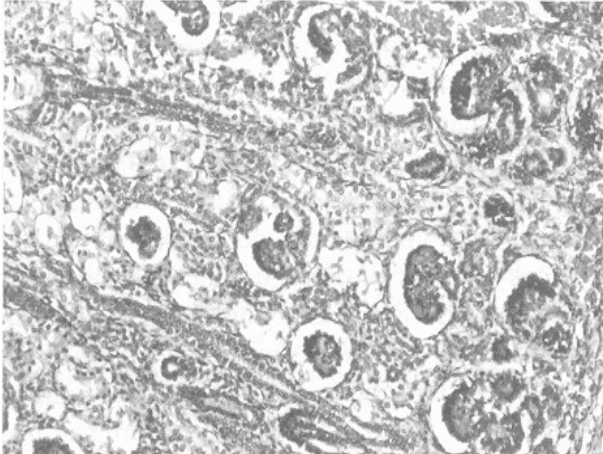
Kalp bölmelerinin ve damarlarının görünümü doğal ve orantılı olmasına rağmen boyutça küçüktü. Sağ ventrikül 3.5 mm, sol ventrikül 4 mm, septum 5 mm kalınlıktaydı. Mikroskopik olarak kalp kasında bazı alanlarda vakuoler dejenerasyon ve ödem izlendi. Fetal hayattaki kalp gelişiminin duraklamasının kalp atrofisi ile sonuçlandığı görüldü. Diğer organların gelişimi gebelik yaşı ile uyumluydu.

Tartışma

NFH nadir bir durumdur. Ani olarak gelişmesi ve kötü prognozlu oluşu nedeniyle bulguların toplanması yetersiz kaldığından bu probleme birçok merkezde uygulanacak standart bir protokolle yaklaşılmaması önerilmektedir. Holzgrave ve ark. NFH' lu olgularda doğum öncesi dönemde ultrasonografi, anneye ait kan testleri ve ardından uyguladıkları amniyosentez ve fetoskopi gibi invaziv teknikleri kapsayan sistematik yaklaşımla idiopatik olguların oranını %60'dan %19'a indirmeyi



Şekil 2. Kalp ve akciğerlerin makroskopik görünümü.



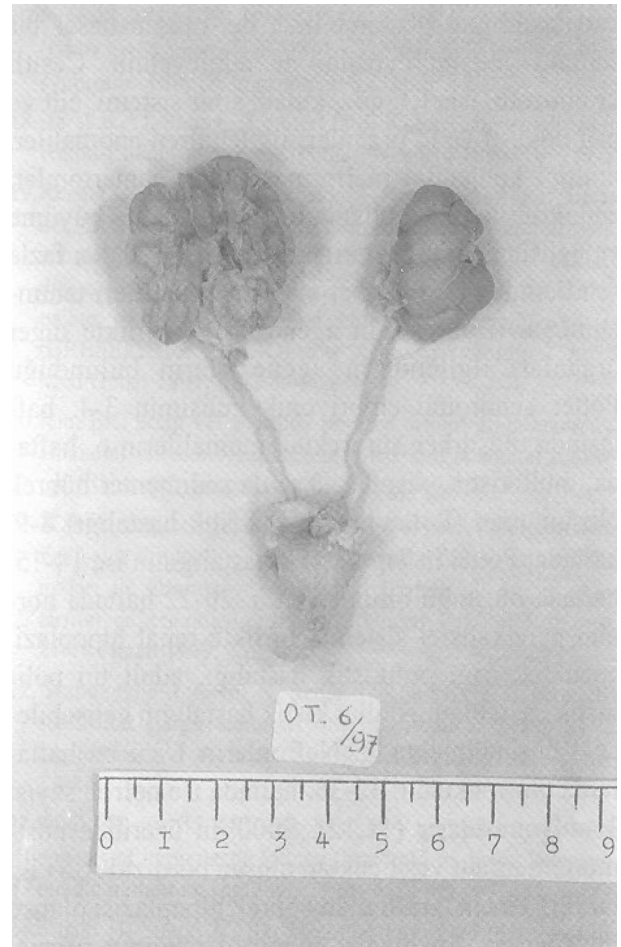
Şekil 3. Böbrek maturasyonu 26.cı gebelik haftası ile uyumlu. Böbrek tubuluslarında hidropik dejenerasyon izleniyor. H-E x 80.

başarmışlardır (4). Annede polihidramniozun bulunuşu, anemi ve preeklampsi NFH'u akla getiren önemli belirtilerdir (5). Ultrasonografi en güvenilir tanı aracıdır (1,5). Hidrops fetalis genellikle ağır

anemi, hemodinamik fonksiyon bozukluğu, kan proteinlerinin düşüklüğü ve lenf damarlarının displazisine bağlı olarak gelişmektedir. Bu faktörler birlikte ya da tek başına rol oynayabilir. NFH annede anemi ve kan proteinlerinin düşüklüğü ile birlikte görülebilir (5). Fetusun kan proteinlerinin ileri derecede düşük olması NFH'un nadir nedenleri arasındadır. Konjenital nefrozlara bağlı olarak da ağır derecede protein kaybı olabilir (1).

