

İnfanfil Tip Polikistik Böbrek Hastalığı: Prenatal tanısı konulan 136 olgunun analizi

AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: A REVIEW OF 136 PRENATALLY DIAGNOSED CASES

Recep HAS*, Metin İNGEÇ**, İbrahim KALELİOĞLU***, Atıl YÜKSEL****,
Lem'i İBRAHİMOĞLU****, Hayri ERMİŞ****, Alkan YILDIRIM****

* Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL

** Yrd.Doç.Dr., Atatürk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ERZURUM

*** Op.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

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

Özet

Amaç: Prenatal ultrasonografik incelemede infanfil tip polikistik böbrek hastalığı tanısı konulan fetusların prognozunu, eşlik eden diğer anomalileri ve akraba evliliği ile ilişkisini incelemek.

Gereç ve Yöntemler: 1992-2003 tarihleri arasında ayrıntılı prenatal sonografik inceleme yapılan 40.450 olgu arasından infanfil tip polikistik böbrek hastalığı tespit edilen 136 fetusun kayıtları retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Perinatal sonucuna ulaşılabilen 125 fetusun 88'inde gebeliğin sonlandırıldığı, 9'unda fetal ölüm, 25'inde neonatal ölüm meydana geldiği, 3 (%2,4) bebeğin ise halen yaşadığı saptandı. Yaşayan 3 çocuktan birinin kronik böbrek yetmezliği nedeniyle dialize girmekte olduğu öğrenildi. Olguların 66'sında (%48,5) infanfil tip polikistik böbrekten başka anomaliler de tespit edildi. En sık izlenen ek anomaliler ensefalosel, hidrops fetalis, polidaktili ve hidrocefali idi. 60 olguda (%44,1) akraba evliliği saptandı.

Sonuç: Hereditör bir hastalık olan infanfil polikistik böbrek hastalığı akraba evliliklerinde sık görülmektedir ve prognozu kötüdür. Bu olgularda ultrasonla amniyotik sıvıda azalma ve eşlik eden başka anomalilerin saptanması olumsuz prognoz göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: İnanfil böbrek hastalığı,
Otozomal resesif polikistik böbrek
hastalığı, Böbrek anomalisi

T Klin Jinekolo Obst 2004, 14:215-219

Summary

Objective: To investigate the prognosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), describe associated abnormalities and delineate the relation of this disease with consanguineous marriages.

Material and Methods: Ultrasound records of 40.450 pregnancies scanned between 1992 and 2003 were reviewed and findings of 136 fetuses diagnosed to have ARPKD were analyzed retrospectively.

Results: Perinatal outcomes of 125 fetuses were available; pregnancies were terminated in 88, fetal death occurred in 9, neonatal death occurred in 25 cases. Three infants were still alive (2.4%), and one needed dialysis due to chronic renal insufficiency. 66 of (48.5%) ARPKD fetuses had associated abnormalities. The most frequent associated abnormalities were encephalocele, hydrops, polydactyly and hydrocephaly. There were consanguineous marriages among parents of 60 (44.1%) cases.

Conclusion: ARPKD is a hereditary disease which is frequent in consanguineous marriages and has dismal prognosis. The detection of reduced of amniotic fluid volume and associated abnormalities in ultrasound examination are evident indicators for poor prognosis.

Key Words: Infantile type polycystic Kidney, Autosomal
recessive polycystic kidney disease,
Renal anomaly

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:215-219

Üriner sistem anomalileri, prenatal sonografik inceleme sırasında en sık görülen fetal anomalilerdir. Bunlar arasında hafif piyelektazi, ektopik böbrek, posterior valv sendromu gibi prognozu nispeten iyi olan patolojilere daha sık rastlanmaktadır, ancak renal agenezi ve infanfil tip polikistik böbrek

hastalığı gibi prognozu kötü olan ve gebeliğin terminasyonuna başvuru anomaliler de görülmektedir. Yaklaşık 40.000 doğumda bir görülen ve Potter tip 1 infanfil böbrek hastalığı olarak da adlandırılan otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH), yüksek perinatal mortaliteye sahip



