

OTOZOMAL RESESİF POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR TARAMASI

AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Gülden DİNİZ¹Ragıp ORTAÇ¹Safiye AKTAŞ¹Gürcan ERBAY²Tülay TOS³¹İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Uzmanı²İzmir Dr. E.Hayri ÜSTÜNDAĞ Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi³Dr.Hayri ÜSTÜNDAĞ Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi

Anahtar Sözcükler : Kalıtsal böbrek hastalıkları, çocukluk çağı, polikistik böbrek, konjenital hepatik fibrozis.

Key Words : Inherited kidney disease, childhood, polycystic kidney, congenital hepatic fibrosis.

ÖZET

Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH)), böbrek toplayıcı duktuslarında fuziform genişlemeler ve konjenital hepatik fibrozis ile karakterli, ağır seyirli, kalıtsal çocukluk çağı nefropatilerindedir. İnsidansı 1/7000-20000 arasındadır. Olguların yaklaşık % 30'u yeni doğan döneminde kaybedilir. Genellikle yaşamın ilk 15 yılında son dönem böbrek hastalığı gelişir. Az sayıda olgu, renal fonksiyonları bozulmaksızın erişkin yaşa ulaşır. Bunlarda karaciğer hastalığı bulguları ön plandadır. Hastalık farklı tablolarla ortaya çıkmakla birlikte; genetik çalışmalar sorumlu genin 6p21 kromozomunda lokalize polikistik böbrek ve hepatik hastalık 1 (PKHD 1) olduğunu işaret etmektedir.

Burada akraba evliliği olmayan sağlıklı ana babadan olma 22 haftalık dişi fetus sunulmuştur. Ultrason takibinde çok büyük bilateral polikistik böbrek saptanması üzerine gebelik sonlandırılmıştır. Sunulan olgu eşliğinde kalıtsal polikistik böbrek hastalığının etyo- patogenezi ve genetik çalışmalara ilişkin son literatür bulguları irdelenmiştir.

SUMMARY

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a severe form of inherited childhood nephropathy characterized by fusiform dilatation of collecting duct and congenital hepatic fibrosis. It has an incidence of 1: 7000-20000. Up to 30% of cases die as neonates and progression to end stage renal disease occurs within 15 years in others. Only a few cases maintain renal function into adulthood where complications of liver disease predominate. The disease presentation is highly variable, but genetic linkage studies indicate the polycystic kidney and hepatic disease 1 (PKHD1) gene localized to chromosome 6p21.

We herein present a stillborn female at 22 weeks of gestation to non-consanguineous parents. The presence of bilateral huge polycystic kidneys diagnosed with ultrasound examination and termination of pregnancy for this lethal condition was performed. In this case report, etiopathogenesis and recent genetic investigation findings of ARPKD were discussed.

Yazışma adresi: Gülden DİNİZ, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi
İZMİR

Makalenin geliş tarihi : 07.04.2006 ; kabul tarihi : 14.11.2006

GİRİŞ

Rastlantısal olarak saptanan ufak patolojilerden böbrek agenezisine kadar tüm spektrum göz önüne alındığında; böbrek malformasyonları % 10 görülme oranıyla toplumda en sık görülen doğumsal anomalidir. Yaşamın ilk yılında renal malformasyonlu bebek otopsislerinde kalıtsal polikistik böbrek hastalığı % 7'lik görülme oranıyla renal displazi, agenezis ve füzyondan sonra 4. sıklıkla görülen renal malformasyondur. Renal displazi gibi diğer bir çok durumda böbrekte kistler görülse de; genel eğilim polikistik böbrek hastalığı (PBH) adının sadece otozomal resesif ve dominant geçişli olmak üzere 2 formu olan kalıtsal hastalık için kullanılmasıdır. Dominant formu daha hafif seyrederek ve genellikle ileri yaşta bulgu verir. Bu nedenle adult tipte PBH olarak da bilinir ve çoğu kez yenidoğan otopsislerinde karşılaşılan multipl böbrek kistleri ayırıcı tanısına girmez (1-3).

Bu çalışmada otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı (ORPBH) olan bir olgu sunulmuş ve yeni doğan dönemde fatal seyriyle bilinen ORPBH'nın tanı kriterleri, genetik temeli ve multipl böbrek kistleriyle seyreden diğer antitelere ayırıcı tanısı irdelenmiştir (1-5).