Kalbin dış yüzeyinden ölçülen biventriküler boyut, fetusun yaşam şansını ve NFH'nin gerilebileceğini gösteren iyi bir belirleyicidir (7). Olgumuzda NFH etiolojisinde rol oynayabilecek myokardit, anemi, splenomegali veya hepatit gibi enfeksiyöz nedenlere ait belirtiler yoktu. Kardiyak atrofiye düşük debinin neden olduğu düşünüldü (1, 8-9).

Ağır akciğer hipoplazisi %100 ölümlü sonuçlanır (6). Akciğer hipoplazisi sistematik olarak incelenen yenidoğan otopsilerinde %10 ile %15 oranında bulunur. Diafragma hernisi, böbrek



Şekil 4. Böbreklerin makroskopik görünümü.

anomalileri, omfalosel, iskelet anomalileri ya da amniyotik sıvı anomalileri gibi diğer doğumsal anomalilerin varlığında bu oran %50-%80'e çıkar. Akciğer hipoplazisinin değerlendirilmesinde akciğerdeki toplam alveol sayısı, akciğer vücut ağırlığı oranı, doku olgunluğu, doku yapısı, radial alveoler sayım ve hücre olgunlaşması gibi histolojik kriterler kullanılabilir. Nakamura, hidrops fetalis ve renal anomalili olgulardaki akciğer hipoplazisinin değerlendirilmesinde bronşial dallanmanın azalması, radial alveoler sayım, lameller inklüzyon cisimcikleri, disatüre fosfatidil kolin miktarı ve elastinin iyi gelişmemesinin kriter olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Akciğer gelişiminde gebeliğin 16. haftasından önceki erken gelişim evresinde karşılaşılan teratojenler, göğüs boşluğunu etkileyen mekanik faktörler, mezansim-epitel etkileşimleri, büyüme faktörleri, hormonlar ve trizomi 8,13,18 gibi kromozom anomalilerinin önemli rolleri vardır (6, 7-10).

Böbreklerde oluşan malformasyonlar embriyonik gelişimin hangi safhasında teratojen ajanla karşılaşıldığını gösterebilirse de, oluşan hasar bir sonraki gelişim evresini de etkileyebilir. Çeşitli kromozom, iskelet, göz, kulak, sinir sistemi, cilt ve bağ dokusu ve iç organları ilgilendiren anomaliler, multipl konjenital malformasyonlar, hamartomlar, endokrin ve metabolizma bozuklukları ile büyüme ve gelişme bozukluklarına eşlik eden 300'den fazla sendromda çeşitli üriner sistem anomalileri tanımlanmıştır. Böbreklerin agenezisi ile birlikte diğer organları ilgilendiren agenezislerin bulunduğu Potter sendromu embriyonik gelişimin 3-4. haftasında oluşurken, üretral anomalilerin 6. haftada, multistik, displastik ya da rudimenter böbrek oluşumunun (Potter'in Tip II kistik hastalığı) 8-9. haftada, Potter'in Tip I kistik hastalığının ise 14-15. haftada oluştuğu bilinmektedir. 20-22 haftada normal pelvikalisiel sistemle birlikte renal hipoplazi, çocukluk çağı polistik hastalığı, adult tip polistik hastalık, meduller kistik hastalığın gelişebileceği düşünülmektedir. Nefronların 1/3'ü bu haftalarda oluşmaktadır. 32-36. haftada ise nefron sayısı 1 milyona ulaşır (11,12). 2000' in üzerinde post-mortem infant ve çocuktan oluşan bir dizide 55'i iki taraflı, 3'ü tek taraflı olan böbrek hipoplazisi olgusu bildirilmiştir. Bu dizide böbrek ağırlığının normal toplumdakinin %5' i kadar olması hipoplazi kriteri olarak kabul edilmiştir. Böbrek hipoplazisi, her iki