Resim 1. İnfaİL tip polikistik böbrek hastalığının ultrasonografik görüntüsü

olan herediter bir hastalıktır (1). Yenidoğan döneminde %40-65 mortaliteye sahiptir, çocuklardaki end-stage böbrek hastalıklarının da yaklaşık %5'inden sorumludur (2). Ancak, erişkin döneme kadar hafif böbrek yetmezliği ile veya hiçbir bulgu vermeden yaşayan hastalarla ilgili raporlar da bulunmaktadır (3,4).

ORPBH tanısı genellikle ultrasonografide böbreklerde bilateral büyüme ve ekojenite artışı ve fetal mesanenin görülememesiyle konulur (Resim 1). Böbrek tutulumu genellikle bilateral ve simetrik. Böbreğin toplayıcı kanallarının %10-90'ında tıkanmaya yol açmayacak şekilde kistik dilatasyon vardır (5). Böbreğin interstisyumunda fibrozis gelişmekte, toplayıcı kanal genişlemesi ve fibrozis arttığında böbrek fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir (6). ORPBH'nda karaciğerde de safra kanallarında genişleme ve şekil bozukluğu, portal kanallarda genişleme ve fibrotik alanlar görülebilir (7,8). Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu idrar çıkışında azalmaya ve oligohidramnios a yol açar.

Çalışmamızın amacı ORPBH tanısı konulan fetusların perinatal sonuçlarını, beraber bulunabilecek ek anomalilerin spektrumunu ve bu genetik geçişli hastalığın akraba evlilik oranı yüksek olan ülkemizdeki durumunu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

1992-2003 tarihleri arasında prenatal tanı merkezimizde ayrıntılı ultrason incelemesi yapılan

40.450 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan ultrasonografi kontrollerinde ORPBH tespit edilen 136'sı çalışmaya dahil edildi. Annelerin önceki gebeliklerinde infaİL polikistik böbrek hastalığı veya başka anomalileri bulunan fetus doğurma, fetal ve neonatal ölüm öyküsü olup olmadığı araştırıldı. Olguların demografik özellikleri, akraba evliliği durumu, ultrasonografi incelemelerinde tespit edilen ek anomaliler ve perinatal sonuçları analiz edildi. Otopsi yapılan ve histopatolojik değerlendirme kayıtlarına ulaşılan fetusların sonuçları ultrasonografi bulgularıyla karşılaştırıldı.

Bulgular

Antenatal kontrolleri sırasında infaİL böbrek hastalığı tespit edilen 136 hastanın ortalama anne yaşı 25,2 (16-38), gebelik haftası 23,3 (14-39) idi ve yaklaşık 2/3'ünü multigravidalar oluşturuyordu. Olguların 53'ünün öyküsünde (%38,9) infaİL polikistik böbrek hastalığı veya diğer fetal anomaliler nedeniyle gebelik terminasyonu veya perinatal kayıp vardı. 60 olguda (%44,1) akraba evliliği saptandı. Bunların yaklaşık 2/3'ü kuzen evliliği idi. İnfaİL Polikistik Böbrek Hastalığı saptanan gebeliklerin bazı demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Ultrasonografik değerlendirmede hastaların 66'sında (%48,5) infaİL tip polikistik böbrekten başka diğer anomalilerin de bulunduğu tespit edildi. En sık izlenen ek anomaliler ensefalosel, hidrops fetalis, ellerde polidaktili ve hidrosefali idi

Tablo 1. İnfaİL Polikistik Böbrek Hastalığı saptanan gebeliklerin bazı demografik özellikleri