OLGU

22 haftalık gebelik ultrasonografik izlemde oligohidramniyoz ve polikistik böbrek hastalığı saptanması üzerine sonlandırıldı. Akriba olmayan sağlıklı 23 ve 25 yaşlarındaki ana-babanın ilk çocuklarıydı ve daha önce gebelik öyküsü yoktu.

Otopside fetus gebelik haftasına göre olağan gelişimdedeydi (Resim 1).



Resim 1. Otopside tüm batın boşluğunu doldurmuş örnekte böbrekler (beyaz ok).

Vücut ağırlığı 450 gr, boy 27 cm, tepe-makat 19 cm, baş çevresi 19 cm ölçüldü. Batın şişkin görünümde olup karın çevresi 22 cm idi. Yüz formasyonu normaldi. Mikrocefali saptanmadı ve kafa boşluğu açıldığında intrakranial yapılar ayına göre normal gelişim göstermekteydi. Anüs açıktı. Toraks açıldığında akciğerlerde hipoplazi dışında patoloji saptanmadı. Kalp diseksiyonunda anomali saptanmadı.



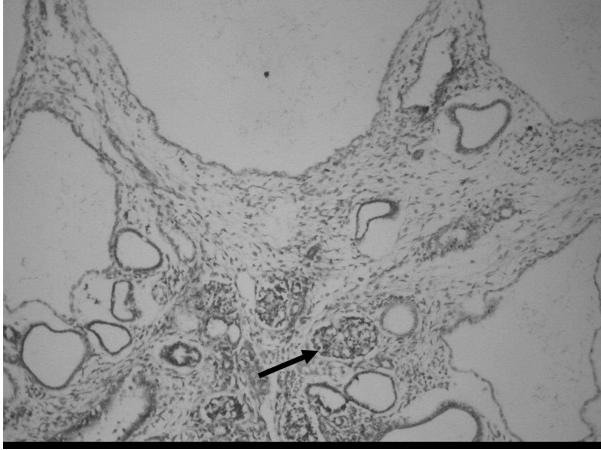
Resim 2. Blok halinde organ rezeksiyonunda bilateral polikistik böbrekler (beyaz ok).

Karın boşluğu açıldığında iki böbreğin hemen tüm batın boşluğunu kapladığı ve diğer organları ittiği görüldü (Resim 2). İki böbrek toplam 70 gr ağırlığında (N: 4.7 ± 1.5 gr) ve $8 \times 5 \times 3,5$ cm boyutlarındaydı (Resim 3).

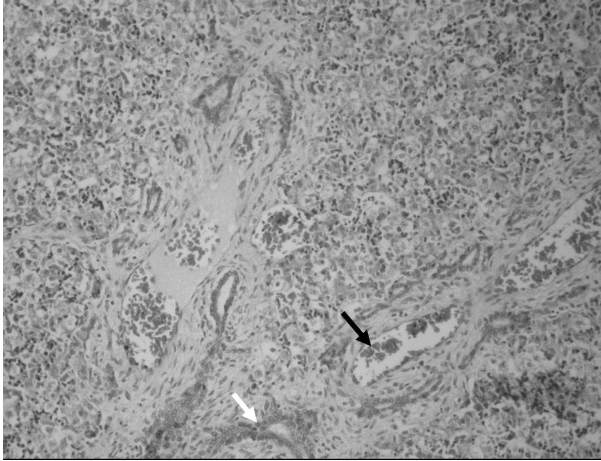


Resim 3. $8 \times 5 \times 3,5$ cm boyutlarında, kesit yüzü solid, parlak, süngerimsi görünümde sol böbrek.

Kesitlerinde korteksde radial dizilim gösteren, medullada daha dilate görünümde çok sayıda kist varlığı nedeniyle böbreklerin süngerimsi görünümde oldukları izlendi (Resim 4)



Resim 4. Sol böbreğin mikroskopik görünümü: Çok sayıda tek katlı kübik epitelle örtülü kistik oluşum ve arada olağan görünümde glomerüller (siyah ok) (Hematoksilen eosin X 100).



Resim 5. Karaciğerde duktal plate malformasyonu: Genişlemiş görünümde portal alanlar içerisinde kıvrımlı dilate safra duktusları (beyaz ok) ve konjesyone iri vasküler yapılar (siyah ok) (HEX 100).