böbreğin ağırlığının normalin 2 SD altında ya da ona eşit olması durumunda tanımlanır ve genellikle diğer organ malformasyonları ile birlikte (11). Bizim olgumuzda da böbrek boyutları bu tanıma uymaktadır. VACTERL, VACTERL-H ve CHARGE assosiasyonlarında, aralarında hipoplastik böbreğin de görüldüğü çeşitli renal malformasyonlar yanı sıra diğer sistemleri ilgilendiren maturasyon bozuklukları söz konusudur (13-15). Prune belly sendromunda, Goltz sendromunda, Hajdu-Cheney sendromunda, yeni bir sendrom olabileceği düşünülen BRESEK/BRESHECK'de izlenen çeşitli böbrek anomalileri arasında hipoplastik böbrek de tanımlanmıştır (16-19). VACTERL sporadik rastlanan bir assosiasyon olmasına rağmen, bazı VACTERL ve VACTERL-H olgularında genetik geçişin olabileceğini düşündüren bulgular vardır (13, 14). Kim ve ark. 4.5 yıl içerisinde antenatal ultrasonografi ile değerlendirdikleri 5442 fetusta %4.3 oranında anomali, %0.9 oranında üriner sistem anomalisi saptamışlardır. 37 olguda hidronefroz, 5 olguda multistik displastik böbrek, 2 olguda renal agenezis, 1 olguda ektopik böbrek, 1 olguda hipoplastik böbrek tanımlamışlardır (20). 1 Ocak 1997- 31 Aralık 1998 tarihleri arasında, il merkezindeki hastanelerde 20278 doğumun olduğu Eskişehir ilinde, hastanemizde bu süre içinde otopsi yapılan 20. haftanın üstündeki 40 fetustan 3'ünde böbrekleri ilgilendiren gelişimsel anomali saptadık. Bunlar, Potter sendromu ile birlikte tek taraflı skapula hipoplazisi, Roberts-SC Phocomelia sendromu tanımlanan bir olguda tek taraflı hipodisplastik böbrek ile burada sunulan bilateral renal hipoplazi saptadığımız olgu idi (21,22). Suziki ve ark. hipogonadizm (hgn/hgn) ile hipoplastik böbreklerin (hpk/hpk) birlikte bulunduğu genetik kusurlu ratlarda nefrogenезisin azalmış olduğunu, bu ratların böbreklerinin +/-hpk ve ++ ratlara göre daha küçük olduğunu ve doğumdan sonra da normal ağırlığa ulaşmadığını göstermiştir. Mutant ratlarda normal ratlarda bulunan glomerül sayısının ¼ ü kadar glomerül bulunduğunu ve postnatal dönemde ilerleyici böbrek yetmezliğine bağlı anemi, hiperparatiroidizm ve osteodistrofi geliştiğini göstermişlerdir (23, 24). Bulgularımız, otopsi olgumuzda böbreklerin uzun sürede etkilendiğini ve bu etkinin gebeliğin 16. haftasından önce başlayıp gebeliğin 20-22. haftasında da devam ettiğini, maturasyonun 26 gebelik haftası ile uyumlu olması da oluşan nef-