	Ortalama -(Range)
Anne yaşı	25,2 (16-38)
Tanı sırasında gebelik haftası	23,34 (14-39)
Multipar	n = 92 (%67,6)
Nullipar	n = 44 (%32,4)
Öykü*	n = 53 (%39,0)
Kuzen evliliği	n = 41 (%30,1)
Uzak derece akraba evliliği	n = 19 (%14,0)

*Önceki gebeliklerinde infaİL polikistik böbrek hastalığı, diğer fetal anomaliler veya nedeni bilinmeyen gebelik terminasyonu veya perinatal ölüm öyküsü

Tablo 2. İnfantil polikistik böbrek hastalığı ile birlikte tespit edilen anomaliler

Anomali	N
Ensefalosel	30 (%22,8)
Hidrops	17 (%12,5)
El polidaktili	13 (%9,6)
Hidrocefali	9 (%6,6)
Dandy-Walker	7 (%5,1)
Ayak polidaktili	6 (%4,4)
Vermis agenezisi	5 (%3,7)
Meckel- Gruber Sendromu	5 (%3,7)
Talipes	4 (%2,9)
Göğüs yapı ano.	4 (%2,9)
Mikrocefali	3 (%2,2)
Spina bifida	3 (%2,2)
Nukal ödem	3 (%2,2)
Kistik higroma	2 (%1,5)
Anensefali	2 (%1,5)
Mikrocefali	2 (%1,5)
Omfalosel	2 (%1,5)
Holoprosensefali	2 (%1,5)
Yarık dudak	2 (%1,5)
Yarık damak	1 (%0,7)
Hidrorel	1 (%0,7)
ASD	1 (%0,7)
Korpus kallosum agenezisi	1 (%0,7)
Hiperekojen intestin	1 (%0,7)
İntestinal dilatasyon	1 (%0,7)
Mikrognati	1 (%0,7)
Kifoskolyoz	1 (%0,7)
Meningosel	
Hidraensefali	1 (%0,7)
Sağ veya sol ekstremitede agenezi derecesinde hipoplazi	1 (%0,7)

(Tablo 2). Eşlik eden anomaliler nedeniyle karyotip analizi yapılan 19 olgunun hiç birinde kromozom anomalisi saptanmadı. Hastaların %70,6'sında oligo-anhidramnios tespit edildi. Gebeliğin 20. haftasının üzerinde olan 97 olgunun %76,3'ünde, 30. haftanın üzerinde olan 30 hastanın ise %83,3'ünde oligo-anhidramnios geliştiği görüldü. Gebeliklerinin sonlanma şekli incelendiğinde sonucuna ulaşılabilen 125 olgunun 88'inde gebeliğin sonlandırıldığı, 9'unda fetal ölüm, 25'inde perinatal ölüm geliştiği, 3 bebeğin ise halen yaşadığı öğrenildi. Yaşayan 3 çocuktan (%2,4) birinin dialize girmekte olduğu, diğer ikisinin ise sağlıklı olduğu öğrenildi (Tablo 3). Antenatal kontrollerinde oligo-anhidramnios tespit edilen 96 fetustan hiçbirinin yaşamadığı görülürken amniotik sıvı hacmi normal olan 40 hastanın 9'una 22. haftadan önce izole infantil polikistik böbrek nedeniyle, 17'sine Meckel Gruber sendromu, spina bifida,

holoprosensefali gibi ek anomaliler de tespit edilerek terminasyon uygulandığı belirlendi. Gebelik haftası 24'den büyük olan ve takibe alınan fetuslardan 8'inin neonatal eksitusla, 3'ünün in utero ölümle sonuçlandığı, 3 fetusun ise yaşadığı tespit edildi. Yaşayan bebeklerden birinin kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize girdiği saptandı. Diğer ikisinde böbreklerin iri ve hiperekojen görünümü nedeniyle ultrason raporlarının ORPBH şüphesi olarak kaydedildiği belirlendi. Otopsi sonucuna ulaşılan 15 fetusun 12'sinde (%80) ultrason ve otopsi bulgularının uyumlu olduğu, böbreklerde artmış ekojenite nedeniyle ORPBH şüphesi uyanan 3 olguda başka anomaliler bulunduğu, ancak patolojik incelemede böbreklerin normal olarak değerlendirildiği görüldü.