Histopatolojik olarak her iki böbrekte çok sayıda tek katlı kübik epitelle örtülü kistik oluşum ve arada olağan görünümde glomerüller ile tubuluslar izleniyordu (Resim 5). Karaciğerin histopatolojik incelemesinde ise duktal plate malformasyonu olarak tanımlanabilecek değişiklikler vardı (Resim 6). Portal alanlar genişlemiş olup kıvrımlı, dilate safra duktusları ve konjesyone damarlar seçiliyordu.

TARTIŞMA

Genetik çalışmalar ORPBH ile ilişkili genetik defektin 6p21 kromozomunda lokalize; polikistik böbrek ve hepatik hastalık 1 geninde (PKHD1) olduğunu göstermektedir. Bu gen poliduktin/ fibrokistin proteinini kodlar. Aynı ailede bu bir tek genin defektiyle ortaya çıkan, çok

farklı şiddette böbrek ve karaciğer tutulumuyla seyreden olgular gözlenmiştir. Klinik olarak perinatal, neonatal, infantil, ve juvenil olmak üzere 4 formu vardır. 7000-20000 doğumda bir görüldüğü bildirilmektedir. Hastalığın otozomal dominant geçişli olan şeklinde günümüze dek 2 farklı gen defekti saptanmıştır. Bunlardan biri Polikistik böbrek hastalığı 1 (PKD1) genidir ve kromozom 16p13.3'da lokalizedir. Diğeri ise kromozom 4q21-23'de lokalize olan PKD2 genidir. Her iki gen de polikistin proteinini kodlar. Bu formu daha hafif seyirlidir, daha ileri yaşta ortaya çıkar ve resesif geçişli olanına göre çok daha sık görülür. Hastalığın her iki formunda da saptanan genlerin kodladığı proteinlerin renal embriyogenezde çok önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (3,6-11)

Bir yaş altı renal malformasyonlu bebek otopsilerini kapsayan toplam 242 olguluk 2 seride (1) multipl böbrek kistleriyle seyreden ve en sık görülen 2 hastalığın oranı % 46,1 olarak bulunmuştur. Bunlar displastik böbrek ve kalıtsal PBH'larıdır. Etyopatogeneze ilişkin çalışmalar kistik böbrek hastalıklarının renal epitel hücrelerinin matürasyonundaki defektler sonucu geliştiğini ortaya koymuştur. Bu defektlerin bazılarının neoplazm gelişimiyle ilişkileri yoktur. Oysa tuberoz skleroz ve Von Hippel Lindau hastalığı sıklıkla böbrek neoplazmlarına yol açmalarıyla tanınırlar (4). Multikistik renal displazi ve kalıtsal PBH gri zonu yapan ve nadiren renal neoplazmlara eşlik eden hastalıklardır. Kalıtsal geçiş, klinik seyir ve neoplastik gelişim eğiliminin belirlenmesi yanı sıra aileye bundan sonraki gebelikte yol gösterebilmek için böbrekte multipl kistlerle seyreden hastalıkların ayırt edilmesi şarttır.

Multikistik displastik böbrek pediatrik otopsilerde en sık karşılaşılan böbrek malformasyonu olarak ORPBH ayırıcı tanısında ilk akla gelecek antitedir. Sıklıkla bilateral oluşu ve her iki böbreği büyük boyutlara ulaştıracak çok sayıda kist varlığı ayırıcı tanıyı güçleştirse de; korteks- medulla ayırımı yapmaksızın kistlerin düzensiz boyut ve dağılımı tanısız ipucudur. Ayrıca displastik böbreğin tipik mikroskopik bulgusu sellüler mezenşimal doku ile çevrelenmiş immatür ve displastik görümlü böbrek tubuluslarının varlığıdır. Çoğu kez immatür kartilaj adalarının varlığı da başka bir ipucudur. Oysa PBH'nın her iki tipinde de kistlerin arasında normal yada basıya uğramış renal tubulus ve glomerüller izlenir (1-3).