ron sayısının gebelik haftasına göre beklenenden düşük olduğunu göstermektedir. Bizim hastamızda bir düşük ve bir ölüdoğum öyküsü var olmasına rağmen akraba evliliği öyküsü ve fetusta kromozom anomalisi bulunmamıştır. Annenin diğer ölen bebeklerine otopsi yapılmamış oluşu, böbrek hipoplazisine neden olabilecek tek gen mutasyonu varlığını ekarte edebilmemize engel olmuştur. Olgumuzda esas nedeni açıklayabilecek tek anormal sonuç fetusun hemoglobin ve kan proteinlerindeki düşüklüktür. Akut açlık daha önce iyi beslenen gebelerde yenidoğanın normalden 300-400 g az kilo alması ile sonuçlanır. Annedeki kronik malnutrisyon da fetal büyümeyi etkilemektedir. Günde 70 g protein alan annelerin bebeklerinin günde 50 g protein alan annelerin bebeklerinden ortalama 400 g daha ağır doğdukları gösterilmiştir. Malnutrisyonda karaciğer ağırlığının azalacağı, enfeksiyon bulgusu olmadıkça timus ve dalağın büyümeyeceği, buna karşılık beyin gelişiminin kolaylıkla etkilenmeyeceği bildirilmektedir (12). Burada sistematik yaklaşım ve invaziv teknikler kullanılarak tanımlanmış nadir bir NFH olgusu az rastlanması ve iyi bir antenatal maternal bakım ile önlenilebilir bir perinatal ölüm nedeni olabilmesi nedeniyle kaynak bilgileri eşliğinde sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Bruner JP, Fleischer AC, Jeanty P, Boehm FH. Sonography of Nonimmun Hydrops Fetalis. In: Fleisher, Manning, Jeanty, Romero ed. Sonography in Obstetrics and Gynecology. Fifth edition. Stamford: Appleton and Lange 1996; 565-81.
2. Keeling JW. Hydrops Fetalis and Other Forms of Excess Fluid Collection in the Fetus, In: Wigglesworth JS, Singer DB ed. Textbook of Fetal and Perinatal Pathology, First edition. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991: 429-54.
3. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Wasof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 256-9.
4. Holzgrave W, Curry CJR, Golbus MS, Callen PW, Filly RA, Smith J. Investigation of non immun hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 805-12.
5. Hutchison AA, Drew JH, Yu VYH, Williams ML, Fortune DW, Beisher NA. Nonimmunologic hydrops fetalis: A review of 61 cases. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 347-52.
6. Kuhn C, West WW, Craighead JE, Gibbs AR. Lungs. In: Damjanov I, Linder J ed. *Anderson's Pathology*. Tenth edition. St. Louis: Mosby, 1996: 1475-59.
7. Forouzan I. Hydrops Fetalis: Recent Advances. *Obstet Gynecol Survey* 1997; 52: 130-5.
8. Rogers BB, Mark Y, Oyer C. Diagnosis and incidence of fetal parvovirus infection in an autopsy series I. *Histology. Pediatr Pathol* 1993; 13: 371-9.
9. Edwards WD. Congenital Heart Disease. In: Damjanov I, Linder J ed. *Anderson's Pathology*. Tenth edition. St. Louis: Mosby, 1996: 1339-97.
10. Nakamura Y. Pulmonary disorders in infants. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 347-59.
11. Rapola J. The Kidneys and Urinary Tract. In: Wigglesworth JS, Singer DB ed. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. First edition. Boston: Blackwell Scientific Publications 1991; 429-54.
12. McCrory WW. Renal Structure and Development. In: Holliday M, Barrat TM, Vernier RL eds. *Pediatric Nephrology*. Second edition. Baltimore: Williams&Wilkins 1987; 31-44.
13. Nezarati MM, McLeod DR. VACTERL manifestations in two generations of a family. *Am J Med Genet* 1999; 82: 40-2.
14. Lomas FE, Dahlstrom JE, Ford JH. VACTERL with hydrocephalus: family with X-linked VACTERL-H. *Am J Med Genet* 1998; 26; 76: 74-8.
15. Ragan DC, Casale AJ, Rink RC, Cain MP, Weaver DD. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol* 1999; 161: 622-5.
16. Kobata R, Tsukahara H, Takeuchi M, Hori C, Hirako M, Uchida T et al. Early detection of prune belly syndrome in utero by ultrasonography. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 705-9.
17. Patel JS, Maher ER, Charles AK. Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome) presenting as a severe fetal malformation syndrome. *Clin Dysmorphol* 1997; 6: 267-72.
18. Barakat AJ, Saba C, Rennert OM. Kidney abnormalities in Hajdu-Cheney syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 712-5.
19. Reish O, Gorlin RJ, Hordinsky M, Rest EB, Burke B, Berry SA. Brain anomalies, retardation of mentality and growth, ectodermal dysplasia, skeletal malformations, Hirschsprung disease, ear deformity and deafness, eye hypoplasia, cleft palate, cryptorchidism, and kidney dysplasia/hypoplasia (BRESEK/BRESHECK): new X-linked syndrome? *Am J Med Genet* 1997; 68: 386-90.
20. Kim EK, Song TB. A study on fetal urinary tract anomaly: antenatal ultrasonographic diagnosis and postnatal follow-up. *J Obstet Gyneacol Res* 1996; 22: 569-73.
21. Kabukçuoğlu S, Tel N, Şener T. 1997-1998 yılları arasında Eskişehir ilindeki üç merkezin perinatal ölüm hızı ve ölüm hızları ile abortus ve perinatal ölümlere ait otopsi olgularının değerlendirilmesi. XIV. Ulusal Patoloji Kongresi. 11-14 Nisan 1999. Kuşadası.
22. Kabukçuoğlu S, Tel N, Şener T. Roberts-SC Phocomelia sendromu (Olgu sunumu) 4th International Congress of Obstetrics and Gynecology. September 1-5, 1997, İzmir-Türkiye.
23. Suziki H, Suziki K. Pathophysiology and postnatal pathogenesis of hypoplastic kidney (hpk/hpk) in the male hypogonadic mutant rat (hgn/hgn). *J Vet Med Sci* 1995; 57: 891-7.
24. Suziki H, Suziki K. Rat hypoplastic kidney (hpk/hpk) induces renal anemia, hyperparathyroidism, and osteodystrophy at the end stage of renal failure. *J Vet Med Sci* 1998; 60: 1051-58.