Tartışma

ORPBH'nin prognozu renal tutulumun şiddetiyle bağlantılı olarak kötüleşir. Gebeliğin sonlandırılmaması veya fetal ölüm meydana gelmemesi halinde, canlı doğan bebeklerde yenidoğan döneminde %40-65 mortalite sözkonusudur (2). Verani ve arkadaşları, infantil dönemde tespit edilen hastaların %11'inde 2 yaşına kadar, %36'sında 5 yaşına kadar şiddetli böbrek yetmezliğinin geliştiğini ve bu oranın 20 yaşa kadar %100'e ulaştığını bildirmişlerdir (9). Ancak, erişkin döneme kadar hafif böbrek yetmezliği ile veya hiçbir bulgu vermeden yaşayan hastalarla ilgili raporlar da bulunmaktadır, ancak bu olgularda da karaciğerle ilgili problemler ön plana çıkmaktadır (3,4). Bizim serimizdeki olguların %70,4'ünde gebelik sonlandırılmış, %7,2'sinde intrauterin, %20'sinin doğduktan kısa bir süre sonra ölüm meydana gelmiştir. Hayatta olan 3 çocuktan, yaşları 3 ile 6 olan 2 çocuğun prenatal ultrason incelemesi sırasında böbreklerde

Tablo 3. Prognozu tespit edilen 125 infantil polikistik böbrek hastalıklı fetusun sonuçları

Prognoz	n (%)
Terminasyon	88 (70,4)
İn utero ölüm	9 (7,2)
Neonatal ex.	25 (20,0)
Yaşayan	3 (2,4)

bilateral büyüme ve ekojenite artışı izlenmesi nedeniyle infantil polikistik böbrekten şüphelenildiği kaydedilmiştir. Bu olgularda amniyotik sıvı hacminin normal olması ve mesanenin normal görülmesi nedeniyle fetal böbreklerin fonksiyone olduğu düşünülmüş ve karyotip sonuçlarının da normal bulunması üzerine gebelikleri devam ettirilmiştir. Bu olguların halen renal fonksiyon bozukluğu olmaksızın yaşadığı ve ORPBH'nin geç bulgu veren tipleri açısından izlendiği belirlenmiştir. Gebeliğin 27. haftasında tanı konulan ve amniyotik sıvı miktarı normal olduğu için gebeliği izlenen olgunun ise halen 7 yaşında olduğu ve dialize girmekte olduğu saptanmıştır.

Böbrek parankiminin ekojenitesinde artma farklı sebeplere bağlı olarak görülebilir. Estroff ve ark. yaptıkları prospektif çalışmalarında böbreklerinde bilateral parankimal ekojenite artışı tespit ettikleri 14 fetusun incelenmesinde 4'ünde ORPBH, 3'ünde multikistik böbrek, 2'sinde hidronefroz, 1'inde böbrek displazisinin etyolojide yer aldığını, 4'ünde ise yanlış pozitif sonuç olduğunu bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da otopsi sonuçlarına ulaşılabilen 15 hastadan 12'sinde ultrason bulgusu ile otopsi bulgusu uyumlu iken, böbreklerde artmış ekojenite nedeniyle ORPBH şüphesi uyanan 3 olguda başka anomaliler bulunduğu ancak patolojik incelemede böbreklerin normal olarak değerlendirildiği görüldü. Bu gibi şüpheli durumlarda prognoz hakkında değerlendirme yapılırken gebelik haftası, amniyotik sıvı miktarı ve eşlik eden başka anomalilerin bulunup bulunmadığı dikkate alınmalıdır. ORPBH genetik geçişli bir hastalıktır, dolayısıyla yapısal veya sayısal kromozom anomalileriyle birlikte bulunması rastlantısal olacaktır. Ancak yine de gebeliği devam edecek olan olgularda fetal karyotip analizi unutulmamalıdır; kromozom hastalıklarında ekojenitesi artmış ve normalden daha iri böbrekler görülebilmektedir (1). Antenatal kontrollerinde izole bilateral hiperekjenik böbrek tespit edilen 45 hastanın izlendiği bir çalışmada da farklı etyolojik nedenler tespit edilmiş ve büyük böbrek ve şiddetli oligohidramnios durumunda prognozun kötü olduğu, amniyotik sıvı miktarı normal ve böbreklerin orta derecede büyüdüğü durumlarda ise yaşam