Renal displazi dışında infantil dönemde karşılaşılabilecek ORPBH ile ayırıcı tanı güçlüğü yaratabilecek diğer antiteler ise genellikle herediter sendromlara eşlik ederler. Ehlers Danlos, Lissensefali, Meckel sendromu gibi bazılarında displastik polikistik böbrek varlığı hastalığın

bir komponentidir. Tüberöz Skleroz ve Von Hippel Lindau sendromunda ise histopatolojik görünüm farkları bulunmaktadır. Deri, beyin, böbrek, göz benzeri bir çok organda hamartomatöz malformasyonlarla karakterize Tüberöz skleroz'da, böbrek kistleri erkenden saptanıp PBH düşünülebilir. Ancak biyopsi yapılabilirse çok katlı, papiller uzantılar yapmış, bol eosinofilik sitoplazmalı hiperplastik kist epitelinin varlığı ile ayırt edilir. Bu hücrelerde mitotik aktivite de gözlenir ve artmış neoplastik gelişim riskiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Retinal hemanjiom, serebellar hemanjioblastom, pankreas, böbrek ve diğer abdominal organ kistleriyle ortaya çıkan otozomal dominant Von Hippel Lindau hastalığında da, kistleri döşeyen şeffaf sitoplazmalı kabara çivisi şeklinde lümene çıkıntı yapmış hiperplastik epitel hücreleri tanı koydurucudur. Meckel sendromu böbrek lezyonlarıyla displastik böbreği çağırırsa da; duktal plate malformasyonu varlığıyla PBH'na benzer (1- 5). Ayırıcı tanıda dikkatle üzerinde durulması gereken tüm bu has-

talıklar özellikle canlı doğup erken çocukluk döneminde böbrek bulgularıyla karşımıza gelen olgularda önemlidir. Olgumuzda intrauterin yaşama bağdaşmayacak boyutta bilateral polikistik böbrek saptanması üzerine gebelik sonlandırılmış ve otopside çok sayıda örneklemesonda tipik makroskopik ve mikroskopik özellikleriyle kalıtsal PBH bulguları izlenmiştir. Ağır seyirli olması, erken bulgu vermesi ve aile öyküsünün bulunmaması sonucunda her iki ebeveynin genetik kusurun gizli taşıyıcısı olduğu ve hastalığın resesif geçişli olduğu düşünülmüştür. Ancak özellikle dominant geçişli formuyla gen mutasyonunu belirlemeden ayırt etmenin olanaksız olduğu durumların bildirilmiş olduğu unutulmamalıdır. Genetik incelemenin yapılamadığı durumlarda, ebeveynlerden birinde sessiz de olsa hastalığın bulunmaması ve ultrason bulgusunun olmaması; spontan mutasyonların çok nadir olması nedeniyle ODPBH tanısından uzaklaştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Husain AN, Pysher TJ, Dehner LP. The kidney and lower urinary tract. In: Stocker JT, Dehner LP (Eds). Pediatric Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publications; 2001: 834- 903.
2. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, et al. Renal cystic diseases: a review. Adv Anat Pathol. 2006; 13(1): 26-56.
3. Sessa A, Righetti M, Battini G. Autosomal recessive and dominant polycystic kidney diseases. Minerva Urol Nefrol. 2004; 56(4): 329-38.
4. Truong LD, Choi YJ, Shen SS, et al. Renal cystic neoplasms and renal neoplasms associated with cystic renal diseases: pathogenetic and molecular links. Adv Anat Pathol. 2003;10(3):135- 159.
5. Henske EP. Tuberous sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. Pediatr Nephrol. 2005; 20(7):854- 857.
6. Gürsoy M, Akman B, Ağıldere M, et al. Biliary tract abnormalities in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: Incidence and magnetic resonance cholangiopancreatography findings Turk J Gastroenterol 2001; 12 (2): 104-109.
7. Kim JT, Hur YJ, Park JM, et al. Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease in a 2 month old infant. Yonsei med j 2006; 47(1): 131- 134.
8. Zerres K, Schoeneborn SR, Senderek J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). J nephrol 2003; 16: 453- 458.
9. Harris PC, Rossetti S. Molecular genetics of autosomal recessive polycystic kidney disease. Mol Genet met 2004; 81: 75- 85.
10. Ward JC, Yuan D, Masyuk TV, et al. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. Hum mol genet 2003; 12(20): 2703- 2710.
11. Biliary dysgenesis in the PCK rat, an orthologous model of autosomal recessive polycystic kidney disease. Am J Pathol 2004; 165: 1719- 1730.