şansının olabileceği bildirilmiştir (11). Benzer şekilde biz de kendi olgularımızda oligo-anhidramnios tespit edilen fetusların hiçbirinin yaşamadığını, amniyotik sıvı miktarı normal olan ve takibe alınan 14 olgudan 11'inin inutero veya neonatal ölümle sonuçlandığını, 3'ünün ise halen yaşadığını belirledik.

Böbrek fonksiyon bozukluğunun yol açtığı oligohidramnios ve büyüyen böbreklerin akciğerlere basısı nedeniyle pulmoner hipoplazi gelişebilir (12). Bu da prognozun kötüleşmesine neden olur, ve neonatal ölümlerin %30'undan sorumludur (13). İncelediğimiz hastalar arasında ileri gebelik haftasında tanı konulanlarda oligo-anhidramnios oranlarının arttığı görüldü. Tüm hastalar arasında %70,6'sında oligo-anhidramnios tespit edilirken, 20. haftanın üzerinde olanlarda %76,3, 30. haftanın üzerindekielerde %83,3 oranında oligo-anhidramnios geliştiği görüldü.

ORPBH'nin sonraki gebeliklerde görülme riski otozomal resesif genlerin Mendel yasasına göre geçişinden dolayı %25'dir. Sorumlu genin lokalizasyonu 6p21-cen olarak bildirilmektedir (14). 67 eksonlu büyük bir gendir ve başta böbreklerde olmak üzere karaciğer ve pankreasta da eksprese olur. Bu gen fibrosistin proteininin yapımını sağlar. Fibrosistin, ureter tomurcuklarında ve toplayıcı safra kanallarında yer alır, yokluğunda kistik genişlemeler olur (15). 119 değişik mutasyonu tanımlanmıştır ve bunlar coğrafi dağılım gösterirler (13). ORPBH saptanan gebeliklerde akraba evliliği oranının artıp artmadığını incelediğimizde çiftlerin %44,1'inin akraba evliliği yaptığını ve bunların 2/3'ünün de kuzen evliliği olduğunu saptadık. Süpriz olmayan bu yüksek oran ülkemizde genel popülasyonda bildirilen akraba evliliği oranının (%20) iki katıdır (16).

İnfantil polikistik böbrek diğer anomalilerle de beraber bulunabilir. Ultrasonografide polikistik böbrek hastalığından şüphelenildiğinde birlikte görülebilecek böbrek dışı anomaliler açısından fetus dikkatle incelenmelidir. Bizim olgularımızın 66'sında (%48,5) infantil tip polikistik böbrekten başka diğer anomalilerin de bulunduğu tespit edildi. En sık izlenen ek anomaliler ensefalosel, hidrops fetalis, polidaktili ve hidrosefali idi. Bu

anomalilerden ensefalosel ve polidaktili, infantil polikistik böbreklerle birlikte Meckel Gruber sendromunda görülen diğer anomalilerdir; bu nedenle polikistik böbrekler saptanması halinde bu sendromun bir komponenti olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, böbreklerde bilateral genişleme ve ekojenite artışı ile karakterize infantil polikistik böbrek, prognozu kötü bir hastalıktır. Akraba evlilik oranı yüksek olan ülkemizde çiftlerin anamnezinde fetal veya neonatal ölüm öyküsü bulunduğunda fetal böbrekler dikkatli bir şekilde incelenmelidir. İri ve hiperekojen böbrek saptanan fetuslar infantil polikistik böbrek şüphesiyle değerlendirilmeli ve ek anomaliler olup olmadığı araştırılmalıdır. Amniyotik sıvıdaki azalma ve ek anomalilerin varlığı kötü prognoz göstergesidir. Amniyotik sıvı miktarı normal olan, başka anomali saptanmayan ve gebeliğin sonlandırılmadığı olgularda, aile geç bulgu veren polikistik böbrek hastalıkları hakkında bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Friedmann W, Vogel M, Dimer JS, Luttkus A, Buscher U, Dudenhausen JW. Perinatal differential diagnosis of cystic kidney disease and urinary tract obstruction: anatomic pathologic, ultrasonographic and genetic findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 89:127-33.
- Watkins SL, and Avner ED. Renal dysplasia and cystic disease. In: *Pediatric Nephrology*, edited by M. A. Holliday, T. M. Barratt, and E. D. Avner. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994, vol. 3, p. 467-490.
- Kaplan BS, Kaplan P, de Chadarevian JP, Jequier S, O'Regan 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.
- Roy HS, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:302-6.
- Blyth H, Ockenden BG. Polycystic disease of the kidneys and liver presenting in childhood. *J Med Gen* 1971; 8:257-84.
- Lieberman E, Salinas-Madrigal L, Gwinn JL, Brennan L, Fine RN, Landing BH. Infantile polycystic disease of the kidney and liver: clinical, pathological, and radiological correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis. *Medicine* 1971; 50:277-318.
- Desmet V. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992; 16:1069-83
- Desmet VJ. What is congenital hepatic fibrosis? *Histopathology* 1992; 20: 465-77.
- Verani R, Walker P, Silva FG. Renal cystic disease of infancy: results of histochemical studies—a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:37-42
- Estroff JA, Mandell J and Benacerraf BR. Increased renal parenchymal echogenicity in the fetus: importance and clinical outcome. *Radiology* 1991; 181: 135–9
- Tsatsaris V, Gagnadoux MF, Aubry MC, Gubler MC, Dumez Y and Dommergues M. Prenatal diagnosis of bilateral isolated fetal hyperechogenic kidneys. Is it possible to predict long term outcome? *BJOG* 2002; 109:1388-93
- Kaariainen H, Koskimies O, Norio R. Dominant and recessive polycystic kidney disease in children: evaluation of clinical features and laboratory data. *Pediatr Nephrol* 1988; 2:296-302.
- Harris PC and Rossetti S. Molecular genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Mol Genet Metab* 2004; 81:75-85.
- Zerres K, Mucher G, Bachner L, Deschenes G, Eggermann T, Kaariainen H, Knapp M, Lennert T, Misselwitz J, von Muhlendahl KE, Neumann HPH, Pirson Y, Rudnik-Schoneborn S, Steinbicker V, Wirth B, and Scharer K. Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat. Genet.* 1994; 7: 429-432.
- Masyuk TV, Huang BQ, Ward CJ, Masyuk AI, Yuan D, Splinter PL, et al. Defects in cholangiocyte fibrocystin expression and ciliary structure in the PCK rat. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1303-10.
- Basaran N, Hassa H, Basaran A, Artan S, Stevenson JD, Sayli BS. The effect of consanguinity on the reproductive wastage in the Turkish population. *Clin Genet* 1989; 36: 168-73.

Geliş Tarihi: 15.03.2004

Yazışma Adresi: Dr.Recep HAS

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
34750 Çapa, İSTANBUL
recephas@superonline.com